

Наблюдение и лечение больных прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы после установления радиоодрефрактерности

Е. В. Бородавина¹, С. И. Кутукова^{2, 3}, А. Ю. Шуринов¹, Е. Б. Васильева⁴, А. О. Гузь⁴, И. В. Гришкевич⁵, С. Д. Каратеева⁶, А. Р. Шахматова⁷, Р. С. Слободянский⁴, О. В. Романчук⁸, М. Р. Мухитова⁹, М. П. Карпович⁸, С. П. Дмитриев⁷, О. С. Сайпеева⁶, К. А. Толпейкина⁴, С. С. Толстов¹⁰, А. В. Макарова¹¹, Я. А. Тюгина¹¹, Е. Г. Овчинникова⁷

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

² СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 191023 Санкт-Петербург, ул. Малая Садовая, 1;

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴ ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

⁵ ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁶ ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; Россия, 614066 Пермь, ул. Баумана, 15;

⁷ ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

⁸ Центр амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁹ ГАУЗ* Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М. З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

¹⁰ ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 392000 Тамбов, Московская ул., 29В;

¹¹ ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»; Россия, 153040 Иваново, ул. Любимова, 5

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smystymrik2007@yandex.ru

Дифференцированный рак щитовидной железы является одним из самых распространенных злокачественных заболеваний эндокринной системы. Чаще всего он хорошо поддается стандартному лечению (хирургия + радиоодтерапия), особенно на ранних стадиях. В процессе как лечения, так и динамического наблюдения у 10–15 % пациентов выявляется отдаленное метастазирование. В таких случаях больные продолжают лечение радиоактивным йодом. При недостаточно выраженной или постепенно утраченной способности опухолевых клеток захватывать и удерживать ¹³¹I эффект радиоодтерапии резко ограничивается либо заболевание прогрессирует на фоне проводимой терапии, что приводит к снижению показателей 10-летней выживаемости до 5–10 %. Основная проблема в процессе лечения дифференцированного рака щитовидной железы – сложность коммуникации между радиологами центров, где проводится радиоодтерапия, и клиническими онкологами, которые оперируют и затем наблюдают пациента по месту жительства. Для обоих специалистов главной задачей является определение тех клинических ситуаций, при которых есть польза от раннего и эффективного лечебного вмешательства, оптимизации терапии и при этом отсутствует риск гипердиагностики и избыточного лечения.

В статье рассмотрены вопросы, которые наиболее часто возникают в рамках мультидисциплинарных взаимодействий с радиологами радиоодцентров, а также даны ответы в наиболее сжатой форме по порядку наблюдения и лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиоодрефрактерный рак, системная терапия, левватиниб

Для цитирования: Бородавина Е. В., Кутукова С. И., Шуринов А. Ю. и др. Наблюдение и лечение больных прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы после установления радиоодрефрактерности. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):98–107.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-98-107>

Observation and treatment of patients with progressive metastatic differentiated thyroid cancer after establishment of radioiodine refractoriness

E. V. Borodavina¹, S. I. Kutukova^{2,3}, A. Yu. Shurinov¹, E. B. Vasil'eva⁴, A. O. Guz⁴, I. V. Grishkevich⁵, S. D. Karateeva⁶, A. R. Shakhmatova⁷, R. S. Slobodyanskiy⁴, O. V. Romanchuk⁸, M. R. Mukhitova⁹, M. P. Karpovich⁸, S. P. Dmitriev⁷, O. S. Saypeeva⁶, K. A. Tolpeykina⁴, S. S. Tolstov¹⁰, A. V. Makarova¹¹, Ya. A. Tyugina¹¹, E. G. Ovchinnikova⁷

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²City Clinical Oncological Dispensary; 1 Malaya Sadovaya St., Saint Petersburg 191023, Russia;

³I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8, L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

⁵Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

⁶Perm Regional Oncological Dispensary; 15 Baumana St., Perm 614066, Russia;

⁷Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;

⁸Center of Outpatient Oncological Care, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosensky Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

⁹Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after prof. M.Z. Sigal; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan 420029, Russia;

¹⁰Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary; 29B Moskovskaya St., Tambov 392000, Russia;

¹¹Ivanovo Regional Oncological Dispensary; 5 Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

Differentiated thyroid cancer is one of the most common malignant diseases of the endocrine system. Usually, it responds well to the standard treatment (surgery + radioiodine therapy), especially at early stages. During both treatment and dynamic observation, distant metastases are detected in 10–15 % of patients. In these cases, the patients continue treatment with radioactive iodine. If tumor cells have insufficient ability to capture and retain ¹³¹I or completely lose this ability, the effect of radioiodine therapy becomes limited and the disease progresses during therapy which leads to 5–10 % decrease in 10-year survival. The main problem in treatment of differentiated thyroid cancer is communication between radiologists in centers performing radioiodine therapy and clinical oncologists performing surgeries and observation at patient's place of residence. For both specialists, the main goal is to identify clinical situations where early and effective treatment intervention can be beneficial without the risk of overdiagnosis and excessive treatment.

