Особенности диагностики метастазов в легкие дифференцированного рака щитовидной железы

Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Тамара Мамуковна Гелиашвили geliashvili_tata@mail.ru

Введение. Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) увеличивается во всем мире в основном за счет роста основной формы дифференцированного РЩЖ (ДРЩЖ) — папиллярной. Большинство больных ДРЩЖ имеют хороший прогноз, общая 10-летняя выживаемость достигает 85 %, но в группе пациентов с отдаленными метастазами этот показатель не превышает 40 %. При этом легкие являются самой частой мишенью отдаленного метастазирования, составляя 70 % от всех очагов.

Целью нашего исследования явилась оценка и сравнение возможностей различных методов диагностики в выявлении метастазов в легкие ДРЩЖ.

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ результатов диагностики метастазов в легкие у 36 больных (33 женщины и 3 мужчин, средний возраст — 53 года) ДРЩЖ (29 — с папиллярным РЩЖ и 7 — с фолликулярным), находившихся на лечении в радиотерапевтическом отделении системной терапии ГБУЗ ЧОКОД с 2011 по 2014 г.

Результаты. Рентгенография органов грудной клетки выявила метастазы в легкие у 13 (36 %) пациентов; у 23 (64 %) больных патологические очаги в легких отсутствовали. Сцинтиграфия всего тела (СВТ) с I^{131} оказалась информативной у 24 (66,7 %) пациентов, не выявила повышенного накопления радиофармпрепарата в легких у 12 (33,3 %). Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки проведена у 22 (61 %) больных, из них у 21 (95,5 %) выявлены очаги в легких от 1,4 до 20 мм. Позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (^{18}F ДГ) была проведена 18 (50 %) пациентам и у всех показала патологические очаги в легких (3–26 мм), из них у 16 (88,9 %) метастазы выявлены исключительно благодаря КТ-компоненту данного метода. Таким образом, наибольшей чувствительностью обладают МСКТ (95,5 %), ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ (100 % за счет наличия режима КТ) и СВТ с I^{131} (66,7 %).

Заключение. При подозрении на метастазы в легкие ДРЩЖ: 1) рентгенография органов грудной клетки должна применяться как скрининговый метод обследования; 2) СВТ с I^{131} должна проводиться всем больным; 3) МСКТ органов грудной клетки является «золотым стандартом» диагностики; 4) ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ не должна применяться в рутинной практике.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, метастазы в легкие, рентгенография органов грудной клетки, позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкозой, мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки, сцинтиграфия всего тела с I^{131}

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-4-11-15

Diagnostic features of lung metastases differentiated thyroid cancer

T.M. Geliashvili, A.V. Vazhenin, E.B. Vasil'eva, N.G. Afanas'eva

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia

Background. The worldwide increasing incidence of thyroid cancer (TC) is mainly due to a rise in its major form of differentiated TC (DTC): papillary. Most patients with DTC have a good prognosis; 10-year survival overall rates are as high as 85 %, but not greater than 40 % in a group of patients with distant metastases. At the same time, the lung is the most frequent target for distant metastases, accounting for 70 % of all sites.

Objective: to estimate and compare the capabilities of different diagnostic techniques to detect lung metastases of DTC.

Materials and methods. The results of diagnosing lung metastases were retrospectively analyzed in 36 patients (33 women and 3 men; mean age 53 years) with DTC (29 patients with papillary TC and 7 with follicular TC) treated at the department of radiotherapy with systemic therapy, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center from 2011 to 2014.

Results. Chest X-ray could reveal pulmonary metastases in 13 (36 %) patients; lung pathology foci were absent in 23 (64 %) patients. ^{131}I whole-body scintigraphy (WBS) proved to be of informative value in 24 (66.7 %) patients, it displayed no increased accumulation of the radiopharmaceutical in the lung of 12 (33.3 %) cases. Multislice spiral computed tomography (MSCT) of the chest was carried out in 22 (61 %) patients; out of them 21 (95.5 %) were found to have 1.4-to-20-mm lung cancer foci. 18Fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) was performed in 18 (50 %) patients, which showed 3–26-mm lung pathology foci in all the patents; out of them 16 (88.9 %) were detected to have metastases owing to the CT component of this method. Thus, the highest sensitivity was exhibited by MSCT (95.5 %), ^{18}F FDG PET/CT (100 % due to its CT component), and ^{131}I WBS (66.7 %).

Conclusion. When lung metastases of DTC are suspected, 1) chest X-ray should be used as a screening test; 2) ^{131}I WBS should be performed in all patients; 3) MSCT of the chest is the gold standard for diagnosis; 4) ^{18}F FDG PET/CT should not be employed in routine practice.

