

Дистанционная лучевая терапия при дифференцированном раке щитовидной железы в эпоху лучевой терапии с модуляцией интенсивности и современных технологий планирования лучевой терапии

Джеймс Д. Бриерли и Мередит Э. Джулиани

Введение

Роль хирургического вмешательства и послеоперационного назначения радиоактивного йода при лечении дифференцированного РЩЖ обсуждается в других главах этой книги. Однако мы знаем, что не все пациенты с локально-регионарным заболеванием излечиваются после соответствующего хирургического вмешательства и РЙТ. У некоторых пациентов может остаться неоперабельный рак, особенно если поражены сонная артерия или паравертебральное пространство. В других ситуациях травматичная операция полной резекции является недопустимой, например, при опухолевом поражении пищевода-трахеальной борозды, когда требуется ларингэктомия или фаринголарингэктомия. Радиойодаблация, хотя и направлена на лечение микроскопических остаточных очагов опухоли после хирургического вмешательства, может оказаться неэффективной вследствие плохого накопления из-за нарушения кровоснабжения после операции, либо по причине снижения дифференцировки клеток злокачественной опухоли, которые более не поглощают терапевтическую дозу радиоактивного йода, либо из-за комбинации этих причин. При этих сценариях закономерно используемые хирургия и терапия радиоактивным йодом не могут обеспечить достаточной степени контроль над остаточными очагами дифференцированного РЩЖ. Рецидив дифференцированного РЩЖ на шее может ока-

заться неоперабельным, и могут быть серьезные последствия для качества жизни пациентов. Чтобы предотвратить такое развитие событий во многих клинических ситуациях высокого риска, может потребоваться дополнительное лечение с помощью ДЛТ. С учетом высокой эффективности хирургического вмешательства с РЙТ у пациентов среднего и высокого риска ожидаемое число пациентов, которым будет показана дополнительно ДЛТ довольно небольшое. Пациенты, направляемые на ДЛТ, должны тщательно отбираться для обеспечения баланса связанных с лечением осложнений и эффекта улучшения контроля заболевания. Важность отбора пациентов высокого риска изучалась в единственном рандомизированном контролируемом исследовании, посвященном изучению роли ДЛТ [1].

Прогностические признаки, позволяющие предсказать локальный рецидив РЩЖ, хорошо известны, а двумя наиболее важными факторами являются возраст пациента и экстратиреоидный рост опухоли. Однако с недавних пор появились сомнения, при какой степени экстратиреоидной инвазии и с какого возраста ухудшается прогноз, и в опубликованном 8-м издании TNM [2, 3] были изменены соответствующие пороговые значения и определения. Что касается возраста, то порог для определения когорты с неблагоприятным прогнозом был увеличен с 45 до 55 лет. Аналогичным образом было изменено определение стадии Т3: Т3 — опухоль размером более 4 см или опухоль с минимальным экстратиреоидным распространением (например, инвазия в грудино-щитовидную мышцу или другие окружающие щитовидную железу ткани) на Т3а (опухоль более 4 см, ограниченная щитовидной железой или любых размеров с минимальной экстратиреоидной инвазией) и Т3б (с обширным экстратиреоидным распространением только в перитиреоидные мышцы). Причина снижения прогностической важности минимального экстратиреоидного распространения заключается в том, что капсула щитовидной железы не цельная, щитовидная железа содержит фиброзную и жировую ткань, а перитиреоидные мышцы находятся перпендикулярно ей, поэтому критерии экстратиреоидного распространения являются неопределенными и, вероятно, не имеют значимости [4]. Это важно, так как критерием включения в единственное рандомизированное исследование, посвященное роли ДЛТ, был любой пациент, независимо от возраста, с гистологически подтвержденным распространением опухоли за пределы капсулы щитовидной железы. Укомплектованность клиническими случаями в исследовании была недостаточной, и лишь 45 человек из планируемых 311 дали свое согласие, из них только 26 пациентов получили ДЛТ. Частота рецидива опухоли в резидуальной ткани щитовидной железы в группе наблюдения без ДЛТ составила всего 3%, что подтверждает низкий риск локального рецидива в данной категории пациентов [1]. Однако было несколько одноцентровых исследований, выполненных до появления лучевой терапии с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiation therapy — IMRT), показавших преимущество в части улучшения локального контроля и некоторого улучшения выживаемости пациентов высокого

риска, перенесших ДЛТ, по сравнению с пациентами аналогичного риска, которым это лечение не выполнялось.

