

УДК 616. 441-006.6-089.87/-073.916:615.849.1

Д. О. Джужа✉

Національний інститут раку, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна

ДОЗОВІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ПРИ РАДІОАБЛЯЦІЇ ЗАЛИШКОВОЇ ТИРЕОЇДНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Мета: вивчити залежності між осередковими поглинутими дозами (ОПД) у залишковій тканині щитоподібної залози (ЗТЩЗ) при проведенні радіойодотерапії (РЙТ) у хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) та ефективністю радіоабляції.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати визначення ОПД в ЗТЩЗ у 221 хворого у віці 25–74 років. Сцинтиграфічні дослідження виконувались на гамма-камері «МВ 9200» і емісійному комп'ютерному томографі «E. SAM 180». ОПД в ЗТЩЗ визначались відповідно до рекомендацій Комітету з медичних внутрішніх радіаційних доз.

Результати. Середня ОПД в ділянках ЗТЩЗ складала $(125,9 \pm 8,6)$ Гр з коливаннями від 1,8 до 1373,4 Гр. Позитивний ефект після першої РЙТ був отриманий у 77,4 % хворих, досягнута повна абляція 78 % ділянок ЗТЩЗ. Середня ОПД в спостереженнях з повною радіоабляцією складала $(147,0 \pm 13,3)$ Гр з діапазоном від 1,8 до 1373,4 Гр. Ефективність РЙТ постійно збільшувалась з 68,2 до 93,7 % при зростанні середніх ОПД з 30 до 370 Гр. Подальше збільшення ОПД не призводило до скільки-небудь значного підвищення ефективності: при збільшенні середньої ОПД з 370 до 776 Гр частота повної радіоабляції підвищилась тільки на 0,4 %. При проведенні повторних РЙТ ОПД в ділянках ЗТЩЗ, як правило, знижувались після кожного курсу. За допомогою регресивного аналізу встановлено характер залежності ефективності першої радіоабляції ЗТЩЗ від ОПД, який мав вид степеневої функції. Відповідно до неї ефективність першої радіоабляції складає при 40 Гр – 72,8 %, 150 Гр – 84,9 %, 300 Гр – 91,2 %, 400 Гр – 93,7 %, 500 Гр – 95,7 %.

Висновки. Величини ОПД в ЗТЩЗ при РЙТ характеризуються значними коливаннями і можуть відрізнятися на три порядки, що може пояснюватись різним анатомо-функціональним станом йодопозитивної тиреоїдної тканини після хірургічних втручань та її радіорезистентністю. Ефективність радіоабляції збільшується з підвищенням ОПД, ця залежність має нелінійний характер. Для ефективності радіоабляції ЗТЩЗ існує верхній дозовий поріг у діапазоні 350–400 Гр. Частота тиреоїдної тканини з високою радіорезистентністю складає біля 6 %.

Ключеві слова: диференційований рак щитоподібної залози, залишкова тканина щитоподібної залози, радіойодотерапія, радіоабляція, осередкова поглинута доза, йод-131.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022. Вип. 27. С. 431–439. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-431-439

✉ Джужа Дмитро Олександрович, e-mail: dadzhukrn@ukr.net

D. O. Dzhuzha✉

National Institute of Cancer of the Ministry of Health of Ukraine, 33/43 Lomonosov St., Kyiv, 03022, Ukraine

DOSE RELATIONSHIP DURING RADIOABLATION OF THYROID RESIDUAL IN PATIENTS WITH THYROID DIFFERENTIATED CANCER

Objective: to study relationship between the focal adsorbed doses (FAD) in the residual thyroid tissue (RTT) at radioiodine therapy (RIT) in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) and efficacy of radioablation (RA).

Materials and methods. FAD in RTT in 221 patients aged 25–74 years were analyzed. Scintigraphic investigations were executed using gamma-camera «MB 9200» and single photon emission tomograph «E. CAM 180». FAD in RTT were determined according to recommendation of the Committee on Medical Internal Radiation Dose.

Results. Mean FAD in RTT was consisted (125.9 ± 8.6) Gy with range 1.8–1373.4 Gy. Positive effect after first course of RIT was in 77.4 % of patients complete RA of 78 % of RTT was achieved. Mean FAD in cases with complete RA was (147.0 ± 13.3) Gy with range 1.8–1373.4 Gy. Efficacy of RIT constantly increased from 68.2 to 93.7 % with increasing mean FAD from 30 to 370 Gy. Feather enlarging of FAD did not lead to any significant increasing of efficacy of RIT: enlarging mean FAD from 370 to 776 Gy increased efficacy of RA on 0.4 % only. Repeated RIT decreased FAD in RTT after each course. Using regression analysis was established type of relationship between efficacy of RA and FAD in RTT, according it efficacy of first RA consists at 40 Gy 72.8 %, 150 Gy – 84.9 %, 300 Gy – 91.2 %, 400 Gy – 93.7 %, 500 Gy – 95.7 %.

