

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)

на правах рукописи

КАРАЛКИНА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

**ГИБРИДНЫЕ ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

академик РАН, профессор, д.м.н. Солодкий Владимир Алексеевич

профессор, д.м.н. Фомин Дмитрий Кириллович

МОСКВА - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Эпидемиология рака щитовидной железы	11
1.2. Лабораторная диагностика	12
1.2.1. Тиреотропный гормон (ТТГ)	12
1.2.2. Тиреоглобулин (ТГ)	12
1.2.3. Антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ).....	14
1.3. Лучевая диагностика регионарного распространения дифференцированного рака щитовидной железы.	16
1.3.1. Ультразвуковое исследование (УЗИ)	17
1.3.2. Компьютерная томография (КТ)	21
1.3.3. Сцинтиграфия ложа ЩЖ с Тс-99-пертехнетатом.	25
1.3.4. Планарная сцинтиграфия с изотопами йода.	27
1.3.5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ)	30
1.3.6. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).....	31
1.4. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы.....	33
1.4.1. Хирургическое лечение	33
1.4.2. Гормонозаместительная терапия левотироксином	35
1.4.3. Радиойодтерапия	36
1.4.4. Прочие методы лечения	39
1.5. Стратегия наблюдения после комбинированного лечения.	41
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	45
2.1. Общая характеристика клинического материала	45
2.2. Методы исследования	47
2.3. Сбор анамнеза и общий осмотр	48
2.4. Лабораторные методы исследования	48
2.5. Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи	50
2.6. Рентгенологические методы исследования	50
2.7. Радионуклидные методы исследований	51
2.7.1. Планарная сцинтиграфия с ^{99m} Tc-пертехнетатом	51
2.7.2. Посттерапевтическая планарная сцинтиграфия всего тела с ¹³¹ I ..	52

2.7.3. ОФЭКТ-КТ с ^{131}I	54
2.8. Морфологические методы исследований	55
2.9. Оценка клинического ответа	55
2.10. Методы статистического анализа	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕГИОНАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ .	
3.1. I группа - пациенты в стадии ремиссии после комбинированного лечения	58
3.1.1. Результаты обследования пациентов I группы перед проведением первого курса РИТ	60
3.1.1.1. Оценка уровней биохимических маркеров	61
3.1.1.2. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных лимфатических узлов	61
3.1.1.3. Данные сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом	63
3.1.1.4. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I	64
3.1.1.5. Анализ данных ОФЭКТ-КТ	65
3.1.2. Результаты обследования пациентов I группы перед проведением второго курса РИТ	69
3.1.2.1. Оценка уровней биохимических маркеров	69
3.1.2.2. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных лимфатических узлов	70
3.1.2.3. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I и ОФЭКТ-КТ	70
3.1.3. Результаты наблюдения пациентов I группы после завершения комбинированного лечения	71
3.2. II группа - пациенты с частичным ответом или стабилизацией заболевания после комбинированного лечения	72
3.2.1. Результаты обследования пациентов II группы перед проведением первого курса РИТ	73
3.2.1.1. Оценка уровней биохимических маркеров	74
3.2.1.2. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных лимфатических узлов	75
3.2.1.3. Данные сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом	76
3.2.1.4. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I	77
3.2.1.5. Анализ данных ОФЭКТ-КТ	78
3.2.2. Результаты обследования пациентов II группы перед проведением повторных этапов РИТ	82
3.2.2.1. Оценка уровней биохимических маркеров	83

3.2.2.2. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных лимфатических узлов	85
3.2.2.3. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ¹³¹ I	86
3.2.2.4. Анализ данных ОФЭКТ-КТ	87
3.2.3. Дальнейшая тактика лечения пациентов II группы	95
3.2. III группа - пациенты с прогрессированием основного заболевания – метастазами в лимфатические узлы шеи	97
3.3.1. Результаты обследования пациентов III группы перед проведением первого курса РИТ	99
3.3.1.1. Оценка уровней биохимических маркеров	100
3.3.1.2. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных ЛУ	101
3.3.1.3. Данные сцинтиграфии с ^{99m} Tc-пертехнетатом	102
3.3.1.4. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ¹³¹ I и ОФЭКТ-КТ	103
3.3.2. Дальнейшая тактика лечения пациентов III группы	106
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ - СРАВНЕНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП	111
4.1. Возраст пациента.	113
4.2. Объем хирургического вмешательства	113
4.3. Гистологическое заключение	116
4.4. Стадия заболевания..	117
4.5. Срок от хирургического лечения до первого курса РИТ	118
4.6. Оценка уровней биохимических маркеров	120
4.7. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных ЛУ	125
4.8. Данные сцинтиграфии с ^{99m} Tc-пертехнетатом	127
4.9. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ¹³¹ I	129
4.10. Данные ОФЭКТ-КТ	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	142
ВЫВОДЫ	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	154
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	155

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

L-T4 - L-Тироксин

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

ГБк – гигабеккерель

гемиТЭ – гемитиреоидэктомия

ДРЩЖ - дифференцированный рак щитовидной железы

ИРМА – иммунорадиометрический метод

КТ - компьютерная томография

ЛАП - лимфаденопатия

ЛУ - лимфатический узел

мКи - милликюри

ОГК – органы грудной клетки

ОФЭКТ-КТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

ПРЩЖ - папиллярный рак щитовидной железы

ПСГ – планарная сцинтиграфия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РЙТ - радиоiodтерапия

РФП – радиофармпрепарат

РчТТГ - рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон

РЩЖ - рак щитовидной железы

СВТ – сцинтиграфия всего тела

ТАПБ - тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

ТГ - тиреоглобулин

ТТГ - тиреотропный гормон

ТЭ - тиреоидэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФФИ – футлярно-фасциальное иссечение

ЦЛД – центральная лимфодиссекция

ЩЖ - щитовидная железа

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность темы:

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является распространенным и социально значимым заболеванием с неуклонной тенденцией к росту частоты встречаемости. За последнее десятилетие (с 2003 г. по 2014 г.) в Российской Федерации заболеваемость РЩЖ выросла почти в 2 раза – с 55,0 до 96,9 случаев на 100 тыс., а в 2015 году составила 101,4 случаев на 100 тыс. населения [8]. По современным данным РЩЖ составляет около 2% от всех впервые выявленных злокачественных заболеваний [2].

Прогноз для пациентов с РЩЖ является одним из лучших в сравнении с другими локализациями злокачественных опухолей. По этой причине сложно достоверно оценить отдаленные результаты диагностических или лечебных действий, а большинство имеющихся данных об эффективности различных методов лечения основаны на ретроспективных клинических исследованиях. Возраст возникновения, гистологические подтипы, время прогрессирования и смертность значительно различаются в различных странах. Это связано как с воздействием неблагоприятных экологических факторов, так и с повышением качества диагностики и выявляемости заболевания на ранних стадиях, особенно в экономически развитых странах [19; 47; 60; 70; 112]

При дифференцированном раке щитовидной железы (ДРЩЖ), как правило, применяется комбинированное лечение, состоящее из хирургического вмешательства с последующим выполнением радиойодтерапии. В настоящее время планарная сцинтиграфия всего тела в сочетании с оценкой уровня тиреоглобулина в крови остается золотым стандартом оценки распространенности ДРЩЖ после терапии радиоактивным йодом [208]. Тем не менее, возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов приводит к снижению достоверности интерпретации результатов исследования [197]. Активно внедряемая в последние годы гибридная технология получения

трехмерных изображений посредством совмещенной однофотонной эмиссионной и рентгенологической компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) имеет большой потенциал, поскольку дает информацию не только об анатомических, но и о функциональных особенностях исследуемых областей. Встречающиеся в литературе данные об использовании ОФЭКТ-КТ с ^{131}I относятся к результатам первого курса РИТ, и демонстрируют преимущества метода по сравнению с планарными исследованиями [39; 61; 236; 237; 240]. Однако в настоящее время нет прогностических факторов и тактических рекомендации по дальнейшей тактике ведения пациентов в зависимости от анатомических характеристик регионарных метастазов, в том числе в связи с отсутствием работ о применении гибридной технологии при неоднократных курсах лечения радиоактивным йодом.

Цель исследования:

Повысить качество диагностики, оценки и прогноза эффективности различных вариантов лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с регионарными метастазами с помощью современных лучевых и лабораторных методов исследования.

Задачи исследования:

1. Изучить результаты УЗИ, сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом, посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I , уровней биохимических маркеров у больных с ремиссией, частичным ответом или прогрессированием при комбинированном лечении дифференцированного рака щитовидной железы.
2. Провести анализ результатов применения гибридной посттерапевтической КТ-сцинтиграфии и определить показания к ее проведению.
3. Разработать критерии прогноза эффективности комбинированного лечения на основе данных комплексного обследования: УЗИ, сцинтиграфии с

^{99m}Tc -пертехнетатом, посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I , ОФЭКТ-КТ, уровней биохимических маркеров.

4. Изучить возможности персонализации лечебной тактики на основе разработанных критериев у больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Научная новизна:

Показана невысокая прогностическая значимость использования стандартного алгоритма оценки распространенности регионарных метастазов ДРЩЖ после комбинированного лечения, частое отсутствие возможности динамической оценки результатов РЙТ.

В выполненной работе доказано, что посттерапевтическая ОФЭКТ-КТ позволяет изменить тактику лечения, в том числе в сторону отказа от повторного курса РЙТ, что позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента.

Выделены независимые предикторы прогрессирования ДРЩЖ, а также дополнительные факторы риска неполной элиминации опухолевой ткани. Впервые в России определено при каких размерах, объемах и структуре регионарных метастазов можно ожидать ремиссию или прогрессирование ДРЩЖ после комбинированного лечения.

Дифференцированный подход к диагностике и дальнейшему лечению пациентов после РЙТ позволит повысить эффективность последующих курсов лечения радиоактивным йодом, сократить количество рецидивов, уменьшить частоту развития йодрезистентных опухолей.

Практическая значимость работы:

Полученные результаты исследования могут найти применение в онкологии, лучевой диагностике, лучевой терапии. Рекомендуется применение гибридного исследования у пациентов с сомнительными данными посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I для оценки морфологии лимфатических узлов шеи и определения дальнейшей тактики лечения

пациентов. Применение ОФЭКТ-КТ в динамике позволит оценить распространенность процесса. Выделение группы с высокой вероятностью ремиссии после единственного курса РЙТ обуславливает отказ от повторного курса РЙТ в сторону динамического наблюдения, что связано со снижением лучевой нагрузки на пациента. У больных с независимыми предикторами прогрессирования необходимо рассмотрение вопроса о возможности максимально радикального хирургического иссечения метастазов, что позволит предотвратить развитие йодрефрактерности и сократить для пациента общую продолжительность комбинированного лечения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Оценка комбинированного лечения ДРЦЖ обязательно включает в себя посттерапевтическую ОФЭКТ-КТ для определения активных метастазов в лимфатические узлы шеи наряду с определением уровня опухолеассоциированных маркеров (тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину) в сыворотке крови.
2. Клинический ответ при комбинированном лечении ДРЦЖ зависит от объема лимфатических узлов, наличия структурных изменений, уровня биохимических маркеров.
3. При отсутствии значимого снижения биохимических маркеров после повторных курсов радиойодтерапии и сохранении накопления ^{131}I в лимфатических узлах шеи по данным ОФЭКТ-КТ необходимо хирургическое лечение.

Апробация работы.

Материалы диссертационной работы доложены на заседании Московского объединения медицинских радиологов 19.09.2013г., на заседании научно-практической конференции ФГБУ «Российского Научного Центра Рентгенорадиологии» Минздрава России 06.06.2016г., а также представлены в виде стендового доклада в рамках конгресса европейского

общества радиологов – Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine в октябре 2014 года.

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-клинической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 12.09.2016 г.

Внедрение результатов исследований.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России и ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, включая 3 статьи в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 240 ссылок (32 отечественных и 208 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 31 таблицей, 27 диаграммами, 19 рисунками и 2 схемами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Эпидемиология рака щитовидной железы.

В мире каждый год регистрируется более 140 тысяч новых случаев РЩЖ [19]. При этом выявлен недопустимый показатель запущенности – 24,6% всех случаев РЩЖ выявляются на III или IV стадиях. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза за 2015 год составила 4,0% [8]. Гистологически РЩЖ в 65-85% случаев представлен папиллярным раком, в 10-21% - фолликулярным, в 0.5-3.1% - Гюртле-клеточным (оксифильным) раком, в 3-6,3% - медуллярным и в 0.1-5% - анапластическим раком щитовидной железы [19; 60; 81; 87; 113]. 5-летняя выживаемость при дифференцированных формах РЩЖ, включающих в себя папиллярный, фолликулярный и Гюртле-клеточный тип, составляет 99.8% при локализованной опухоли, 97% - при наличии регионарных метастазов и 57.3% - при раке с отдаленными метастазами [202]. Возраст возникновения, гистологические подтипы, время прогрессирования и смертность значительно отличаются в различных странах. Это связано как с воздействием неблагоприятных экологических факторов, так и с повышением качества диагностики и выявляемости заболевания на ранних стадиях, особенно в экономически развитых странах. В целом, прогноз при папиллярном и фолликулярном РЩЖ практически одинаковый и зависит от стадии заболевания [19; 47; 112].

Более 80% всех случаев карцином ЩЖ составляет папиллярный рак ЩЖ (ПРЩЖ). ПРЩЖ может встречаться в любом возрасте, в основном от 30 до 50 лет, женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины. Для ПРЩЖ характерен медленный биологический рост опухоли, 30-летняя выживаемость составляет более 95% [19; 109; 146].

1.2. Лабораторная диагностика.

1.2.1. Тиреотропный гормон (ТТГ).

ТТГ – гликопротеин, вырабатываемый базофилами передней доли гипофиза, состоит из альфа- и бета-субъединиц. ТТГ стимулирует все этапы метаболизма йода, включая захват, органификацию, стимулирует синтез йодтиронинов и секрецию гормонов ЩЖ и ТГ в кровь. ТТГ активирует экспрессию гена NIS, удлиняет период полужизни протеина NIS и доставляет протеин на клеточную мембрану. ТТГ также усиливает экспрессию других протеинов, участвующих в йодном метаболизме – ТГ и тиреоидной пероксидазы. ТТГ модулирует эффективность всех факторов роста в отношении тиреоцита. Однако низкая концентрация йода напрямую усиливает чувствительность клетки как к факторам роста, так и стимуляции ТТГ. Рост ТТГ стимулирует синтез и секрецию в кровь ТГ, а также захват йода, в том числе радиоактивного [49; 171; 211].

При нормальной функции ЩЖ концентрация сывороточного ТТГ варьирует от 0,4 МЕ\мл до 4 МЕ\мл, показатели могут варьировать в зависимости от лабораторных тест-систем. Перед проведением РЙТ отменяют прием L-T4 на 4 недели, у пациента возникает временное состояние гипотиреоза, оптимальным для лечения считается уровень ТТГ выше 30 МЕ\мл. На 3-и сутки после РЙТ пациенту назначается терапия L-T4 [189; 190; 199].

1.2.2. Тиреоглобулин (ТГ).

Тиреоглобулин (ТГ) – гликопротеин с молекулярной массой 660 килодальтон, который вырабатывается исключительно нормальными тиреоцитами или неопластическими фолликулярными клетками.

Современные методы позволяют количественно определять достаточно низкую концентрацию ТГ – менее 1 нг/мл, с шагом 0,1 нг/мл, этого более чем достаточно в рутинной практике. В исследовании Shlumberger и соавт. в 2007 году сравнивались уровни сывороточного ТГ при динамическом наблюдении у пациентов с папиллярным и фолликулярным РЩЖ с использованием семи

различных методик, где были показаны большие различия измерений в пробах. Поэтому у каждого конкретного пациента рекомендуется использовать один и тот же метод измерения ТГ, в том числе и в различных лабораториях, при условии регулярного программного контроля качества [83; 187; 214].

Референсные значения уровня ТГ для здоровой популяции в настоящее время составляют около 50 нг/мл с достаточно широкими вариантными значениями у различных людей. Значительное повышение уровня ТГ характерно для пациентов как со злокачественными, так и доброкачественными заболеваниями – так, у больных тиреоидитом Хашимото описан рост ТГ до 22000 нг/мл [157]. У пациентов после комбинированного лечения - тотальной или субтотальной ТЭ с последующей абляцией радиоактивным йодом, в норме должны полностью отсутствовать клетки, продуцирующие ТГ. Так как практически все гистотипы папиллярных и фолликулярных опухолей ЩЖ вырабатывают ТГ, у данного лабораторного показателя крайне низкая частота ложноотрицательных результатов. Исходя из этого постулата, любой определяемый уровень, а особенно рост показателей ТГ в сыворотке свидетельствует о недостигнутой ремиссии или рецидиве заболевания. Сразу после хирургического лечения уровень ТГ может составлять до 100 нг/мл за счет первичной опухоли или нормальной ткани ЩЖ, и определяться в сыворотке крови еще около 4 недель после ТЭ [64; 164; 229].

Выработка ТГ как тиреоцитами, так и клетками ДРЩЖ, зависит от уровня ТТГ. В рекомендациях АТА 2009 года и Европейском Консенсусе по ведению пациентов с ДРЩЖ 2006 года описано, что при определяемых показателях сывороточного ТГ на фоне супрессивной терапии L-T4 ожидается 5-10 кратное повышение на фоне отмены гормональной терапии или при стимулировании рчТТГ [64; 164].

Однако, по другим данным, у 20% пациентов с изолированными метастазами в ЛУ шеи и у 5% больных с отдаленными микрометастазами ТГ

не определяется на фоне супрессивной терапии L-T4. Стимуляция ТТГ значительно повышает чувствительность определения ТГ, однако почти у 5% человек с регионарным распространением ДРЩЖ биохимический маркер остается неопределяемым. При повышении стимулированного уровня ТГ более 2 нг\мл в первую очередь необходим поиск структурных изменений в ЛУ шеи по данным УЗИ. В проспективных исследованиях показано, что при нормальных данных ультрасонографии шеи достаточно одного-двух тестов с отменой L-T4. Отрицательная прогностическая значимость безрецидивной выживаемости составляет 98% и 100% после первой и второй отмены L-T4 соответственно [54; 123; 147; 163; 228].

Ложно-отрицательные результаты при определении сывороточного ТГ достаточно редки, и обычно объясняются либо нарушением методологии исследования, либо присутствием аномальных форм ТГ, связанных антителами. В остальных случаях низкие показатели ТГ могут быть обусловлены наличием микрометастазов. Показано, что 1 грамм опухолевой ткани ДРЩЖ повышает уровень сывороточного ТГ на 0,5-1 нг/мл во время приема L-T4 и на 5-10 нг/мл и более после отмены гормонозаместительной терапии. Таким образом, даже мелкие ЛУ до 2-3 мм в диаметре могут продуцировать ТГ, при этом никак не вызывая подозрение по данным УЗИ [13; 41; 210].

1.2.3. Антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

У клеток ДРЩЖ сохраняется часть свойств фолликулярного эпителия ЩЖ, в том числе способность к экспрессии специфичных протеинов, таких как рецепторы к ТТГ, тиреопероксидаза, и тиреоглобулин. Эти белки служат мишенью при аутоиммунных реакциях организма, что приводит к выработке антител. Повышение титра антител к тиреопероксидазе и АТ-ТГ в сыворотке у пациентов с РЩЖ встречается почти в 2 раза чаще, чем в среднем в популяции. Особое клиническое значение имеют АТ-ТГ, которые встречаются у 15% - 25% пациентов с РЩЖ, чаще при папиллярном типе опухоли. Это свидетельствует о связи аутоиммунных заболеваний, особенно

тиреоидита Хашимото, с канцерогенезом. Эта зависимость впервые была описана в 1955 году, но точные механизмы до сих пор не изучены. В том числе не исключается многофакторная связь, так как описан ряд морфологических, иммуногистохимических и молекулярных особенностей ПРЦЖ и аутоиммунного тиреоидита [84; 97; 128; 148; 209; 210].

Влияние АТ-ТГ на уровень измеряемого сывороточного ТГ может поставить под сомнение достоверность оценки анализа на ТГ как маркера рецидива или прогрессирования ДРЦЖ. Качественный анализ АТ-ТГ позволяет исключить риск погрешности измерений ТГ, тогда как количественный анализ АТ-ТГ позволяет в некоторых случаях использовать их в качестве дополнительного опухолевого маркера [84; 149; 194; 209]. С клинической точки зрения, повышение титра АТ-ТГ указывает на наличие связанного ТГ, однако не существует линейной зависимости, позволяющей определить точный уровень опухолевого маркера в крови. Также различные методы определения АТ-ТГ сильно различаются по чувствительности, специфичности и числовым значениям. Поэтому при использовании АТ-ТГ как дополнительного опухолевого маркера у конкретного пациента необходимо проводить серию анализов, в рамках одного и того же метода, и желательно в рамках одной лаборатории [67; 187; 209; 210].

Обычно в первые дни после ТЭ уровень АТ-ТГ резко снижается. Учитывая, что период полувыведения АТ-ТГ составляет около 10 недель, этот ранний скачок показателей связывают с повышенным образованием и ускоренным клиренсом иммунных комплексов в ответ на хирургическую травму и высвобождение ТГ. Далее АТ-ТГ продолжают вырабатываться в течение нескольких недель и даже месяцев, что может проявляться ростом маркера в сыворотке. После РЙТ также может наблюдаться рост АТ-ТГ в течение первых 6 месяцев и даже года, что связано с выбросом ТГ при абляции тиреоидной ткани. Во многих исследованиях показано, что практически у всех пациентов с ремиссией ДРЦЖ титр АТ-ТГ постепенно снижается, полностью исчезая в среднем через 3 года. Однако антитела могут

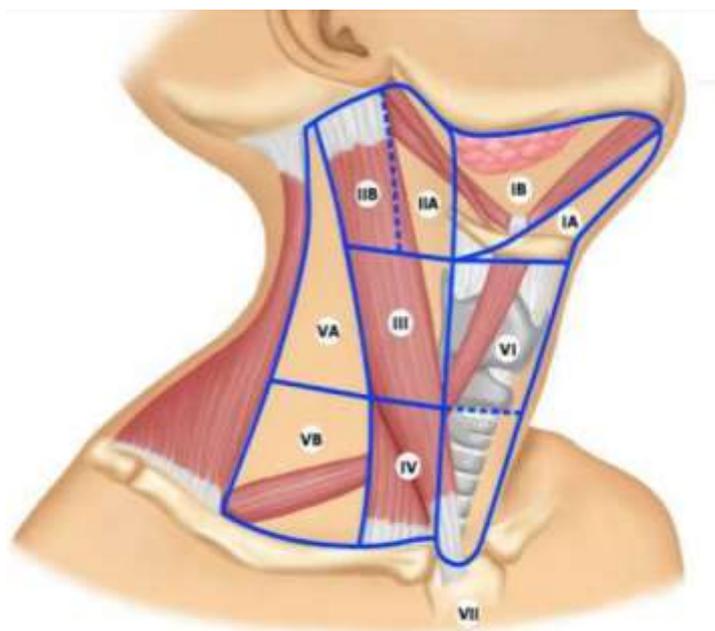
расти или обнаруживаться заново при повторных операциях на ЩЖ или повторных курсах РИТ. В любом случае, тенденция к более длительному сохранению или росту уровня АТ-ТГ является поводом для долгосрочного мониторинга, с использованием чувствительного метода. Клинически значимым считается рост АТ-ТГ не менее чем на 15% в интервале наблюдения 6-12 месяцев [21; 94; 97; 128; 209].