The article considers common questions arising during multidisciplinary interactions with radiologists of radioiodine centers and presents concise guidelines on the observation and treatment procedures for patients with differentiated thyroid cancer.

Keywords: differentiated thyroid cancer, radioiodine-refractory cancer, systemic therapy, lenvatinib

For citation: Borodavina E.V., Kutukova S.I., Shurinov A.Yu. et al. Observation and treatment of patients with progressive metastatic differentiated thyroid cancer after establishment of radioiodine refractoriness. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):98–107. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-98-107>

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является благоприятно текущим заболеванием. Большинство пациентов имеют либо полное клиническое выздоровление, либо, несмотря на отдаленное метастазирование, длительную стабилизацию или ремиссию на фоне проведения радиойодтерапии (РЙТ).

В процессе как лечения, так и динамического наблюдения у 10–15 % пациентов выявляется отдаленное метастазирование. В таких случаях больные продолжают лечение радиоактивным йодом. При недостаточно выраженной или постепенно утраченной способности опухолевых клеток захватывать и удерживать ¹³¹I эффект

РЙТ резко ограничивается либо заболевание прогрессирует на фоне проводимой терапии [1], что приводит к снижению показателей 10-летней выживаемости до 5–10 % [2, 3].

Одной из самых сложно решаемых задач современной медицины являются наблюдение и/или лечение пациента после прогрессирования заболевания на фоне РЙТ. Несмотря на прогресс в понимании молекулярных основ заболевания и разработанности лечения на разных его этапах, все же существуют сложности единого понимания разными врачами-специалистами тактики ведения того или иного пациента. Во многом это обусловлено низкой частотой встречаемости

радиоидрефрактерного ДРЩЖ, отсутствием возможности проведения РЙТ во всех регионах страны и, как следствие, географической разобщенностью онкологических диспансеров и радиоидцентров.

Мастер-класс «Дифференцированный рак щитовидной железы. Ведение пациентов», проведенный в апреле 2024 г., ставил перед собой следующие цели: оценить сложности, связанные с взаимодействием между радиологами центров РЙТ и клиническими онкологами на местах, а также разработать единый подход к пониманию этапов лечения прогрессирующего радиоидрефрактерного ДРЩЖ.

Определение риска прогрессирования заболевания

Современные принципы стадирования послеоперационного риска развития рецидива заболевания помогают определить:

- показания к РЙТ;
- ограничения РЙТ.

Выделяют 3 группы риска развития рецидива: высокого, промежуточного и низкого риска [4–6].

В группе низкого риска развития рецидива РЙТ не рекомендована. Однако может быть проведена радиоидоблация (РЙА). Наиболее значимое преимущество РЙА — удаление источника тиреоглобулина (ТГ) для последующего динамического наблюдения.

К этой группе относится ДРЩЖ со всеми следующими признаками:

- неагрессивный гистологический вариант рака щитовидной железы;
- размер первичной опухоли <2 см;
- опухоль локализована только в теле железы, нет экстрагитреоидной инвазии или сосудистой инвазии;
- единственный очаг или множественные очаги <1 см;
- неопределяемый уровень антител к ТГ (АТ-ТГ);
- послеоперационный уровень нестимулированного ТГ <1 нг/мл или стимулированного <2 нг/мл;
- нет локорегионарных или отдаленных метастазов по данным дообследования.

В группе промежуточного риска РЙТ/РЙА может быть рекомендована в части случаев (если присутствует один из критериев):

- первичная опухоль >2 см;
- агрессивный гистологический вариант ДРЩЖ (вариант из столбчатых клеток, вариант из клеток типа «сапожных гвоздей», диффузный склерозирующий вариант и др.);
- инвазия в лимфатические сосуды;
- метастазы в шейные лимфатические узлы;
- послеоперационный уровень нестимулированного ТГ до 10 нг/мл;
- микроскопически положительный край резекции.

В группе высокого риска РЙТ рекомендована всем пациентам (если присутствует один из критериев):

- N1b с любым метастатическим лимфатическим узлом размером >3 см в наибольшем измерении;
- наличие резидуальной опухоли;
- макроскопическое экстрагитреоидное распространение опухоли;
- послеоперационный уровень нестимулированного ТГ >10 нг/мл;
- большой объем опухоли;
- метастазы в 5 и более лимфатических узлах;
- наличие сосудистой инвазии;
- дифференцированная высокоагрессивная карцинома (high grade);
- наличие отдаленных метастазов или подозрение на них по данным инструментальных методов обследования.

Замещение/супрессия тиреотропного гормона

Заместительная терапия левотироксином натрия направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза, супрессивная — на подавление роста остаточных опухолевых клеток, зависящего от тиреотропного гормона (ТТГ).