Conclusions. FAD in RTT at RIT differ in large range, it can be explained different anatomical and functional condition of iodine accumulate thyroid tissue after surgical treatment and its radioresistance. Efficacy of RA increases with enlarging of FAD, this relationship is nonlinear. Efficacy of RA has the upper dose threshold in range 350–400 Gy. The frequency of thyroid tissue with high radioresistance is approximately 6 %.

Key words: differentiated thyroid cancer, thyroid residual tissue, radioiodine therapy, radioablation, focal adsorbed dose, iodine-131.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2022;27:431-439. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-431-439

ВСТУП

Загальноприйнята тактика лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) включає три основних компоненти – тиреоїдектомію (ТЕ), радіоїодотерапію (РІТ) і супресивну гормонотерапію. Перший курс РІТ спрямований на радіоабляцію залишкової тканини щитоподібної залози (ЗТЩЗ) після оперативного лікування та оцінку розповсюженості пухлинного процесу. Радіоабляція проводиться з метою знищення ділянок ДРЩЗ, що залишаються, і створення умов для подальшого моніторингу хворих. Ефективність радіоабляції в першу чергу зумовлюється величинами осередкових поглинутих доз (ОПД), що створюються в ЗТЩЗ. ОПД, що призводять до повної радіоабляції, дають уяву про діапазон радіорезистентності нормальних тканин людини, оскільки, як правило, основна маса тиреоїдного залишку представлена нормальною тканиною, а їх оцінка при проведенні РІТ може бути простою і ефективною моделлю для

INTRODUCTION

The usual strategy of treatment of differentiated thyroid cancer (DTC) consists from three basic components – thyroidectomy, radioiodine therapy (RIT) and suppression hormone therapy. The first course of RIT is directed on radioablation (RA) of the residual thyroid tissue (RTT) after thyroidectomy and evaluation of spreading of the tumour process. The aim of radioablation is the elimination of potential foci of DTC and creating conditions for monitoring of the patients. Efficacy of radioablation is determined mainly by the values of created focal adsorbed doses (FAD) in RTT. FAD, which creates complete radioablation, may give the information about the radioresistance of normal human tissue, because, as rule, the basic mass of RTT is a normal tissue, and evaluation of FAD may be a simple and effective model for study in this

✉ Dmytro O. Dzhuzha, e-mail: dadzhukrn@ukr.net

досліджень в цьому напрямку. Величини аблятивних ОПД можуть сприяти більш точному прогнозуванню результатів наступних курсів РЙТ при метастатичному процесі, оскільки пухлинна тканина може наслідувати радіорезистентність нормальної.

В якості дозового порогу для повної радіоабляції ЗТЩЗ запропонована величина ОПД в 300 Гр [1, 2]. Це значення широко застосовувалось для розрахунку аблятивних активностей йоду-131 на основі ОПД, що створюються при діагностичній сцинтиграфії, яка проводиться перед РЙТ. Однак ОПД 300 Гр не завжди забезпечує повну радіоабляцію ЗТЩЗ, частковий ефект може спостерігатися навіть при ОПД в 700–1300 Гр [2, 3]. Водночас низкою досліджень показано, що достатньо висока частота повної радіоабляції ЗТЩЗ може спостерігатися і при значно менших ОПД – 40–150 Гр [4–6]. У зв'язку з неоднозначністю оцінок величин ОПД, необхідних для повної девіталізації ЗТЩЗ, в роботі приведено стислий виклад результатів багаторічних досліджень, присвячених дозовим закономірностям при радіоабляції тиреоїдної тканини.

МЕТА

Визначити характер залежностей між ОПД, що створюються в ЗТЩЗ при проведенні РЙТ, і ефективністю радіоабляції, яка є відображенням радіорезистентності тиреоїдної тканини.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовано результати визначення ОПД в ЗТЩЗ у 221 хворого на ДРЩЗ у віці 25–74 років (181 жінка, 40 чоловіків). Усім пацієнтам проводили комплексне лікування, що включало тиреоїдектомію, РЙТ і супресивну гормонотерапію. За 4–6 тижнів після тиреоїдектомії хворим виконували діагностичну сцинтиграфію з 70–80 МБк йоду-131, на основі даних якої проводили радіоабляцію ЗТЩЗ розрахунковими або емпіричними активностями в межах 1,8–4,8 ГБк.

На четверту добу після прийому лікувальних активностей призначали супресивну гормонотерапію L-тироксинам, ефективність її контролювали визначенням рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у крові. Супресивну гормонотерапію вважали адекватною, якщо рівень ТТГ за 3 місяці після початку прийому L-тироксину не перевищував 0,1 нг/мл.