При всестороннем литературном поиске роли вспомогательной ДЛТ обнаружено 16 статей с суммарным количеством более 5 тыс. пациентов, в итоге сделан вывод, что ДЛТ улучшает локальный контроль опухоли у пациентов старше 45 лет с высоким риском локального рецидива, в том числе пациентов с обширными или микроскопическими остаточными очагами опухоли [5]. В недавно опубликованном французском обзоре 13 статей разработана система баллов для определения пациентов, для которых будет эффективна ДЛТ. Любому пациенту, набравшему 6 баллов или более, может быть рекомендована ДЛТ. Все пациенты старше 60 лет с экстратиреоидным распространением опухоли и микроскопическими очагами остаточной опухоли получают по 2 балла за каждый критерий, что дает в сумме 6 баллов, и, следовательно, этим пациентам рекомендуется ДЛТ [6].

Несмотря на проблемы, связанные с ретроспективным анализом, текущие представления таковы, что руководства АТА 2009 г. рекомендуют рассматривать назначение ДЛТ пациентам старше 45 лет с выраженным экстратиреоидным распространением, отмеченным при операции, высокой вероятностью послеоперационной микроскопической остаточной опухоли [7]. Более поздние руководства АТА 2016 г. не рассматривают ситуацию с адьювантной ДЛТ, но комментируют, что при опухоли, поражающей верхний дыхательный и/или пищеварительный тракты, обычно рекомендуется хирургическое вмешательство в комбинации с дополнительной терапией, такой как РИТ и/или ДЛТ [8]. ВТА рекомендует рассмотреть назначение вспомогательной ДЛТ пациентам с высоким риском рецидива/прогрессирования опухоли, если имеются:

- а) значимые доказательства локальной инвазии опухоли при операции со значительной макроскопической резидуальной опухолью;
- б) резидуальная или рецидивирующая опухоль, которая не накапливает радиоактивный йод, то есть локорегионарный рецидив, при котором дальнейшее хирургическое вмешательство или РИТ неэффективны или нецелесообразны [9].

Американское общество головы и шеи сообщило, что после полной резекции щитовидной железы можно рассматривать ДЛТ для отдельных пациентов старше 45 лет с высокой вероятностью микроскопической остаточной опухоли и низкой вероятностью ответа на радиоiodтерапию [10]. Таким образом, ДЛТ необходимо рассматривать у пациентов с высоким риском локального рецидива опухоли, и это пациенты чаще всего пожилого возраста с обширным экстратиреоидным распространением, выявленным при операции, а также с высокой вероятностью остаточной опухоли.

Роль ДЛТ у пациентов с неоперабельной опухолью менее неопределенная, как указывалось выше при обсуждении клинических руководств. Руководства Американского общества головы и шеи, аналогично другим, рекомендуют ДЛТ пациентам с обширной остаточной или неоперабельной локорегионарной опухолью [10].

Если есть показания к ДЛТ, то по возможности следует использовать технологии IMRT. IMRT — это доставка высокой дозы облучения с высокой точностью к цели с минимизацией облучения соседних органов под риском (*organs at risk*). Имеются ограниченные результаты и отсутствуют рандомизированные исследования о роли IMRT именно при РЩЖ [11], но есть актуальные данные по другим видам рака головы и шеи. IMRT может обеспечить доставку большей дозы облучения к мишени, удерживая при этом дозу облучения для соседних органов на приемлемом уровне. При раке носоглотки данный вид лечения имеет влияние на локальный контроль опухоли [12].

Применение IMRT при раке носоглотки сделало локорегионарные рецидивы редкой проблемой, а основной проблемой стали отдаленные рецидивы. Помимо указанных преимуществ локального контроля опухоли, IMRT позволяет в большей степени защитить соседние органы [13].