Пациенты с низким риском развития рецидива и персистенции заболевания, у которых нет биохимических и структурных признаков заболевания на 1-м контрольном визите (через 6–8 нед после операции), могут находиться под наблюдением с периодическим (1 раз в 6 мес) определением уровней ТГ и АТ-ТГ. Уровень ТТГ в таких случаях должен поддерживаться в низком нормальном диапазоне, характерном для заместительной терапии (0,4–4 мЕд/л).

Пациентам с промежуточным риском развития рецидива и персистенции заболевания, с биохимическим неполным или неопределенным ответом на лечение должны выполняться анализ на определение сывороточного уровня ТГ и АТ-ТГ и ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи каждые 6–12 мес. У пациентов с промежуточным риском рецидива и персистенции заболевания рекомендуется проводить умеренное подавление ТТГ (0,1–0,5 мЕд/л), т. е. режим «мягкой» супрессивной гормонотерапии левотироксином.

У пациентов группы высокого риска с папиллярным раком щитовидной железы, широко инвазивным фолликулярным раком щитовидной железы или низкодифференцированным раком щитовидной железы при полном или неполном биохимическом ответе уровни ТГ и АТ-ТГ в сыворотке крови следует оценивать каждые 3–6 мес. Уровень ТТГ у всех больных с биохимическим неполным или неопределенным ответом на лечение должен быть подавлен до менее 0,1 мЕд/л. Исключение составляют пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой патологией в анамнезе [7, 8].

Схема наблюдения в зависимости от риска развития рецидива заболевания

Наблюдение за пациентами с ДРЩЖ должно проводиться в рамках мультидисциплинарного подхода и осуществляться командой специалистов, в которую входят онкологи, эндокринологи и радиологи. Данный подход в целом повысит эффективность лечения пациентов с ДРЩЖ.

После проведения лечения, включая хирургический этап, РЙА/РЙТ и гормонотерапию левотироксином натрия, возможен выбор стратегии по критериям, представленным на рис. 1.

Оценка биохимического и структурного ответа

Следует помнить, что анализ на определение уровня ТГ в сыворотке крови и УЗИ ложа щитовидной железы и путей лимфооттока после тотальной тиреоидэктомии являются основными методами наблюдения.

Полный биохимический и структурный ответ:

- отсутствие признаков заболевания по данным инструментальных и лабораторных исследований: УЗИ, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии, (МРТ), $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -сцинтиграфии всего тела (СВТ) или $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ);
- уровень базального (нестимулированного) ТГ ≤ 1 нг/мл, стимулированного ТГ $< 0,2$ нг/мл, АТ-ТГ ≤ 100 Ед/л.

Неполный биохимический ответ:

- отсутствие признаков заболевания по данным инструментальных исследований: УЗИ, КТ, МРТ, $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ или $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -ОФЭКТ/КТ;
- признаки наличия заболевания по данным лабораторных исследований: уровень базального ТГ > 1 нг/мл, стимулированного ТГ > 10 нг/мл, АТ-ТГ > 100 Ед/л.

Неполный структурный ответ:

- признаки заболевания по данным УЗИ, КТ, МРТ, $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ или $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -ОФЭКТ/КТ, персистирующие или вновь выявленные локорегионарные или отдаленные метастазы.

Неопределенный ответ (неопределенный опухолевый статус):

- неспецифические данные;
- биохимические данные: уровень базального ТГ $0,2-1,0$ нг/мл, стимулированного ТГ $1-10$ нг/мл;
- структурные данные, по которым нельзя с уверенностью классифицировать опухоли как доброкачественные или злокачественные.

К последней группе относятся пациенты со стабильным или снижающимся уровнем АТ-ТГ, без явных структурных признаков заболевания и/или с отсутствием патологических очагов накопления радиофармацевтического препарата по данным ОФЭКТ/КТ с радиоактивным йодом и позитронно-эмиссионной томографии,

совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -дезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) [7].

Подавленный и стимулированный тиреоглобулин

Уровень подавленного ТГ – это уровень сывороточного ТГ в базальных условиях (т.е. в ходе супрессивной гормонотерапии). Уровень стимулированного ТГ – это уровень ТГ после эндогенной (с отменой левотироксина на 21-й день) или экзогенной (введение тиротропина- α) стимуляции ТТГ. Для уменьшения вариабельности содержание ТГ в идеале должно контролироваться с помощью одного и того же вида анализа, например в условиях одного клиничко-лабораторного отделения. У пациентов, которым были проведены тиреоидэктомия и РЙА, уровень базального ТГ в сыворотке крови < 1 нг/мл является высокопрогнозируемым для полного биохимического и структурного ответов на лечение и последующее определение уровня стимулированного ТГ не нужно.

Пожилым пациентам, пациентам с нарушением сердечного ритма необходим более «мягкий» контроль уровня ТТГ.