Таким образом, с повышением титра АТ-ТГ уровень сывороточного ТГ не является достоверным признаком наличия заболевания, поэтому целесообразно выполнение УЗИ шеи, КТ шеи и ОГК с контрастированием или ПЭТ-КТ, особенно у пациентов из группы высокого риска [55; 172; 189].

1.3. Лучевая диагностика регионарного распространения дифференцированного рака щитовидной железы.

В современной лучевой диагностике для оценки состояния лимфатических узлов шеи, поиска регионарных метастазов при ДРЩЖ используются следующие методы: ультразвуковое исследование шеи (в том числе с цветовым доплеровским картированием), рентгенологические исследования, магнитно-резонансная томография, радионуклидные методики. В настоящее время для описания лимфатической системы шеи классическая рентгенография не используется, основным методом является компьютерная томография, в качестве самостоятельного обследования, в том числе с внутривенным контрастированием, так и в составе гибридных технологий, таких как ОФЭКТ-КТ и ПЭТ-КТ.

При описании ЛУ шеи используется распространенная среди лучевых диагностов, хирургов и отоларингологов классификация по уровням. Современная классификация утверждена в 2001 году Американским объединенным комитетом по изучению злокачественных опухолей (American Joint Committee on Cancer, AJCC) и Американской академией оториноларингологии и хирургии головы и шеи (American Academy of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, AAOHNS) [25; 173; 235].



- I - ниже тела нижней челюсти:
IA - подбородочные ЛУ;
IB - поднижнечелюстные ЛУ;
- II - верхние яремные ЛУ:
IIA - передние,
IIB - задние;
- III - средние яремные ЛУ;
- IV – нижние яремные ЛУ (туда же включен Вирховский ЛУ);
- V – ЛУ латерального треугольника шеи:
VA – аксессуарные,
VB – надключичные;
- VI – ЛУ переднего пространства шеи (передние шейные ЛУ).

Рисунок 1. Уровни лимфатических узлов шеи.

Выделяют 6 уровней ЛУ, 3 из которых делятся на подуровни (см. рисунок 1.), в VI уровень включают пре- и паратрахеальные ЛУ, предгортанные (Дельфийские) и околощитовидные ЛУ, в том числе ЛУ вдоль возвратного гортанного нерва.

Не включенные в данные уровни группы ЛУ называются традиционно. К ним относятся: ретрофарингеальные, паротидные, щечные, околоушные, заушные и затылочные ЛУ – они должны называться отдельно. Верхние медиастинальные ЛУ, ранее именуемые как уровень VII, не относятся к шее и указываются отдельно.

1.3.1. Ультразвуковое исследование (УЗИ).

Ультразвуковое исследование ложа ЩЖ и ЛУ шеи является доступным, недорогим и безопасным методом обследования. Работы по применению УЗИ с целью поиска метастазов в ЛУ шеи велись с начала 1970-х годов, однако широкое внедрение в клиническую практику произошло в 1990-е годы. В настоящее время УЗИ включено в стандартные схемы послеоперационного ведения и обследования пациентов с ДРЩЖ, так как дальнейшее распространение заболевания у этих больных практически

всегда начинается с лимфатических узлов шеи. Применяемая в рутинной практике пальпация ложа ЩЖ и региональных ЛУ имеет низкую чувствительность при небольших и мягких метастазах, а также при локализации ЛУ в центральной клетчатке шеи и позади крупных сосудов. Кроме того, в отличие от сцинтиграфии с изотопами йода, для использования ультрасонографии не требуется специальной подготовки пациента, отмены гормонозаместительной терапии и определения уровня ТТГ [37; 75; 76; 132; 135].

В соответствии с руководством европейской ассоциации тиреологов, при проведении УЗИ шеи предпочтительней использовать высокочастотный датчик более 10 МГц. Это приводит к высокой чувствительности исследования и позволяет лоцировать даже мелкие ЛУ размерами до 2-3 мм. Ограничением метода является расположение ЛУ ретротрахеально и за ключицей [135].

Многими авторами показана высокая чувствительность УЗИ в выявлении увеличенных шейных ЛУ по сравнению с определением стимулированного уровня ТГ и диагностической сцинтиграфией с I^{123} . Для повышения специфичности ультрасонографии, подозрительные ЛУ пунктируются под контролем УЗ-датчика и отправляются на цитологическое исследование и определение уровня ТГ в смыве из иглы [37; 163; 221; 222]. Так, в работе Torlontano с соавт. исследовано 335 пациентов с ДРЩЖ и неопределяемо низким уровнем ТГ после проведения теста со стимуляцией ТТГ через 1 год после хирургического лечения. Проведение УЗИ позволило выявить шейные метастазы у 7 пациентов, т.е. в 2 % случаев [221].

Также преимуществом сонографии является высокая отрицательная прогностическая ценность. Durante и соавт. в долгосрочном исследовании 312 пациентов с ДРЖЩ из группы низкого риска показали, что у этих больных при первом послеоперационном ультразвуковом исследовании определялись нормальная структура и размеры ЛУ. В дальнейшем, за весь

период наблюдения, не было зарегистрировано ни одного случая прогрессирования [74].

Умеренное увеличение размера ЛУ встречается достаточно часто, однако существуют критерии, позволяющие заподозрить вторичное поражение [132; 189]:

- 1) отсутствие эхогенной центральной линии – этот признак обладает 100% чувствительностью, но низкой специфичностью (см. таблицу 4). Таким образом, наличие гиперэхогенных ворот ЛУ свидетельствует в пользу доброкачественности;
- 2) наименьший диаметр более 5 мм;
- 3) наибольший диаметр более 10 мм;
- 4) округлая форма ЛУ с соотношением длинной оси к короткой более 2 ($L/S > 2$);
- 5) гипоэхогенный вид;
- 6) наличие микрокальцинатов или кистозных компонентов.

В работе Leboulleux S. и соавт. (2007) показана чувствительность и специфичность различных характеристик лимфоузла при УЗИ, на основании результатов гистологического исследования 578 ЛУ у пациентов с ДРЦЖ, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Предикторы злокачественности ЛУ по данным ультрасонографии (Leboulleux S. и соавт., 2007) [132].

	Чувствительность	Специфичность
Длинная ось более 1 см	68%	75%
Короткая ось более 5 мм	61%	96%
Округлая форма ($L/S > 2$)	46%	64%
Отсутствие гиперэхогенных ворот	100%	29%
Гипоэхогенность	32%	21%
Кистозный компонент	11%	100%
Микрокальцинаты	46%	100%
Периферический кровоток	86%	82%

Также в данном исследовании показано, что из 56 ЛУ, вызывающих подозрение по данным УЗИ, после выполнения тонкоигольной

аспирационной биопсии (ТАБ) половина лимфоузлов оказались без признаков малигнизации.

Диагностическая точность УЗИ в выявлении метастатически измененных ЛУ варьирует в широких пределах, чувствительность составляет от 41% до 84%, специфичность – от 69% до 97,7%, метод показывает большую точность при диагностике поверхностно и латерально расположенных ЛУ. Сводные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Чувствительность и специфичность УЗИ при выявлении регионарных метастазов ДРЦЖ.

	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая точность, %
Jeong и соавт., 2006 г. [115]	41,3	97,4	89,1
Kouvaraki и соавт., 2003 г. [126]	52	95	-
Stulak и соавт., 2006 г. [215]	83,5	97,7	88,8
Ahn и соавт., 2008 г. [33]:			
ЛУ центральных групп	55	69	60
ЛУ латеральных групп	65	82	71
Суммарные показатели	62	79	68

Окончательный статус ЛУ подтверждается только гистологически после выполнения лимфодиссекции, однако отсутствие увеличенных узлов по данным УЗИ является сильным прогностическим фактором безрецидивного течения у пациентов с ДРЦЖ. Риск рецидива возрастает с количеством, размером, а также появлением ранее не определяемых увеличенных ЛУ [133]. Сохранение атипичных ультразвуковых критериев лимфоузла при повторном исследовании через 2-3 месяца подозрительно в отношении метастазов. При анализе данных ультрасонографии учитывается уровень ТГ, так как при неопределяемых уровнях ТГ риск рецидива не превышает 1-2%, тогда как при уровне ТГ более 1 нг/мл риск составляет 26-29% [205].

Также учитывается локализация лимфаденопатии (ЛАП): сомнительные ЛУ обычно находятся в III, IV и VI уровнях, гораздо реже во II уровне (за исключением рака верхнего полюса), уровнях I и V. В большинстве случаев, при подозрительных ЛУ с наименьшим размером ≥ 8

мм в центральной клетчатке шеи, или ≥ 10 мм в боковых пространствах выполняется ТАБ под контролем УЗИ с последующим цитологическим анализом и измерением уровня ТГ в смыве из иглы [162; 189]. ЛУ трактуется как подозрительный, когда уровень ТГ в смыве превышает 1 нг/мл, и метастатически пораженный, когда уровень ТГ более 10 нг/мл. В любом из этих случаев, уровень ТГ в смыве из иглы должен быть выше, чем в сыворотке крови [100; 205]. Часто в первый год после хирургического лечения при УЗИ в ложе ЩЖ лоцируются мелкие или аваскулярные включения, в подавляющем большинстве случаев - доброкачественной природы [175].

1.3.2. Компьютерная томография (КТ).

Компьютерная томография – метод лучевой диагностики, основанный на измерении разности ослабления рентгеновского излучения различными по плотности тканями с последующей компьютерной обработкой и возможностью послойной визуализации. Первый КТ-сканер был выпущен в 1971 году, а первые публикации об использовании метода для диагностики РЩЖ встречаются с 1978 года. Применение КТ шеи у пациентов с РЩЖ в предоперационном периоде позволяет уточнить анатомию ЩЖ, в том числе определить за грудиное расположение ткани, не определяемое при УЗИ. Также КТ помогает дополнить данные УЗИ при диагностике метастазов, расположенных ретротрахеально, а также в центральной клетчатке шеи и средостении, так как данные области плохо доступны визуализации при ультрасонографии [33; 57; 121; 195].

Алгоритм диагностики ЛУ шеи по данным КТ включает в себя 4 этапа: систематический поиск измененных ЛУ, описание их локализации, описание особенностей при необходимости рестадирования заболевания, определение основных находок, необходимых для динамического наблюдения или изменения тактики ведения пациентов. Основные характеристики ЛУ, используемые при описании, это: размер, структура, форма, очертания и

расположение [33; 68; 99; 111; 137; 207; 218].

Размер. Критерий размера является крайне спорным, так как не всегда позволяет дифференцировать доброкачественные или злокачественные ЛУ. Согласно литературным данным, размер пораженного ЛУ может варьировать от 7 мм до 3 см. Также были описаны малигнизированные ЛУ с наименьшим поперечным диаметром менее 5 мм и даже 2 мм. С другой стороны, нормальные ЛУ могут быть увеличены в размерах за счет воспалительных реакций, что часто встречается на шее, особенно в области подчелюстных и верхне-яремных ЛУ. Объем ЛУ в норме больше у молодых пациентов. Метод измерения ЛУ также отличается в различных руководствах. Узел может измеряться по короткой или длинной оси, только в аксиальных срезах или с учетом краниокаудального размера по срезам с компьютерной реконструкцией. Согласно критериям RECIST 1.1., диагностическую ценность имеет короткая ось ЛУ на аксиальных срезах. ЛУ с диаметром более 15 мм считаются увеличенными и клинически значимыми, узлы с короткой осью 10-15 мм необходимо описывать как патологические нетаргетные образования.

Curtin и соавт. изучали чувствительность и специфичность различных размеров ЛУ как критерия малигнизации и сделали вывод, что при длинном диаметре узла более 10 мм чувствительность составляет 88%, специфичность – 39%, тогда как при оси более 15 мм – 56% и 84% соответственно (см. таблицу 3) [68].

Таблица 3. Предикторы злокачественности ЛУ по данным КТ.

	Чувствительность	Специфичность
Длинная ось более 10 см	88%	39%
Длинная ось более 15 мм	56%	84%
Некроз в ЛУ	-	95-100%
Прорастание узла	100%	-

При поиске регионарных метастазов большее значение имеет чувствительность метода, поэтому, используя в клинической практике критерий наименьшего размера 10мм, не стоит забывать о большом

количестве ложно-отрицательных результатов. Узлы с диаметром менее 1 см также могут оказаться малигнизированными, особенно в зонах регионарного лимфооттока от опухоли. У пациентов группы риска (например, при первичной опухоли Т3-Т4 без выполнения лимфодиссекции) для повышения чувствительности метода допустимый аксиальный размер должен быть уменьшен до 6мм. При выявлении увеличенных ЛУ и отсутствии других критериев малигнизации исследованием «второй линии» является УЗИ с выполнением ТАПБ узла [79; 80; 99; 111; 137; 207].

Структура. У метастатического ЛУ могут отсутствовать жировые ворота, при этом может определяться некроз, кистовидное замещение, кальцинаты, усиление контрастирования. Некроз узла – один из самых достоверных признаков метастатического перерождения, специфичность составляет 95% - 100%. Некроз при КТ выглядит как гиподенсивная зона с неоднородным ободком контрастирования.

Кальцинированные ЛУ характерны для ПРЦЖ, также могут встречаться при медуллярном РЦЖ, у пациентов с проведенной ДЛТ по поводу лимфомы в анамнезе, муцинозной аденокарциноме, плоскоклеточном раке головы и шеи, а также при туберкулезе. Кальцинация верхнемедиастинальных лимфоузлов больше характерна для доброкачественных заболеваний. При ПРЦЖ ЛУ шеи имеет «пестрый» вид с точечными включениями кальцинатов [68; 80; 99; 111; 207].

Форма и очертания. Неизмененный ЛУ имеет бобовидную форму с четкими границами. Узел теряет форму за счет инфильтрации ткани или прорастания капсулы ЛУ, что обычно приводит к округлой форме узла. Прерывание контура капсулы узла свидетельствует о прорастании, однако также наблюдается после биопсии ЛУ или ДЛТ на область шеи. Подтвержденное прорастание ЛУ почти в 100% случаев свидетельствует о малигнизации [207].

Наличие группы более чем из трех ЛУ не является высокоинформативным признаком злокачественности, так как довольно

часто встречается при неспецифической реактивной гиперплазии. К тому же, цепочки ЛУ нормальных размеров (менее 10 мм) достаточно часто встречаются у пациентов в послеоперационном периоде. Однако формирование конгломерата из лимфоузлов, каждый из которых имеет длинную ось 8-15 мм или короткую 8-10 мм, с одной стороны шеи, особенно в зоне лимфооттока от первичной опухоли, является достаточно достоверным признаком малигнизации [33; 68; 111; 207].

Диагностическая точность КТ в выявлении регионарных метастазов варьирует в широких пределах и составляет от 52% до 84%, специфичность – от 95% до 97%. Данные представлены для КТ с внутривенным контрастированием, что позволяет отдифференцировать рецидивную опухолевую ткань от сосудов. Литературные данные о диагностической ценности безконтрастных томографических исследований ЛУ шеи отсутствуют. Сводные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Чувствительность и специфичность КТ по данным различных исследователей при выявлении регионарных метастазов ДРЦЖ.

	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая точность, %
Jeong и соавт., 2006 г. [115]	34,8	96,2	87,2
Ahn и соавт., 2008 г. [33]:			
ЛУ центральных групп	74	44	64
ЛУ латеральных групп	78	78	78
Суммарные показатели	77	70	74

Чувствительность и специфичность у КТ сравнима с данными УЗИ при исследовании латеральной клетчатки шеи, и достоверно выше при выявлении центральных групп ЛУ (пара- пре- и ретротрахеальных). Однако в настоящее время метод не является исследованием «первой линии», в первую очередь из-за необходимости применения йодсодержащего контрастного вещества для удовлетворительной дифференцировки ЛУ от крупных сосудов и окружающих тканей. Особенно это важно для пациентов, планирующих РЙТ, так как введение контрастного препарата снижает захват радиоактивного йода и проведение терапии возможно не ранее, чем через 2-3 месяца [33; 137; 161; 213]. Перспективным является метод спектральной КТ, при которой

одновременно различимы фотоны рентгеновского излучения высокого и низкого уровня энергий, что позволяет оценивать не только анатомические, но и структурные особенности тканей. Уже показана более высокая диагностическая точность метода в исследовании лимфатической системы шеи, однако в настоящее время метод не используется на территории России [137].

В настоящее время КТ широко применяется для диагностики метастазов в легких. Для рака щитовидной железы характерно гематогенное метастазирование, типично расположение очагов различных размеров в базальных отделах легких, по типу «снежной бури». КТ-картина мелких одиночных очагов не позволяет однозначно отнести их к вторичному поражению. К мелким узелкам, выявляемым при КТ ОГК, относят округлые очаги диаметром, по данным различных авторов, от 2 до 7 мм. Единичными принято назвать очаги в количестве от 2 до 6, чувствительность КТ в выявлении очагов до 5мм равна 72%. Среди всех единичных очагов, выявляемых при рентгенологических исследованиях, частота опухолевого поражения не превышает 50%. Удвоение объема очага менее чем за 465 дней является достаточно достоверным признаком малигнизации [26; 31].

1.3.3. Сцинтиграфия ложа ЩЖ с Tc-99-пертехнетатом.

Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом широко используется в клинической практике и позволяет оценить анатомическое расположение, функциональные особенности ткани ЩЖ, а также определить тиреоидный остаток в послеоперационном периоде, в том числе у пациентов с ДРЩЖ. Первые публикации об использовании метода для исследования функции ЩЖ встречаются в середине 1960-х годов, а уже в 1970-х годах появляются публикации об оценке тиреоидного остатка после хирургического лечения и сравнении с результатами сцинтиграфии с I^{131} [35; 36; 141; 201]. Показаны преимущества ПСГ с ^{99m}Tc -пертехнетатом для определения тиреоидного остатка у пациентов после ТЭ: в отличие от диагностической сцинтиграфии с

I^{131} не возникает так называемого «эффекта оглушения», а при сравнении с исследованием со I^{123} метод существенно дешевле, а также проще технически, требует меньше времени и может выполняться в ближайшие сроки перед РЙТ. Ежедневная доступность и наличие ^{99m}Tc -пертехнетата в каждом отделении ядерной медицины, короткий период полураспада – 6 часов, а также оптимальная для сцинтиграфического исследования энергия 140 кэВ позволили сделать это исследование предпочтительным для исследования ЩЖ в Европе [40; 102; 139; 150].

При внутривенном введении ^{99m}Tc -пертехнетат слабо связывается с белками плазмы и быстро покидает сосудистое русло. Технеций и изотопы йода имеют схожие размеры, РФП при помощи NIS проникает в фолликулярные клетки ЩЖ. Однако кинетика ^{99m}Tc -пертехнетата отлична от йода: первые 15 минут после внутривенного введения происходит активное поглощение РФП тканью железы, через 15-30 минут поступление препарата выходит на фазу плато, после чего оно снижается. Абсолютное поглощение ^{99m}Tc -пертехнетата невелико и, по данным литературы, варьирует в широких пределах – от 0,3% до 3% от введенной активности в странах с нормальным потреблением йода, и до 1,2% - 7% среди пациентов с йодным дефицитом [40; 141; 150; 169; 201].

Минимум за 3 недели до исследования пациенту необходимо прекратить прием препаратов, содержащих тироксин или трийодтиронин. Соблюдение строгой низкоiodной диеты перед сканированием с ^{99m}Tc -пертехнетатом не является обязательным условием, что также проще для пациента в плане подготовки, по сравнению с исследованиями с изотопами йода. Физиологически ^{99m}Tc -пертехнетат накапливается в слюнных железах, пищеводе и желудке, в проекции крупных сосудов. Непосредственно перед исследованием пациенту рекомендуется выпивать стакан воды для того, чтобы удалить остатки РФП из пищевода [36; 40].

Чувствительность сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом при выявлении тиреоидного остатка составляет от 78% до 90%, специфичность – почти

100%, прогностическая ценность положительного результата также составляет 100% [40; 96; 119]. Ограничением метода является загрудинное расположение расположения ткани ЩЖ, также исследование практически не позволяет выявить регионарные или отдаленные метастазы ДРЩЖ. Атипичное накопление РФП – например в проекции легких, с большой вероятностью свидетельствует о метастатическом поражении. Однако с целью диагностики вторичного распространения предпочтительно проведение сцинтиграфии с I^{123} или I^{131} [78; 141; 231].

1.3.4. Планарная сцинтиграфия с изотопами йода.

ЩЖ была одним из первых органов, изображение которого было получено методами ядерной медицины еще в начале 1940-х годов. При проведении радионуклидных исследований у пациентов с ДРЩЖ в настоящее время применяют два изотопа йода - ^{131}I и ^{123}I . Радиоактивный йод, также как и стабильный, захватывается тиреоцитом или клеткой ДРЩЖ, при этом испускаемое длинноволновое γ -излучение может регистрироваться гамма-камерой. В норме накопление йода также наблюдается во всех органах и тканях с экспрессией протеина NIS: ЩЖ, слюнных железах, желудке, молочной железе при лактации, также может быть аккумуляция печенью (за счет скопления меченных йодсодержащих белков), в мочевом пузыре (так как физиологическая экскреция происходит с мочой), и в кишечнике. Накопление изотопов йода при сцинтиграфии в других областях – например, в проекции легких или костей скелета, оценивается как патологическое [39; 114; 124; 182; 189; 212; 216].

Перед проведением исследования с изотопами йода пациенту назначается диета с низким содержанием йода, менее 50 мг в день, в течение минимум двух недель. Если больной принимал йодсодержащие препараты, например амиодарон, или применялось внутривенное контрастирование при выполнении КТ, рекомендуется определение экскреции йода в моче [165; 167; 182]. В исследовании Tala Jury и соавт. в 2010 г. показано отсутствие

существенных различий захвата радиоактивного йода тиреоидной тканью у пациентов с суточной экскрецией йода в моче в рамках между 50 мг/день и 300 мг/день. Поэтому в настоящее время тест определения экскреции йода практически не используется, важнее отсутствие в анамнезе применения йодсодержащих препаратов и соблюдение специальной диеты [217].

Сцинтиграфия с изотопами йода может применяться у пациентов с ДРЩЖ после хирургического этапа лечения с целью оценки тиреоидного остатка и распространенности заболевания, у больных после РЙТ с целью оценки эффективности абляции и поиска регионарных или дистанционных метастазов, а также в отсроченном периоде при динамическом наблюдении пациентов с ДРЩЖ для выявления рецидива или прогрессирования заболевания.