При IMRT РЩЖ доза облучения нижней челюсти (риск остеорадионекроза), поднижнечелюстных и околоушных слюнных желез (риск ксеростомии) и спинного мозга, а также других соседних органов является критически важным для определения токсичности и общего качества жизни. IMRT также способствует доставке дифференциальных доз в различные зоны риска облучения. Например, в одном из первых отчетов об использовании IMRT при лечении РЩЖ авторы рекомендуют три различных уровня очковых доз облучения: один — для обширной остаточной опухоли; второй — для прилегающих мягких тканей и третий — для выборочных зон лимфатических узлов. Тем не менее в нашем институте мы обычно рекомендуем только две суммарные дозы облучения: 66 Гр в 33 фракциях в случае обширной остаточной опухоли (определяемый объем опухоли) и 56 Гр в 33 фракциях для выборочных смежных объемов и зон лимфооттока (клинический объем мишени) (рис. 14.1). При отсутствии обширной остаточной опухоли проводится лечение потенциальных микроскопических остаточных очагов карциномы — 60 Гр в 30 фракциях на зоны высокого риска с 54 Гр на выборочные зоны лимфатических узлов.

Пищевод является органом под риском, привносящим значительный компонент токсичности при ДЛТ ложа щитовидной железы, как при остром эзофагите, так и при стенозе пищевода, требующем установки гастростомической трубки, необходимость в которой, как сообщается, достигает 5% в объединенной группе пациентов без IMRT и с IMRT [14], однако, по нашему собственному опыту, установка гастростомической трубки не потребовалась [15]. Такая токсичность на фоне лечения возникает из-за того, что пищевод часто находится в клиническом объеме облучаемой мишени, особенно когда речь идет о фактической или потенциальной остаточной опухоли в пищеводно-трахеальной борозде, причем даже очень тщательно спланированная IMRT не в состоянии защитить пищевод от облучения. Тем не менее тщательное определение надлежащего клинического объема мишени, использование дифференцированных доз облучения для областей высокого и выборочного риска в сочетании с IMRT могут уменьшить длину

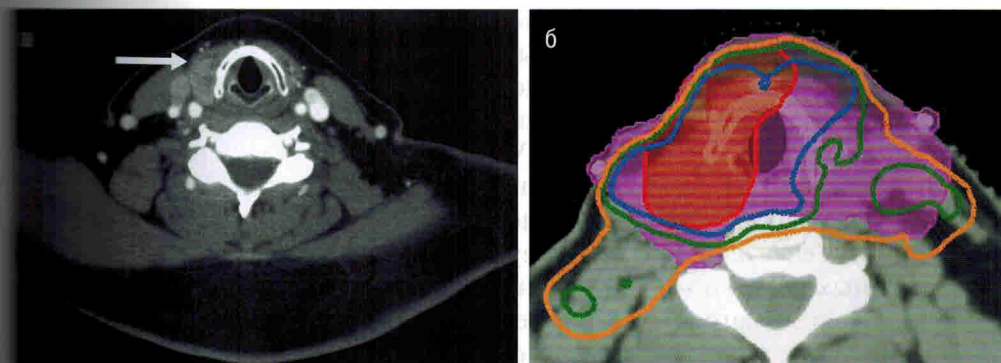


Рис. 14.1. 68-летняя женщина, у которой в анамнезе имеются одышка и измененный голос. При обследовании обнаружены образование в правой доле щитовидной железы и возможное поражение лимфатических узлов (показано стрелкой на рис. а), а также увеличены правые шейные лимфатические узлы. Ей была выполнена тиреоидэктомия, опухоль вовлекала перстневидный хрящ, и часть перстневидного хряща была удалена вместе с массой опухоли. Окончательное гистологическое исследование выявило мультифокальную папиллярную карциному размером 4,6 см с ангиоинвазией и 30% высококлеточного компонента. Края резекции содержали опухоль. 12 из 42 лимфатических узлов были поражены метастазами. Она получила 150 МКи радиоактивного йода. Позитронно-эмиссионное сканирование показало накопление на шее (а). Кроме того, ей была проведена дистанционная лучевая терапия 66 Гр в 33 фракциях в области предполагаемой микроклинической остаточной опухоли и 56 Гр в 33 фракциях в выборочных зонах лимфооттока с обеих сторон. Область, заштрихованная красным, — клинический объем мишени для подведения 66 Гр. Область, заштрихованная фиолетовым, — клинический объем мишени для подведения 56 Гр. Синяя линия — линия изодозы 66 Гр, зеленая линия — линия изодозы 62,7 Гр (так как большая часть ткани в пределах 66 Гр клинический объем мишени получит 62,7 Гр). Оранжевая линия — линия изодозы 56 Гр (б)

объем пищевода, получающего максимальную дозу облучения. В одной серии клинических случаев частота стеноза пищевода, требующего дилатации, при плановой ДЛТ без IMRT составила 12% по сравнению с 2% после плановой лучевой терапии с IMRT. Следует отметить, что это был ретроспективный анализ с более коротким периодом наблюдения пациентов, получавших IMRT.