Драйверы и барьеры в ведении пациента после установления радиойодрефрактерности:

- критерии радиойодрефрактерности и их интерпретация;
- опции лечения пациента при наличии радиойодрефрактерного ДРЩЖ;
- порядок наблюдения (сроки, исследования);
- взаимодействие с радиологом при наличии вопросов;
- симптомы или признаки, требующие консультации с радиологом;
- сопутствующая патология, которая может осложнить наблюдение.

Критерии радиойодрефрактерности

На основе консенсуса экспертного совета 2012 г. в рекомендациях Американской и Европейской тиреологических ассоциаций, а также в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) были сформулированы критерии рефрактерности ДРЩЖ к РЙТ. Согласно данным критериям, ДРЩЖ следует считать рефрактерным к РЙТ при наличии одного или нескольких следующих признаков:

- наличие нерезектабельного очага ДРЩЖ, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого с помощью КТ, МРТ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и не накапливающего ^{131}I после введения высоких терапевтических активностей, наблюдающегося на СВТ (желательно с использованием ОФЭКТ/КТ) после лечения;

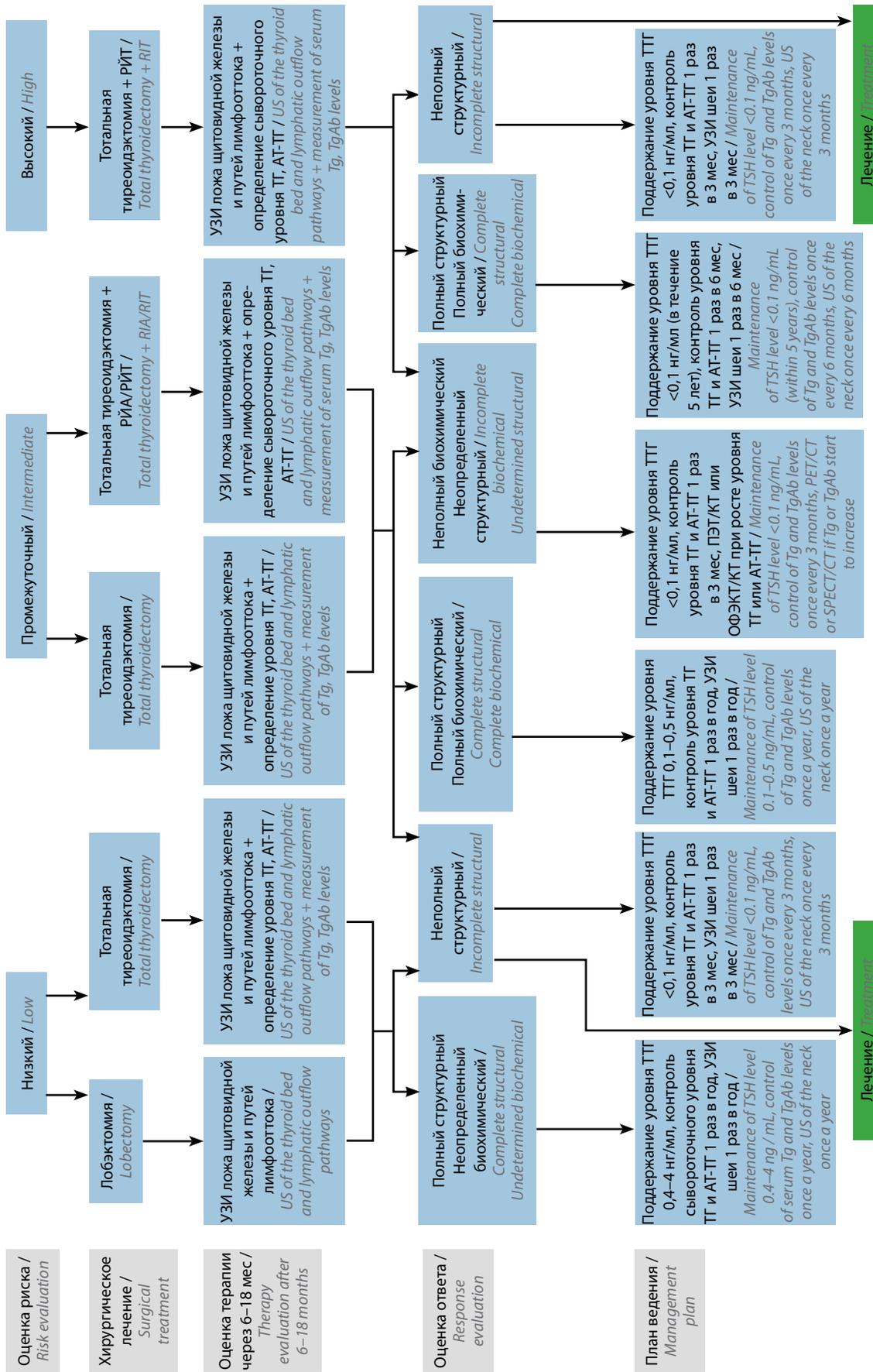


Рис. 1. Схема наблюдения и лечения пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы. РИА – радиоiodоабляция; РИТ – радиоiodотерапия; УЗИ – ультразвуковое исследование; ТГ – тиреоглобулин; АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину; ТТГ – тиреотропный гормон; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Fig. 1. Scheme of observation and treatment of patients with differentiated thyroid cancer. RIA – radioiodine ablation; RIT – radioiodine therapy; US – ultrasound; Tg – thyroglobulin; TgAb – antibodies to thyroglobulin; TSH – thyroid-stimulating hormone; PET/CT – positron emission tomography/computed tomography; SPECT/CT – single-photon emission computed tomography/computed tomography