Контрольну сцинтиграфію і визначення рівнів тиреоглобуліну (ТГ) крові проводили через кожні 6 місяців протягом перших 1,5–2 років. Радіоабляцію вважали ефективною при відсутності сцинтиграфічних ознак ЗТЩЗ за весь цей період.

direction. Values of FAD can give possibility to predicative of results of the following RIT of metastases, because tumour may inherit the radioresistance of the normal tissue.

The FAD 300 Gy was proposed as the dose threshold for complete RTT radioablation [1, 2]. This value was used widely for calculation the ablative activities of iodine-131 on base the FAD occurring at the diagnostic scintigraphy before RIT administration. But FAD 300 Gy did not always give the complete RTT radioablation, as partial effect can be registered even at FAD 700–1300 Gy [2, 3]. At the same time it was showed that the high frequency of complete RTT radioablation may be registered at significantly lower FAD, namely 40–150 Gy [4–6]. With the indefinites of values of FAD which are necessary for complete devitalization of RTT, in this work the short account of the results of prolonged studies devoted dose relationship during radioablation of RTT was given.

OBJECTIVE

To study relationship between the FAD in RTT at RIT in patients with DTC and efficacy of the radioablation reflected the radioresistance of thyroid tissue.

MATERIALS AND METHODS

Results of determinations of FAD in RTT after RIT in 221 patients with DTC aged 25–74 years (40 males, 181 females) were analyzed. All patients had complex treatment including thyroidectomy, RIT, and suppressive hormone therapy. Diagnostic scintigraphy with 70–80 MBq was made patients following 4–6 weeks after thyroidectomy. Based on the results of scintigraphy the radioablations of RTT with calculated or empirical activities ranged 1.8–4.8 GBq were executed.

On forth day after administration of therapeutic radioiodine the suppressive hormone therapy with L-thyroxin was prescribed, the efficacy of which was assayed according to the serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels. It was considered adequate if TSH level after 3 months was not more than 0.1 ng/ml.

Control scintigraphies and determinations of level of the thyroglobulin (TG) were made after each 6 month during first 1.5–2 years. RA was considered effective when the scintigraphic features of RTT were not determined at this time.

Сцинтиграфічні дослідження виконували на гамма-камері «МВ 9200» («Gamma», Угорщина), поєднаній з комп'ютерно-сцинтиграфічною системою «Microsegams 9201», і дводетекторному однофотонному емісійному комп'ютерному томографі «E. SAM 180» з програмним забезпеченням «Syngo 2.0» («Siemens Medical Solutions, Inc.», США).

ОПД в ЗТЩЗ визначали згідно з рекомендаціями Комітету з медичних внутрішніх радіаційних доз за формулою (1) [7,8]:

$$D_{ther} = \frac{0,1187 \int A_{(t)} dt}{m} \quad (1)$$

де D_{ther} – ОПД після РЙТ, Гр;

$\int A_{(t)} dt$ – інтеграл активності в ділянці ЗТЩЗ, МБк × год.;

m – маса ЗТЩЗ, г.

Інтеграл активності розраховували як площу під кривою активність-час. Сцинтиграфії для визначення величин активностей в ділянках гіперфіксації йоду-131 проводили щодня, починаючи з другої доби після прийому РФП, протягом 6–7 діб. Для екстраполяції даних визначали період напіввиведення на ділянці кривої активність-час між вимірюваннями за 3 і 6 діб після прийому лікувальних активностей. Побудову кривих і розрахунок інтегралу активності виконували за допомогою пакету програм «CurveExpert 1.34».

Для визначення величин активності в ділянках підвищеного накопичення йоду-131 вимірювали рахунок імпульсів за 1 хвилину, що створювався 37 кБк йоду-131 у фантомі щитоподібної залози на фіксованій відстані (17,5 см) при тих же параметрах реєстрації, що й при виконанні сцинтиграфії у хворих (паралельний коліматор, настройка на фотопік 364 кеВ, ширина вікна дискримінації $\pm 15\%$).

Масу тканини осередків гіперфіксації РФП визначали виходячи з об'єму розподілу радіоїоду, визначеного за даними сцинтиграфії. Питому масу тканини при цьому приймали рівною 1 г/см³. Для розрахунку об'єму була прийнята еліпсоїдна модель:

$$V = \frac{\pi \cdot a \cdot b \cdot c}{6} \quad (2)$$

де V – об'єм ЗТЩЗ, см³;

a, b, c – діаметри еліпсоїда.

Лінійні розміри діаметрів еліпсоїдів визначали за допомогою відсічки фону. Величину рівня відсічки фону у відсотках від максимального рахунку в ділянці ЗТЩЗ визначали шляхом фантомних вимірювань, вона складала при максимумі до 100 імпульсів/піксель 35 %, вище 100 імпульсів/піксель – 40 %.