Учитывая прецизионную природу IMRT, необходимо тщательное и точное определение объема опухоли и клинического объема мишени. Спорным является вопрос, какие микроскопические размеры лимфатических узлов являются оптимальными для включения в программу IMRT.

Риск поражения лимфатических узлов должен быть уравновешен риском токсичности. Как и в случае с плоскоклеточным раком головы и шеи, облучение верхних лимфатических узлов при определенных обстоятельствах является безопасным и снижает токсичность со стороны слюнных желез [16].

В ретроспективном обзоре схем лечения в США 2004–2011 гг. было обнаружено, что специализированные медицинские центры третьего уровня все чаще используют IMRT и устанавливают более высокую дозу облучения,

Глава 21

Дифференцированный рак щитовидной железы у детей и подростков

Стивен Дж. Уэйгуспак и Джонатан Д. Вассерман

Введение

Дифференцированный рак является самым распространенным эндокринным злокачественным новообразованием щитовидной железы, а папиллярной карциномой представлены 90% и более случаев РЩЖ у детей [1–5]. Как и у взрослых, так и у детей папиллярный РЩЖ обычно обнаруживается как пальпируемый узел щитовидной железы, или он может быть выявлен случайно при проведении визуализирующих исследований. У детей размер опухоли больше, чем у взрослых пациентов (70% детей с папиллярным РЩЖ в возрасте 0–9 лет имеют опухоль ≥ 2 см) [5–7]. Еще одним отличием от взрослых является то, что папиллярный РЩЖ у детей часто ассоциируется с клинически невидными метастазами в лимфатические узлы шеи и может присутствовать в виде диффузно-инфильтративной карциномы без четкого узла (рис. 21.1). В редких случаях диагноз у детей выявляется при проведении рентгенографии или мультиспиральной КТ грудной клетки как метастазы в легких, которые изначально могут быть расценены как образования воспалительного генеза (рис. 21.2). Симптомы, связанные с опухолевым поражением верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, встречаются редко (4% детей или менее с папиллярным РЩЖ) [7]. В некоторых ретроспективных клинических сериях папиллярный РЩЖ, часто мультифокальный и двусторонний, считался с регионарными метастазами на момент постановки диагноза в 80% случаев или даже более у детей [4, 8–15]. Дети с обширным метастатическим поражением шейных лимфатических узлов подвергаются наибольшему риску гематогенного распространения метастазов в легкие [10, 11] (рис. 21.2), выявленных в некоторых опубликованных исследованиях у 25% пациентов

С. Дж. Уэйгуспак (S.G. Waguespack) — Department of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders, University of Texas MD Anderson Cancer, Center, Houston, TX, USA, e-mail: waguesp@mdanderson.org.

Дж. Д. Вассерман (J.D. Wasserman) — Division of Endocrinology, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, e-mail: jonathan.wasserman@sickkids.ca.

детского возраста [3, 5, 12, 16–19]. К другим локализациям отдаленных метастазов могут относиться мозг, кости и иные органы, но такие явления у детей чрезвычайно редки. Удивительно, но, несмотря на наличие более распространенного заболевания на момент постановки диагноза, папиллярный РЩЖ у детей обычно представляет собой высокодифференцированную опухоль с латентным клиническим течением, что приводит к чрезвычайно низкой опухоль-специфической смертности [1, 17, 20–22].

