

КОММЕНТАРИИ К РАЗДЕЛУ РУКОВОДСТВА ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОИДОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ 2022 ГОДА, ПОСВЯЩЕННОМУ РАДИОЙОДТЕРАПИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

Т.М. Гелиашвили, Б.И. Долгушин, В.Г. Поляков

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Контакты: Гелиашвили Тамара Мамуковна, geliashvili_tata@mail.ru

Реферат

Дети — не «миниатюрные» взрослые! Большинство специалистов во всем мире признают различия между раком щитовидной железы (РЩЖ) у взрослых и детей и подчеркивают необходимость разработки специальных рекомендаций для детской популяции. Американская тиреоидологическая ассоциация (АТА) в 2015 г. впервые разработала отдельное Руководство по лечению узлов и карциномы щитовидной железы у детей (далее — Руководство АТА) [1], которое до настоящего времени не пересматривалось. В сентябре 2022 г. Европейская тиреоидологическая ассоциация (ЕТА) опубликовала свое Руководство по лечению узлов и карциномы щитовидной железы у детей (далее — Руководство ЕТА) [2]. Целью нашей статьи в преддверии пересмотра российских клинических рекомендаций по лечению РЩЖ у детей является ознакомление профильных специалистов с ключевыми рекомендациями ЕТА в области радиойодтерапии (РЙТ).

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, радиойодтерапия, тиреоглобулин, милиарные метастазы, дети

Для цитирования: Гелиашвили Т.М., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Комментарии к разделу Руководства Европейской тиреоидологической ассоциации 2022 года, посвященному радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы у детей. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(1):19-25

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-19-25

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) в детском возрасте — редкое заболевание, однако его распространенность в мире растет [3]. ДРЩЖ включает в себя несколько гистологических подтипов, среди которых папиллярный рак составляет подавляющее большинство случаев — более 90 %. В сравнении со взрослыми, у детей в при первичной диагностике в два раза чаще наблюдаются мультифокальное поражение, опухоль более 4 см, метастазы в лимфатических узлах и/или метастазы в легких, а также в два раза чаще возникает рецидив заболевания [4]. Несмотря на более агрессивное клиническое течение, прогноз при ДРЩЖ у детей лучше, чем у взрослых [5].

Вследствие отсутствия доказательной базы, основанной на хорошо спланированных ретро- и проспективных исследованиях с большой выборкой пациентов детского возраста, большинство концепций лечения ДРЩЖ у детей заимствованы из опыта лечения взрослых пациентов. Однако более агрессивное течение ДРЩЖ у детей при хорошем общем прогнозе и длительной продолжительности жизни, в течение которой могут проявиться неблагоприятные эффекты РЙТ, требует персонализированного подхода к терапии таких пациентов. Эти аргументы подчеркивают необходимость разработки специальных рекомендаций по лечению и наблюдению детей с образованиями щитовидной железы.

В 2022 г. было опубликовано руководство Европейской тиреоидологической ас-

социации (ЕТА) по ведению детей младше 18 лет с узлами и раком щитовидной железы [2]. Над созданием документа работала группа из 14 международных экспертов в различных областях, включая детскую и взрослую эндокринологию, патоморфологию, эндокринную хирургию, ядерную медицину, клиническую генетику и онкологию. Для создания Руководства ЕТА использовалось Руководство АТА 2015 г., на основе которого эксперты определили области разногласий и сформулировали клинические вопросы, по которым в Pubmed провели систематический поиск литературы, опубликованной по май 2020 г.

В нашей публикации мы решили вынести на обсуждение комментарии к одному из разделов Руководства ЕТА, посвященные радиойодтерапии ДРЩЖ.

Особенности РЙТ у детей

РЙТ является вторым этапом лечения пациентов с ДРЩЖ. Первый — хирургический этап лечения экспертная группа ЕТА рекомендует выполнять исключительно высококвалифицированными детскими или тиреоидными хирургами, имеющими опыт работы с пациентами детского возраста и входящими в состав профильного экспертного центра по ДРЩЖ.