- доказанное (согласно критериям RECIST 1.1 [9]) прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес на фоне РЙТ активностями $\leq 3,7$ ГБк при условии успешно аблацированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи) [1, 10, 11].

Ни один из представленных критериев по отдельности не может использоваться для постановки радиоiodодрефрактерности, следует учитывать совокупность нескольких факторов.

Предикторы радиоiodодрефрактерности:

- наличие мутаций *BRAF*, *TERT*;
- рост уровня ТГ без видимой структурной прогрессии;
- значительное поглощение ^{18}F -ФДГ при ПЭТ/КТ метастатическими очагами;
- отсутствие накопления ^{131}I по данным ОФЭКТ/КТ при введении лечебной или диагностической активности.

Критерии назначения таргетной терапии

- Основные:
 - большая опухолевая нагрузка: очаги опухоли >1 см;
 - прогрессия опухоли по критериям RECIST 1.1 [9];
 - симптоматические проявления прогрессирования или риск локальных осложнений (сдавление нервов, сосудов, трахеи, пищевода и др.).
- Дополнительные:
 - хороший функциональный статус пациента;
 - отсутствие противопоказаний к терапии тирозинкиназными ингибиторами;
 - приверженность пациента к терапии и возможность наблюдения за ним [12].

Алгоритм назначения таргетной терапии с учетом скорости роста очагов

Установление факта радиоiodодрефрактерности само по себе не является поводом для немедленной замены РЙТ другим видом лечения. Больные довольно длительное время могут находиться под динамическим наблюдением с прицельным контролем за целевыми очагами.