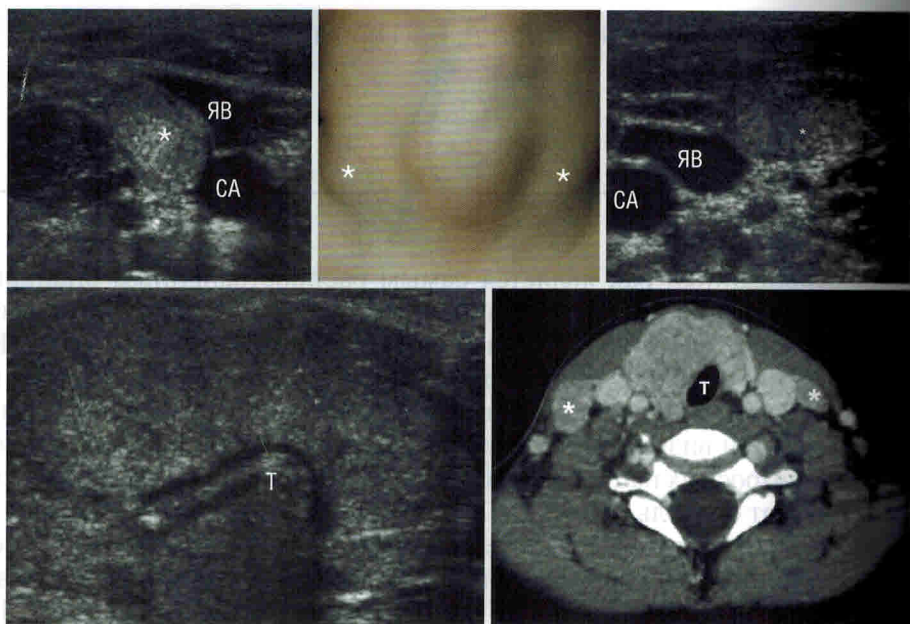


Рис. 21.1. Клиническая картина папиллярной карциномы щитовидной железы у детей. Мальчик, 6 лет, с пальпируемыми метастазами в лимфатические узлы шеи (отмечено звездочкой) и выраженным асимметричным зобом. При ультразвуковом исследовании выявлены первичная опухоль с множественными микрокальцинатами, которая диффузно поражает обе доли щитовидной железы и перешеек (внизу слева), а также метастатическая лимфаденопатия шеи (отмечено звездочкой) как в правом (вверху слева), так и в левом (вверху справа) латеральных отделах. Компьютерная томография шеи с контрастом, проведенная на предоперационном этапе, также подтверждает стадию опухоли и ее анатомическую взаимосвязь с нижележащими отделами верхних дыхательных путей и пищеводом. СА — сонная артерия; ЯВ — яремная вена; Т — tumor.

Фолликулярная карцинома щитовидной железы представляет собой гистопатологическое образование, отличное от папиллярной карциномы щитовидной железы. У детей диагноз «фолликулярный РЩЖ» почти всегда ставится после выявления при гистологическом исследовании капсульной и/или сосудистой инвазии в опухоли, удаленной хирургически после неопределенного результата ТАБ. Поскольку фолликулярный РЩЖ редко встречается у детей и мало изучен в этой возрастной группе, большая часть настоящей главы, особенно то, что касается алгоритмов лечения, будет сосредоточена на папилляр-

ном РЩЖ. Дифференцированный РЩЖ у детей имеет благоприятный прогноз, а чрезмерно агрессивное лечение вызывает серьезные опасения в долгосрочных последствиях, и поэтому выбор оптимального лечения дифференцированного РЩЖ у детей является сложной задачей. Более того, наличие очень небольшой доли пациентов с запущенным заболеванием, которым может помочь системная терапия, создает дополнительную проблему для оказания помощи, учитывая, что у детей с дифференцированным РЩЖ таргетные препараты остаются в большинстве случаев непроверенными. Только недавно АТА были разработаны официальные руководства по лечению заболевания [23].