Scintigraphic investigations were executed on gamma camera «MB 9200» («Gamma», Hungary) combined with a computer scintigraphic system «Microsegams 9201», and a two-detector single-photon emission computer tomograph unit «E. SAM 180» with software «Syngo 2.0» («Siemens Medical Solutions, Inc.», USA).

FAD in RTT were determined according to recommendations of Committee of Medical Internal Radiation Doses using formula (1) [7, 8]:

where D_{ther} is FAD after RIT, Gy;

$\int A_{(t)} dt$ – integral of activity in the RTT portion, MBq × h;

m – mass of RTT, g.

The integral of activity was calculated as square under the activity-time curve. Scintigraphies for determination activity in the RTT were executed daily, beginning at second day after administration of radioiodine during 6–7 days. For extrapolation of data the time of half excretion was determined in the segment of curve activity-time between third and sixth days. Building of the activity-time curve and calculation of the integral of activity were made with using of packet of programs «CurveExpert 1.34».

For determination of the RTT activities in the portions of increased iodine-131 accumulation the phantom of thyroid gland was used. The count from 37 kBq of iodine-131 for 1 minute was measured on fixed distance (17.5 cm) and at the same parameters of acquisition as at the scintigraphy (parallel collimator, photopeak 364 keV, window of discrimination $\pm 15\%$).

The mass of RTT was determined proceed from the value of radioiodine distribution determined at the scintigraphy. Specific weight of thyroid tissue was accepted 1 g/cm³. For calculation of the value of RTT was used ellipsoid mode (2):

where V is the RTT volume, cm³;

a, b, c are the diameters of ellipsoid.

Linear sizes of diameters were determined using of cutting background. The value of cutting in percents from maximal count in RTT was determined using phantom measuring. It consisted 35 % at maximum till 100 counts/pixel, 40 % at 100 counts/pixel and more.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакетів програм «Statistica 6.0», «SPSS 8.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середня ОПД у ділянках ЗТЩЗ складала $(125,9 \pm 8,6)$ Гр, величини створюваних поглинутих доз коливались від 1,8 до 1373,4 Гр. Позитивний ефект після першого курсу РЙТ був отриманий у 77,4 % хворих, досягнута повна абляція 78 % усіх ділянок ЗТЩЗ.

Середня ОПД в спостереженнях з повною радіоабляцією складала $(147,0 \pm 13,3)$ Гр. У випадках неповної радіоабляції після першого курсу РЙТ середня ОПД складала $(66,5 \pm 11,4)$ Гр. Різниця між середніми ОПД при повній радіоабляції і при неефективному першому курсі РЙТ була достовірною ($p < 0,001$). Таким чином, величини ОПД в ділянках ЗТЩЗ при радіоодотерапії характеризуються значними коливаннями і можуть відрізнятися на три порядки, що може пояснюватися різним анатомо-функціональним станом тканини щитоподібної залози, яка накопичує йод, після хірургічних втручань та її радіорезистентністю.

Для визначення впливу ОПД на ефективність першої радіоабляції всі ділянки ЗТЩЗ залежно від ОПД в них були розподілені на вісім груп (таблиця 1). Між середніми ОПД в групах і частотою повної радіоабляції ЗТЩЗ виявлена сильна достовірна кореляція ($r = 0,822$, $p < 0,01$). Зіставлення ОПД в ділянках ЗТЩЗ з результатами першого курсу радіоабляції показало, що ефективність РЙТ постійно збільшувалась з 68,2 до 93,7 % при зростанні середніх ОПД з 30 до 370 Гр. Подальше збільшення ОПД не приводило до скільки-небудь значного підвищення ефективності радіоабляції: при зростанні середньої ОПД з 370 до 776 Гр частота повної радіоабляції збільшилась тільки на 0,4 %. Отримані данні вказують на існування верхнього дозового порогу для ефективності радіоабляції ЗТЩЗ в діапазоні 350–400 Гр.

Таблиця 1

Ефективність першого курсу РЙТ залежно від величин ОПД в ЗТЩЗ

Table 1

Efficacy of first radioablation depending from FAD in RTT

Показники Groups	Група / Groups							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ОПД, Гр FAD, Gy	0–19,9	20–39,9	40–59,9	60–99,9	100–199,9	200–299,9	300–499,9	>500
Кількість ділянок ЗТЩЗ Amount of parts of RTT	77	44	35	52	59	27	32	17
Середня ОПД, Гр (M ± m) Mean FAD, Gy (M + m)	10,1 ± 0,5	29,7 ± 0,7	49,8 ± 0,9	79,5 ± 1,5	142,8 ± 4,0	246,5 ± 5,8	370,3 ± 8,3	776,2 ± 67,3
Частота повної радіоабляції ЗТЩЗ, % Frequency of complete radioablation, %	73,7	68,2	77,1	78,8	83,0	88,0	93,7	94,1

Statistic data analysis was executed using software packages «Statistica 6.0», «SPSS 8.0 for Windows».