Применение сцинтиграфии с ^{131}I у пациентов после хирургического лечения перед проведением радиойодабляции вызывает «эффект оглушения», то есть снижает эффективность РЙТ и захвата ^{131}I тканью ЩЖ при РЙТ, и в настоящее время не является методом выбора обследования при ДРЩЖ [52; 63; 114; 158; 164; 190].

Также для оценки тиреоидного остатка и выявления функционально активных метастазов ДРЩЖ применяется ^{123}I . Короткий период полураспада ^{123}I - 13,5 часов а также меньшая энергия γ -излучения позволяет снизить общую лучевую нагрузку, избежать эффекта оглушения. Препарат вводится пациенту внутривенно активностью 3-5 мСi; использование более высоких активностей (10 мСi и более) достоверно не повышает диагностическую и прогностическую ценность исследования [92; 102; 220]. Исследование под гамма-камерой выполняется через 6, 24 или 48 часов после введения РФП. В работе Gulzar и соавт. показано снижение чувствительности СВТ с ^{123}I по сравнению с посттерапевтическим сканированием на 14,8% при выявлении регионарных и дистанционных метастазов. Чувствительность диагностической сцинтиграфии с ^{123}I составляет 70%-86,7%. Однако, использование методики остается ограниченным, в основном из-за высокой

стоимости препарата и невозможностью транспортировки на большие расстояния [92; 102; 150; 189; 220].

Проведение посттерапевтической СВТ с ^{131}I у пациентов после РЙТ позволяет обнаружить оставшуюся после ТЭ ткань ЩЖ, а также местные и отдаленные метастазы. Это, в свою очередь, дает возможность определить дальнейшую тактику ведения пациента и, в некоторых случаях, рестадирировать заболевание [199]. В настоящее время планарная сцинтиграфия всего тела в сочетании с уровнем ТГ в крови остается золотым стандартом оценки распространенности заболевания у пациентов с ДРЩЖ после терапии радиоактивным йодом [208; 237].

Сканирование проводится пациентам на 2-5 сутки после РЙТ. В исследовании Thomas и соавт. в 2009 году у 53 пациентов сравнивались результаты послеоперационного сканирования с ^{123}I и посттерапевтического сканирования с ^{131}I , проведенного на 7-и сутки после РЙТ. Показано меньшее количество выявляемых очагов при посттерапевтическом сканировании, что объясняется снижением диагностической точности исследования в поздние сроки после РЙТ [220].

Даже после тотальной ТЭ на посттерапевтическом скане с ^{131}I более чем у 95% пациентов определяется остаточная ткань ЩЖ, чаще всего расположенная в проекции верхних полюсов долей, связки Бэрри или рудиментарного щитовидно-язычного протока [88; 197]. По данным литературы, чувствительность планарной СВТ с ^{131}I составляет 45-75%, специфичность – 90-100% в выявлении рецидивов или отдаленных метастазов ДРЩЖ [85; 86; 138; 142; 203; 208; 230]. Однако есть некоторые факторы, которые могут повлиять на достоверность интерпретации результатов этого метода исследования. Из-за ограниченной разрешающей способности гамма-камеры при планарном исследовании небольшие патологические очаги сливаются с фоновой активностью окружающих тканей с физиологическим поглощением Na-I-131 . Также возможны ложноположительные результаты, когда многочисленные очаги физиологического

поглощения остаточной тиреоидной тканью не могут быть достоверно отдифференцированы от патологического накопления в ЛУ, так как при планарной сцинтиграфии нет достаточно четких анатомических ориентиров [69; 154; 197]. Кроме этого, диагностика патологического накопления в лимфатических узлах шеи часто затруднена из-за высокого захвата ^{131}I остаточной тканью ЩЖ [192].

1.3.5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ).

ОФЭКТ-КТ – это гибридная технология получения трехмерного изображения – однофотонной эмиссионной с одномоментным проведением рентгенологической компьютерной томографии. Первая коммерческая ОФЭКТ-КТ система была представлена в 2000 году, и с тех пор проведено много работ, свидетельствующих об эффективности использования ОФЭКТ-КТ с ^{131}I у пациентов с ДРЩЖ, чаще всего после первого курса терапии радиоактивным йодом [24; 50; 56; 125; 179; 192; 208; 219; 233; 236; 238].

Преимущество ОФЭКТ-КТ по сравнению с планарной СВТ заключается в более точной анатомической локализации очагов накопления ^{131}I как доброкачественной природы (остаточная ткань щитовидной железы, физиологическое накопление в органах и тканях), так и злокачественных очагов в области шеи, а также отдаленных метастазов. В случаях, когда очаги соответствуют патологическому накоплению в метастазах, использование гибридной технологии позволяет определить их принадлежность к определенному органу или ткани, а также размер и анатомическую структуру поражения [39; 50; 56; 125; 192; 208; 237]. Соотношение анатомических размеров метастаза и активности радиометки предоставляет ориентировочную информацию о вероятности ответа на РЙТ, однако до сих пор не описаны конкретные критерии, которые возможно использовать для определения лечебной тактики [24; 39].

К недостаткам ОФЭКТ-КТ относят дополнительное время исследования, а также дискомфорт для пациентов, страдающих клаустрофобией, так как они находятся около 20 минут в замкнутом пространстве корпуса гибридной установки. Также пациент получает дополнительную лучевую нагрузку, составляющую около 1-4 мЗв на одно исследование [53]. Описанные риски оцениваются индивидуально у каждого пациента, главным образом у детей [90]. При ОФЭКТ-КТ не всегда могут быть обнаружены микрометастазы в лимфатические узлы из-за ограниченной разрешающей способностью ОФЭКТ в отношении малых объемов. Данный метод не позволяет отличить оставшуюся после операции нормальную ткань щитовидной железы в паратрахеальной области от инвазивной опухоли. Если не выявлено прорастания опухоли в окружающие ткани, а также отрицательный «хирургический край» - то очаги захвата ^{131}I трактуются как доброкачественные. Также резко снижена возможность метода ОФЭКТ-КТ при развитии резистентности к лечению радиоактивным йодом [131; 152; 153; 184; 186; 211].

В настоящее время не предложено конкретных тактических решений по результатам ОФЭКТ-КТ, хотя чувствительность метода составляет 75-94%, а специфичность приближается, по мнению ряда авторов, к 100% [39; 50; 53; 56; 90; 125; 137; 159; 192; 208; 219; 236; 237; 238].

1.3.6. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – современный метод визуализации, позволяющий количественно определить накопление биологически активных молекул с позитронным типом распада в органах и тканях. В настоящее время для обнаружения повышенной метаболической активности в опухолевых клетках, как правило, используется ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). Публикации об использовании ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с РЩЖ встречаются с 1998 года. Исследование необходимо больным РЩЖ с высоким уровнем ТГ при отсутствии очагов

патологического накопления на посттерапевтическом скане с ^{131}I , а также при поиске метастазов недифференцированного и анапластического РЩЖ. Выполнение ПЭТ возможно у пациентов без отмены супрессивной гормонотерапии, однако описано небольшое увеличение чувствительности метода после инъекций рчТТГ [50; 115; 131; 134].

Вводимая активность ^{18}F -ФДГ составляет 5-7 МБк на 1 кг массы тела больного, в среднем 370 МБк. Полученная пациентов эффективная доза облучения варьирует от 5,7 до 10,5 мЗв. Оценка полученных изображений проводится визуально, а также полуколичественным и количественным методами [11; 50; 71; 90; 115; 195]. Применение ПЭТ-КТ позволяет исключить ложноположительные результаты – повышенный метаболизм при воспалении и в сокращающихся мышцах, а также обнаружить ЛУ, не выявляемые при УЗИ – расположенные ретротрахеально, за ключицей или в средостении. Также возможны ложноотрицательные результаты - у пациентов с диабетом или выполнивших исследование не натощак, а также при мелких очагах в легких и других микрометастазах. Накопление чаще регистрируется в очагах более 1 см в диаметре, у пациентов с уровнем сывороточного уровня ТГ более 10 нг/мл, при агрессивных гистологических вариантах – высококлеточном варианте ПРЩЖ, Гюртле-клеточной карциноме. Особенно высокая активность препаратов глюкозы характерна для анапластического РЩЖ. Имеется обратная связь между активностью обмена глюкоза в клетках и их дифференцировкой, или так называемый феномен «флип-флоп» - высокий захват ^{18}F -ФДГ йодрезистентной опухолью, и, напротив, низкая аккумуляция ^{18}F -ФДГ в клетках ДРЩЖ, способных к захвату ^{131}I . Высокий уровень захвата ^{18}F -ФДГ в очагах коррелирует с плохим ответом опухоли на РИТ и неблагоприятным прогнозом в общем. Также накопление ^{18}F -ФДГ возможно и в доброкачественных ЛУ в 7-39% случаев, что подтверждается данными гистологического исследования. Это подчеркивает необходимость проведения ТАПБ ЛУ с высоким метаболизмом до проведения повторного оперативного лечения. В целом, чувствительность

метода при РЩЖ составляет 60-90%, при йодопозитивных формах ДРЩЖ чувствительность ПЭТ составляет 65%, специфичность – 100%, при йоднегативном РЩЖ - 85% и 90% соответственно [4; 50; 71; 90; 115; 131; 134; 174; 195].

1.4. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы.

1.4.1. Хирургическое лечение.

С целью удаления первичной опухоли при ДРЩЖ возможно выполнение следующих хирургических вмешательств [19; 32; 103; 189]:

- частичная лобэктомия – удаление узла опухоли с окружающей тканью ЩЖ в пределах одной доли;
- полная лобэктомия или гемитиреоидэктомия (гемиТЭ) – удаление доли, также возможно удаление перешейка или пирамидальной доли;
- субтотальная ТЭ – билатеральное удаление более чем половины каждой доли и перешейка;
- тотальная ТЭ – удаление двух долей и перешейка.

До сих пор не существует единого мнения об объеме оперативного вмешательства при первичной опухоли небольших размеров без данных о регионарном метастазировании – так, согласно Национальным Российским клиническим рекомендациям 2008 года, при размере опухоли менее 2 сантиметров выполняется гемитиреоидэктомия [10]. По данным руководства по лечению РЩЖ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2009 года показана тиреоидэктомия при любом размере злокачественной опухоли, аналогично считают авторы российских клинических рекомендаций 2015 года [1; 64]. В рутинной практике, большинство хирургов склоняются к выполнению тотальной ТЭ, однако при оперативном вмешательстве остается незначительное количество тиреоидной ткани – менее 2 г, что подтверждается данными радиоизотопных исследований. Это связано с тем, что из-за риска повреждения возвратного гортанного нерва и крупных сосудов, хирурги не

удаляют незначительное количество близкорасположенной тиреоидной ткани [5; 33; 91; 96; 98; 103; 127; 140].

При подозрении метастатического поражения лимфатических узлов центральной клетчатки (предгортанных, паратрахеальных, претрахеальных) одновременно с тиреоидэктомией выполняется центральная шейная лимфаденэктомия (ЦШЛАЭ) [10; 12; 16; 18; 64]. При метастазах в латеральные лимфатические узлы шеи рекомендовано фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи на стороне поражения [91; 98; 129]. Идут споры о необходимости выполнения профилактической лимфодиссекции при ДРЦЖ. Метастазы в шейных лимфатических узлах, по данным различных авторов, обнаруживаются в 20-65% случаев, в том числе при небольших интратиреоидных опухолях (микрокарциномах) [9; 19; 22; 59; 101; 151; 183].

Многими авторами рекомендовано рутинное выполнение лимфодиссекции пациентам с ДРЦЖ по следующим причинам:

- ЛАЭ позволяет выполнить гистологическое исследование ЛУ с целью постановки диагноза. При послеоперационном обследовании высокая частота выявления метастатических ЛУ, непальпируемых и не визуализируемых при УЗИ. Показана высокая выживаемость при мелких метастазах в ЛУ по сравнению с пациентами, у которых в отсроченном периоде после ТЭ выявлены увеличенные и метастатически измененные ЛУ по данным УЗИ или обследования после РЙТ [18; 44; 66; 132; 170];

- хирургическое лечение остается наиболее эффективным методом радикального лечения регионарных метастазов. Эффективность РЙТ показана только в отношении мелких единичных метастазов, накапливающих радиометку. При множественном поражении, а также при йодрефрактерных метастазах, приоритетным методом лечения остается оперативное [18; 58; 59; 101; 107; 116; 117];

- проведение ЛАЭ после предыдущих оперативных вмешательств технически сложнее и сопряжено с большим количеством осложнений, в том

числе кровотечениями, травмой возвратного гортанного нерва и отеком голосовых связок [30; 66; 74; 91; 101; 112; 129; 196].

Однако лечение ДРЦЖ не ограничивается только операцией, так как оставшиеся лимфатические узлы с возможными метастазами являются основной причиной рецидива или прогрессирования заболевания [196; 234].

1.4.2. Гормонозаместительная терапия левотироксином.

Основные принципы гормонозаместительной терапии при РЦЖ впервые описаны более 50 лет назад. В настоящее время выделяют «заместительную» терапию с целью коррекции гипотиреоза, и «супрессивное» лечение, при котором ингибируют секрецию ТТГ. Регионарные и дистанционные метастазы увеличиваются в размерах при отмене гормонозаместительной терапии. И наоборот, доказано уменьшение риска рецидива и смертности у пациентов из группы высокого риска на фоне лечения L-T4. У пациентов с подтвержденными метастазами назначение супрессивной терапии повышает общую выживаемость и является обязательным и крайне важным компонентом лечения [20; 62; 106; 117; 139; 146; 168].

До сих пор существуют разногласия по поводу оптимального уровня ТТГ для пациентов с ДРЦЖ: так, большинство исследователей рекомендуют снижать ТТГ до неопределяемого или крайне низкого уровня, тогда как некоторые эндокринологические сообщества допускают низконормальные значения ТТГ. У большинства пациентов после комбинированного лечения достаточно снижение ТТГ до 0,5 МЕ\мл, у пациентов из группы высокого риска или с доказанным метастазированием уровень ТТГ не должен превышать 0,1 МЕ\мл, у пациентов из группы низкого риска допустимы значения в интервале 0,5-2,0 МЕ\мл. При этом отмечено, что при изменении стадии заболевания у пациента – например, при рецидиве в группе низкого риска, необходимо изменить режим заместительной гормонотерапии на

супрессивный [51; 147; 168; 189].

ЩЖ вырабатывает два основных гормона: тетраiodтиронин, или тироксин (Т4), который содержит 4 атома йода, и трийодтиронин с тремя атомами йода. Каждый из гормонов имеет два изомера, биологической эффект опеспечивается L-формой. Синтетический левотироксин (L-Т4) после перорального приема поступает в периферический кровоток, преобразуясь в активный Т3 и обеспечивая его стабильный уровень. Период полувыведения L-Т4 составляет 6-8 суток, поэтому приема препарата один раз в сутки достаточно. Биодоступность L-Т4 зависит от кислотности в желудке, поэтому препарат необходимо принимать утром строго натощак, за 20-30 минут до завтрака [48]. Супрессивная дозировка L-Т4 при полном отсутствии ткани ЩЖ рассчитывается исходя от массы тела: у детей 2,8-3,4 мкг/кг, у молодых пациентов – 2,4-2,8 мкг/кг, в возрасте 30-50 лет – 2-2,4 мкг/кг, у пожилых пациентов – 1,8-2,0 мкг/кг. У больных с сопутствующей тяжелой сердечно-сосудистой патологией рекомендуется начальная доза 1,8 мкг/кг, с последующим ее увеличением. Обычно уровень ТТГ полностью снижается через 3 месяца, после чего необходим контроль целевых показателей в сыворотке – Т4 свободного и ТТГ, после чего возможна коррекция гормонозаместительной терапии [48; 84; 162; 189].

1.4.3. Радиойодтерапия.

С 1943 года радиоактивный йод применяется для терапии РЩЖ, и в настоящее время накоплен более чем 60-летний опыт лечения и наблюдения за такими больными [77; 108; 144; 164; 180; 193].

^{131}I поступает в организм перорально и всасывается в тонком кишечнике в течение 2 часов. Любая химическая форма йода, поступающая в организм, поглощается тироцитом только в виде йодида (I^-). Поступление йодида внутрь клетки является энергозависимым и насыщаемым процессом и происходит против химического и электрического градиентов концентрации за счет работы АТФ-зависимой Na^+/K^+ помпы. Перенос отрицательно

заряженных ионов в цитоплазму тироцита обеспечивает натрий-йодидный симпортер (Na-I-симпортер, NIS), относящийся к 5 семейству натрий-ионных симпортеров. Уникальное свойство клеток фолликулярного эпителия ЩЖ и ДРЩЖ удерживать йод зависит от экспрессии NIS на клеточных мембранах. Клетки ДРЩЖ также способны захватывать йод, однако в несколько раз хуже, по сравнению с нормальными клетками фолликулярного эпителия ЩЖ. Экспрессия NIS также характерна для клеток слизистой желудка, слюнных желез, молочных желез при лактации, однако они не способны к органификации йода. Только в тироцитах активность NIS зависит от уровня ТТГ, что способствует длительному удержанию йодида с последующим синтезом трийодтиронина и тетраiodтиронина. Йодид способен проникать в щитовидную железу до максимального градиента концентрации 100:1 между фолликулярной клеткой и плазмой крови. [3; 7; 17; 19; 116; 212].

Иммуногистохимическое окрашивание NIS позволяет прогнозировать вероятность захвата ^{131}I клетками опухоли. Показано, что экспрессия NIS снижена у пациентов с ДРЩЖ старше 45 лет размером опухоли более 2 см, а также при наличии мутации BRAF (V600E) [55; 156]. Описаны экспериментальные способы трансплантации NIS на клетки недифференцированного РЩЖ, потерявшего способность захватывать йод. Использование опосредованного рекомбинантным аденовирусом переноса NIS на клетку опухоли приводит к увеличению захвата йода в 2.85 раза через двое суток после инъекции [204; 206].

Для РЙТ используется ^{131}I с периодом полураспада 8.02 суток. ^{131}I - радиоактивный нуклид химического элемента йода с атомным номером 53 и массовым числом 131, образуется в ядерных реакторах как продукт распада диоксида теллурия и деления ядер урана. ^{131}I является источником сложного спектра излучения, 90% которого составляет комбинация β и γ пучков. Пробег электронов при β -излучении составляет около 2 мм и приводит к деструкции тироцитов, тогда как длинноволновое γ -излучение позволяет регистрировать с помощью гамма-камеры очаги накопления и распределение

изотопа. Эффективность РЙТ зависит от активности изотопа, накопленного в ткани, и времени его воздействия. Суммарная очаговая доза в опухоли зависит от введенной активности ^{131}I , массы опухоли и фракции захвата тироцитами [116; 144].

В связи со снижением экспрессии NIS на клетках ДРЦЖ, для усиления их активности и захвата йодида на этапе подготовки к лечению используются 2 важных подхода: низкоiodная диета и стимуляция уровня ТТГ. Показано усиление экспрессии NIS при дефиците йода в фетальной щитовидной железе, плаценте и клеточных линиях рака щитовидной железы. Также доказана хорошая доставка ^{131}I при низкоiodном статусе в нормальную и опухолевую ткань ЩЖ пациентов ДРЦЖ [38; 182; 204; 211]. Обычно 1-2 недель низкоiodной диеты достаточно для достижения концентрации йода в моче менее, чем 50 мкг/л, что является признаком йодного голодания. Более чем 2-недельная диета необходима пациентам, принимающим L-T4 с последующей стимуляцией эндогенным ТТГ [73; 118]. Еще один подход к подготовке пациента к лечению – эндогенная стимуляция NIS повышенным уровнем сывороточного ТТГ более 30 мЕд/л, что достигается путем отмены L-T4 за 4 недели до РЙТ [182; 185; 189]. Также во многих институтах с целью удержания йодида клеткой применяются препараты лития до и во время РЙТ. Уменьшая процент выведения I^- из клетки, литий увеличивает эффективный период полувыведения ^{131}I из опухоли [6; 130; 212].

Лечение радиоактивным йодом практически не имеет альтернативы при отдаленных, особенно легочных и костных метастазах ДРЦЖ. При выявлении пораженных лимфатических узлов после РЙТ существуют различные мнения в отношении дальнейшей лечебной тактики. Так, по данным одних авторов [29; 192] допустимо проведение повторного курса терапии радиоактивным йодом, однако показана ее невысокая эффективность при значительном объеме лимфоузла; другие авторы указывают на необходимость дальнейшего хирургического лечения – лимфаденэктомии при любом выявлении поражения лимфатических узлов [23; 91; 151].

Существует несколько основных подходов назначения активности ^{131}I для лечения метастатических очагов: с использованием дозиметрических калькуляторов, а также эмпирический и метод фиксированных доз [144; 216]. Эмпирический метод основывается на увеличении активности пропорционально стадии заболевания у пациента, захвату радиометки и распространенности метастазов. Например, вводимая активность составляет от 100 до 150 мКи при поражении лимфатических узлов шеи, от 150 до 175 мКи при прорастании опухоли за пределы капсулы щитовидной железы, и 150-200 мКи при отдаленных метастазах [116]. Также некоторые клиники используют фиксированные активности – существуют как сторонники «малых доз» - 30 мКи I^{131} , так и «высокодозной» терапии, при которой пациент однократно получает не менее 100 мКи [42; 93; 105; 127; 176]. Таким образом, рассчитываемая доза переменна и зависит от конкретного врача и лечебного учреждения. Главное достоинство эмпирической терапии - это ее простота. Недостатками же является то, что полученная доза для конкретного пациента может быть как недостаточной, так и чрезмерной [143; 225].

При выборе лечебных активностей также применяется дозиметрический подход. Он позволяет высчитать максимально радикальную дозу, которая, в то же время, не приведет к угнетению красного костного мозга. Лимитирующими факторами служит получение кровяным руслом нагрузки в 200 сантиГрей (сГр), а также удержание телом 120 мКи в течение 48 часов. Однако этот метод сложнее технически, и, несмотря имеющийся опыт различных исследователей, отсутствуют рандомизированные клинические исследования сравнений дозиметрических и эмпирических подходов, что приводит к сложности объективной оценки на основе имеющихся публикаций [72; 95; 139; 166].

1.4.4. Прочие методы лечения.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) – метод лечения заболевания путем воздействия ионизирующего излучения, когда источник облучения

находится на определенном расстоянии от тела больного. Основными показаниями к ДЛТ при РЩЖ ранее служили нерезектабельность опухоли или отсутствие чистого края резекции по данным гистологического исследования. В настоящее время ДЛТ выполняется только в случае диагностированной йодрезистентности РЩЖ. Обычно проводится облучение мегавольтными фотонными пучками в 25 фракций в течение 5 недель до достижения суммарной очаговой дозы в 40-50 Грей. В основные поля облучения входят ложе ЩЖ, латеральные клетчаточные пространства шеи и верхнее средостение [58; 59; 82; 145; 181; 224]. Однако, целесообразность применения ДЛТ даже с паллиативной целью подвергается сомнению, так как показан низкий уровень выживаемости и большая частота дистанционных метастазов в отдаленные сроки после облучения [145; 181; 189].