За более чем 80-летний мировой опыт проведения РЙТ была доказана эффективность, а во многих случаях и безальтернативность этого метода лечения, как взрослых, так и детей с ДРЩЖ. Экспертная группа ЕТА указывает на то, что из-за особенностей метаболизма, меньшей массы тела и высокой чувствительности к ионизирующему излучению, в отношении РЙТ у пациентов детского возраста должны действовать особые, отличные от взрослых пациентов, рекомендации.

Несмотря на отсутствие доказательной базы по эффективности, риску и пользе адъювантной РЙТ у детей с ДРЩЖ, экспертная группа ЕТА рекомендует всем пациентам детского возраста выполнять тиреоидэктомию с последующей РЙТ, ис-

ключение может быть сделано только при опухоли менее 1 см — микрокарциноме. Основным аргументом в пользу такого подхода является то, что у детей гораздо чаще изначально встречаются поражение лимфоузлов и отдаленное метастазирование, что требует более агрессивного подхода не только к хирургической, но и адъювантной терапии. Данная рекомендация ЕТА в отношении назначения РЙТ существенно расходится с Руководством АТА 2015 г., где алгоритм принятия решения о назначении адъювантной РЙТ основывается на послеоперационном стадировании, проведенном на основании диагностической сцинтиграфии с ^{123}I и ТТГ-стимулированном уровне ТГ. Такая тактика является отражением третьего Принципа Мартиники¹, который гласит, что актуальная цель РЙТ (абляция остаточной тиреоидной ткани, адъювантное лечение или лечение известной болезни) может быть определена только после оценки послеоперационного статуса болезни, и, вне зависимости от первичной группы риска, больные без признаков персистенции опухоли могут быть кандидатами как для абляции тиреоидного остатка или адъювантной терапии, так и для наблюдения без дополнительного лечения [6, 7]. Однако, на наш взгляд, в алгоритме АТА по назначению адъювантной РЙТ детям с ДРЩЖ из групп умеренного и высокого рисков прогрессирования данный Принцип носит не рекомендательный, а больше обязательный характер.

Таким образом, ЕТА рекомендует проводить РЙТ всем детям с ДРЩЖ, а послеоперационное стадирование — на основании высокочувствительной в отношении отдаленных метастазов посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I . АТА — напротив, рекомендует для назначения РЙТ персонализированный подход, основанный

¹ Принципы Мартиники — консенсусный документ из 9 принципов в РЙТ больных ДРЩЖ, совместно разработанных 18 экспертами из 4 ведущих организаций — АТА, ЕТА, Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) [6, 7].

на послеоперационном стадировании по данным низкочувствительной в отношении отдаленного метастазирования сцинтиграфии с ^{123}I . По нашему мнению, детям с ДРЩЖ не стоит пока отказывать в более «активном», чем у взрослых, назначении адъювантной РЙТ ввиду более агрессивного течения детского ДРЩЖ и до проведения исследований, свидетельствующих об отсутствии снижения риска рецидива после адъювантной РЙТ:

Рекомендация 13А: Экспертная группа рекомендует проводить послеоперационное стадирование на основании протокола операции, гистологического заключения, измерения уровня тиреоглобулина (ТГ) и посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I .

Рекомендация 14А: Экспертная группа ЕТА считает, что РЙТ показана всем детям после тиреоидэктомии, для лечения персистирующего локорегионального заболевания, которое не может быть радикально удалено, а также для йод-авидных отдаленных метастазов.

Общеизвестно, что при лечении пациентов с отдаленными метастазами ДРЩЖ наилучшей стратегией является проведение повторных курсов РЙТ либо до достижения полного биохимического/клинического ответа, либо до отсутствия дальнейшего ответа на предыдущий курс РЙТ. Однако есть свидетельства того, что даже у пациентов, которые больше не отвечают на РЙТ, эффект от этого метода лечения может наблюдаться в течение нескольких лет. У таких пациентов спустя длительное время после последнего курса РЙТ сохраняются признаки ремиссии заболевания, такие как снижение накопления ^{131}I при диагностической сцинтиграфии всего тела или дальнейшее снижение уровня ТГ. Это является основным аргументом в пользу рекомендации как ЕТА, так и АТА, выждать минимум 12 мес между курсами РЙТ. Более длительный период между курсами РЙТ может снизить риск поздних побочных эффектов:

Рекомендации 14В и С: Экспертная группа считает, что (В) для пациентов с персистиру-

ющим заболеванием решение о проведении повторного курса РЙТ должно приниматься индивидуально в зависимости от ответа на предыдущий курс РЙТ; и (С) рекомендует, чтобы минимальный интервал между курсами РЙТ у детей с ДРЩЖ составлял около одного года.