RESULTS AND DISCUSSION

Mean FAD in RTT portions was consisted (125.9 ± 8.6) Gy with 1.8–1373.4 Gy range of the absorbed doses. Positive effect after first RIT was achieved in 77.4 % of patients and complete radioablation was achieved in 78 % of RTT.

Mean FAD in cases with complete radioablation was (147.0 ± 13.3) Gy. In cases with the partial radioablation mean FAD in RTT was consisted (66.5 ± 11.4) Gy. The difference between mean FAD in cases with complete and ineffective radioablation after first RIT was significant ($p < 0.001$). Thus, the values of RTT are characterized with great range and may differ in three orders. This can be explained by different anatomical and functional condition of the iodine positive thyroid tissue after surgical operation and its high radioresistance.

For determination relationship between FAD and efficacy of first radioablation all RTT were divided on 8 groups depending on FAD (Table 1). Between the mean FAD in groups and efficacy of radioablation the significant strong positive correlation was found ($r = 0.822$, $p < 0.01$). The efficacy of RIT increased constantly from 68.2 to 93.7 % with increasing mean FAD from 30 to 370 Gy. Feather enlarging of FAD did not lead to any significant increasing of efficacy of RIT: enlarging mean FAD from 370 to 776 Gy increased frequency of complete radioablation on 0.4 % only. These data show on the existence of the upper dose threshold for efficacy of radioablation of RTT in range 350–400 Gy.

В той же час виявлена відносно висока ефективність радіоабляції ЗТЩЗ в групі з низькими середніми величинами ОПД – $(10,1 \pm 0,5)$ Гр. В цій групі рівень накопичення йоду-131 за 24 години після прийому РФП в середньому складав $(0,1 \pm 0,02)$ %, об'єму розподілу ЗТЩЗ – $(2,5 \pm 0,2)$ см³, питома активність в ділянці ЗТЩЗ за 24 години – $(1,25 \pm 0,1)$ МБк/см³, що вказує на невеликі об'єми залишкової тканини, її невисоку щільність та низьку функціональну активність. Оскільки в більшості випадків після радикальної тиреоїдектомії ділянки ЗТЩЗ представлені нормальною тиреоїдною тканиною, високу частоту повних радіоабляцій можна пояснити апоптозом тироцитів в умовах порушення нормальних анатомо-фізіологічних відношень після хірургічного втручання та супресивної гормонотерапії. Внутрішньоклітинне опромінення в дозі декілька грей може бути додатковим фактором, що стимулює апоптоз. Отримані дані підкреслюють необхідність визначення кількісних скінтиграфічних критеріїв для призначення лікувальних активностей при ЗТЩЗ малого об'єму з низьким рівнем накопичення радіоїоду.

При проведенні повторних курсів РЙТ поглинуті дози в ділянках ЗТЩЗ, як правило, знижувались від курсу к курсу. В групі з 24 хворих, які отримували повторні курси РЙТ, середня ОПД після першого курсу складала $(134,2 \pm 33,6)$ Гр, після другого – $(17,1 \pm 3,9)$ Гр, після третього курсу у 13 пацієнтів – $(11,6 \pm 3,6)$ Гр. Різниця була достовірною між ОПД після першого і другого курсів ($p < 0,01$) і не була суттєвою між ОПД після другого та третього курсів. ОПД після другого і третього курсів по відношенню до ОПД після першого курсу були знижені в середньому на $(78,0 \pm 6,7)$ % і $(93,1 \pm 2,4)$ %, відповідно. Таким чином, при проведенні другого курсу РЙТ відмічалось різке зменшення величин створюваних ОПД, що зумовлювалось значним зниженням показників фармакокінетики радіоїоду: зменшенням рівнів накопичення РФП і скороченням періоду напіввиведення. Зміни кінетики, очевидно, спричинялись як зниженням функціональної активності тироцитів, так і розвитком склерозу, порушенням мікроциркуляції в паренхімі ЗТЩЗ. Вірогідно, часткова абляція може призводити до формування клонів більш радіорезистентних клітин, які зумовлюють нижчу ефективність наступних курсів РЙТ.

При візуалізації ЗТЩЗ після 2–3 курсів РЙТ важко диференціювати радіорезистентну нормальну тканину, що зберігається, і продовжений ріст пухлини. Отже, оптимальним є досягнення повної радіоабляції тиреоїдного залишку за перший курс РЙТ.