Существует не так много возможных вариантов химиолечения пациентов с рефрактерным к радиоактивному йоду ДРЩЖ. Единственным препаратом, допущенным для применения при ДРЩЖ, в последние годы оставался доксорубин. Полные ответы наблюдались крайне редко, частота частичных ответов при его использовании была также невелика, что в сочетании с высокой токсичностью привело к тому, что доксорубин практически не используется [64; 189].

Определенные надежды на улучшение результатов лечения йодрезистентных больных ДРЩЖ исследователи связывают с применением мультикиназных ингибиторов, подавляющих на молекулярном уровне сигналы, которые связаны с патогенезом рака щитовидной железы, включая сигналы, имеющие отношение к дифференцированному РЩЖ. К ним относятся сигнальные пути RAS и BRAF/MEK/ERK; активация лиганд-независимой рецепторной тирозинкиназы RET/PTC; сигналы, включающие фактор роста эндотелия кровеносных сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста и их рецепторы. При исследовании препарата сорафениб было показано увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания на

70% по сравнению с плацебо. Ожидается появление и других мультикиназных ингибиторов таких как ленватиниб. Однако в настоящее время недостаточно данных об эффективности таргетной терапии, что требует дальнейшего изучения [65; 160; 232].

1.5. Стратегия наблюдения после комбинированного лечения.

У пациентов с ДРЦЖ, прошедших комбинированное лечение – хирургическое и РЙТ, дальнейшая стратегия наблюдения основана на результатах посттерапевтического сканирования с ^{131}I .

Пациентам, у которых при СВТ не выявлено очагов патологического захвата ^{131}I , назначается терапия L-T4 в супрессивной дозировке с контролем уровня сывороточного ТТГ через 3 месяца [185]. Период полувыведения сывороточного ТГ варьирует от 1 до 6 суток, однако приемлимым сроком для контроля эффективности лечения считается период 4-6 недель. Через 6-18 месяцев рекомендовано определение уровня сывороточного ТГ на фоне стимуляция уровня ТТГ, что совместно с данными УЗИ шеи позволяет установить отсутствие или персистенцию заболевания, а также выявить риск рецидива [64; 164].

В зависимости от уровня ТГ и данных УЗИ шеи пациенты, прошедшие комбинированное лечение, делятся на 4 группы [189; 226; 227]:

1) Пациенты с полным ответом (нет проявлений заболевания, ремиссия). В группах пациентов изначально низкого или среднего риска с неопределяемо низким уровнем ТГ и «чистыми» данными УЗИ, вероятность прогрессирования крайне низкая и не превышает 2 %. При этом редкие случаи прогрессирования локализуются в ЛУ шеи, что можно отследить по данным ультрасонографии. Таким образом, после 5 лет наблюдения, в связи с крайне низким риском рецидива, эти больные не нуждаются в обследовании в специализированных медицинских центрах. В дальнейшем этим пациентам не показана избыточная дозировка L-T4 и допустим уровень ТТГ в рамках нормальных значений. У пациентов из группы высокого риска необходимо

продолжение терапии L-T4 до достижения низконормального уровня ТТГ [189; 226].

2) Пациенты с биохимически неполным ответом без структурных аномалий. У этих больных уровень сывороточного ТГ более 1 нг/мл на фоне приема L-T4 и/или более 10 нг/мл после теста с отменой L-T4. В нескольких исследованиях показано, что даже без какого-либо лечения у 1/3 – 2/3 этих пациентов не будет рецидива и со временем уровень ТГ снизится, в том числе и до неопределяемых значений. Это доказывает тот факт, что ткань ЩЖ может сохраняться и реагировать на стимуляцию ТТГ несколько месяцев, а затем исчезать [46; 163; 165; 227]. Также показано, что рост уровня ТГ на фоне приема L-T4 является значимым прогностическим фактором и связан с риском рецидива ДРЩЖ, риск возрастает при росте ТГ в 2 и более раза за короткий период времени (менее, чем за год) [155].

3) Пациенты с сомнительным (неопределенным) ответом. К ним относятся больные с неспецифическими биохимическими или структурными находками, которые не трактуются однозначно как злокачественные или доброкачественные. К ним относятся: мелкие или аваскулярные образования в ложе ЩЖ по данным УЗИ, небольшие ЛУ или несколько мелких очагов в легких на КТ-сканах, пациенты с уровнем ТГ менее 1 нг/мл на фоне приема L-T4, и/или более 1 нг/мл, но менее 10 нг/мл после теста с отменой L-T4, или изолированный рост АТ-ТГ без выявленных структурных изменений. Таким пациентам может быть рекомендовано регулярное динамическое наблюдение, в дальнейшем в 80% случаев наблюдается ремиссия заболевания [189; 227].

4) Пациенты со структурно неполным ответом. У таких больных сохраняются анатомические изменения по данным лучевых методов обследования после завершения комбинированного лечения и при дальнейшем динамическом наблюдении. Показано, что смерть от РЩЖ возможна только в этой подгруппе пациентов.

Если уровень сывороточного ТГ на фоне приема супрессивной

дозировки L-T4 растет в динамике, рекомендуется тест с отменой L-T4. У пациентов с уровнем ТГ более 10 нг/мл после отмены гормонозаместительной терапии рекомендовано дообследование: УЗИ шеи и КТ шеи и ОГК с внутривенным контрастированием.

В публикации Schlumberger M., Pacini F. и соавт. в 1997 году было рекомендовано всем пациентам с повышенным уровнем ТГ проводить повторную высокодозную РЙТ активностью 3,7 ГБк и более. Показано преимущество такой терапии по сравнению с низкодозным сканированием с активностью 2-5 мКи ^{131}I : у 80% пациентов при ПСГ выявлены очаги накопления, которые могли проявиться клинически как метастазы лишь через несколько лет. Также, помимо терапевтического эффекта, сканирование пациента позволяет уточнить локализацию пораженных ЛУ для дальнейшего хирургического лечения [188]. В наши дни эта тактика вызывает большие споры, главным образом по причинам медленного течения ДРЦЖ и отсутствия контролируемых клинических исследований. В работах Rosario P.W. в 2014 г. и Leboulleux S. в 2012 г. было показано, что выполнение ПЭТ-КТ с 18-ФДГ позволяет выявить большее количество очагов, чем сканирование после высокодозной РЙТ, и в настоящее время именно ПЭТ считается диагностическим исследованием первой линии. Высокодозная РЙТ рекомендуется лишь небольшой группе пациентов без очагов метаболической активности при ПЭТ-КТ на фоне растущего уровня сывороточного ТГ [131; 177].

Таким образом, гибридная технология получения трехмерных изображений посредством совмещенной однофотонной эмиссионной и рентгенологической компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) имеет большой потенциал, поскольку дает информацию не только об анатомических, но и о функциональных особенностях исследуемых областей. Однако встречающиеся в литературе данные об эффективности использования ОФЭКТ-КТ с ^{131}I у пациентов с ДРЦЖ чаще всего относятся к результатам первого курса терапии радиоактивным йодом и не содержат данных о

влиянии результатов гибридного исследования на тактику дальнейшего лечения [39; 125; 159; 208; 236; 237]. Перечисленное послужило поводом для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА 2.

КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

2.1 Общая характеристика клинического материала.

В настоящее исследование включено 108 пациентов, проходивших РЙТ в РНЦРР с 2011 по 2014 год. На первом этапе всем пациентам проведено хирургическое лечение, у 46 пациентов – в условиях РНЦРР, у остальных больных – в других учреждениях. Через 3-5 суток после РЙТ пациентам выполнялась посттерапевтическая сцинтиграфия и ОФЭКТ-КТ. У всех больных выявлены одиночный или множественные ЛУ, накапливающие радиометку по данным ОФЭКТ-КТ, они обозначались как целевые очаги. При повторной РЙТ целевой очаг оценивался по критериям RECIST 1.1. Также изучалась динамика изменения уровней биохимических маркеров (ТГ, АТ-ТГ). По совокупности роста или уменьшения биохимических показателей, анатомических размеров целевых очагов, уровня накопления ^{131}I в целевых очагах, проводилась оценка клинического ответа для данной временной точки. В зависимости от результатов проведенного лечения, больные разделены на 3 группы.

I группу составили 37 больных ДРЦЖ, находящиеся в стадии ремиссии после проведенного комбинированного лечения. Это значит, что у данных пациентов после повторной РЙТ по результатам контрольной посттерапевтической сцинтиграфии, УЗИ шеи, показателей биохимических маркеров (ТГ, АТ к ТГ) не выявлено данных за регионарное и отдаленное метастазирование.

Во II группу включены 34 пациента со стабилизацией заболевания или частичным ответом, однако с сохраняющимся умеренным повышением значений биохимических маркеров и/или анатомических размеров.

III группу составили больные ДРЦЖ с прогрессированием заболевания по результатам комплексного обследования - 37 человек.

Возраст больных варьировал в пределах от 14 до 79 лет, и составил в среднем $48,5 \pm 14,6$ лет. Распределение больных по возрастным категориям представлено на диаграмме 1.

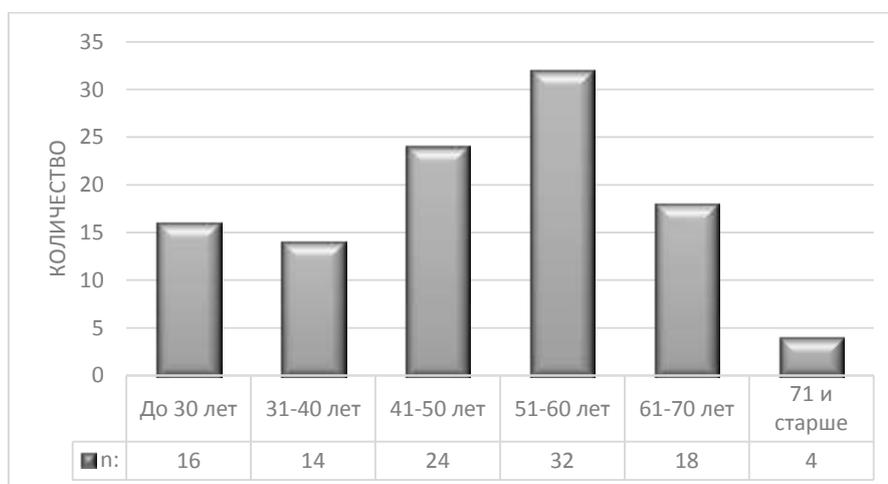


Диаграмма 1. Распределение больных по возрастным категориям.

У всех пациентов диагноз ДРЩЖ был предварительно верифицирован путем гистологического исследования после проведенного оперативного лечения. При этом у всех пациентов были выявлены различные гистопатологические варианты папиллярного рака с преобладанием фолликулярного варианта.

Пациенты поступали в отделение радионуклидной терапии не ранее, чем через 4 недели после отмены L-T4, 8 человек госпитализированы в течение месяца после оперативного лечения и ранее не принимали гормонозаместительную терапию.

Срок от оперативного этапа лечения до первого курса РЙТ варьировал в пределах от 1 месяца до 14 лет, медиана распределения составила 6 месяцев. Распределение пациентов по срокам от хирургического лечения до первого курса РЙТ представлено на диаграмме 2.

Как видно на диаграмме, у большинства пациентов лечение радиоактивным йодом проводилось менее чем через год после операции, однако у 32 (29,6%) больных РЙТ выполнена в отсроченное время, причем у

19 (17,6%) человек – в сроки более три года после гистологического подтверждения ДРЦЖ.

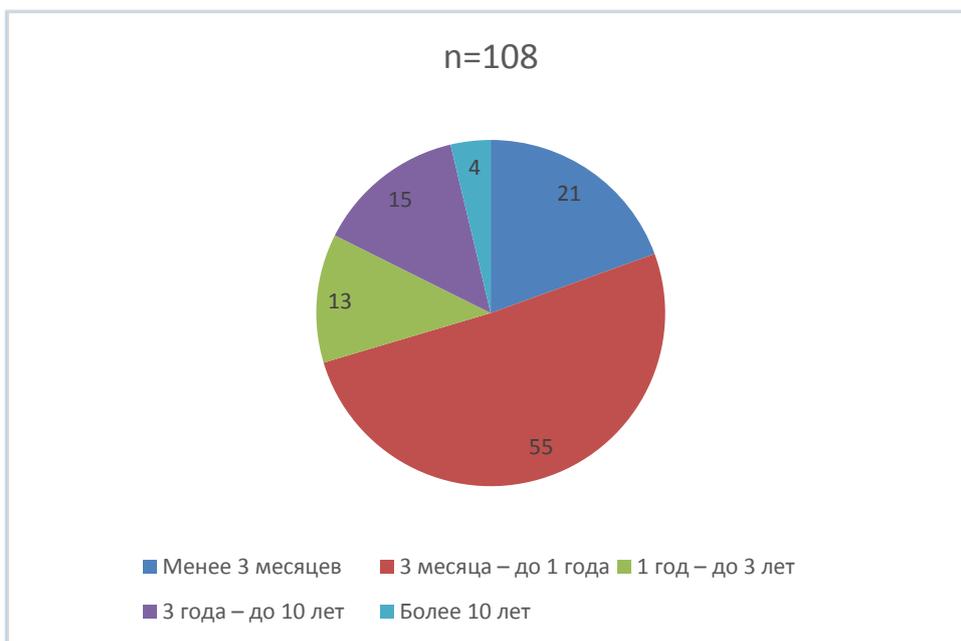


Диаграмма 2. Сроки от хирургического лечения до первого курса РИТ.

Всем пациентам проводилась РИТ различными активностями, от 1,5 ГБк до 5,5 ГБк водного раствора Na-I-131. Через 48 часов проводилась дозиметрия, необходимым условием для выведения пациента из «закрытого» режима является регистрация мощности дозы от тела менее 19 мЗв/час. В случае превышения мощности проводится повторная дозиметрия через сутки. Перед выпиской, в среднем на 3-5 сутки, выполнялась посттерапевтическая ПСГ и ОФЭКТ-КТ.

2.2 Методы исследования.

Всем пациентам, кроме общепринятых клинических методов обследований: сбора анамнеза, физикальных методов, лабораторных данных, включая уровень ТТГ, ТГ, АТ-ТГ, производились УЗИ мягких тканей шеи, КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастирования (КТ ОГК), а также ПСГ мягких тканей и шеи с ^{99m}Tc-пертехнетатом для определения наличия тиреоидного остатка.

2.3. Сбор анамнеза и общий осмотр.

При сборе анамнеза учитывалось, соблюдал ли пациент диету с пониженным содержанием йода, за какое время до госпитализации была отмена L-T4, когда последний раз проводились обследования с использованием йодсодержащих контрастных препаратов. Также оценивалась выраженность клинической симптоматики гипотиреоза – наличие слабости, вялости, отечности, онемения в руках, появление запоров. Перед госпитализацией в отделение с «закрытым» режимом проводился сбор данных о всех принимаемых пациентом лекарственных препаратах, их наличии.

Осмотр пациента включал в себя измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, аускультацию легких и сердца, осмотр области послеоперационного рубца, оценку его состоятельности, пальпацию ложа ЩЖ и ЛУ шеи.

2.4. Лабораторные методы исследования.

У всех больных определялся уровень ТТГ и опухолевых маркеров - ТГ, АТ-ТГ в сыворотке крови. Для исследования образцов сыворотки использовался автоматический гамма-счетчик «Wizard 1470», Perkin Elmer Life Sciences, Wallac Oy, Финляндия.

Определение уровня ТТГ в сыворотке крови проводилось коммерческим набором TSH (¹²⁵I) IRMA KIT, (аналитическая чувствительность 0,04 мМЕ/л; функциональная – 0,141 мМЕ/л; рекомендованный диапазон нормальных значений: 0,25 мМЕ/л – 4,0 мМЕ/л, диапазон определений от аналитической чувствительности до значения наивысшей калибровочной пробы: 0,04 до приблизительно 50 мМЕ/л, калиброван по международному стандарту), фирмы Beckman Coulter, Чехия.

Для проведения РЙТ необходимым считали уровень ТТГ не ниже 30 мМЕ/л.

Распределение в общей выборке больных по уровню ТТГ перед первым и повторным курсом РЙТ представлено на диаграмме 3.

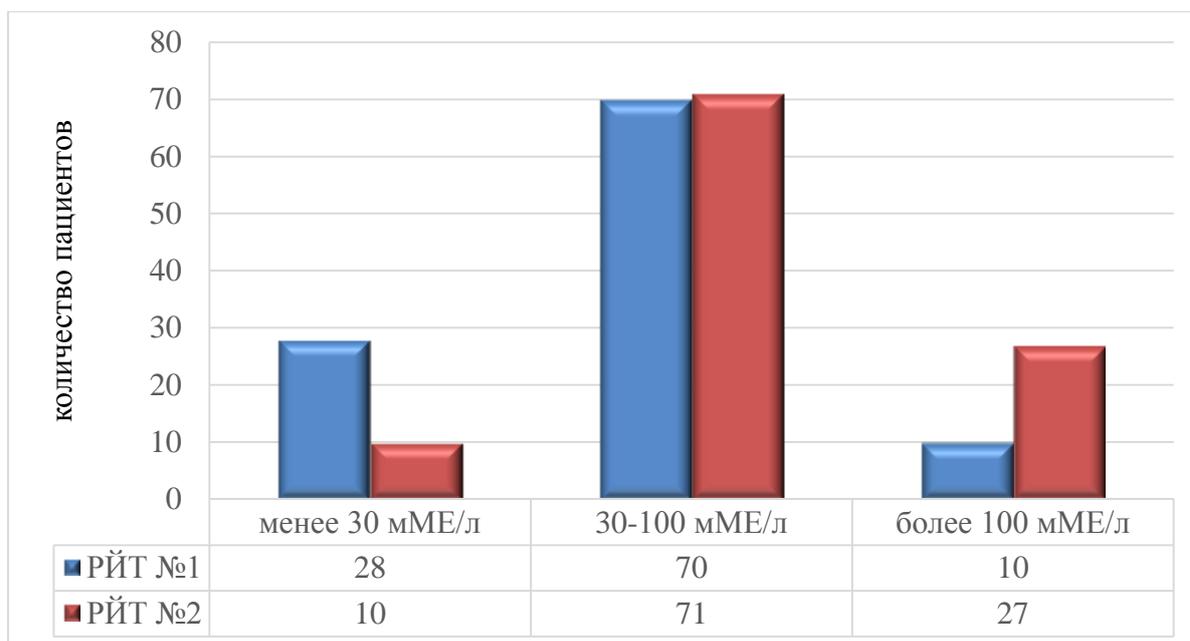


Диаграмма 3. Распределение в общей выборке пациентов по уровню ТТГ перед первым и повторным курсом РЙТ.

На первом этапе РЙТ у 28 (25,9%) больных не достигнут уровень ТТГ 30 мМЕ/л, что связано со значительным тиреоидным остатком. Выраженный гипотиреоз (уровень ТТГ более 100 мМЕ/л) перед первой РЙТ выявлен у 10 (9,25%) пациентов.

Исследование ТГ в сыворотке выполнялось коммерческим набором hTg (¹²⁵I) IRMA КИТ (аналитическая чувствительность 0,022 нг/мл; функциональная – 0,1 нг/мл; предел определения: 0 нг/мл – 20000 нг/мл, рекомендованный диапазон нормальных значений: 2 нг/мл - 70 нг/мл, калиброван по международному стандарту), фирмы Institute of isotopes Co. Ltd, Венгрия.

Для определения концентрации АТ-ТГ использовался коммерческий набор Anti-hTG (¹²⁵I) IRMA КИТ (функциональная чувствительность 5 МЕ/мл; предел определения: 5–3000 МЕ/мл, рекомендованный диапазон нормальных значений 0–60 МЕ/мл, калиброван по международному стандарту), фирмы Beckman Coulter, Чехия.

2.5. Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи.

Для исследования использовался линейный датчик с частотой 7,5-10 МГц, позволяющий проводить сравнительную оценку парных анатомических структур, получая их изображение на одной эхограмме. Специальной подготовки пациента к исследованию не требовалось. Пациента укладывали на спину, подкладывая под лопатки и нижнюю часть шеи подушку или свернутое полотенце, что обеспечивает переразгибание шеи для лучшей визуализации ЩЖ. При наличии остаточной тиреоидной ткани оценивалась гомогенность эхоструктуры, наличие кровотока, рассчитывался объем ткани ЩЖ в мл. Акт глотания помогает дифференцировать тиреоидную ткань от соседних анатомических структур. При оценке состояния ЛУ обращали внимание на их размеры, наличие или отсутствие включений, неоднородность, неровность или прерывистость капсулы, нарушение корково-мозгового соотношения.

2.6. Рентгенологические методы исследования.

Всем больным была проведена КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастирования (КТ ОГК). Это исследование проводилось, прежде всего, с целью определения состояния легких. Оценивалось наличие или отсутствие очагов вторичного характера, а также возможных сопутствующих заболеваний (острых и хронических), способных повлиять на прогноз и последующее лечение. Кроме того, этот метод позволял нам оценить состояние паратрахеальных ЛУ и ЛУ средостения. При этом обращалось внимание на их положение, число, форму, размеры, контуры, очертания, плотность (по Хаунсфилду). Особенно внимательно оценивались ЛУ, расположенные близко к щитовидной железе (верхняя часть средостения и около трахеи), имеющие большие размеры, очаги уплотнения, деструктурированность. Исследование выполнялось пациентам по месту жительства, на аппаратах с различными характеристиками.

2.7. Радионуклидные методы исследований.

С целью оценки остаточной тиреоидной ткани всем пациентам перед первым сеансом РЙТ выполнялась ПСГ с ^{99m}Tc -пертехнетатом. На 3-5 сутки после РЙТ проводилось планарное исследование для оценки распределения ^{131}I в организме. При наличии показаний исследование дополнялось ОФЭКТ-КТ. Исследования проводились на однофотонных эмиссионных томографах Siemens Simbia (Германия), Nucline DH-I Spirit (Венгрия), и гибридной системе Philips Precedence (Нидерланды).

2.7.1. Планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом.

Исследование выполнялось у всех пациентов, на фоне отмены L-T4 в течение 28 дней и соблюдения диеты с низким содержанием йода.

Пациенту внутривенно вводилось 74 МБк раствора ^{99m}Tc -пертехнетата. Сканирование проводилось через 15 минут после введения, в положении пациента лежа на спине с подложенной под голову невысокой подушкой и запрокинутой головой. В зону исследования включали всю шею и соседние анатомические области – нижнюю часть головы и верхнее средостение. Выполнялся статический снимок в передней проекции, до набора 200 тысяч импульсов. Далее проводилось исследование в режиме «whole body», позволяющее оценить процент распределения в ткани щитовидной железы относительно всей введенной активности. В связи с выполнением исследования в кратчайшие сроки после введения РФП, поправки на распад не вводились. Лучевая нагрузка составляла 0,45мЗв. Стоит отметить, что при проведении пациенту хотя бы одного курса РЙТ происходит абляция тиреоидного остатка и дальнейшее выполнение исследования с пертехнетатом натрия не информативно.