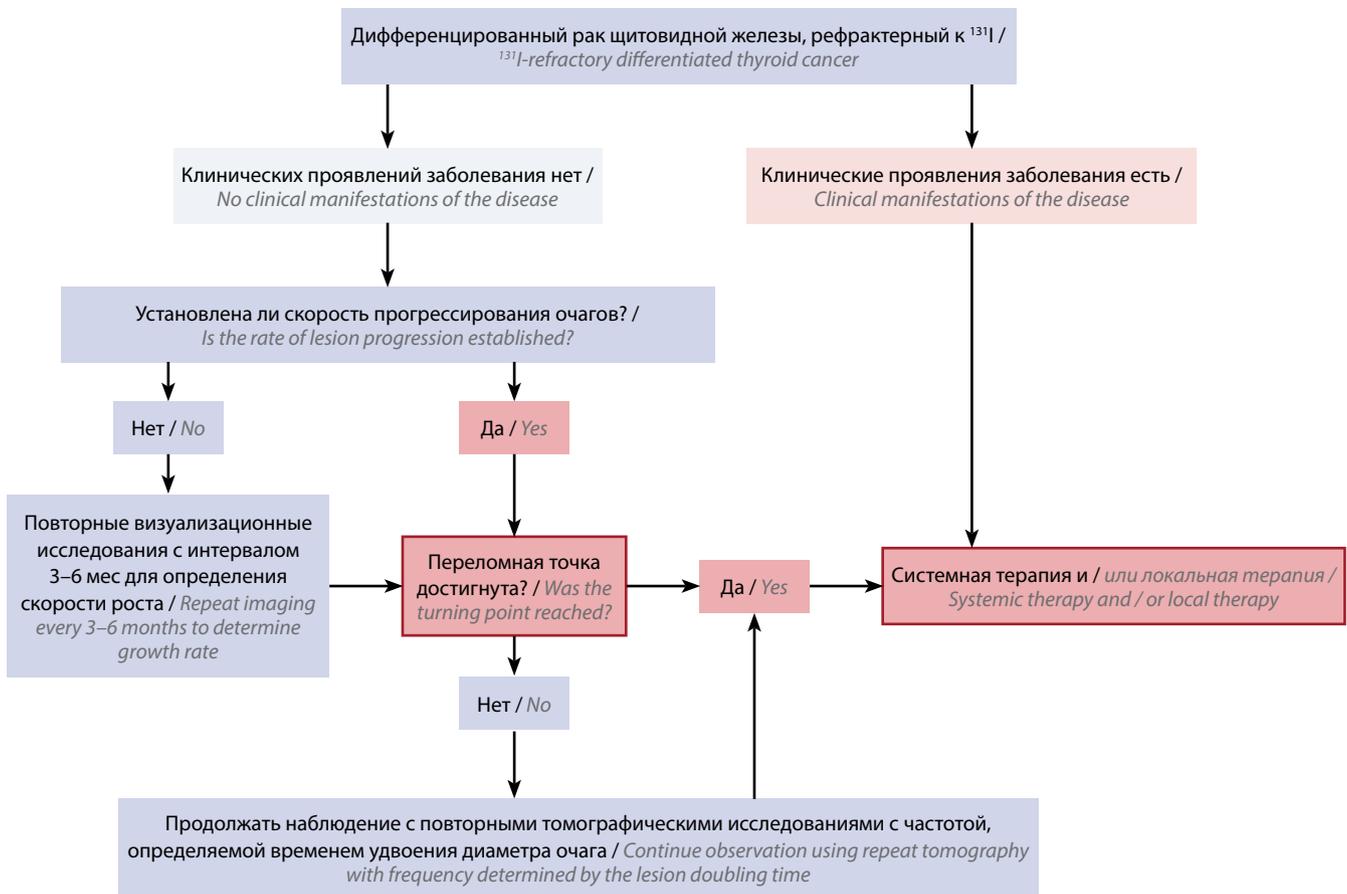


Рис. 2. Алгоритм назначения терапии

Fig. 2. Therapy prescription algorithm

Переломная точка сочетает показатели объема и скорости прогрессирования метастатического органического поражения, позволяя своевременно рассмотреть проведение системной терапии. Если время удвоения диаметра опухоли (при первоначальном размере 1 см) менее 2–4 лет, целесообразно рассмотреть назначение системной терапии. Безусловно, дополнительно учитываются общий объем опухоли, симптомы, локализация заболевания и предпочтения больного (рис. 2) [13].

Динамическое наблюдение с отсрочкой системной терапии рекомендовано:

- при бессимптомных метастазах (отсутствуют местные и общие жалобы);
- при милиарных метастазах в легких и/или лимфатических узлах средостения;
- если размеры очагов не меняются на протяжении нескольких последовательных исследований (КТ, МРТ, ПЭТ).

Подходы к ведению радиойодрезистентных пациентов:

- супрессивная гормональная терапия (с использованием левотироксина натрия);
- локальные методы (дистанционная лучевая терапия на отдельные очаги, хирургическое удаление олигометастазов по индивидуальным показаниям);
- динамическое наблюдение с контролем целевых (таргетных) очагов;
- системная таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами.

Биохимический рецидив заболевания

Биохимический рецидив является одним из вариантов течения местно-распространенного ДРЩЖ, проявляющийся изменением только биохимических показателей при отсутствии структурного прогрессирования по результатам визуальных методов диагностики. Биохимический рецидив не является синонимом неполного биохимического ответа. В качестве критерия может быть рассмотрен уровень базального ТГ $>1,0$ нг/мл [14], или и повышенный уровень АТ-ТГ >100 Ед/мл [15, 16]. Нет единой позиции о сроке его диагностирования от момента терапии при полном ответе на лечение (1 год или более).

Использование ультразвукового исследования для динамического наблюдения

УЗИ может быть одним из инструментальных методов выявления структурного прогрессирования заболевания в области шеи. В сочетании с данными об уровне ТГ в сыворотке крови результаты УЗИ могут достигать высокой чувствительности. Недостатками, ограничивающими использование УЗИ как «золотого

стандарта», являются зависимость от исполнителя манипуляции (высокий субъективизм), высокая частота неспецифических находок и возможность неудовлетворительной визуализации глубоких акустически затененных анатомических структур [17, 18].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, после радиойодтерапии

ОФЭКТ/КТ выполняется как уточняющее исследование, позволяющее оценить характер и уровень накопления $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ в организме пациента и увидеть его анатомическое отображение с помощью рентгенологической картины. Назначение дополнительных инструментальных исследований пациенту обоснованно, если известно о наличии локорегионарных и/или отдаленных метастазов или подозрении на них. Например, на основании повышения сывороточного уровня ТГ или АТ-ТГ при отсутствии ультразвуковых признаков метастатического поражения у пациентов с промежуточным или высоким риском развития рецидива и персистенции заболевания или с промежуточным/высоким риском рецидивирования независимо от результатов УЗИ шеи. В связи с этим назначение классической СВТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ у больных с подозрением на прогрессирование заболевания необоснованно с учетом низкой чувствительности (27–55 %) этого метода, а ОФЭКТ/КТ с $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ обеспечивает лучшую визуализацию [19].