Key words: differentiated thyroid cancer, lung metastases, chest X-ray, ^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multislice spiral computed tomography of the chest, ^{131}I whole-body scintigraphy

Введение

В России, по данным медицинской статистики за 2012 г., доля рака щитовидной железы (РЩЖ) в структуре всех злокачественных новообразований составила 1,87 % (в 2002 г. — 1,82 %) [1]. Дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ), включающий папиллярный, фолликулярный и гюртлеклеточный подтипы, составляет более 90 % от всех случаев РЩЖ [2]. Заболеваемость РЩЖ увеличивается во всем мире в основном за счет роста основной формы ДРЩЖ — папиллярной [3]. При этом общая смертность от данной нозологии остается стабильной на протяжении многих лет [4].

Большинство больных ДРЩЖ имеют хороший прогноз, общая 10-летняя выживаемость достигает 85 % [5]. У 10–15 % пациентов с ДРЩЖ встречаются отдаленные метастазы, снижая общую 10-летнюю выживаемость в этой группе до 40 % [6]. При этом легкие являются самой частой мишенью отдаленного метастазирования, составляя 70 % от всех очагов [7].

В современной клинической практике применяются несколько методов диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ: рентгенография органов грудной клетки, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, скintiграфия всего тела (СВТ) с I^{131} , позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (^{18}F ФДГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография/КТ. Но, несмотря на такой большой арсенал методов обследования, диагностика метастазов в легкие сложна и часто требует мультидисциплинарного подхода. В связи с этим важно знать место и возможности каждого отдельного метода.

Материалы и методы

В исследование были включены 36 больных с метастазами в легкие ДРЩЖ, находившихся на лечении в радиотерапевтическом отделении системной терапии ГБУЗ ЧОКОД с 2011 по 2014 г. Среди пациентов преобладали женщины — 33 (92 %), мужчин было 3 (8 %). Группу больных 45 лет и старше составили 25 (69 %), моложе 45 лет — 11 (31 %) пациентов. Возраст варьировал от 23 до 80 лет (средний — 53 года). Наиболее часто диагностировался папиллярный рак — у 29 (81 %) больных, у 7 (19 %) — фолликулярная карцинома.

С уже диагностированными метастазами в легкие в отделение поступили 17 (47,2 %) пациентов, у остальных 19 (52,8 %) они были выявлены во время курсов радиойодтерапии по следующим показаниям: у 14 (38,9 %) — при проведении послеоперационной радио-

йодабляции, у 2 (5,6 %) — вместе с метастазами в кости и мягкие ткани, у 3 (8,3 %) — с подозрением на loco-регионарный рецидив заболевания.

Подготовка к проведению и сама процедура радиойодтерапии выполнялись по стандартной методике: отмена L-тироксина осуществлялась за 30 дней до госпитализации; безйодовая диета соблюдалась в течение 2 нед; необходимая активность I^{131} пациентам вводилась в виде раствора перорально; после введения препарата больные находились в «закрытом» режиме в палатах, оборудованных автономной вентиляцией и канализацией; супрессивную гормонотерапию возобновляли через 72 ч; при снижении мощности дозы излучения до 20 мкЗв/ч на расстоянии 1 м от пациента проводили СВТ в целях выявления патологических очагов накопления радиофармпрепарата (РФП).

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) перед лечением у всех исследуемых превышал 30 мкМЕ/мл. На догоспитальном этапе больным проводилась рентгенография органов грудной клетки. Также непосредственно перед госпитализацией исследовался уровень тиреоглобулина в крови и антител к тиреоглобулину.

Результаты

Рентгенография органов грудной клетки определила метастазы в легкие у 13 (36 %) пациентов; у 23 (64 %) больных патологические очаги в легких отсутствовали. Проанализировав размеры выявляемых очагов, мы обнаружили метастазы в легкие > 1 см по данным рентгенографии грудной клетки во всех 100 % случаев, очаги же < 1 см — всего лишь у 11,5 % больных (из них очаги < 5 мм — ни у одного). В табл. 1 представлены данные, показывающие зависимость чувствительности метода рентгенографии грудной клетки от размера метастатических очагов в легких.

СВТ с I^{131} в отношении выявления метастазов в легкие оказалась информативной у 24 (66,7 %) пациентов, не выявила повышенного накопления РФП в легких у 12 (33,3 %), из них у 4 при последующих курсах радиойодтерапии после полного устранения остаточной ткани щитовидной железы СВТ все-таки обнаружила очаги в легких. Из 24 больных, у которых изначально по данным СВТ с I^{131} выявлялись метастазы в легкие, у 14 (58,3 %) очаги оказались рентген-негативными.

ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ выполнена 18 (50 %) из 36 больных и была информативна во всех 100 % случаев (очаги в легких размером 3–26 мм). При сопоставлении роли режимов ПЭТ и КТ выявлено, что в режиме моноПЭТ визуализировались патологические очаги в лег-

Таблица 1. Чувствительность рентгенографии грудной клетки в зависимости от размеров метастатических очагов в легких

Чувствительность очагов	Размер метастатических очагов						Всего	
	> 1 см		0,5–1 см		< 0,5 см			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рентгенпозитивные	10	100	3	20	0	0	13	36
Рентгеннегативные	0	0	12	80	11	100	23	64

Таблица 2. Роль ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ в диагностике метастазов в легкие ДРЩЖ

Чувствительность очагов	КТ-компонент		СВТ-позитивные		СВТ-негативные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЭТ-позитивные	2	11,1	2	20,0	0	0
ПЭТ-негативные	16	88,9	8	80,0	8	100

Таблица 3. Чувствительность различных методов диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ

Чувствительность	Рентгенография грудной клетки (n = 36)	СВТ с I^{131} (n = 36)	ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ (n = 18)	МСКТ грудной клетки (n = 22)
Абсолютное число	13	24	18	21
%	36,1	66,7	100	95,5

ких размером > 1 см у 2 (11,1 %) пациентов, тогда как у остальных 16 (88,9 %) больных метастатические очаги в легких выявлены исключительно в режиме КТ. При анализе роли моноПЭТ в группе больных с СВТ-позитивным сканированием доказано, что чувствительность данного метода составила 20 %, тогда как в группе больных с СВТ-негативным ответом ни у одного пациента ПЭТ-позитивных очагов в легких выявлено не было (чувствительность метода 0 %) (табл. 2).

МСКТ грудной клетки проведена 22 (61 %) больным, из них у 21 (95,5 %) обнаружены очаги в легких размером от 1,4 до 20 мм.

Таким образом, при сопоставлении чувствительности различных методов диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ в нашем клиническом исследовании выявлено, что наибольшей чувствительностью обладают МСКТ (95,5 %), ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ (100 % за счет наличия режима КТ) и СВТ с I^{131} (66,7 %) (табл. 3).

Обсуждение

Хотя ДРЩЖ и обладает благоприятным прогнозом, но отдаленные метастазы остаются основной причиной смерти в группе больных с генерализованной формой заболевания [8]. Метастазирование в легкие РЩЖ имеет свои особенности, которые зачастую затрудняют диагностику. Чаще всего это

множественные очаги средних и малых размеров, которые рентгенологически напоминают картину милиарного диссеминированного туберкулеза. Другой характерной особенностью легочных метастазов ДРЩЖ является то, что они растут медленно, длительное время не сопровождаются дыхательными расстройствами, кровохарканьем, редко сопровождаются выпотом в плевральную полость и, как правило, являются рентгенологической «находкой» [9].

В настоящее время хорошо изучены факторы, влияющие на прогноз при метастазах в легкие ДРЩЖ. Из них можно выделить 3 наиболее значимые прогностически: возраст, гистологический тип и способность к накоплению метастазами I^{131} [10, 11]. Проанализировав данные исследований, в которых изучались и остальные факторы прогноза, можно коротко заключить, что благоприятным прогнозом обладают метастазы в легкие, накапливающие I^{131} , рентгеннегативные и мелкоочаговые метастазы, а также очаги с низким уровнем SUV (standardized uptake value) или отсутствием накопления РФП при ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ [12–14]. Как видно, методы диагностики метастазов в легкие помогают не только в стадировании процесса. Также по их результатам можно определить прогноз заболевания, наметить план наиболее эффективного лечения, а по мере изменения ответа на диагностику (утрата чувствительности метастазов к I^{131} , повышение уровня

SUV при ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ) вовремя скорректировать лечение (системная химиотерапия, таргетная терапия).

Несмотря на то, что рентгенография органов грудной клетки является доступным и простым методом обследования легких, данный метод обладает существенным недостатком, играющим важную роль в выявлении легочных метастазов ДРЩЖ, — крайне редко обнаруживаются метастазы в легкие < 1 см в диаметре. В нашем исследовании такие очаги посредством рентгенографии грудной клетки выявлены у 11,5 % больных.

У большинства пациентов метастазы в легкие ДРЩЖ выявляются одновременно и рентгенографией органов грудной клетки, и СВТ с I^{131} [12, 13]. Однако, по данным литературы, примерно в 30–50 % случаев такие метастазы являются рентгеннегативными [14]. По нашим результатам, доля СВТ- и рентгенпозитивных метастазов составила 58 %.