At the same time it was registered relatively high efficacy of radioablation in group of patients with low mean value of FAD – (10.1 ± 0.5) Gy. In this group the mean accumulation of iodine-131 after 24 hours was (0.1 ± 0.02) %, volume of RTT – (2.5 ± 0.2) cm³, specific activity in RTT after 24 hours – (1.25 ± 0.1) MBq/cm³, which showed on small volumes of thyroid remnants, its low density and functional activity. As in most cases after thyroidectomy RTT is represented by the normal thyroid tissue, the high frequency of complete radioablation may be explained by the apoptosis of thyrocytes in condition of breaking normal anatomical and functional relations after surgical and suppressive hormonal treatment. Intracellular radiation by doses in several greys may be the additional factor that stimulates the apoptosis. These data show the necessity of determination of quantitative scintigraphic criteria for administration of treatment activity for radioablation of RTT with the small volume and low radioiodine accumulation.

At repeated RIT the FAD in RTT decreased after each course, as rule. In group of 24 patients, who had received the repeated courses of RIT, mean FAD after first RIT consisted (134.2 ± 33.6) Gy, after second – (17.1 ± 3.9) Gy, after third in 13 patients – (11.6 ± 3.6) Gy. The difference was significant between FAD after first and second RIT ($p < 0.01$) and was not significant between FAD after second and third RIT. FAD after second and third RIT were decreased relative the first one on (78.0 ± 6.7) % and (93.1 ± 2.4) %, respectively. The decreasing of FAD after second RIT was determined by significant decreasing of indices of radioiodine pharmacokinetics: decreasing of the radioiodine accumulation and shortening of the excretion time. Obviously, these changes were conditioned by both decreasing of functional activity of thyrocytes and sclerosis, changes of microcirculation in thyroid parenchyma. Possibly, that partial radioablation can lead to forming of clones of more radioresistance cells, which cause reduced efficacy of repeated RIT.

If RTT is registered at scintigraphy after 2–3 RIT, it is difficult to differentiate the residual radioresistant normal thyroid tissue and the prolongation of tumor process. Thus, complete radioablation must be achieved at the first RIT.

Застосування розрахункових активностей для радіоабляції ЗТЩЗ дозволяє підвищити ефективність першого курсу РІТ і уникнути невиправданого променевого навантаження на пацієнтів. При застосуванні активностей, розрахованих за методом Н.Р. Махон, повна радіоабляція ЗТЩЗ спостерігалась у 81,0–82,4 % хворих і у 86,0 % ділянок залишкової тканини [1, 2]. Неефективність першого курсу РІТ зумовлювалась як недостатньою компенсацією ефектів тиреоїдного станінгу і селфстанінгу, так і високою радіорезистентністю тироцитів. Застосування методики розрахунку аблятивних активностей, що враховує явища тиреоїдного станінгу і селфстанінгу, дозволило підвищити ефективність першого курсу до 94,2 % [9]. Відсутність повної абляції в цих випадках, очевидно, зумовлювалась, головним чином, високорадіорезистентними формами тиреоїдної тканини, які склали приблизно 6 %.

Для визначення зв'язку між ОПД і ефективністю радіоабляції проаналізовані дані 161 хворого на ДРЩЖ у віці 25–74 років (132 жінки, 29 чоловіків) з 249 ділянками ЗТЩЗ (групи 2–7 в таблиці).

Між середніми ОПД в групах хворих 2–7 і ефективністю радіоабляції ЗТЩЗ встановлена наявність достовірної сильної позитивної кореляції ($r = 0,94$, $p < 0,01$).

За допомогою регресійного аналізу (пакет програм «CurveExpert 1.34») визначено характер залежності ефективності радіоабляції ЗТЩЗ від ОПД (3), який мав вид степеневі функції ($r = 0,9989$):

$$E = \frac{154,9 D^{0,237}}{2,7 \pm D^{0,237}} \quad (3)$$

де E – ефективність першої радіоабляції ЗТЩЗ, %;
 D – ОПД в ділянці ЗТЩЗ, Гр.

Відповідно до цієї формули ефективність першого курсу радіоабляції ЗТЩЗ складає при 40 Гр 72,8 %, 150 Гр – 84,9 %, 300 Гр – 91,2 %, 400 Гр – 93,7 %, 500 Гр – 95,7 %, 800 Гр – 99,7 %. Таким чином, отримані дані певною мірою пояснюють достатньо високу ефективність радіоабляції ЗТЩЗ при ОПД нижче 150 Гр [4–6]. Необхідно відмітити, що на ефективність радіоабляції ЗТЩЗ, яка визначається при контрольних скінтиграфіях, окрім величини ОПД впливають радіорезистентність тиреоїдної тканини, її маса та адекватність супресивної гормонотерапії. При малій масі і низькій функціональній активності тиреоїдної тканини відповідна супресивна гормонотерапія може призвести до зникнення скінтиграфічної візуалізації залишкової тканини без проведення радіоабляції [10].