Ограничения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

Следует помнить, что определение ответа на лечение (РЙТ, таргетную терапию) осуществляется по критериям RECIST 1.1 [9], которые включают оценку наиболее воспроизводимых (таргетных) очагов по данным КТ целевых областей. ПЭТ/КТ применяется в случае подтверждения факта радиойодрефрактерности, а также для определения степени распространенности процесса у ряда пациентов.

Данный метод имеет ряд ограничений:

- отсутствие четкой количественной оценки уровня поглощения радиофармацевтического препарата;
- различия стандартизированного уровня накопления (standardized uptake value, SUV) в зависимости от используемого оборудования;
- различия SUV в зависимости от массы тела пациента (количества жировой ткани);
- отсутствие четких рекомендаций по времени повторной оценки;
- ложноотрицательные результаты при малом размере опухоли;
- ложноположительные результаты при воспалительных процессах, ятрогениях и очагах с высоким физиологическим накоплением глюкозы.

Необходимо принимать во внимание, что при ПЭТ/КТ целесообразно оценивать SUL (standardized uptake lean body mass) — стандартизованный уровень поглощения глюкозы мышечной массой. Этот показатель обладает большей диагностической ценностью, чем SUV. Преимуществами использования SUL при оценке очагов являются более равномерное в мышечной массе распределение ^{18}F -ФДГ; SUL не учитывает белый жир и правильно предполагает распределение ^{18}F -ФДГ, которое достигает равновесия в нежировых тканях.

При этом критерии оценки ПЭТ/КТ не валидированы для рака щитовидной железы, эти результаты должны использоваться с оценкой всех клинических данных в целом.

Феномен flip-flop

Накопление радиоактивного йода в метастатических очагах может быть неоднородным, что нередко наблюдается при метастазах больших размеров. Это подтверждено результатами исследований II фазы с применением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{124}I , когда на фоне накопления ^{124}I в накапливающих йод опухолевых очагах в других очагах, не накапливающих йод, но накапливающих ^{18}F -ФДГ, регистрируется прогрессирование (феномен flip-flop) [20, 21]. Именно наличием и объемом таких очагов (накапливающих ^{18}F -ФДГ и не накапливающих ^{124}I) определяется отрицательный прогноз течения заболевания, что является основанием для отказа от РЙТ и поиска других способов противоопухолевого лечения [22].

Таргетная терапия 1-й линии, особенности терапии ленватинибом

В клинических рекомендациях Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и практических рекоменда-

циях RUSSCO преимущество в терапии отдается ленватинибу по сравнению с сорафенибом из-за более высокой частоты объективного ответа (64,8 % против 12,2 %) [10, 23]. По результатам проспективных исследований и при анализе данных рутинной клинической практики могут быть сделаны следующие выводы:

- У пациентов с исходно более низкими баллами по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) наблюдаются лучшие исходы лечения ленватинибом [24].
- Отсрочка старта лечения ленватинибом может отрицательно повлиять на прогноз у пациентов с метастазами в легких ≥ 1 см [25].
- Использование стартовой дозы ленватиниба 24 мг с последующей редукцией по мере необходимости является наилучшей стратегией лечения для достижения максимального клинического эффекта [26].
- Своевременное лечение и профилактика нежелательных реакций очень важны для избежания длительных перерывов в приеме ленватиниба при лечении пациентов с радиоiodофрактурным ДРЩЖ, частота объективного ответа и показатели выживаемости без прогрессирования выше у пациентов с более короткими перерывами в лечении [27].

Заключение

По итогам мастер-класса не вызывает сомнений необходимость улучшения взаимодействия между радиологами радиоiodцентров и клиническими онкологами на местах при ведении пациентов с радиоiodофрактурным ДРЩЖ. При этом одной из задач является формирование единого поля знаний, адаптированных к рутинной клинической практике в России. Формирование единого глоссария вопросов и ответов представляется одним из основных шагов на пути улучшения результатов лечения пациентов с ДРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии радиоiodоустойчивости высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2014;(3):4–9.
DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9

- Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V.
Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;(3):4–9. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9