При анализе сцинтиграмм описывалось наличие тиреоидного остатка или эктопированной ткани ЩЖ после хирургического лечения, а также оценка их размеров и функциональной активности в процентах от счета над

всем телом (СВТ). Показатели захвата РФП тканью ЩЖ при эутиреоидном состоянии, принятые в РНЦРР, составляют от 2 % до 4 % от СВТ.

2.7.2. Посттерапевтическая планарная сцинтиграфия всего тела с ¹³¹I.

Перед проведением ПСГ пациент принимал душ, переодевался в чистую одежду (для исключения артефактов от радиоактивных продуктов жизнедеятельности), также рекомендовалось опорожнение мочевого пузыря и кишечника. Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине с максимально запрокинутой головой, под голову подкладывалась невысокая подушка. На область правой ключицы устанавливался анатомический маркер - ¹⁵³Gd, активность 0,1 МБк. Получение сцинтиграфического изображения всего тела проводилось в режиме Whole Body, с использованием двух детекторов и коллиматоров высоких энергий (HEGP). Продолжительность исследования составляла 15-20 минут.

При описании полученного изображения оценивались следующие параметры: наличие физиологического и патологического накопления радиометки, положение, число, размер, интенсивность очагов накопления ¹³¹I в проекции шеи и за ее пределами, процент захвата от счета над всем телом в каждом из очагов.

После анализа полученных сцинтиграмм, проводился отбор пациентов для проведения гибридного исследования. В предыдущих работах нами были определены критерии отбора пациентов для проведения ОФЭКТ-КТ после планарной сцинтиграфии [23; 27]:

1. В проекции ложа щитовидной железы выявлены множественные очаги накопления РФП, в том числе различной интенсивности - представлено на рисунке 2.А;
2. Выявлено атипичное расположение очагов гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП): ниже анатомического маркера или латеральной срединной линии шеи - представлено на рисунке 2.Б.

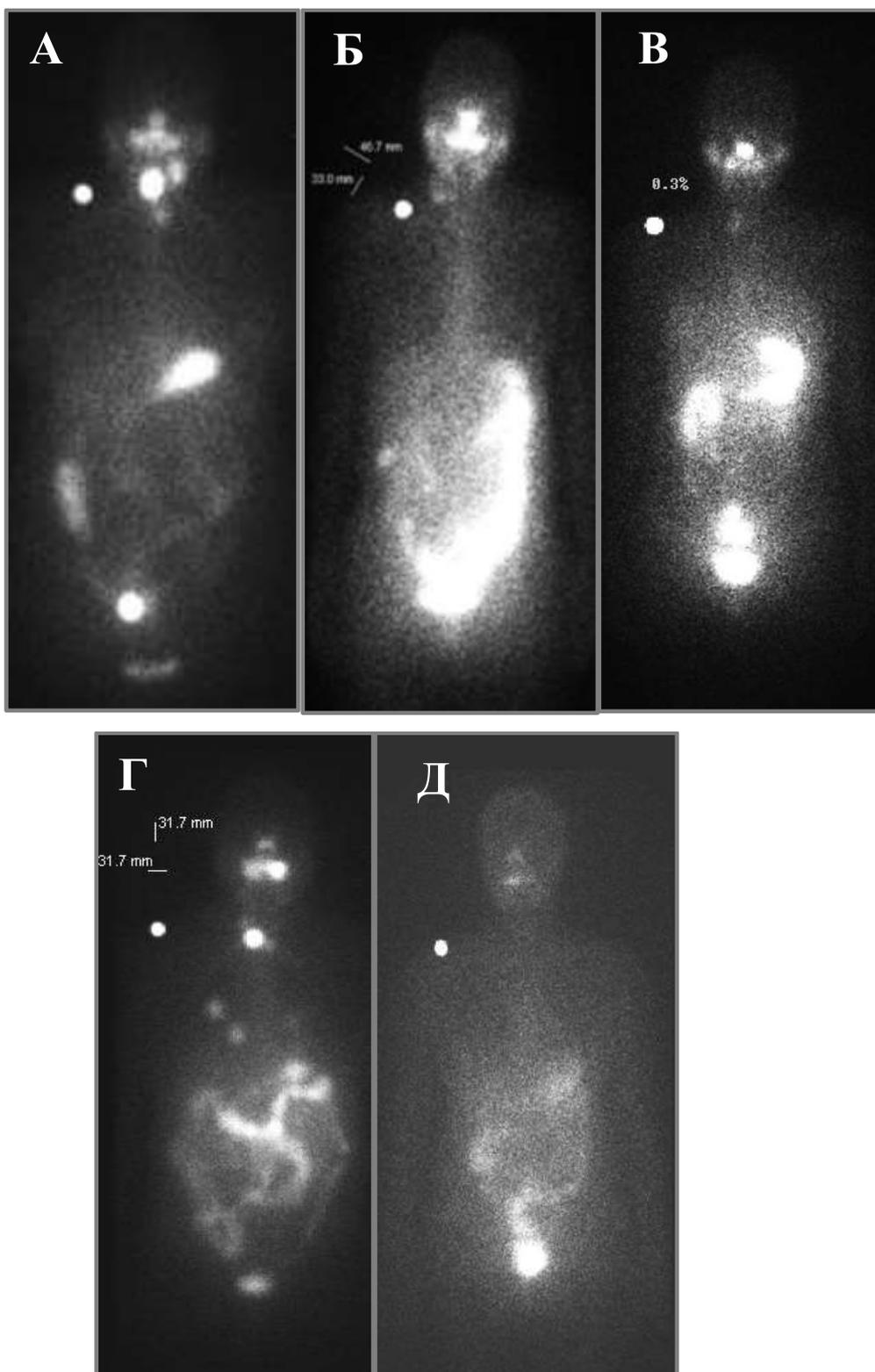


Рисунок 2. Примеры сцинтиграмм пациентов, отобранных для выполнения гибридного исследования. В проекции правой ключицы у всех пациентов – анатомический маркер. А – множественные очаги накопления радиометки, Б – очаг накопления расположен у правой латеральной линии шеи, В – неинтенсивный очаг накопления в ложе ЩЖ у пациента после второго курса РИТ, Г – очаги накопления в проекции легких у пациентки без подтвержденных отдаленных метастазов, Д – отсутствие очагов патологического накопления у пациентки с уровнем ТГ 156 нг/мл.

3. Выявлено накопление РФП в проекции ложа щитовидной железы у пациентов после проведения повторной высокодозной радиойодтерапии представлено на рисунке 2.В;
4. Заподозрено атипичное накопление РФП в органах и тканях, вне ложа щитовидной железы (легкие, кости, лимфатические узлы брюшной полости), ранее не диагностированное при УЗИ и лучевых методах диагностики (КТ, МРТ) - представлено на рисунке 2.Г;
5. Отсутствие атипичного накопления РФП при высоком уровне тиреоглобулина и наличии данных за очаговое поражение органов или тканей по данным лучевых методов диагностики (КТ, МРТ) - представлено на рисунке 2.Д.

2.7.3. ОФЭКТ-КТ с ¹³¹I.

Для проведения гибридных исследований использовалась система Philips Precedence с 16-срезовой конфигурацией КТ (производитель Royal Philips Electronics, Нидерланды).¹³¹

Перед выполнением ОФЭКТ-КТ аппарат переводился в режим совмещения работы рентгеновского исследования и однофотонной эмиссионной томографии. Использовались следующие параметры компьютерной томографии: коллимация – 16 x 0,75, толщина среза 2 мм, шаг спирали – 1 мм. ОФЭКТ: матрица 128 x 128, 32 угла, время записи одной проекции составляло 30-40 секунд (см. таблицу 5). При этом зона исследования выбиралась таким образом, чтобы в нее попадала близлежащая анатомическая область (например, шея и верхние отделы грудной клетки, или вся грудная клетка и т. д.), в зависимости от цели исследования.

Таблица 5. Параметры гибридной системы Philips Precedence.

КТ	ОФЭКТ
Толщина среза – 2мм	Коллиматоры – НЕГР
Шаг спирали – 1, Питч – 0,75	Количество проекций -32
Mas/slice – 200	Время на угол- 30 секунд
120 kv	

Исследование проводилось в положении лежа на спине с использованием коллиматоров высоких энергий (HEGP). Продолжительность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) составляет 10-15 минут. Общая длительность исследования составляла 20-25 минут. Дальнейшей задачей исследователя являлось совмещение скинтиграфического изображения с соответствующими анатомическими структурами, полученными в КТ-режиме. После этого производилась обработка полученных данных.

Реконструкцию полученных данных проводили с помощью пакета программного обеспечения AutoSpectPro, с использованием метода OSEM, фильтром Butterworth. В дальнейшем КТ и ОФЭКТ - сканы обрабатывались с применением пакета программного обеспечения Fusion Viewer, который дает возможность одновременно визуализировать данные ОФЭКТ и КТ. Результаты ОФЭКТ-КТ исследования оценивались во фронтальных, сагиттальных и трансаксиальных плоскостях. Оценка КТ-данных проводилась в различных проекциях и с использованием показателей плотности по шкале Хаундсфилда.

2.8. Морфологические методы исследований.

Материалом для исследования служили патоморфологические препараты, полученные после хирургического удаления опухоли у пациентов. У всех больных проводилось повторное гистологическое исследование материала на базе РНЦРР для подтверждения принадлежности опухоли к ДРЩЖ.

2.9. Оценка клинического ответа.

После анализа заключения патоморфологического исследования и данных КТ ОГК, стадию заболевания определяли по системе TNM, утвержденной Международным противораковым союзом (UICC) 6-й редакции. Для оценки эффективности лечения по данным ОФЭКТ-КТ

использовали критерии RECIST, версия 1.1, см. таблицу 6.

Таблица 6. Оценка целевого очага по критериям RECIST (ICON Medical Imaging RECIST 1.1 Criteria Handout, <http://www.iconplc.com/>).

Ответ	Определение
Полный ответ (ПО)	Исчезновение всех целевых очагов вне лимфатических узлов. Размер всех патологических лимфатических узлов должен уменьшиться до <10 мм по малой оси.
Частичный ответ (ЧО)	Уменьшение суммы диаметров целевых очагов не менее чем на 30%, при этом для сравнения следует использовать исходную сумму диаметров
Стабилизация заболевания (СЗ)	Не наблюдается ни значительного уменьшения целевых очагов, что можно было бы классифицировать как ЧО, ни значительного их увеличения, что можно было бы классифицировать как ПЗ
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	Увеличение суммы диаметров не менее чем на 20% от наименьшего значения, полученного во время исследования (включая первоначальное значение, если оно является наименьшим). Кроме того, должно наблюдаться абсолютное увеличение суммы диаметров не менее чем на 5 мм (например, увеличение размера двух целевых очагов с 2 мм до 3 мм не считается приемлемым)

За полный ответ, или **ремиссию**, принимали полное исчезновение целевых очагов, или сохранение анатомического отображения лимфатического узла с размером менее 10 мм по малой оси. При этом необходимыми условиями для констатации полного ответа считалось отсутствие патологического накопления ^{131}I на последнем посттерапевтическом скане, а также низкие показатели биохимических маркеров – ТГ менее 0,2 нг/мл, АТ-ТГ менее 60 МЕ/мл в течение всего периода наблюдения за пациентом.

Прогрессирование заболевания определялось как увеличение суммы диаметров ЛУ не менее чем на 20%, или появление новых метастазов, в том числе дистанционных, или рост уровней биохимических маркеров после проведения высокодозной РИТ.

За неполную элиминацию опухолевой ткани принимали **стабилизацию**

заболевания без значительного увеличения или уменьшения ЛУ, или **частичный ответ** с уменьшением суммы диаметров целевых очагов не менее чем на 30%. Также у всех пациентов из этой группы отмечалось сохранение накопления ^{131}I в ЛУ при неоднократных курсах РЙТ, в совокупности с незначительно повышенными уровнями биохимических маркеров ДРЦЖ.

После проведения посттерапевтического исследования пациенты обсуждались на консилиуме, в том числе с участием хирургов, где решался вопрос о дальнейшей тактике ведения пациентов с метастазами в ЛУ после неоднократных курсов РЙТ.

2.10. Методы статистического анализа.

Статистической обработке подвергались данные анамнеза, лабораторных, инструментальных методов обследования, данные планарных и гибридных исследований. Обработка данных осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Excel, с помощью программы Statistica 2008. Для анализа количественных признаков использовался непараметрический анализ - тест Манна-Уитни, достоверными считали различия с вероятностью не менее 95% ($p > 0,05$). Для выявления корреляций внутри групп использовался непараметрический анализ – ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Построение ROC-кривых и анализ данных с выделением точки отсечения проводилась в программе GraphPad.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕГИОНАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ.

3.1. I группа - пациенты в стадии ремиссии после комбинированного лечения.

В I группу включено 37 пациентов, прошедших комбинированное лечение по поводу ДРЩЖ, у которых по данным посттерапевтической ОФЭКТ-КТ выявлено накопление радиометки в лимфатических узлах и назначен повторный курс РЙТ. У всех пациентов достигнута ремиссия по результатам посттерапевтической сцинтиграфии после 2-го курса РЙТ, а также показателям биохимических маркеров (ТГ, АТ-ТГ) и данных контрольного обследования, в том числе ультрасонографии.

В группу вошли 28 (75,7%) женщин и 9 (24,3%) мужчин с ДРЩЖ.

Возраст больных варьировал от 17 до 70 лет и составил 48 [34; 56] лет.

Объем оперативного вмешательства, согласно представленной медицинской документации у пациентов I группы приведен в таблице 7.

Таблица 7. Объем хирургического вмешательства у пациентов I группы.

Объем оперативного вмешательства, I этап	Количество больных (n=37)	
	Абс.	%
ТЭ с лимфодиссекцией	28	75,7
ТЭ	7	18,9
ГемитЭ с завершающей ТЭ и ЦЛД	2	5,4

Как видно из представленных данных, у подавляющего большинства пациентов, в 75,7% случаев, выполнена ТЭ в сочетании с иссечением клетчаточных пространств шеи и удалением ЛУ. У всех 28 пациентов проведена ЦЛД, у 8 из них – в сочетании с фасциально-футлярным иссечением боковой клетчатки шеи. У 2 пациентов проведено двухэтапное хирургическое лечение - на первом этапе выполнена гемитЭ, по данным гистологического исследования подтвержден ПРЩЖ. На втором этапе им выполнена завершающая ТЭ с ЦЛД. У 7 пациентов была выполнена ТЭ без

удаления клетчатки шеи. Таким образом, только у 7 человек из подгруппы на этапе до РЙТ заболеванию присвоена категория Nx.

По данным планового послеоперационного гистологического исследования у всех пациентов выявлен папиллярный рак ЩЖ. Мультифокальные карциномы описаны у 5 пациентов (13.5%), у остальных 32 больных (86,4%) – солитарный характер опухоли.

Всем пациентам проводилось стадирование заболевания по системе TNM/UICC 2009 года (7-ая редакция), распределение пациентов по категориям заболевания T и N показано в таблице 8. У всех больных не было данных об отдаленном метастазировании и присвоена категория M0.

Таблица 8. Распределение больных I группы согласно классификации TNM.

Стадия	Количество больных (n=37)	
	Абс.	%
T1NxM0 + T1N0M0 + T1N1aM0 + T1N1bM0	4 + 5 + 3 + 3 = 15	40,5
T2NxM0 + T2N0M0 + T2N1aM0 + T2N1bM0	1 + 1 + 1 + 2 = 5	13,6
T3NxM0 + T3N0M0 + T3N1aM0 + T3N1bM0	1 + 2 + 9 + 3 = 15	40,5
T4N1aM0	2	5,4

Согласно приведенным данным, в группе с одинаковой частотой преобладали пациенты с распространенностью опухоли T1 и T3. Метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи выявлены у 23 пациентов (N1), у 8 пациентов при гистологическом исследовании центральной клетчатки шеи данных за регионарное поражение не выявлено (N0). Следует отметить, что согласно международным стратификациям, 9 человек относились к группам низкого и очень низкого риска заболевания (T1NxM0, T1N0M0). Среди многих авторов ведутся дискуссии, целесообразно ли проведение РЙТ у таких пациентов, так как для них показан крайне низкий риск метастазирования и прогрессирования ДРЩЖ [63; 74; 89; 139; 147; 185; 222].

Однако в нашем исследовании, после проведения этапа лучевого лечения по данным ОФЭКТ-КТ у этих больных выявлено накопление радиоактивного йода в лимфатических узлах шеи, что является признаком регионарного метастазирования и требует дальнейшего лечения.

1.1.1. Результаты обследования пациентов I группы перед проведением первого курса РЙТ.

Многими авторами отмечено, что оптимальные сроки от хирургического этапа до РЙТ должны составлять 4-6 недель и не превышать 3 месяцев [76; 85; 107; 117; 139; 226]. Мы в нашем исследовании решили проверить гипотезу, будут ли выявлены статистически значимые различия в исходе заболевания у пациентов с ДРЦЖ в зависимости от срока проведения РЙТ. Ранжирование проведено условно – интервалами до 3 месяцев, от 4 до 12, и более 12 месяцев. Полученные данные распределения пациентов по сроку от хирургического лечения до первого курса РЙТ у больных I группы приведены в таблице 9.

Таблица 9. Срок от хирургического лечения до первого курса РЙТ у больных I группы.

Срок	Кол-во больных (n=37)	
	Абс	%
Менее 3 месяцев	9	24,3
4-12 месяцев	24	64,9
Более 12 месяцев	4	10,8

Срок от оперативного этапа лечения до первого курса РЙТ варьировал в пределах от 1 месяца до 5 лет, медиана распределения составила 5 месяцев. Из таблицы следует, что у большинства пациентов (89,2%) лечение радиоактивным йодом проводилось в срок до 12 месяцев. У 4 больных РЙТ выполнена более чем через год после операции.

1.1.1.1. Оценка уровней биохимических маркеров.

Согласно международным данным, необходимым для проведения РЙТ считается уровень ТТГ 30 МЕ/мл и выше [19; 63; 139]. У пациентов I группы перед проведением первого курса РЙТ уровень ТТГ варьировал в пределах от 30 МЕ/мл до 104 МЕ/мл и составил 64,5 [51; 83,5] МЕ/мл.

Перед проведением первого курса РЙТ у больных I группы уровень ТГ варьировал в пределах от 0,32 нг/мл до 89,6 нг/мл и составил 10,1 [2,73; 14,5] нг/мл. Как показали Schlumberger и соавт., после проведения субтотальной ТЭ максимальный объем остаточной тиреоидной ткани не может превышать объем одной доли. Если считать, что вся нормально функционирующая ЩЖ продуцирует от 2 до 60 нг/мл, при половине ткани показатель ТГ в крови не должен превышать 30 нг/мл. Значение ТГ более 30 нг/мл после субтотальной или тотальной ТЭ может свидетельствовать о большом тиреоидном остатке или метастазах ДРЩЖ [189]. В нашем исследовании у 33 пациентов (89,2%) в I группе уровень ТГ не превышал 30 нг/мл.

Также у пациентов отслеживался показатель уровня атТГ. Перед проведением первого курса РЙТ уровень атТГ у пациентов не превышал референсных значений и варьировал в пределах от 0 МЕ/мл до 58 МЕ/мл и составил 5,68 [3; 12] МЕ/мл.

1.1.1.2. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных лимфатических узлов.

Ультрасонография мягких тканей шеи является основным методом выявления регионарных метастазов ДРЩЖ и выполняется всем пациентам перед РЙТ. Однако описан достаточно высокий уровень выявления «скрытых» регионарных метастазов (в среднем от 22% до 31%), что свидетельствует об ограниченных возможностях УЗИ при оценке ЛУ шеи. Показано, что даже качественно выполненное сонографическое исследование позволяет выявить пре- и паратрахеальные метастазы только у половины

больных, в остальных случаях они обнаруживаются только при гистологическом исследовании [33; 37; 135; 200; 205; 221].

Данные УЗИ шеи пациентов I группы представлены в таблице 10.

Таблица 10. Данные УЗИ шеи пациентов I группы.

Данные УЗИ	Кол-во больных (n=37)	
	Абс	%
Без патологии	30	81,1
Умеренная ЛАП, наибольший диаметр до 15мм	5	13,5
Выраженная ЛАП, наибольший диаметр более 15мм	2	5,4
Остаточная тиреоидная ткань	0	0

В исследуемой группе у 30 пациентов (81,1%) по данным УЗИ перед РЙТ визуализировались лимфатические узлы бобовидной или удлинненно-эллипсоидной формы, с четкой корково-мозговой дифференцировкой, не увеличенные в размерах, что не позволило заподозрить их метастатическое поражение. С целью абляции тиреоидного остатка пациентам проведена РЙТ, где по данным посттерапевтической сцинтиграфии выявлено накопление РФП вне ложа щитовидной железы, что по данным ОФЭКТ-КТ соответствовало накоплению в единичных лимфатических узлах. У 4 пациентов это были верхнемедиастинальные ЛУ, расположенные в зонах, плохо доступных для визуализации с помощью УЗИ. У остальных 26 больных наибольший диаметр ЛУ по данным ОФЭКТ-КТ составил от 5 до 12 мм, что объясняет их описание по данным УЗИ как интактных, так как микрометастазы не повлияли на форму, размер и структуру лимфоузлов.

У 5 пациентов по данным УЗИ выявлена умеренная лимфаденопатия, размер лимфоузла в наибольшем сечении не превышал 15мм. При выполнении ОФЭКТ-КТ у этих пациентов описано поражение единичных шейных лимфатических узлов, с максимальным диаметром от 7 мм до 14 мм. Вероятнее всего, лимфаденопатия шеи у этих пациентов являлась следствием оперативного вмешательства, так как срок от хирургического лечения до РЙТ у больных составил не более 6 месяцев, в среднем $4 \pm 1,87$ месяцев.

У 2 пациентов из I группы по данным УЗИ выявлены признаки выраженной лимфаденопатии с максимальными размерами лимфоузлов до 27x7мм и 32x10мм, срок от хирургического лечения до РЙТ составил 10 месяцев и 3 месяца соответственно. При ОФЭКТ-КТ у одной больной выявлены близкорасположенные дорсальные ЛУ размерами до 9x11мм и 6x4мм, у второй – верхнеаремные лимфоузлы, размерами до 10x7мм и 9x7мм, с накоплением радиометки. Вероятно, описанные при ультрасонографии изменения соответствовали двум лимфатическим узлам шеи.

Таким образом, данные УЗИ перед первым курсом РЙТ не позволили достоверно заподозрить поражение лимфатических узлов у большинства пациентов I группы. Часто выявляемая в первые месяцы после хирургического лечения лимфаденопатия не может достоверно свидетельствовать о метастазах, однако обычно гиперплазированные лимфатические узлы не превышают размеры 25x10мм, с сохранением четких ровных контуров и соотношением длины к толщине 2:1. Также следует учитывать, что изменения в лимфатических узлах рядом с опухолью часто выражаются в неспецифической реакции воспалительного характера. Поэтому наличие умеренной ЛАП в поздние сроки после операции (6 месяцев и более) при благоприятном соматическом статусе (отсутствие данных об инфекционных заболеваниях и местном воспалении в ближайшем месяце) также является косвенным признаком поражения лимфатических узлов. Наличие выраженной ЛАП (в нашем исследовании – 27 мм, 32 мм) является достоверным признаком злокачественности лимфоузла.