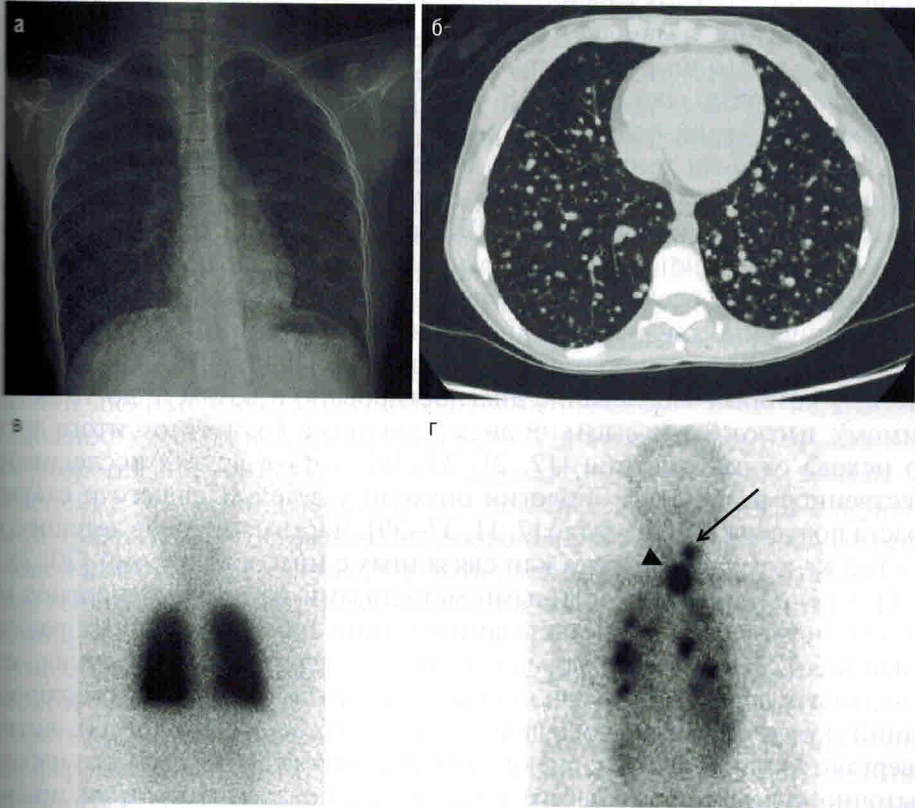


Рис. 21.2. Метастазы в легкие папиллярной карциномы щитовидной железы у детей: а — рентгенография грудной клетки, выявившая диффузно-милиарные метастазы в легких у ребенка; изначально такая картина может быть ошибочно принята за состояние воспалительной этиологии; б — изображение аксиальной компьютерной томографии после введения контрастного вещества, показывающее микроузловые метастазы, типичные у детей; в — сканирование щитовидной железы после лечения легочных метастазов с диффузным и интенсивным накоплением ^{131}I . Такая картина связана с высоким риском развития впоследствии легочного фиброза; г — сканирование щитовидной железы после лечения другого пациента, показывающее множественное узловое накопление в легких, поглощение щитовидной железой (кончик стрелки) и метастатический шейный лимфатический узел (стрелка)

Эпидемиология и прогноз

В 2017 г. в США будет зарегистрировано 56 870 новых случаев РЩЖ [24], из которых 1,4% ожидается у лиц моложе 20 лет [25]. Заболеваемость РЩЖ у детей значительно ниже среди чернокожих по сравнению с белым населением, у женщин этот диагноз встречается гораздо чаще [1, 6, 22, 25]. С 2000 по 2014 г. показатель заболеваемости в возрасте 0–14 лет составлял 2 случая на 1 млн/год среди мальчиков и 5 случаев на 1 млн/год у девочек; подростки (в возрасте 15–19 лет) являются наиболее часто поражаемой детской возрастной группой (29 случаев на 1 млн/год), а соотношение женщин и мужчин в этой группе составляет 5,4:1 [25]. В более широком смысле РЩЖ занимает 5-е место по распространенности рака, диагностируемого в подростковом возрасте, составляя 11% всех новообразований [24]. Показатели заболеваемости среди подростков растут на протяжении десятилетий [1, 6, 22, 25, 26], и данная тенденция не может быть объяснена исключительно улучшением диагностики небольших опухолей щитовидной железы.

Дети с дифференцированным РЩЖ, даже пациенты с отдаленными метастазами, обычно имеют хороший прогноз и выживаемость [1, 22]. Показатели ремиссии высоки, особенно в современную эпоху высокого разрешения УЗИ и расширенном первичном хирургическом лечении РЩЖ. Среди детей 10-летняя выживаемость составляет почти 100% [1, 19, 20, 27–32].