2. 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. DOI: 10.1210/jc.2005-2838
3. 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. DOI: 10.1210/jc.2005-1322
4. Шуринов А.Ю., Бородавина Е.В., Крылов В.В. и др. Методические рекомендации по проведению радиоiodтерапии при дифференцированном раке щитовидной железы и посттерапевтическому контролю. *Опухоли головы и шеи* 2024;14(1):83–95. DOI: 10.17650/2222-1468-2024-14-1-83-95
Shurinov A.Yu., Borodavina E.V., Krylov V.V. et al. Guidelines for radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer and post-therapeutic follow-up. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(1):83–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2024-14-1-83-95
5. Чойнзонев Е.Л., Решетов И.В., Иванов С.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия* 2022;16(2):5–29. DOI: 10.14341/serg12792
Choinzonov E.L., Reshetov I.V., Ivanov S.A. et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adult patients. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2022;16(2):5–29. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg12792
6. Haugen B., Alexander E., Bible Keith C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
7. Шуринов А.Ю., Бородавина Е.В. Динамический контроль после радиоiodабляции при дифференцированном раке щитовидной железы: взгляд радиолога. *Опухоли головы и шеи* 2023;13(1):91–101. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101
Shurinov A.Yu., Borodavina E.V. Follow-up after radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer: the view of nuclear medicine physician. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2023;13(1):91–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101
8. Biondi B., Cooper D.S. Benefits of thyrotropin suppression *versus* the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(2):135–46. DOI: 10.1089/thy.2009.0311
9. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
10. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13:100–19.
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical guidelines on drug treatment of head and neck tumors. *RUSSCO practical guidelines, part 1. Zlokachestvennie opukholi = Malignant Tumors* 2023;13:100–19. (In Russ.).
11. Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8
12. Berdelou A., Lamartina L., Klain M. et al. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(4):R209–23. DOI: 10.1530/ERC-17-0542
13. Tuttle R.M., Brose M.S., Grande E. et al. Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3):295–305.
14. Castagna M.G., Maino F., Cipri C. et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3):441–6. DOI: 10.1530/EJE-11-0466
15. Gruber J.J., Colevas A.D. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20(2):113–26. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0313
16. Durante C., Attard M., Torlontano M. et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4882–8. DOI: 10.1210/jc.2010-0762
17. Grani G., Lamartina L., Cantisani V. et al. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect* 2018;7(1):1–7. DOI: 10.1530/EC-17-0336
18. Lamartina L., Grani G., Biffoni M. et al. Risk stratification of neck lesions detected sonographically during the follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(8):3036–44. DOI: 10.1210/jc.2016-1440
19. Leenhardt L., Erdogan M.F., Hegedus L. et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):147–59. DOI: 10.1159/000354537
20. Sgouros G., Kolbert K.S., Sheikh A. et al. Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-Dimensional-Internal Dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45(8):1366–72.
21. Robbins R.J., Wan Q., Grewal R.K. et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006. DOI: 10.1210/jc.2005-1534
22. Lebouleux S., El Bez I., Borget I. et al. Post-radioiodine treatment whole body scan in the era of fluorodesoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012. DOI: 10.1089/thy.2012-0081
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma. Version 4.2023. August 16, 2023. NCCN. Published online 2023. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2706
24. Taylor M.H., Takahashi S., Capdevila J. et al. Correlation of performance status and neutrophil-lymphocyte ratio with efficacy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib. *Thyroid* 2021;31(8):1226–34. DOI: 10.1089/thy.2020.0779
25. Tahara M., Kiyota N., Hoff A.O. et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2021;147:51–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.032
26. Brose M.S., Panasevkin Y., Konda B. et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(3):776–87. DOI: 10.1210/clinem/dgab731
27. Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2019;106:61–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.002

Вклад авторов

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова, А.Ю. Шуринов: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи, редактирование;

Е.Б. Васильева, А.О. Гузь, И.В. Гришкевич, С.Д. Каратеева, А.Р. Шахматова, Р.С. Слободянский, О.В. Романчук, М.Р. Мухитова, М.П. Карпович, С.П. Дмитриев, О.С. Сайпеева, К.А. Толпейкина, С.С. Толстов, А.В. Макарова, Я.А. Тюгина, Е.Г. Овчинникова: участие в мастер-классе, принятие решений.

Authors' contributions

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova, A.Yu. Shurinov: literature review on the topic of the article, data accumulation and processing, article writing, editing;

E.B. Vasil'eva, A.O. Guz, I.V. Grishkevich, S.D. Karateeva, A.R. Shakhmatova, R.S. Slobodyanskiy, O.V. Romanchuk, M.R. Mukhitova, M.P. Karpovich, S.P. Dmitriev, O.S. Saypееva, K.A. Tolpeykina, S.S. Tolstov, A.V. Makarova, Ya.A. Tyugina, E.G. Ovchinnikova: participation in the master class, decision making.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Бородавина / E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

С.В. Кутукова / S.V. Kutukova: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

А.Ю. Шуринов / A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

Е.Б. Васильева / E.B. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0003-1285-2182>

А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

М.Р. Мухитова / M.R. Mukhitova: <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>

К.А. Толпейкина / K.A. Tolpeykina: <https://orcid.org/0000-0002-0864-6493>

Конфликт интересов

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова, Е.Б. Васильева получили гонорар от ООО «Эйсай».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova, E.B. Vasil'eva have received a honorarium from Eisai.

The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Статья поступила: 16.06.2024. Принята к публикации: 23.06.2024. Опубликовано онлайн: 28.06.2024.

Article submitted: 16.06.2024. Accepted for publication: 23.06.2024. Published online: 28.06.2024.