Выбор активности ^{131}I

При РЙТ детей с ДРЩЖ в качестве стандарта лечения используются фиксированные активности ^{131}I , а терапия повторяется по мере необходимости [1, 2]. Выбор активности может быть обусловлен распространенностью заболевания и должен быть оптимально скорректирован в зависимости от массы тела пациента — по крайней мере, у детей препубертатного возраста [8]. Так, в немецком протоколе лечения детей с радиационно-индуцированным ДРЩЖ после Чернобыльской аварии в качестве адъювантной терапии применяли активности ^{131}I по 50 МБк/кг массы тела для аблации остаточной тиреоидной ткани и снижения риска рецидива и 100 МБк/кг для лечения известных метастазов [9].

Так как использование фиксированных активностей не учитывает индивидуальные особенности организма пациента, в качестве альтернативы в последние десятилетия были введены дозиметрические стратегии. Несмотря на вышесказанное, эксперты считают, что в отношении полученной опухолью поглощенной дозы облучения такие параметры, как йод-авидность опухолевой ткани, время жизни ^{131}I , эффективный период полураспада ^{131}I , а также размер и форма опухоли, даже более значимы для результата, чем вводимая активность ^{131}I . А поскольку все эти параметры очень индивидуально изменчивы, то это в корне ставит под сомнение осуществимость поиска единственной «лучшей» терапевтической активности ^{131}I [10].

Таким образом, экспертная группа ЕТА вопрос о выборе активности ^{131}I оставляет «открытым», поскольку в литературе отсутствуют данные об оптимальной кривой доза — эффект ^{131}I с наименьшими по-

бочными проявлениями, рассчитанная по весу тела/фиксированной активности или дозиметрии:

Рекомендация 15: Экспертная группа ЕТА предлагает для расчета оптимальной активности ^{131}I использовать индивидуальный подход к пациенту, принимая во внимание потенциальные побочные эффекты ^{131}I при увеличении активности. Предпочтительная активность препарата должна обсуждаться мультидисциплинарной командой.

Подготовка пациентов к РЙТ

Общепризнано, что для эффективной РЙТ необходима адекватная стимуляция тиреотропного гормона (ТТГ), что достигается одним из двух методов: отменой L-тироксина или введением рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона (рчТТГ). Применение рчТТГ широко изучалось у взрослых, тогда как опыт его использования у детей ограничен. В настоящее время препарат для детской популяции не зарегистрирован и не проходил официальных испытаний на безопасность и эффективность. Кроме того, использование рчТТГ при РЙТ пациентов с персистирующим местным или метастатическим ДРЩЖ остается формой применения «не по показаниям», к которой следует прибегать со всей, требуемой в таких ситуациях, осторожностью [10].

Вторым условием подготовки к РЙТ является соблюдение диеты с низким содержанием йода, влияние которой на результаты терапии не является общепризнанным. Стандартная длительность диеты составляет 1–2 нед до РЙТ. Однако недавнее исследование показало, что в районах с нормальным потреблением йода достаточно четырехдневной низкойодной диеты [11]:

Рекомендация 16 (А, В, С): Экспертная группа ЕТА (А) рекомендует перед РЙТ с целью улучшения поглощения ^{131}I проводить стимуляцию ТТГ (> 30 мМЕ/л). Однако не пришла к единому мнению относительно оптимального способа подготовки и (В) считает, что стимуляция ТТГ может быть достигнута либо с

помощью отмены тиреоидного гормона, либо с помощью рчТТГ. Решение о выборе способа стимуляции ТТГ зависит от клинического опыта лечащей команды. Экспертная группа ЕТА (С) предполагает, что диета с низким содержанием йода в течение как минимум четырех дней перед РЙТ может способствовать поглощению йода.