1.1.1.3. Данные сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом.

Для оценки функционирующей остаточной ткани ЩЖ всем пациентам выполнялась планарная сцинтиграфия (ПСГ) с ^{99m}Tc -пертехнетатом. Интенсивность накопления РФП в проекции ложа ЩЖ, вычисляемая в процентах от СВТ, варьировала от 0 до 1,5% и составила 0,4% [0; 0,8].

Распределение пациентов по захвату ^{99m}Tc -пертехнетата в ложе ЩЖ по данным ПСГ показано в таблице 11.

Таблица 11. Захват ^{99m}Tc -пертехнетата в ложе ЩЖ по данным ПСГ у пациентов I группы.

ПСГ, захват ^{99m}Tc -пертехнетата	Количество пациентов, абс.	Количество пациентов, %
захвата нет	15	40,6%
0,1-0,5%	14	37,8%
0,6-1,0%	5	13,5%
1,1-1,5%	3	8,1%

Из представленных в таблице данных следует, что у большинства пациентов из группы по данным ПСГ остаточная тиреоидная ткань не определялась, или было незначительное накопление ^{99m}Tc -пертехнетата (менее 0,5%).

Эти данные позволили на первом этапе РЙТ назначить всем пациентам полноценную дозу радиоактивного йода без ее снижения с целью абляции большого остатка тиреоидной ткани.

1.1.1.4. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I .

У большинства пациентов I группы проведена РЙТ стандартными дозами от 3,0 до 3,7 ГБк., только у 3 больных активность ^{131}I была увеличена: в связи с высоким уровнем ТГ и наличием ЛАП по данным УЗИ.

На 2-6 сутки после РЙТ всем пациентам выполнялась посттерапевтическая ПСГ с ^{131}I . Уровень накопления ^{131}I в ложе ЩЖ варьировал от 0,3% до 12% от СВТ и составил 4,2% [1,3; 6,8]. Распределение пациентов I группы по уровню накопления при посттерапевтической сцинтиграфии представлено на диаграмме 4. Как следует из представленных данных, только у 2 пациентов из группы интенсивность накопления ^{131}I незначительно превышала 10% от СВТ, что не повлияло на эффективность лечения.

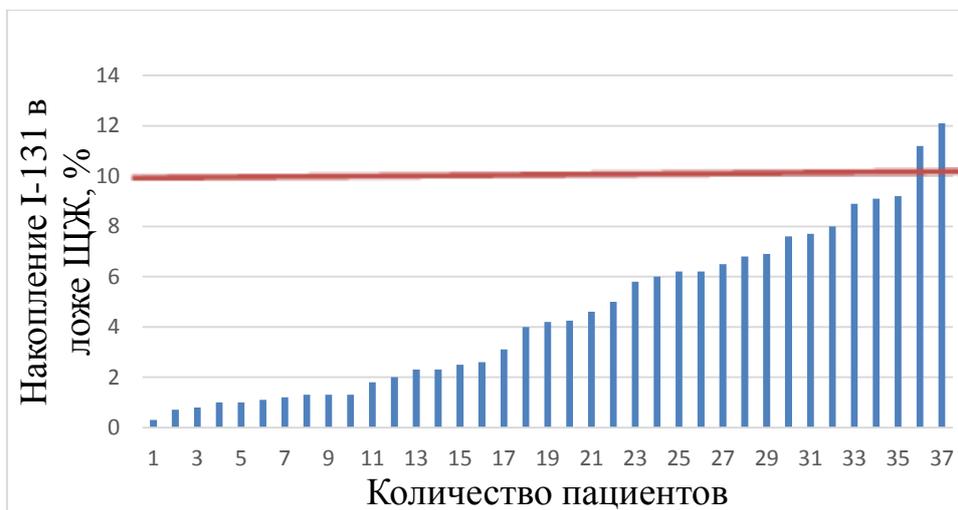


Диаграмма 4. Распределение пациентов I группы по уровню накопления при посттерапевтической сцинтиграфии.

Также у всех пациентов определялись очаги накопления радиометки вне ложа ЩЖ, что крайне подозрительно в отношении регионарного распространения ДРЩЖ. Нами ранее были определены критерии отбора для дополнительного исследования, согласно которым больным выполнялось ОФЭКТ-КТ [23; 27]. Интенсивность накопления в проекции ЛУ шеи варьировала от 0,27% до 5,4% от СВТ и составила $2,8 \pm 1,4\%$ от СВТ.

1.1.1.5. Анализ данных ОФЭКТ-КТ.

Всем пациентам 1-ой группы проведено гибридное исследование, по результатам которого подтверждено, что накопление радиометки вне ложа ЩЖ соответствовало захвату ^{131}I одиночным или несколькими лимфоузлами. При описании ЛУ использовали следующие параметры: расположение, число (количество), форма, размер, плотность в НУ, контур, структура.

Всего в группе пациентов с достигнутой ремиссией после РЙТ по данным ОФЭКТ-КТ выявлено поражение 45 ЛУ: у 30 человек - одиночных, у 6 человек – одновременно двух, у одного человека – трех лимфоузлов.

Расположение. Определение уровня расположения ЛУ проводилось по классификациям UICC и ААО-HNS 2001 г. Данные о количестве и объеме

ЛУ шеи с накоплением ^{131}I по данным ОФЭКТ-КТ у пациентов I группы приведены в таблице 12.

Таблица 12. Количество и объем ЛУ шеи с накоплением ^{131}I по данным ОФЭКТ-КТ у пациентов I группы (по классификациям UICC и AAO-HNS).

UICC	AAO-HNS	Количество обнаруженных mts	Минимальный объем, мл	Максимальный объем, мл	Средний объем, мл
1. Подбородочные узлы	Уровень IA	-			-
2. Подчелюстные узлы	Уровень IB	-			-
3. Верхние яремные узлы	Уровень II A/B	2	0,22	0,25	0,23
4. Средние яремные узлы	Уровень III	5	0,03	0,44	0,17
5. Нижние яремные узлы	Уровень IV A/B	7	0,06	0,2	0,13
6. Дорсальные шейные узлы	Уровень V	3	0,08	0,4	0,13
7. Надключичные узлы		1	0,22	0,22	0,22
8. Предгортанные и паратрахеальные узлы	Уровень VI	21	0,04	0,5	0,24
9. Позадиглоточные узлы	-	-			-
10. Околоушные узлы	-	1	0,08	0,08	0,08
11. Щечные узлы	-	-			-
12. Заушные и затылочные узлы	-	-			-
13. Верхние медиастинальные узлы	Уровень VII	5	0,2	1,68	0,77

Большинство выявленных лимфатических узлов, накапливающих ^{131}I , располагались в центральной клетчатке шеи (уровень VI) – 21 лимфоузел у 18 пациентов. Следует отметить, что 16-ти из этих 18 больных на хирургическом этапе лечения выполнена только ЦЛД, что свидетельствует о недостаточно радикально проведенных лимфодиссекциях.

Число. В I группе у 30 человек накопление радиометки соответствовало единичному ЛУ, у 6 человек выявлено поражение одновременно двух лимфатических узлов, у одного человека – трех лимфоузлов. Крайне

подозрительны в отношении злокачественности несколько рядом расположенных лимфатических узлов пограничных размеров (8-10 мм), в том числе с тенденцией к формированию конгломератов. В группе ремиссии ЛУ с с формированием конгломератов не выявлено. Данные представлены на диаграмме 5.

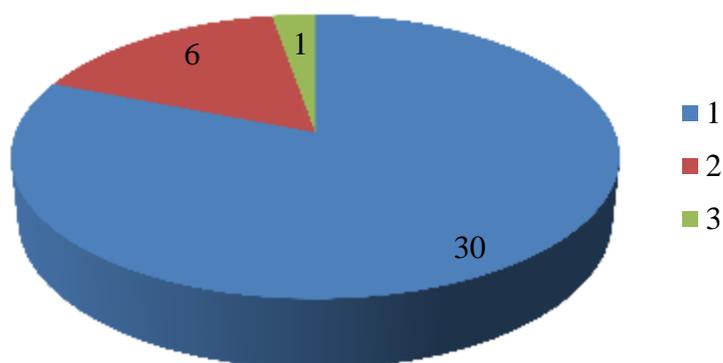


Диаграмма 5. Количество регионарных метастазов у пациентов I группы.

Форма. Для метастатически пораженных ЛУ больше характерна округлая форма, или соотношение продольного размера к поперечному (L/T) менее 2 [33; 57; 68; 99; 207]. В нашем исследовании у пациентов I группы соотношение L/T варьировало от 1 до 4 и составило 1,4 [1,2; 1,75]. У 8 пациентов (21,6%) соотношение L/T составило от 2,0 до 4,0 – в совокупности с нормальным наименьшим аксиальным размером у этих больных имело место микрометастазирование, никак не выявляемое по данным обследования перед РЙТ. У 29 пациентов (78,4%) соотношение L/T варьировало в пределах от 1 (округлый лимфатический узел) до 1,75 и составило в среднем $1,3 \pm 0,2$. Таким образом, у большинства пациентов (78,4%) наличие микрометастаза в ЛУ привело к изменению формы узла с тенденцией к округлению.

Размер. Критерии злокачественности лимфатических узлов по данным КТ значительно варьируют. В первую очередь оценивается увеличение размеров ЛУ, что необязательно указывает на наличие метастазов, а также может являться признаком лимфаденопатии. Обычно реактивное увеличение ЛУ сохраняется в первые недели после хирургического вмешательства, а

также после перенесенных простудных заболеваний. Наиболее достоверным признаком для измерения признан наименьший аксиальный диаметр, при его размере более 10 мм чувствительность выявления метастазов составляет 88% [33; 68; 99; 101; 120; 137; 179; 192; 218].

У пациентов I группы с накоплением ^{131}I в одиночном ЛУ наименьший аксиальный размер варьировал в пределах от 3 до 14 мм и составил: у 23 человек – не более 6мм, у 5 больных – 7-8 мм, у одного пациента – 12мм, еще у одного – 14 мм. Таким образом, у большинства пациентов имелись метастазы, не повлиявшие на размер ЛУ. Данные представлены на диаграмме 6.

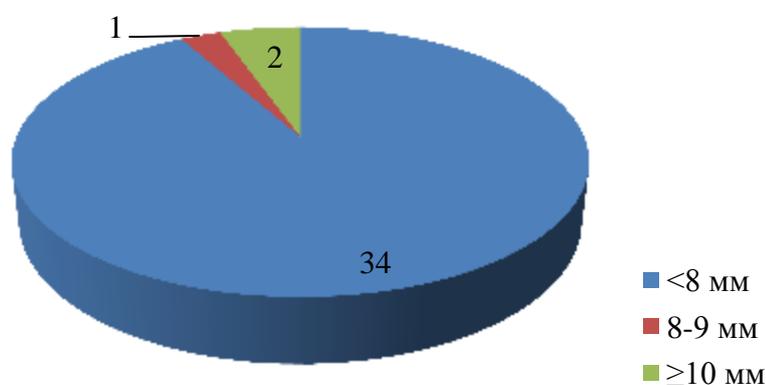


Диаграмма 6. Наименьший аксиальный размер лимфатического узла у пациентов I группы.

При поражении нескольких ЛУ в I группе максимальный поперечный размер каждого из ЛУ не превышал 8 мм. Однако использование в качестве размерной характеристики только линейного размера - наименьшего диаметра не является корректным, так как при одновременном поражении множества ЛУ решающее значение играет не размер каждого из них, а суммарная опухолевая нагрузка. Поэтому в нашем исследовании мы также измеряли объем всех ЛУ.

Общий объем ЛУ с накоплением радиометки у пациентов I группы варьировал в широких пределах от 0,03 до 1,68 мл и составил 0,15 [0,08; 0,31]. Наибольший объем выявлен у 2 пациентов с накоплением радиометки в верхних медиастинальных ЛУ, так как даже нормальные лимфоузлы

верхнего средостения больше шейных и допустимый наибольший диаметр составляет 15 мм [86; 200]. Суммарный объем при поражении нескольких ЛУ у 7 пациентов в данном исследовании составил от 0,19 мл до 0,95 мл, то есть не превышал 1 мл.

Плотность лимфатических узлов по данным ОФЭКТ-КТ варьировала в пределах от 34 НУ до 60 НУ и составила в среднем $41 \pm 7,6$ НУ.

Структура. Также высоко специфично для метастатического поражения наличие центральной зоны низкой плотности – некроза, однако она редко встречается при микрометастазах [33; 111; 137; 218]. В группе пациентов с достигнутой ремиссией все лимфатические узлы, накапливающие ^{131}I были гомогенной структуры, без признаков наличия кальцинатов или зон некроза.

Таким образом, по результатам гибридной сцинтиграфии у всех пациентов выявлено накопление радиометки в ЛУ без структурной перестройки, что, на основании ранее проведенных в РНЦРР работ, позволило рекомендовать им повторное лечение радиоактивным йодом [24; 27].

3.1.2. Результаты обследования пациентов I группы перед проведением второго курса РЙТ.

Всем пациентам I группы из-за выявленных при ОФЭКТ-КТ с ^{131}I регионарных метастазов был назначен повторный курс терапии радиоактивным йодом. Лечение проведено в сроки от 4 до 11 месяцев после первого этапа РЙТ, медиана составила 6 месяцев.

3.1.2.1. Оценка уровней биохимических маркеров.

Перед вторым курсом РЙТ уровень ТТГ варьировал в пределах от 32 МЕ/мл до 156 МЕ/мл и составил $75,3$ [56,5; 102,1] МЕ/мл. Более высокие показатели ТТГ при повторном лечении можно объяснить отсутствием остаточной ткани ЩЖ, что не привело к супрессии роста ТТГ после отмены приема L-T4.

Уровень ТГ у пациентов I группы варьировал в пределах от 0 нг/мл до 8,9 нг/мл, и составил 0,5 [0,2; 1,6] нг/мл. Согласно современным данным, уровень стимулированного ТГ менее 2 нг/мл при отсутствии структурных изменений по данным лучевых методов обследования не является признаком заболевания и требует только наблюдения. В данной группе 75-й перцентиль показателя ТГ не превышал 2 нг/мл, однако изолированный показатель ТГ не позволяет отказаться от курса РЙТ, тем более что у пациентов ранее было подтверждено регионарное метастазирование.

Уровень атТГ у пациентов варьировал в пределах от 0 МЕ/мл до 123 МЕ/мл и составил 27,5 [14,5; 52,1] МЕ/мл. Уровень атТГ при повторном лечении был несколько выше по сравнению с изначальными показателями, что можно объяснить связыванием свободного тиреоглобулина в результате абляции ткани ЩЖ после РЙТ. В отсроченном периоде при динамическом наблюдении, показатели атТГ у всех пациентов соответствовали норме.

3.1.2.2. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных лимфатических узлов.

Всем пациентам I группы перед повторным курсом РЙТ выполнено УЗИ шеи, по результатам которого не выявлено патологических образований в ложе ЩЖ, описанные ЛУ имели нормальные размеры, форму и структуру.

3.1.2.3. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ¹³¹I и ОФЭКТ-КТ.

На посттерапевтических сканах после второго курса РЙТ у 32 пациентов патологического накопления РФП не выявлено. У 5 пациентов выявлено неинтенсивное накопление радиометки в проекции нижней трети шеи – интенсивностью от 0,1% до 0,4% от СВТ. Им было выполнено гибридное исследование, по результатам которого очаги накопления на планарных сканах соответствовали: у 3 человек физиологическому накоплению в крупных сосудистых пучках, у 2 пациентов – кумуляции радиоактивной метки в пищеводе. Из этого следует, что при сомнительных результатах

планарной сцинтиграфии в оценке эффективности лечения, следует обязательно использовать современную технологию ОФЭКТ-КТ.

3.1.3. Результаты наблюдения пациентов I группы после завершения комбинированного лечения.

После второго курса РЙТ всем пациентам было рекомендовано динамическое наблюдение основных биохимических маркеров: ТГ, аТГ каждые 3 месяца, а также проведение УЗИ шеи и КТ ОГК. Через 1 год больным проведен стимуляционный тест с отменой L-T₄, из них 21 человеку выполнена диагностическая СВТ с I¹²³. Интервал наблюдения в настоящее время составляет от 24 месяцев до 51 месяца, в среднем 32 [29; 42] месяца. При контрольном исследовании через 6 месяцев после РЙТ у одного пациента по данным УЗИ визуализировался паратрахеальный лимфатический узел размерами 12x8 мм, который описан как подозрительный, была выполнена пункционная биопсия ЛУ. По данным цитологического исследования: опухолевых клеток не выявлено, описаны клетки лимфоидной ткани с очагами некроза – вероятно, такая гистологическая картина соответствует деструкции микрометастазов ДРЦЖ после РЙТ.

У остальных пациентов по результатам динамического наблюдения и стимуляционного теста у всех пациентов сохранялся уровень ТГ менее 0,2 нг/мл, отсутствовали структурные изменения по данным УЗИ, не выявлено очагов патологического накопления при СВТ с I¹²³, в отсроченном периоде рецидивов или прогрессирования в данной группе не выявлено. В настоящий момент пациенты I группы находятся в ремиссии РЦЖ.

3.2. II группа - пациенты с частичным ответом или стабилизацией заболевания после комбинированного лечения.

В группу включены 34 человека, у которых при прохождении неоднократных курсов РЙТ на планарных посттерапевтических сканах сохранялось низкоинтенсивное (менее 1% от СВТ) накопление в проекции лимфатических узлов, при низких показателях уровня ТГ в крови. По данным ОФЭКТ-КТ согласно критериям RECIST 1.1. у пациентов наблюдался частичный ответ или стабилизация заболевания. Однако, несмотря на комбинированное лечение, у пациентов не была достигнута ремиссия.

В группу вошли 11 (32,4%) мужчин и 23 (67,7%) женщины с ДРЦЖ. При сравнении I и II групп статистически значимых различий по половой принадлежности пациентов не выявлено ($p = 0,37$).

Возраст больных варьировал от 18 до 79 лет и составил 51 [40; 61] лет. При сравнении I и II групп статистически значимых различий по возрасту не выявлено (p -value = 0,35).

После верификации ДРЦЖ пациентам выполнялось оперативное вмешательство, объем которого показан в таблице 13.

Таблица 13. Объем хирургического вмешательства у пациентов II группы.

Объем оперативного вмешательства, I этап	Количество больных (n=37)	
	Абс.	%
ТЭ с лимфодиссекцией	12	35,3
ГемитЭ с завершающей ТЭ и лимфодиссекцией	9	26,5
ТЭ	8	23,5
ТЭ с этапной лимфодиссекцией (две и более операции)	5	14,7

Из данных таблицы следует, что у 9 пациентов (26,5%) на первом этапе хирургического лечения проведено нерадикальное лечение – гемитЭ, в дальнейшем у всех пациентов выполнена тотальная ТЭ.

Лимфодиссекция не проводилась у 8 пациентов (23,5%), перед РЙТ заболеванию присвоена категория Nx. Остальным 26 пациентам ТЭ выполнена в сочетании с иссечением клетчаточных пространств шеи и удалением ЛУ.

По данным планового послеоперационного гистологического заключения у всех больных верифицирован ПРЦЖ. У 8 пациентов (23,5%) морфологически подтверждены мультифокальные карциномы, у остальных 26 человек – солитарная опухоль.

Распределение пациентов по клиническим стадиям после хирургического лечения до проведения РЙТ представлено в таблице 14.

Таблица 14. Распределение больных II группы согласно классификации TNM.

Стадия	Количество больных (n=34)	
	Абс.	%
T1NxM0 + T1N1bM0	1 + 6=7	20.6
T2NxM0+T2N0M0+T2N1M0	1 + 2 + 2 = 5	14.7
T3NxM0+T3N0M0+T3N1M0	6 + 1 + 11 = 18	52.9
T4N1M0	4	11.8

Согласно приведенным данным, в группе преобладали пациенты со стадией T3. У 23 пациентов (67,6%) по данным послеоперационного гистологического исследования было выявлено регионарное поражение, из них у 11 человек – метастазы в латеральные ЛУ шеи.

3.2.1 Результаты обследования пациентов II группы перед проведением первого курса РЙТ.

Срок от оперативного этапа лечения до первого курса РЙТ варьировал в пределах от 1 месяца до 14 лет, медиана распределения составила 7,5 месяцев. Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15. Срок от хирургического лечения до первого курса РЙТ у больных II группы.

Срок	Кол-во больных (n=34)	
	Абс	%
Менее 3 месяцев	6	17,6
4-12 месяцев	14	41,2
Более 12 месяцев	14	41,2

Из таблицы видно, что у 20 пациентов (58,8%) лечение радиоактивным йодом проводилось в первые 12 месяцев, еще у 14 больных (41,2%) РЙТ выполнена более чем через год после операции, из них у 8 человек (23,5%) – более чем через три года после гистологического подтверждения ДРЦЖ. При сравнении I и II групп статистически значимых различий в сроках от хирургического этапа лечения до РЙТ не выявлено (p -value = 0,087).

3.2.1.1. Оценка уровней биохимических маркеров.

Перед первым курсом РЙТ уровень ТТГ у пациентов II группы варьировал в широких пределах – от 2,75 МЕ/мл до 185 МЕ/мл и составил 57 [39,9; 78] МЕ/мл. У 8 человек уровень ТТГ составил менее 30 МЕ/мл (от 2,75 до 20,5 МЕ/мл), и после РЙТ у них выявлен значительный объем функционирующей ткани ЩЖ, что вызывало эндогенную супрессию ТТГ.

Показатели ТГ у пациентов II группы варьировали в пределах от 0,27 нг/мл до 97 нг/мл и составили 25 [5,4; 47,5] нг/мл. При сравнении I и II групп выявлены статистически значимые различия уровней ТГ перед первым курсом РЙТ (p -value = 0,019), показатель ТГ достоверно выше у пациентов II группы.

Уровень АТ-ТГ у 28 пациентов из группы варьировал в пределах референтных значений, от 0 МЕ/мл до 20 МЕ/мл. У 6 пациентов отмечено повышение уровня АТ-ТГ – от 91 МЕ/мл до 5465 МЕ/мл, что сочеталось с умеренными и низкими показателями ТГ (от 0,27 до 17,6 нг/мл). Стоит отметить, что у этих больных интервал после хирургического лечения не превышал 6 месяцев, и в течение этого срока допустимо сохранение антител в крови, особенно при сочетании ДРЦЖ с аутоиммунным тиреоидитом. При сравнении I и II групп статистически значимых различий показателей аТТГ не выявлено (p -value = 0,078).

3.2.1.2. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных лимфатических узлов.

Всем пациентам II группы перед РЙТ проводилась сонография ложа ЩЖ и мягких тканей шеи. Данные УЗИ представлены в таблице 16.

Таблица 16. Данные УЗИ шеи пациентов II группы.