The using calculated activities could to increase the efficacy of the first RIT and avoid unjustified radiation doses for patients. When therapeutic activities were calculated according method proposed by H.R. Maxon complete radioablation was registered in 81.0–82.4 % of patients and in 86.0 % of parts of RTT [1, 2]. Both insufficient compensation of the effects of thyroid stunning and selfstunning and the high radioresistance of thyroid tissue may explain the failure of first RIT. Using for calculation of ablative activities the method, which take into account the thyroid stunning and selfstunning, permitted to increase the efficacy of the first radioablation till 94.2 % [9]. Obviously, at first the failure of RIT in these cases was caused by the high radioresistant types of the thyroid tissue, which consist near 6 %.

For determination relationship between FAD and efficacy of radioablation data of investigation of 161 patients aged 25–74 years (132 female, 29 male) with 249 parts of RTT were analyzed (groups 2–7 in the Table).

Between the mean FAD and efficacy of radioablation in groups 2–7 the significant strong positive correlation was found ($r = 0.94$, $p < 0.01$).

Using regression analysis (packet of programs «CurveExpert 1.34») it was determined the character of relationship between efficacy of the first radioablation and FAD in RTT, which had a form of the power function ($r = 0.9989$):

where E is the efficacy of first RA of RTT, %;
 D – FAD in the part of RTT, Gy.

In accordance with this formula the efficacy of fist RA of RTT consists at 40 Gy 72.8 %, 150 Gy – 84.9 %, 300 Gy – 91.2 %, 400 Gy – 93.7 %, 500 Gy – 95.7 %, 800 Gy – 99.7 %. Thus, these data in certain measure, explains sufficiently high efficacy of RA at the FAD significantly lower than 300 Gy, which was described in some works [4–6]. However, it is necessarily to note that the efficacy of radioablation, which determined at control scintigraphy, beside FAD, depend on the mass and the radioresistance of thyroid tissue and the correct suppressive hormone therapy. If the RTT has a small mass and low functional activity, adequate suppressive hormone therapy can lead to disappearance of scintigraphic visualization of RTT without RA [10].

Спостереження з неповною радіоабляцією при ОПД більше 300 Гр вказують на існування радіорезистентної тиреоїдної тканини, при цьому випадки з неефективною першою радіоабляцією при ОПД більше 400 Гр складають близько 6 %. В групі з 14 хворих з ОПД більше 500 Гр зареєстровано один випадок (0,45 % від загальної кількості пацієнтів) з неповною першою радіоабляцією при ОПД 819,2 Гр.

Реєстрація спостережень з ОПД більше 500 Гр опосередковано вказує на високу радіорезистентність ЗТЩЗ, оскільки ефект тиреоїдного селфстанінгу – зниження функціональної активності тироцитів за рахунок ОПД, що створюються в перші години і доби після прийому лікувальних активностей радіоїоду – може суттєво обмежити накопичення РФП. Високі рівні накопичення радіоїоду і, відповідно, ОПД, можливі тільки при мінімальному впливі ефекту тиреоїдного селфстанінгу у зв'язку з високою радіорезистентністю ЗТЩЗ [11].

ВИСНОВКИ

Величини ОПД в ЗТЩЗ при РЙТ характеризуються значними коливаннями і можуть відрізнятися на три порядки, що може пояснюватись різним анатомо-функціональним станом тиреоїдної тканини після хірургічних втручань та її радіорезистентністю. Ефективність радіоабляції збільшується з підвищенням ОПД. Ця залежність є нелінійною і має вигляд степеневі функції. Для ефективності радіоабляції ЗТЩЗ існує верхній дозовий поріг у діапазоні 350–400 Гр. Частота тиреоїдної тканини з високою радіорезистентністю складає приблизно 6 %.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer – a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients / H. R. Maxon, E. E. Englaro, S. R. Thomas et al. *J. Nucl. Med.* 1992. Vol. 31. P. 1132–1136.
2. Maxon H. R. The role of 131I in the treatment of thyroid cancer. *Thyroid Today.* 1993. Vol. 26, no. 2. P. 1–9.
3. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131-I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma / C. Bal, A.K. Padhy, S. Jana et al. *Cancer.* 1996. Vol. 77, no. 12. P. 2574–2580.
4. Hold the threshold / M. Medvedec, D. Grosev, S. Loncaric, D. Dodig. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004. Vol. 31, suppl. 2. P. 466.
5. Medvedec M., Medvedec H. May we say there's a way not to obey 300 Gy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007. Vol. 34, suppl. 2. P. 357.
6. Tumor dosimetry following radioiodine ablation post thyroidectomy: a dose-response relationship / M. Haq, J. Gear, B. Pratt et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006. Vol. 33, suppl. 2. P. 101.