РЙТ детей с метастазами в легких

Метастазы ДРЩЖ в легких у детей встречаются в два раза чаще, чем у взрослых. При этом у детей на фоне РЙТ чаще достигаются полные ремиссии, поскольку в подавляющем большинстве случаев метастазы в легких носят милиарный (микрометастатический) характер поражения и, будучи хорошо дифференцированными и йод-авидными клетками, лучше отвечают на терапию ^{131}I (Pawelczak M. 2010).

Эксперты ЕТА напоминают, что структурный и биохимический ответ на первый курс РЙТ может наблюдаться до 15–18 мес после терапии [12]. Учитывая этот факт, эксперты считают, что перед повторным лечением, даже в редких случаях прогрессирования заболевания, следует выдерживать длительные интервалы — не менее 12 мес.

Также эксперты ЕТА указывают на то, что при решении вопроса о проведении повторного курса РЙТ, помимо соблюдения адекватного интервала, важна оценка ответа на предыдущий курс РЙТ. С тераностической целью в случае выявления уровня ТГ, указывающего на персистенцию/рецидив заболевания после тиреоидэктомии и РЙТ, у пациентов с предыдущим позитивным посттерапевтическим сканом с ^{131}I может быть полезным проведение диагностического сканирования с ^{123}I . Однако не следует забывать, что легочные метастазы могут быть не визуализированы при сканировании с ^{123}I [13].

Таким образом, повторные курсы РЙТ всегда должны назначаться с осторожностью и после адекватного интервала, а также тщательной оценки ответа на предыдущий курс РЙТ:

Рекомендация 26 (А, В, С): Экспертная группа ЕТА (А) рекомендует терапию ^{131}I в качестве первой линии для пациентов с метастазами в легких; (В) предлагает проводить исследование функции легких перед повторным лечением пациентов с диффузными метастазами в легких; (С) рекомендует, чтобы у детей, ранее принимавших препараты с легочной токсичностью, такие как блеомицин, РЙТ проводилось с особой осторожностью, учитывая риск развития легочного фиброза.

На основании проделанной работы и для ответа на оставшиеся вопросы экспертами ЕТА были предложены темы для будущих исследований РЙТ у детей с ДРЩЖ:

- Выполнить сравнительную оценку результатов лечения для пациентов с небольшой карциномой, которым не проводили РЙТ, в сравнении с теми, кто подвергся лечению ^{131}I .
- Определить оптимальную кривую активности — эффекта для РЙТ с ^{131}I при лечении детей с ДРЩЖ для минимизации развития возможных побочных эффектов.
- У взрослых широко используется диагностическая сцинтиграфия с ^{131}I , ^{123}I и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для выявления остаточной тиреоидной ткани и рецидива ДРЩЖ. Однако для детей, получивших лечение по поводу ДРЩЖ, такие работы единичные и нет проспективных исследований, демонстрирующих эффективность и показания к диагностическим исследованиям, что и диктует необходимость их проведения.

Заключение

Экспертная группа ЕТА указывает на необходимость использования новых рекомендаций для РЙТ у детей, одновременно признавая отсутствие для этого доказательной базы, основанной на исследованиях с большим количеством пациентов детского возраста. Мы согласны с экспертами ЕТА, что на пути к персонализированной стратегии лечения детей с ДРЩЖ, а также для гармонизации и стандартизации терапевтических подходов необходимо про-

ведение проспективных мультицентровых исследований и создание международных регистров.