Данные УЗИ	Кол-во больных (n=34)	
	Абс	%
Без патологии	28	82,4
Умеренная ЛАП, наибольший диаметр до 15мм	4	11,8
Выраженная ЛАП, наибольший диаметр более 15мм	2	5,8
Остаточная тиреоидная ткань	7	20,6

Как следует из представленных данных, в исследуемой группе у 28 пациентов (82,4%) лимфатические узлы шеи по данным УЗИ не были увеличены в размерах. У 4 человек описаны ЛУ шеи с четкой корково-мозговой дифференцировкой, размерами до 15 мм, что было расценено как ЛАП. Срок от хирургического лечения до РЙТ у этих пациентов составил менее 3 месяцев, чем можно объяснить сохранение реактивных изменений в лимфатических узлах. У двух пациентов выявлены ЛУ значительных размеров – до 24 мм и 26 мм, срок от хирургического лечения до РЙТ составил 6 месяцев и 3 месяца соответственно. При ОФЭКТ-КТ у этих пациенток выявлены близко расположенные лимфоузлы с накоплением радиометки. При сравнении I и II групп статистически значимых различий по параметру размера ЛУ по данным УЗИ не выявлено (p-value = 0,78).

Остаточная ткань ЩЖ объемом от 1 мл до 5,9 мл визуализировалась при УЗИ у 7 пациентов. При сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом и ¹³¹I у этих пациентов выявлено значительное накопление в ложе ЩЖ. У остальных пациентов со значительным тиреоидным остатком по данным радионуклидных методик, при ультрасонографии культи ЩЖ не описана. Это можно объяснить возможностью атипичного расположения добавочных

долей ЩЖ, трудностью визуализации на фоне отека мягких тканей шеи и послеоперационных изменений.

3.2.1.3. Данные сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом.

Перед РЙТ всем пациентам выполнена ПСГ с ^{99m}Tc -пертехнетатом. Интенсивность накопления РФП в проекции ложа ЩЖ варьировала от 0% до 3,5% от СВТ и составила 0,8% [0,4; 1,3]. Распределение пациентов по захвату ^{99m}Tc -пертехнетата в ложе ЩЖ по данным ПСГ показано в таблице 17.

Таблица 17. Захват ^{99m}Tc -пертехнетата в ложе ЩЖ по данным ПСГ у пациентов II группы.

ПСГ, захват ^{99m}Tc-пертехнетата	Количество пациентов, абс.	Количество пациентов, %
захвата нет	6	17,6
0,1-0,5%	3	8,9
0,6-1,0%	12	35,2
1,1-1,5%	7	20,6
Более 1,6%	6	17,6

Как видно из таблицы, еще на этапе до РЙТ у достаточно большой части пациентов имелись данные о большом тиреоидном остатке – захват более чем 1,1% от СВТ выявлен у 13 пациентов (38,2%). Однако отсутствие у этих пациентов достоверных данных о регионарном или отдаленном метастазировании по данным комплексного обследования позволило провести на первой этапе РЙТ сниженными активностями. В настоящее время не существует четких алгоритмов прогнозирования захвата ^{131}I тканью ЩЖ по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом. Но если учитывать, что нормально функционирующей ЩЖ при исследовании с ^{99m}Tc -пертехнетатом соответствует 2-4% от СВТ, захват 1-1,5% может свидетельствовать о наличии у пациента значительной остаточной ткани, практически соответствующей целой доле.

Многими авторами показана прогностическая ценность применения сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом в определении тиреоидного остатка и

корреляция с данными посттерапевтического исследования [35; 40; 96; 141; 153; 201]. Мы также решили проверить, выявляется ли взаимосвязь между данными сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом и посттерапевтической ПСГ с ^{131}I у пациентов II группы, результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18. Накопление ^{99m}Tc -пертехнетата и ^{131}I по данным ПСГ у пациентов II группы.

Интенсивность накопления ^{99m}Tc -пертехнетата тиреоидной тканью, %	Интенсивность накопления ^{131}I тиреоидной тканью, интервал, %	Интенсивность накопления ^{131}I тиреоидной тканью, медиана распределения, %
захвата нет	0,3-6,3	0,85
0,1-0,5%	0,2-6,4	6,3
0,6-1,0%	1-14,7	9,2
1,1-1,5%	11,3-22,9	19,4
Более 1,6%	12-28,7	16

Как видно из представленных данных, уровень захвата в ложе ЩЖ широко варьирует при использовании различных РФП, что можно объяснить описанными ранее погрешностями при определении интенсивности накопления в процентах от СВТ на посттерапевтических сканах (а именно физиологическим распределением в окружающих органах и тканях). Использование непараметрического анализа выявило значимую прямую корреляционную зависимость между интенсивностью накопления РФП тиреоидным остатком при СВТ с ^{99m}Tc -пертехнетата и ^{131}I ($r=0,85$).

3.2.1.4. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I .

Активность I^{131} , сниженная в связи со значимым тиреоидным остатком по данным УЗИ и тиреосцинтиграфии, использована у 10 человек, у остальных 24 пациентов проведена РЙТ стандартными активностями от 3,0 до 3,7 ГБк.

По данным посттерапевтической сцинтиграфии уровень накопления радиоактивного йода в проекции ложа ЩЖ варьировал в широких пределах – от 0,2% до 31% от СВТ и составил 10,85% [3,4; 17,2]. Ряд распределения

пациентов группы по возрастающей интенсивности накопления тиреоидным остатком показан на диаграмме 7.



Диаграмма 7. Распределение пациентов II группы по интенсивности накопления при посттерапевтической сцинтиграфии.

Как следует из представленных данных, у 19 пациентов (55,9%) из группы выявлен значимый тиреоидный остаток, накопление ^{131}I превышало пороговое значение 10% от СВТ. У остальных 15 пациентов в группе уровень накопления радиометки в проекции шеи составил от 0,2% до 7,6%, медиана распределения – 3,25%. При сравнении I и II групп выявлены статистически значимые различия по интенсивности накопления ^{131}I в ложе ЩЖ ($p\text{-value} = 0,0019$), показатель достоверно ниже у пациентов с достигнутой ремиссией.

3.2.1.5. Анализ данных ОФЭКТ-КТ.

Далее, после анализа полученных сцинтиграмм, проводился отбор пациентов для проведения гибридного исследования согласно определенным ранее критериям, а именно наличию очагов гиперфиксации вне ложа ЩЖ.

У 19 пациентов (55,9%) в группе с частичным ответом, после первого курса РЙТ при посттерапевтической сцинтиграфии интенсивность накопления ^{131}I в ложе ЩЖ превышала 10% от СВТ. ОФЭКТ-КТ выполнена только 5 из этих больных, остальным был сразу назначен повторный курс РЙТ. Объем пораженных лимфатических узлов у этих пациентов варьировал

в пределах от 0,3 до 1,5 мл, было принято решение воздержаться от хирургического лечения в пользу РЙТ. Гибридное исследование на первом этапе выполнено не всем больным, так как интенсивная засветка создает эффект перенасыщения детектора потоком ионизирующего излучения, что значительно затрудняет дифференцировку регионарных метастазов по данным ОФЭКТ-КТ. Фактически при значительном захвате радиоактивного йода тиреоидной тканью мы видим только анатомическое отображение лимфатического узла и не можем оценить, удерживает ли он радиометку.

У остальных 15 пациентов атипичное расположение очагов гиперфиксации на планарных сцинтиграммах послужило поводом для выполнения ОФЭКТ-КТ, на которых выявлено накопление радиоактивного йода в единичных лимфатических узлах шеи, объемом от 0,04 мл до 1,7 мл, без структурных изменений, медиана распределения – 0,49 мл. Принято решение о проведении повторной РЙТ у этих пациентов.

Всего в группе пациентов с частичным ответом после РЙТ по данным ОФЭКТ-КТ выявлено накопление РФП в 40 ЛУ.

Расположение. Распределение по анатомическим зонам и объем пораженных лимфоузлов представлены в таблице 19.

Таблица 19. Количество пораженных лимфатических узлов шеи (по классификациям UICC и AAO-HNS) и их объем по данным ОФЭКТ-КТ у пациентов II группы.

UICC	AAO-HNS	Количество обнаруженных mts	Минимальный объем, мл	Максимальный объем, мл	Средний объем, мл
Подчелюстные узлы	Уровень IB	1	0,18	0,18	0,18
Верхние яремные узлы	Уровень ПА/В	4	0,16	0,28	0,22
Нижние яремные узлы	Уровень IVA/В	9	0,1	6	1,4
Дорсальные шейные узлы	Уровень V	2	0,4	0,75	0,58
Предгортанные и паратрахеальные узлы	Уровень VI	18	0,04	6,24	1,03
Верхние медиастинальные узлы	Уровень VII	6	0,09	1,3	0,3

Стоит отметить, что на первом этапе ОФЭКТ-КТ выполнена не всем пациентам, поэтому отобраны данные самого раннего гибридного исследования для каждого из больных. Наибольшее количество метастазов выявлено в VI анатомической зоне, что соответствует ближайшим путям лимфатического оттока от ЩЖ, а также плохо лоцируемой по данным УЗИ зоне.

У всех пациентов с выявленным по данным гибридной сцинтиграфии накоплением в паратрахеальных лимфоузлах выполнено, согласно представленным выписным эпикризам, хирургическое иссечение центральной клетчатки шеи. Вероятнее всего, эти данные свидетельствуют о недостаточно радикальном оперативном вмешательстве.

Число метастазов. Данные представлены на диаграмме 8.

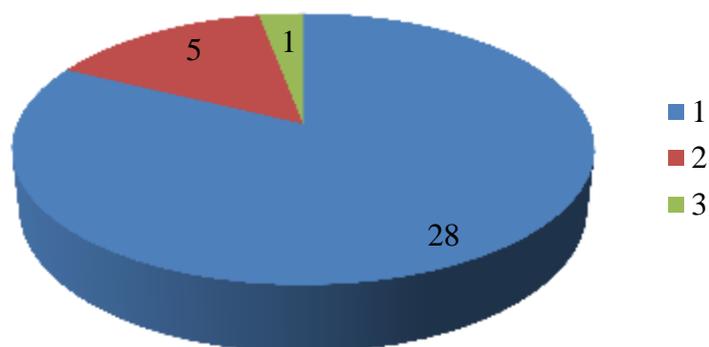


Диаграмма 8. Количество регионарных метастазов у пациентов II группы.

Во II группе у 28 пациентов накопление радиометки соответствовало единичному ЛУ, у 5 - выявлено поражение одновременно двух лимфатических узлов, у одного человека – трех лимфоузлов. При сравнении с данными I группы статистически значимых различий по количеству ЛУ не выявлено ($p\text{-value} = 0,24$).

Форма. Соотношение продольного размера к поперечному (L/T) менее 2, то есть округлая форма лимфатического узла, выявлена у 19 пациентов (55,8%). Таким образом, как и у пациентов с достигнутой ремиссией, у большинства пациентов II группы имелась тенденция к округлению ЛУ.

Размер. Распределение пациентов II группы по наименьшему аксиальному диаметру представлено на диаграмме 9.

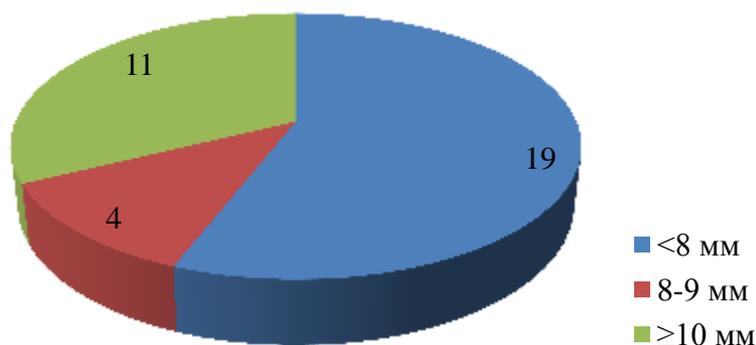


Диаграмма 9. Наименьший аксиальный размер лимфатического узла у пациентов II группы.

Наименьший аксиальный диаметр пораженных лимфатических узлов у пациентов варьировал от 3 до 16 мм, и составил: у 19 человек – менее 8 мм, что соответствует допустимому аксиальному размеру нормального лимфоузла для максимальной чувствительности КТ, у 4 человек – 8-9 мм, что является верхней границы нормы для шейных лимфатических узлов, еще у 11 пациентов наименьший диаметр варьировал в пределах от 10 до 16 мм, что является признаком лимфаденопатии или метастатического поражения по данным КТ. Таким образом, у большинства пациентов (n=23, 67,7%) накопление радиоактивного йода соответствовало микрометастазам, не повлиявшим на размер лимфатического узла. При сравнении с данными I группы статистически значимых различий по размеру короткой оси ЛУ не выявлено (p-value = 0,079).

Общий объем регионарных метастазов варьировал в широких пределах от 0,04 до 6,24 мл и составил 0,29 [0,1; 1,4] мл. При сравнении I и II групп выявлены статистически значимые различия по объему ЛУ (p-value = 0,048). Показатель достоверно ниже у пациентов с достигнутой ремиссией, что свидетельствует о большей предсказательной значимости общего объема метастазов, а не размера каждого из лимфоузлов в отдельности.

Плотность лимфатических узлов по данным ОФЭКТ-КТ варьировала в пределах от 42 НУ до 50 НУ (медиана распределения 46 НУ), статистически значимых различий по сравнению с данными I группы не выявлено.

Структура. После первого курса РЙТ все лимфатические узлы, накапливающие радиометку, были гомогенной структуры, без признаков кальцинатов или зон некроза.

3.2.2. Результаты обследования пациентов II группы перед проведением повторных этапов РЙТ.

По результатам гибридной сцинтиграфии после первого курса РЙТ у всех пациентов II группы выявлено накопление радиометки в ЛУ без грубых структурных перестроек, что позволило рекомендовать им повторное лечение радиоактивным йодом. По результатам посттерапевтической сцинтиграфии у всех пациентов сохранялось накопление радиометки в проекции лимфатического узла шеи, без роста биохимических показателей – ТГ, атТГ. У больных имели место частичный ответ или стабилизация ДРЦЖ. Таким образом, до констатации неэффективности дальнейшего лучевого лечения и изменения тактики ведения у 12 пациентов проведено 3 этапа РЙТ, у 15 – 4 курса, у 7 больных – 5 курсов РЙТ (данные представлены на диаграмме 10).

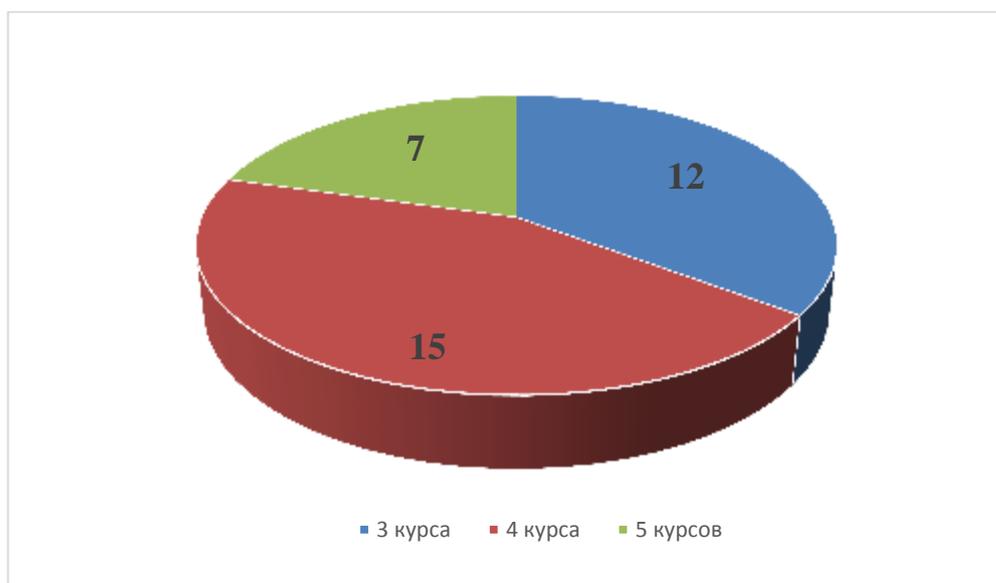


Диаграмма 10. Количество курсов РЙТ у пациентов II группы.

В связи с большим количеством повторных этапов РЙТ мы считаем нецелесообразным последовательное перечисление всех показателей перед каждым из курсов лучевого лечения. Далее будут приведены сводные данные для каждого диагностического параметра, с целью выявления его динамических изменений в зависимости от этапа РЙТ.

3.2.2.1. Оценка уровней биохимических маркеров.

Динамика показателей ТТГ у пациентов II группы показана на рисунке 3. Перед вторым этапом РЙТ уровень ТТГ был в пределах от 20 МЕ/мл до 184 МЕ/мл, медиана распределения 69.7 МЕ/мл. Необходимый для РЙТ ТТГ 30 МЕ/мл не достигнут у 3-х пациентов, однако полноценная отмена L-T4 и соблюдение низкожировой диеты в течение 4-х недель позволили провести им терапию. Перед 3-им курсом ТТГ варьировал от 31 МЕ/мл до 201 МЕ/мл, медиана распределения – 84 МЕ/мл, перед 4-м этапом – от 33 МЕ/мл до 189 МЕ/мл, медиана – 61,8 МЕ/мл, перед 5-м – от 37 МЕ/мл до 134 МЕ/мл, медиана 72,1 МЕ/мл. Статистически значимых различий между показателями ТТГ на разных этапах РЙТ у пациентов II группы не выявлено (p -value $>0,005$).

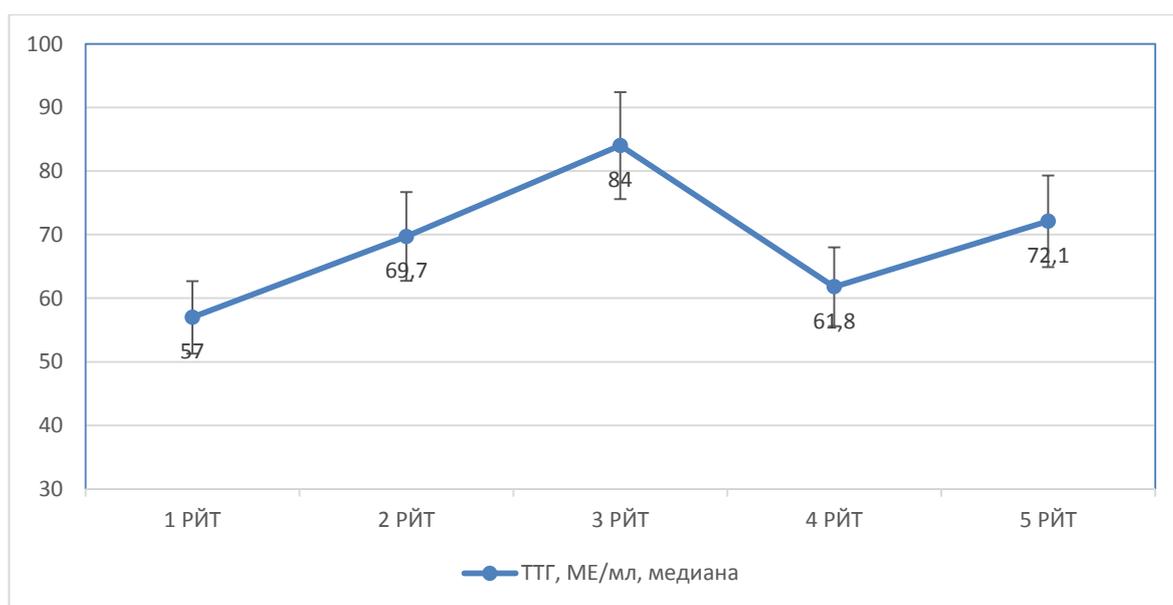


Рисунок 3. Изменение медианы распределения уровня ТТГ перед разными этапами РЙТ у пациентов II группы.

Основным биохимическим маркером эффективности лечения является уровень ТГ, на рисунке 4 представлены изменение показателей ТГ перед разными курсами РИТ.

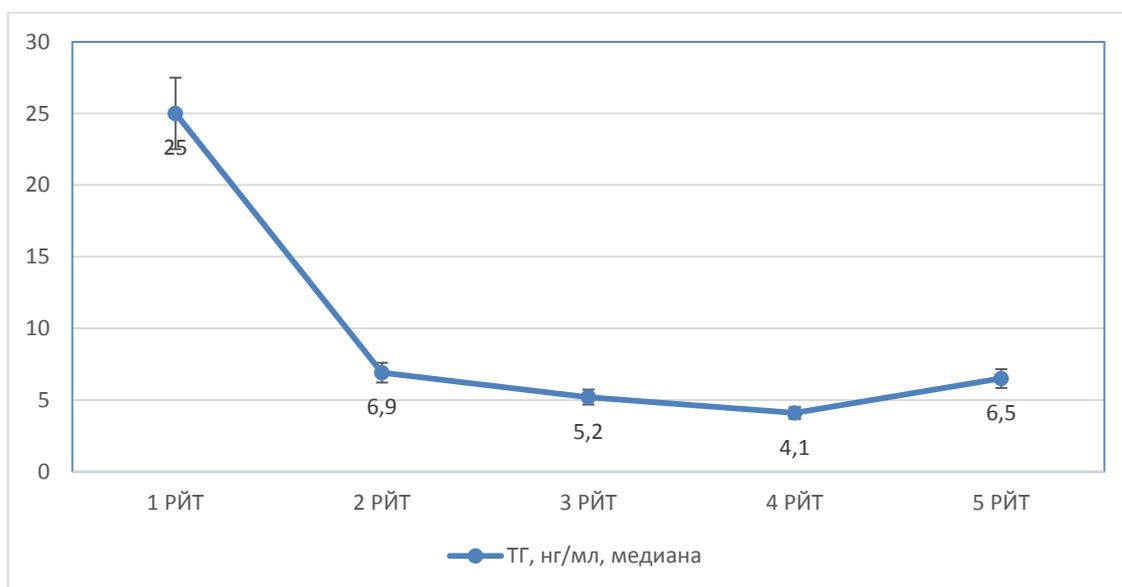


Рисунок 4. Показатели уровня ТГ у пациентов II группы перед каждым этапом РИТ.

Показатели ТГ у пациентов II группы перед вторым курсом РИТ варьировали в пределах от 0 нг/мл до 40,33 нг/мл, медиана распределения - 6,9 нг/мл. У 5 пациентов ТГ был менее 2 нг/мл, однако средний показатель был достоверно выше, по сравнению с результатами пациентов с достигнутой ремиссией. Перед 3-им этапом РИТ уровень ТГ составил от 0 нг/мл до 33,9 нг/мл, медиана – 5,2 нг/мл; перед 4-ым курсом – от 0 нг/мл до 24 нг/мл, медиана – 4,1 нг/мл; перед 5-ым этапом лучевого лечения ТГ варьировал от 0,1 нг/мл до 29 нг/мл, медиана – 6,5 нг/мл. Как видно из представленных данных, статистически достоверные различия в виде снижения уровня ТГ получены у пациентов после 1-го курса РИТ. Последующие курсы РИТ не привели к значительному изменению показателей ТГ, что подтверждает необходимость избирательного подхода к назначению повторных курсов РИТ у пациентов с регионарным метастазированием.