Роль ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ у больных ДРЩЖ все чаще обсуждается в литературе. По результатам многочисленных исследований, можно утверждать, что высокий уровень накопления ^{18}F ФДГ (в частности, $\text{SUV} > 10$) является неблагоприятным фактором прогноза [15–18], и этот факт можно использовать при планировании тактики лечения (агрессивная хирургическая тактика, таргетная терапия). Но, учитывая ограниченную доступность метода, дороговизну исследования и особенности метаболизма ^{18}F ФДГ при ДРЩЖ, необходимо принимать во внимание достоинства и недостатки данного метода, чтобы правильно выставлять показания для проведения именно тем пациентам, которые получают наибольшую пользу от этого исследования. Так, важно знать, что чувствительность режима моноПЭТ с ^{18}F ФДГ у пациентов с СВТ-позитивным сканированием, по данным литературы, не превышает 19 % [15]. Поэтому назначение ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ больным, накапливающим йод, является зачастую необоснованным и ведет к лишним затратам. Однако по мере утраты способности опухоли накапливать радиоактивный йод чувствительность режима моноПЭТ с ^{18}F ФДГ повышается и у пациентов с СВТ-негативным сканированием достигает уже 80 % [15]. Именно поэтому до сих пор единственным неоспоримым показанием к назначению ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ является подозрение на рецидив заболевания при СВТ-негативном сканировании

и высоком уровне ТТГ. И даже в этом случае в противовес всем оптимистическим литературным данным очевидно, что четверть всех СВТ-негативных и ТТГ-позитивных пациентов также являются и ПЭТ-негативными [16–18].

В нашем исследовании чувствительность моноПЭТ у СВТ-позитивных больных составила 20 %, что соответствует данным литературы [15]. А вот низкую чувствительность моноПЭТ у наших СВТ-негативных больных, мы считаем, можно объяснить малым количеством таких пациентов ($n = 8$), а также ограниченной разрешающей способностью режима моноПЭТ, который является неадекватным методом оценки метастазов в легкие размером < 6 мм. Мы предполагаем, что при прогрессировании заболевания и при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ в динамике данные очаги могут быть визуализированы в режиме моноПЭТ.

Однако сейчас практически во всем мире применяется гибридный метод ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ, который позволяет выявить в режиме КТ мелкие очаги, негативные в режиме моноПЭТ. В нашем исследовании у 16 больных мелкие метастазы в легкие диагностированы только благодаря такому совмещению двух методов диагностики, а именно — за счет наличия КТ-компонента.

Выводы

Таким образом, опираясь на данные литературы и результаты нашего исследования, мы пришли к выводу, что при подозрении на метастазы в легкие ДРЩЖ рекомендуется соблюдать следующие принципы диагностики: 1) рентгенография органов грудной клетки должна применяться как скрининговый метод обследования; 2) СВТ с I^{131} , являясь высокоспецифичным, но умеренно чувствительным методом, должна проводиться всем больным ДРЩЖ с подозрением на метастазы в легкие; 3) МСКТ органов грудной клетки в настоящее время является «золотым стандартом» диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ; 4) ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ не должна применяться в рутинной практике для выявления метастазов в легкие ДРЩЖ, показания к назначению данного вида обследования должны выставляться на основе анализа результатов всех вышеперечисленных методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. [Kaprin A.D., Starinsky V.V.,

Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidity and fatality). Moscow, 2014. (In Russ.)].
2. Sherman S.I. Thyroid carcinoma. Lancet 2003;361(9356):501–11.

3. Sipos J.A., Mazzaferri E.L. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;22(6):395–404.
4. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002.

- JAMA 2006;295(10):2164–7.
5. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–9.
6. O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *Oncologist* 2010;15(2):146–56.
7. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9.
8. Dinneen S.F., Valimaki M.J., Bergstrahl E.J. et al. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(7):2041–5.
9. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2006. [Valdina E.A. Thyroid gland diseases. Saint-Petersburg: Piter, 2006. (In Russ.)].
10. Showalter T.N., Siegel B.A., Moley J.F. et al. Prognostic factors in patients with well-differentiated thyroid cancer presenting with pulmonary metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 2008;23(5):655–9.
11. Sampson E., Brierley J.D., Le L.W. et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007;110(7):1451–6.
12. Schlumberger M.J. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: Historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* 1999;22(11 Suppl):3–7.
13. Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34(10):1626–31.
14. Schlumberger M.J., Arcangeli O., Piekarski J.D. et al. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29(11):1790–4.
15. Wang H., Fu H.L., Li J.N. et al. Comparison of whole-body ^{18}F -FDG SPECT and posttherapeutic ^{131}I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Clin Imaging* 2008;32(1):32–7.
16. Hooft L., Hoekstra O.S., Devillé W. et al. Diagnostic accuracy of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3779–86.
17. Khan N., Oriuchi N., Higuchi T. et al. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Br J Radiol* 2003;76(910):690–5.
18. Sisson J.C., Ackermann R.J., Meyer M.A., Wahl R.L. Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(4):1090–4.