Список литературы / References

1. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-59. DOI: 10.1089/thy.2014.0460.
2. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, et al. 2022 ETA Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022 Oct 1: Eur Thyroid Journal-22-0146. DOI: 10.1530/ETJ-22-0146.
3. Bernier MO, Withrow DR, Berrington de Gonzalez A, et al. Trends in pediatric thyroid cancer incidence in the United States, 1998-2013. *Cancer*. 2019 Jul 15;125(14):2497-505. DOI: 10.1002/cncr.32125.
4. Dinan CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol*. 2008 Jan;20(1):59-65. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3282f30220.
5. Lebbink CA, van den Broek MFM, Kwast ABG, et al. Opposite Incidence Trends for Differentiated and Medullary Thyroid Cancer in Young Dutch Patients over a 30-Year Time Span. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 12;13(20):5104. DOI: 10.3390/cancers13205104.
6. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ^{131}I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):461-70. DOI: 10.1089/thy.2018.0597.
7. Гелиашвили ТМ, Крылов ВВ, Гарбузов ПИ и др. Принципы Мартиники в радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. Лучевая диагностика и терапия. 2020;11(3):20-4. [Geliashvili TM, Krylov VV, Garbuzov PI, et al. The Martinique principles in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;11(3):20-4. (In Russian)]. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-3-20-24
8. Lebbink CA, Dekker BL, Bocca G, et al. New national recommendations for the treatment of pediatric differentiated thyroid carcinoma in the Netherlands. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):P11-P18. DOI: 10.1530/EJE-20-0191.
9. Reinert C, Biko J, Haenscheid H, et al. Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):3039-48. DOI: 10.1210/jc.2013-1059.
10. Verburg FA, Van Santen HM, Luster M. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *Onco Targets Ther*. 2016 Dec 28;10:165-75. DOI: 10.2147/OTT.S100512.

11. Dekker BL, Links MH, Muller Kobold AC, et al. Low-Iodine Diet of 4 Days Is Sufficient Preparation for ^{131}I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 18;107(2):e604-e611. DOI: 10.1210/clinem/dgab691.
12. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 Aug;22(8):778-83. DOI: 10.1089/thy.2011.0522.
13. Schoelwer MJ, Zimmerman D, Shore RM, Josefson JL. The Use of ^{123}I in Diagnostic Radioactive Iodine Scans in Children with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015 Aug;25(8):935-41. DOI: 10.1089/thy.2014.0521.

Вклад авторов

Гелиашвили Т.М.: анализ литературы по теме статьи, составление черновика рукописи.

Долгушин Б.И., Поляков В.Г.: обзор публикаций по теме статьи, редакция текста рукописи.

Authors' contributions

Gelashvili T.M.: analysis of the literature on the topic of the article, drafting of the manuscript.

Dolgushin B.I., Polyakov V.G.: review of publications on the topic of the article, revision of the text of the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Гелиашвили Тамара Мамуковна — заведующая отделением радионуклидной терапии НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, к.м.н., РИНЦ ID 1051967;

Сведения об остальных авторах статьи

Долгушин Борис Иванович — директор НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН.

Поляков Владимир Георгиевич — советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН.

Comments to the Section on Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer in Children of the European Thyroid Association Guidelines 2022

T.M. Geliashvili, B.I. Dolgushin, V.G. Polyakov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; geliashvili_tata@mail.ru

Abstract

Children are not “miniature” adults! Most experts around the world recognize the differences between adult and pediatric thyroid cancer and emphasize the need for specific guidelines for the pediatric population. The American Thyroid Association (ATA) first developed separate Guidelines for the Treatment of Pediatric Thyroid Nodules and Carcinoma (hereafter, ATA Guidelines) in 2015 [1], which has not been revised to date. In September 2022, the European Thyroid Association (ETA) published its Guideline on the Management of Pediatric Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Carcinoma (hereafter, ETA Guidelines) [2]. The aim of our article, in anticipation of the revision of Russian clinical guidelines for the treatment of pediatric thyroid cancer, is to inform specialists in the field of radioiodine therapy (RIT) with the key recommendations of the ETA.

Key words: *differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, thyroglobulin, miliary metastases, children*

For citation: Geliashvili TM, Dolgushin BI, Polyakov VG. Comments to the Section on Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer in Children of the European Thyroid Association Guidelines 2022. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(1):19-25. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-19-25

Information about the authors:

Geliashvili T.M. <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

Dolgushin B.I. <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Polyakov V.G. <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>