Cases with incomplete radioablation of RTT at FAD more than 300 Gy point out the existence the radioresistant thyroid tissue; the cases with the incomplete first radioablation consist approximately 6 % of patients. In the group from 14 patients with FAD more than 500 Gy one case (0.45 % from all patients) with partial first radioablation at FAD 819.2 Gy was registered.

Registration of the cases with FAD more than 500 Gy indicates indirectly on the high radioresistance of RTT, as the effect of thyroid selfstunning (the decreasing of the functional activity of thyrocytes as results of FAD, occurring in first hours and days after an administration of the therapeutic activity) can reduce significantly the accumulation of iodine-131. High levels of the accumulation of radioiodine and high FAD, respectively, are possible only when the effect of thyroid selfstunning is minimal as result of the high radioresistance of RTT [11].

CONCLUSIONS

FAD in RTT at RIT differ in the large range, this can be explained by different anatomical and functional condition of the iodine accumulate thyroid tissue after surgical treatment and its radioresistance. Efficacy of RA increases with enlarging of FAD, this relationship is non-linear and has a form of power function. FAD more than 300 Gy lead to the efficacy of RA in more than 90 % cases. Efficacy of RA has the upper dose threshold in range 350–400 Gy. The frequency of thyroid tissue with high radioresistance is approximately 6 %.

REFERENCES

1. Maxon HR III, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer – a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med.* 1992;33:1132-1136.
2. Maxon HR. The role of 131I in the treatment of thyroid cancer. *Thyroid Today.* 1993;26:1-9.
3. Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131-I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 1996;77:2574-2580. doi: 10.1002/(SIC)1097-0142(1996.615)77: AIR-CNCR22>3.0.CO;2-0.
4. Medvedec M, Grosev D, Loncaric S, Dodig D. Hold the threshold. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(Suppl 2):466.
5. Medvedec M, Medvedec H. May we say there's a way not to obey 300 Gy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34 (Suppl 2):357.
6. Haq M, Gear J, Pratt B, Cook G, Harmer C, Flux G. Tumor dosimetry following radioiodine ablation post thyroidectomy: a dose-

7. Tautz M. Dosisberechnung bei der Strahlentherapie der Schilddrüse nach den MIRN-Empfehlungen. *Radiobiol. Radioter.* 1976. Bd. 17, N. 1. S. 71–75.
8. Loevinger R., Budinger T. F., Watson E. E. MIRN primer for adsorbed dose calculation. New York : The Society of Nuclear Medicine, 1988. 193 p.
9. Джужа Д. А., Саган Д. Л. Эффективность расчетных и эмпирических подходов к назначению терапевтических активностей при радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. XI з'їзд онкологів України: Матеріали з'їзду (29 травня – 2 червня 2006 р., м. Судак, АР Крим). Київ, 2006. С. 45-46.
10. Джужа Д. А. Сцинтиграфические критерии назначения лечебных активностей ¹³¹I для абляции остаточной ткани щитовидной железы у больных дифференцированным раком щитовидной железы. *Променева діагностика, променева терапія : зб. наукових робіт Асоціації радіологів України*. Київ, 2003. Вип. 16. С. 5–12.
11. Джужа Д. О. Прогнозування ефективності радіоабляції залишкової тканини щитоподібної залози у хворих на диференційований рак щитоподібної залози за даними посттерапевтичної сцинтиграфії. *Променева діагностика, променева терапія*. 2006. Вип. 1. С. 74–76.
- response relationship. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33(Suppl 2):101.
7. Tautz M. Dosisberechnung bei der Strahlentherapie der Schilddrüse nach den MIRN-Empfehlungen. *Radiobiol Radioter.* 1976;17:71-75.
8. Loevinger R, Budinger TF, Watson EE. MIRN primer for adsorbed dose calculation. New York: The Society of Nuclear Medicine; 1988. 193 p.
9. Dzhuzha DA, Sagan DL. [Evaluation of efficacy of the calculation methods of administration of the therapeutic activities at radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer]. *Ukr Radiol J.* 2004;12(3):298-300. Russian.
10. Dzhuzha DA. [Scintigraphic criteria for administration of therapeutic activities of ¹³¹I for ablation of residuum tissue of thyroid gland in patients with differentiated thyroid cancer]. *Promeneva terapia, promeneva diagnostyka.* 2003;16:5-12. Russian.
11. Dzhuzha DO. [Prognosis of the efficacy of radioablation of remnant thyroid tissue in patient with differentiated thyroid cancer according data of posttherapeutic scintigraphy]. *Promeneva terapia, promeneva diagnostyka.* 2006;(1):74-76. Ukrainian.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Джужа Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку МОЗ України, м. Київ, Україна

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dmytro O. Dzhuzha – doctor of medical sciences, senior research associate, Department of Nuclear Medicine, National Institute of Cancer of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 3.10.2022

Received: 3.10.2022