Дети, у которых заболевание диагностировано в возрасте до 10 лет, к сожалению, имеют более высокий риск рецидива и в конечном итоге летального исхода от заболевания [17, 21, 33–36], хотя в других исследованиях существенное различие в биологии опухоли у детей младшего и старшего возраста подтверждено не было [7, 11, 37–39]. Часть пациентов детского возраста все же погибают от рака или связанных с ним осложнений [20, 28, 30, 40, 41]. Среди детей с отдаленными метастазами наилучший прогноз имеют дети с мелкоузловыми метастазами в легкие, накапливающими радиоактивный йод [29, 42]. Необходима улучшенная стратификация риска, которая включает в себя клиническую картину, анализ профиля соматических мутаций и ответ опухоли на лечение, что поможет выявить детей, которые подвергаются наибольшему риску смерти от заболевания, а также избежать избыточного лечения тех детей, у которых заболевание вряд ли приведет к летальному исходу.

Факторы риска

Воздействие облучения на щитовидную железу (главным образом при лечении рака) является основным установленным фактором риска развития карциномы щитовидной железы, хотя риск может повышаться при облучении не включающем область щитовидной железы [43]. Дети, особенно младше 5 лет, наиболее чувствительны к канцерогенным эффектам ионизирующего излучения [44]. РЩЖ является одним из наиболее часто диагностируемых

ных вторичных злокачественных новообразований у выживших после рака в детском возрасте; по меньшей мере наблюдается 5-кратное повышение риска его развития [45, 46]. Этот риск, по-видимому, уменьшается, когда доза облучения щитовидной железы превышает 2000 сГр [44, 47], что дает основание предполагать, что облучение щитовидной железы сублетальными дозами создает наибольший риск. Индуцированный облучением РЩЖ, по-видимому, является не более агрессивным чем спорадический, не индуцированный облучением [48, 49]. Латентный период между облучением и постановкой диагноза обычно является длительным, медиана латентного периода составляет около 19 лет [45]. Удивительно, но риск развития злокачественных новообразований щитовидной железы у пациентов, перенесших рак в детском возрасте, возрастает, причем даже у тех, кому лучевая терапия не проводилась, и это может отражать, по крайней мере частично, дополнительный повышенный риск развития рака среди тех, кому проводилась химиотерапия [50, 51].

Воздействие ионизирующего излучения также может происходить при внутреннем облучении в результате попадания радионуклидов в организм, примером которого служат выбросы радиоактивного йода в результате чернобыльской аварии и, возможно, в результате недавних аварий на АЭС «Фукусима Дайчи» [2, 52]. Дополнительные экологические факторы могут увеличить риск РЩЖ у детей, живущих в географических районах с вулканической активностью [53]. Небольшая активность $^{125}\text{I}/^{131}\text{I}$, используемая для диагностических исследований и лечения гипертиреоза, по-видимому, ниже порога, провоцирующего канцерогенез щитовидной железы [54]. Применение ^{131}I -метайодобензилгуанидина для лечения детей с нейроblastомой также связано с развитием доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы [55], хотя на этот процесс могут также влиять общие генетические факторы и механизмы онкогенеза двух этих новообразований [56, 57].

Существует предположение о связи между аутоиммунным тиреоидитом и риском развития дифференцированного РЩЖ. Тем не менее остается неизвестным, насколько сильна связь между аутоиммунным тиреоидитом и дифференцированным РЩЖ у детей. В одном исследовании частота папиллярного РЩЖ составляла 3% среди 375 детей с аутоиммунным тиреоидитом [58], тогда как другое исследование детей с узловым зобом не выявило четкой взаимосвязи папиллярного РЩЖ у детей с положительными результатами на антитела к тиреоидной пероксидазе по сравнению с детьми с нормальными результатами данного анализа [59]. В ретроспективном обзоре 22 детей, оперированных в связи с болезнью Грейвса, дифференцированный РЩЖ был выявлен у 22% пациентов (включая четырех, диагностированных до операции) [60]; из них у трех и двух пациентов имелись метастазы в лимфатических узлах и легких соответственно. Хотя в развитых странах редко встречается проблема дефицита йода, но все же она ассоциируется с повышенным риском неоплазии щитовидной железы (особенно фолликулярного