У 28 человек показатели атТГ не превышали лабораторную норму и составили от 0 до 20 МЕ/мл. Еще у 6 больных уровень атТГ у оставался повышенным в пределах от 113 МЕ/мл до 737 МЕ/мл, при этом уровень ТГ не превышал 6 нг/мл. При сравнении с изначальными лабораторными показателями у этих больных, отмечено снижение атТГ в крови, что может отмечаться при повышенном аутоиммунном ответе, согласно данным литературы, до 3-х лет [148; 149; 157; 172].

3.2.2.2. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных лимфатических узлов.

Данные ультразвукографии перед повторным лучевым лечением представлены в таблице 20.

Таблица 20. Данные УЗИ шеи у пациентов II группы перед вторым курсом РИТ.

Данные УЗИ	Кол-во больных (n=34)	
	Абс	%
Без патологии	28	82,4
Умеренная ЛАП, наибольший диаметр до 15мм	4	11,8
Выраженная ЛАП, наибольший диаметр более 15мм	2	5,8
Остаточная тиреоидная ткань	6	20,6

В таблице представлены данные ультразвукографии перед вторым курсом РИТ. Следует отметить, что при последующих этапах лечения показатели УЗИ у пациентов были аналогичны. У 6 пациентов со значимым тиреоидным остатком в последующем при УЗИ определялись культы долей – вероятнее всего, это отображение рубцово перерожденной, нефункционирующей ткани ЩЖ. У двух пациентов из группы сохранялась ЛАП, что нашло отображение при ОФЭКТ-КТ – объем регионарных метастазов у данных пациентов превышал 1 мл. В остальном, у большинства пациентов II группы (n=28) не выявлено клинически значимой патологии при

ультрасонографии, что соответствовало показателям пациентов с ремиссией (p-value >0,005).

3.2.2.3. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I .

При планарной посттерапевтической сцинтиграфии у всех больных констатирована полная абляция тиреоидной ткани, однако также у всех пациентов сохранилось накопление радиометки в проекции ЛУ шеи. Уровень захвата радиометки варьировал от 0,2% до 8% от СВТ, медиана распределения составила 0,6%. Таким образом, у большинства пациентов из группы (25 человек, 73,5%) накопление в лимфоузлах не превышало 1%. Динамика изменения интенсивности захвата радиометки в регионарных метастазах у пациентов II группы показана на рисунке 5.

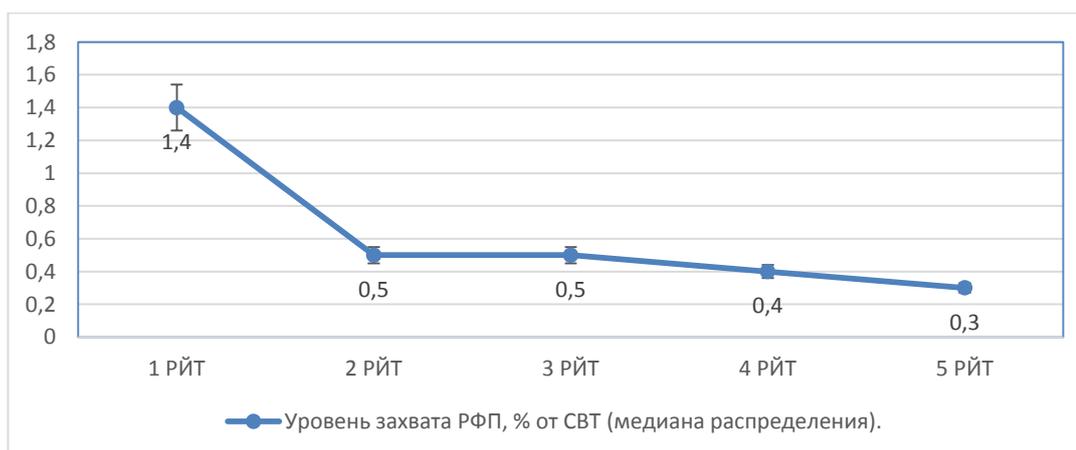


Рисунок 5. Показатели интенсивности накопления РФП в регионарных метастазах у пациентов II группы.

Как было показано ранее, отсутствует линейная зависимость между объемом метастаза и интенсивностью захвата радиометки, вычисляемому в % от СВТ. Однако очевидно, что после первого курса РЙТ интенсивность накопления снижается, не позволяя достичь полноценной абляции метастазов. В целом, уровень захвата радиометки регионарным метастазом у больных с частичным ответом был достоверно ниже по сравнению с пациентами I группы (p-value <0,005).

3.2.2.4. Анализ данных ОФЭКТ-КТ.

Всем пациентам после второго этапа лучевого лечения выполнена ОФЭКТ-КТ, накоплению радиометки соответствовали ЛУ различных размеров и структуры.

Расположение, число, плотность и форма регионарных метастазов соответствовали описанным ранее данным.

Общий объем регионарных метастазов уменьшился после первого этапа РЙТ в среднем в 1,6 раз у большинства пациентов (n=24).

У 5 пациентов после проведения 3-х курсов РЙТ объем метастазов практически не уменьшился и сохранялся *значительный объем ЛУ* - от 1,15 мл до 6,24 мл, без наличия структурных изменений, с умеренным накоплением радиометки – от 0,2% до 0,6% от СВТ, при сохранении уровня ТГ от 1,8 нг/мл до 15,6 нг/мл (медиана распределения – 3,2 нг/мл). Более детальный анализ прогностической значимости объема метастаза будет рассмотрен в главе 4. Таким образом, в нашем исследовании объем лимфатических узлов является предиктором недостаточной эффективности РЙТ, что демонстрирует клинический пример.

Больной Ф., 61 год, T2N1bM0. 22.09.11 выполнена ТЭ, ЦЛД, двухстороннее ФФИ боковой клетчатки. Гистологическое заключение: папиллярный рак ЩЖ с метастазами в лимфоузлы аналогичного строения. Больной направлен в РНЦРР для проведения РЙТ. ТТГ-45 МЕ/мл, ТГ-65,8 нг/мл, АТ-ТГ – менее 20 МЕ/мл. При КТ ОГК и остеосцинтиграфии данных за отдаленное метастазирование и поражение внутригрудных лимфатических узлов не получено. При УЗИ: состояние после оперативного лечения, лимфаденопатия подчелюстного узла слева. При ПСГ с ^{99m}Tc-пертехнетатом зафиксировано накопление РФП в проекции обеих долей ЩЖ, 1,0% от СВТ. 31.10.11 проведен курс РЙТ активностью 4,0 ГБК I-131. При планарной СВТ: интенсивные очаги накопления радиометки в проекции шеи, включение в очаги – 14,7% от общего счета над всем телом. Гибридное исследование не выполнено, назначен повторный курс РЙТ.

02.04.12 - проведен 2 курс РИТ активностью 5,0 ГБк I-131, перед госпитализацией - ТТГ 56 МЕ/л, АТ-ТГ 18 МЕ/мл, ТГ менее 20 мкг/л. При контрольной сцинтиграфии всего тела с I-131: определяется включение РФП в левой подчелюстной области, включение в очаг - 0,9% от СВТ, при ОФЭКТ-КТ выявлен верхнеяремный лимфатический узел слева размерами 36x24x16 мм. От предложенного хирургического лечения пациент отказался.

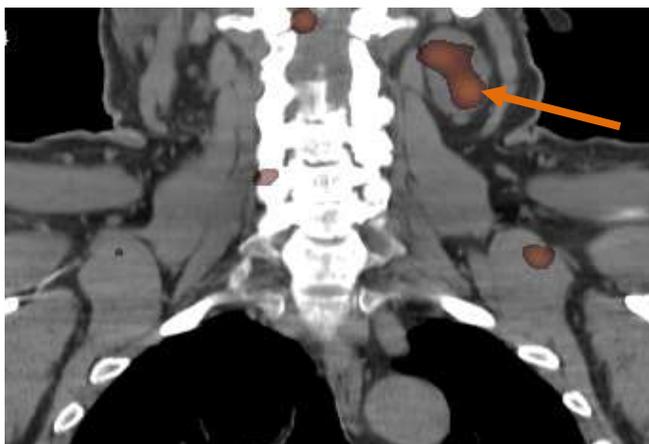


Рисунок 6. ОФЭКТ-КТ пациента Ф., определяется верхнеяремный ЛУ слева, частично накапливающий радиометку (обозначен стрелкой).

01.10.2012 проведен 3 курс РИТ активностью 5 ГБк, перед госпитализацией: ТТГ 79,4 МЕ/л, АТ-ТГ менее 20 МЕ/мл, ТГ 4,2 мкг/л (0-55). При контрольной сцинтиграфии с I-131: определяется включение РФП в левой подчелюстной области, включение в очаг – 0,4% от СВТ, при гибридной сцинтиграфии по-прежнему определяется верхнеяремный ЛУ слева, размерами 35x22x16 мм.

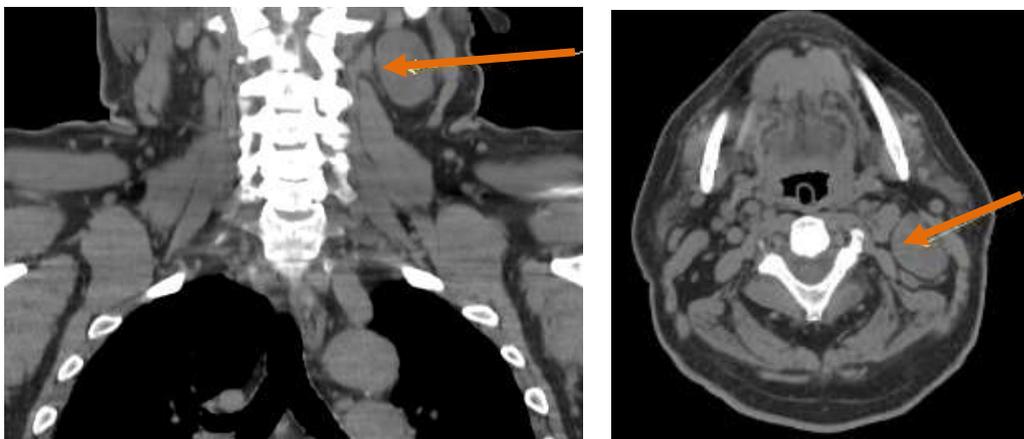


Рисунок 7. Метастаз в верхнеяремный ЛУ слева объемом 6,1 мл у пациента Ф. (отмечено стрелкой).

В связи с неэффективностью высокодозной РИТ при значительном объеме лимфатического узла пациенту рекомендовано хирургическое лечение в объеме расширенной лимфодиссекции, гистологическое заключение – метастаз папиллярного рака с очагами некроза. 25.03.2013 проведен 4-й курс РИТ, перед госпитализацией: ТТГ 81,3 МЕ/л, АТ-ТГ менее 20 МЕ/мл, ТГ менее 0,2 мкг/л (0-55). При контрольной сцинтиграфии с ¹³¹I: патологического накопления РФП не выявлено. Пациент находится на динамическом наблюдении в течение 2-х лет, биохимического рецидива не выявлено.

Таким образом, вышеописанный пример демонстрирует неэффективность неоднократных курсов РИТ в связи с изначально большим объемом регионарного метастаза. Этим пациентам было рекомендовано хирургическое лечение.

Мелкий единичный лимфатический узел. У 12 пациентов после неоднократных курсов РИТ по данным ОФЭКТ-КТ определялся единичный мелкий лимфатический узел, с уменьшением объема метастаза в среднем в 1,7 раз. При этом определялось умеренное накопление радиометки (от 0,2% до 0,6%, медиана распределения – 0,3% от СВТ) в проекции шейного лимфатического узла при невысоких показателях ТГ от 0,2 нг/мл до 29 нг/мл (медиана распределения 9,8 нг/мл), У большинства из этих больных (n=10) изначально был значительный тиреоидный остаток, что, вероятнее всего, привело к эффекту перераспределения активности и снижению захвата I-131 регионарными метастазами и неэффективности последующих курсов РИТ даже при относительно небольших объемах пораженных лимфатических узлов.

Очевидно, что проведение дальнейших курсов РИТ у этих пациентов сопряжено с дополнительной лучевой нагрузкой и низкой эффективностью терапии. Повторное лучевое лечение не назначалось, когда на двух последних посттерапевтических сканах накопление в лимфатическом узле составляло менее 1%.

Всем пациентам с биохимической и анатомической персистенцией рекомендована биопсия лимфатического узла, копящего радиометку, с определением смыва ТГ из иглы. Однако в связи с малым размером узла, проведение пункционной биопсии сопряжено с техническими сложностями. Лоцировать лимфатический узел под контролем УЗИ и выполнить пункцию удалось лишь у 6 пациентов, при этом опухолевые клетки в биопсийном материале обнаружены только у 4 из них. Ниже представлен клинический пример пациента, который демонстрирует влияние значимого тиреоидного остатка и «эффекта перераспределения активности» на снижение эффективности РЙТ даже при единичном мелком метастазе.

Пациентка Ж., 59 лет, T4N1M0. 11.04.2012 выполнена расширенно-комбинированная тиреоидэктомия с ФФИ шеи слева. Гистологическое исследование: фолликулярно-папиллярный рак щитовидной железы, метастазы в лимфатических узлах аналогичного строения. При КТ ОГК и остеосцинтиграфии данных за отдаленное метастазирование и поражение внутригрудных лимфатических узлов не получено. При УЗИ: состояние после оперативного лечения без экоструктурных нарушений. При ПСГ с ^{99m}Tc -пертехнетатом зафиксировано накопление РФП в проекции обеих долей ЩЖ, 1,6% от СВТ. ТТГ 27,8 МЕ/мл, ТГ – 5,18 нг/мл, АТ-ТГ 46 МЕ/мл. 12.11.2012 проведен первый курс радиойодтерапии активностью 3.8 ГБк I-131. При контрольной посттерапевтической сцинтиграфии: определяется включение радиофармпрепарата в проекции ложа щитовидной железы и шейных лимфатических узлов, 14.8% от СВТ. Гибридное исследование не выполнено, назначен повторный курс РЙТ. 06.05.2013 проведен повторный курс радиойодтерапии активностью 4 ГБк, перед госпитализацией ТТГ 20 МЕ/мл, ТГ - 4.11 нг/мл, АТ-ТГ 65.15 МЕ/мл. При контрольной сцинтиграфии всего тела с I-131: определяется включение радиофармпрепарата в проекции ложа ЩЖ, включение в очаг – 0,5 % от СВТ, при ОФЭКТ-КТ очаг соответствует паратрахеальному лимфатическому узлу слева (уровень VI) размерами 13x9 мм.

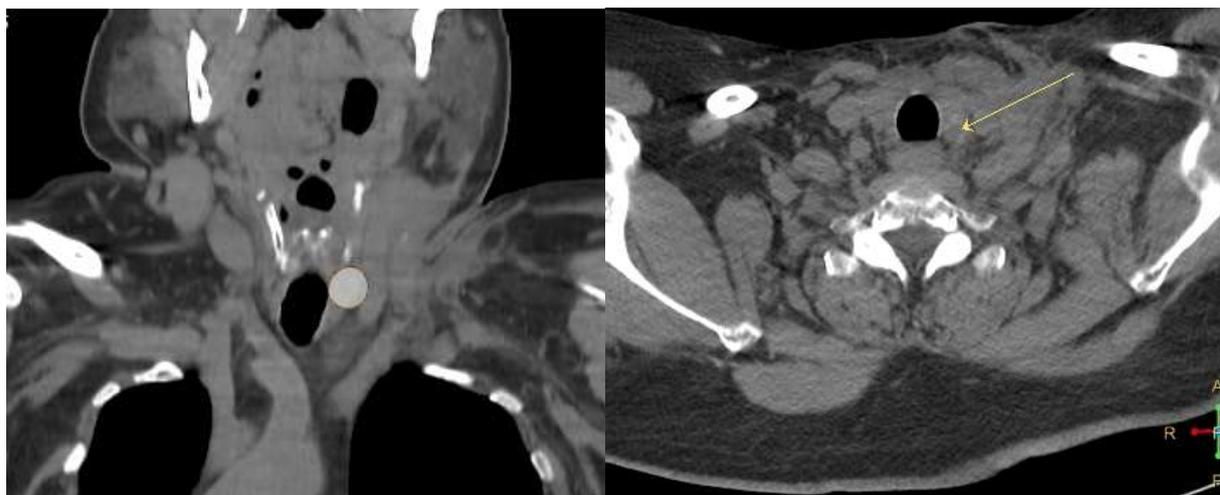


Рисунок 8. Накопление ^{131}I в паратрахеальном метастазе у больной ДРЦЖ.

Рекомендовано хирургическое лечение. 21.08.2013 года выполнена расширенная лимфодиссекция слева. Гистологическое исследование - опухолевых элементов не отмечено.

17.02.2014 года проведен 3 курс РЙТ активностью 4.2 ГБк, перед госпитализацией ТТГ 34 МЕ/мл, ТГ – 5,2 нг/мл, АТ-ТГ 57,7 МЕ/мл, по данным УЗИ ложа ЩЖ - в проекции ложа ЩЖ очаговой патологии не обнаружено, шейные лимфоузлы не увеличены. При ПСГ с I-131: определяется включение РФП слева от срединной линии шеи, включение в очаг составляет 0,3% от СВТ, при ОФЭКТ-КТ шеи очаг соответствует паратрахеальному лимфатическому узлу слева, размерами 10x8 мм.

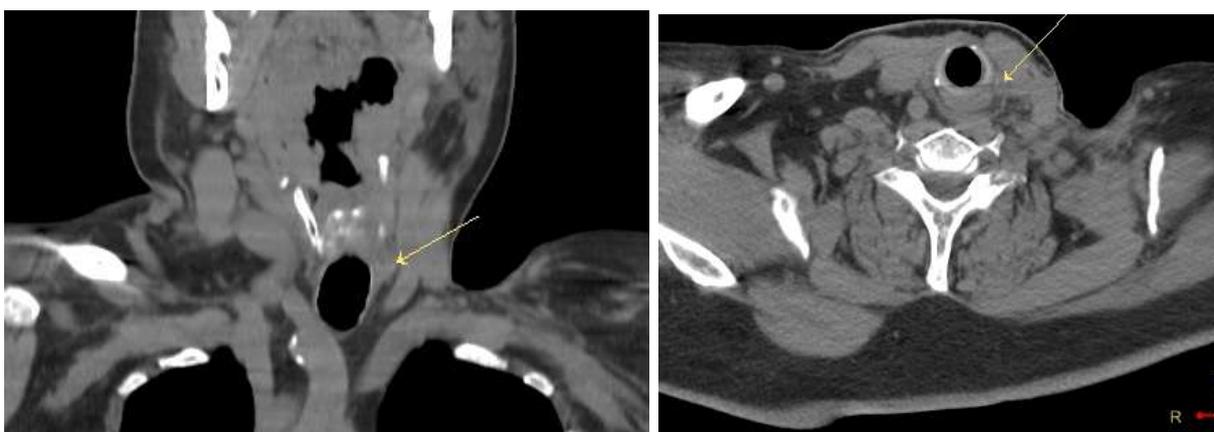


Рисунок 9. У пациентки с изначально большим тиреоидным остатком отмечено сохранение единичного метастаза ДРЦЖ в паратрахеальный ЛУ слева после неоднократных курсов РЙТ (показано стрелкой).

Учитывая неэффективность РЙТ, рекомендована консультация хирурга для решения вопроса об оперативном удалении вышеописанного лимфатического узла. Выполнена пункция паратрахеального лимфоузла слева, ТГ в смыве из иглы 194.1 нг/мл. 28.09.2014 выполнена центральная шейная лимфаденэктомия и удаление лимфатических узлов и клетчатки переднего верхнего средостения. Гистологическое заключение: В 1 лимфоузле диаметром 0,5 см метастазы папиллярного рака щитовидной железы с полным замещением ткани узла.

Остальным пациентам было рекомендовано динамическое наблюдение. При динамическом наблюдении у 2 пациентов в течение 2 лет выявлен рост ТГ, выполнена лимфодиссекция, по данным гистологического заключения – метастазы папиллярного рака в 5 и 7 лимфатических узлах соответственно. Таким образом, пациентам с частичным ответом после комбинированного лечения при единичном мелком регионарном метастазе показано хирургическое лечение, при невозможности его проведения – динамическое наблюдение в течение не менее 5-ти лет с определением уровней биохимических маркеров и регулярной ультрасонографией.

Накопление ^{131}I без анатомического отображения ЛУ. У 8 пациентов после проведения неоднократных курсов РЙТ (у 5 человек – 3, у 2 больных – 4, у 1 пациента – 5 курсов РЙТ) на посттерапевтических сканах сохранялось накопление ^{131}I в проекции ЛУ шеи, без четкой анатомической визуализации на КТ-сканах. Уровень ТГ у этих больных варьировал в пределах от 0 нг/мл до 8,4 нг/мл (медиана распределения 0,94 нг/мл). При предыдущих ОФЭКТ-КТ у этих больных выявлены мелкие регионарные метастазы, объемом от 0,04 мл до 0,12 мл (медиана распределения 0,2 мл), наименьший диаметр не превышал 5 мм.

Всем пациентам рекомендовано динамическое наблюдение, к настоящему времени срок наблюдения составляет от 13 до 36 месяцев. Прогрессирования по данным УЗИ не выявлено ни у одного пациента.

Пациенты принимают L-T4 в супрессивной дозировке, на фоне которой уровень ТГ не превышает 2 нг/мл.

Ниже представлен клинический пример больного ДРЩЖ с сохранением патологического накопления РФП без анатомической визуализации ЛУ после неоднократных курсов РЙТ. Данный пример показывает, что гибридное исследование у таких пациентов позволяет отказаться повторного лучевого лечения, а также продемонстрировать отсутствие возможности дальнейшей морфологической верификации.

Пациент Р, 43 года, T1NxM0. 10.09.2012 года выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия. Гистологическое заключение: папиллярный рак без прорастания капсулы железы. При КТ ОГК и остеосцинтиграфии данных за отдаленное метастазирование и поражение внутригрудных ЛУ не получено. При УЗИ: состояние после оперативного лечения без экоструктурных нарушений. При ПСГ с Tc-99m-Пертехнетатом: накопление РФП в ложе ЩЖ, 0,5% от СВТ.

ТТГ 106,5 МЕ/мл; АТ-ТГ 20.5 МЕ/мл; ТГ 1.43 нг/мл. 06.12.2012 проведен первый курс радиоiodтерапии активностью 3.5 ГБк I-131. При контрольной посттерапевтической сцинтиграфии: определяется включение РФП в проекции ложа ЩЖ (3,4% от СВТ) и средостения (0,8% от СВТ). При ОФЭКТ-КТ очаг гиперфиксации РФП соответствует медиастинальному лимфатическому узлу, зона VII гомогенной плотности, размерами 8x5x5 мм.

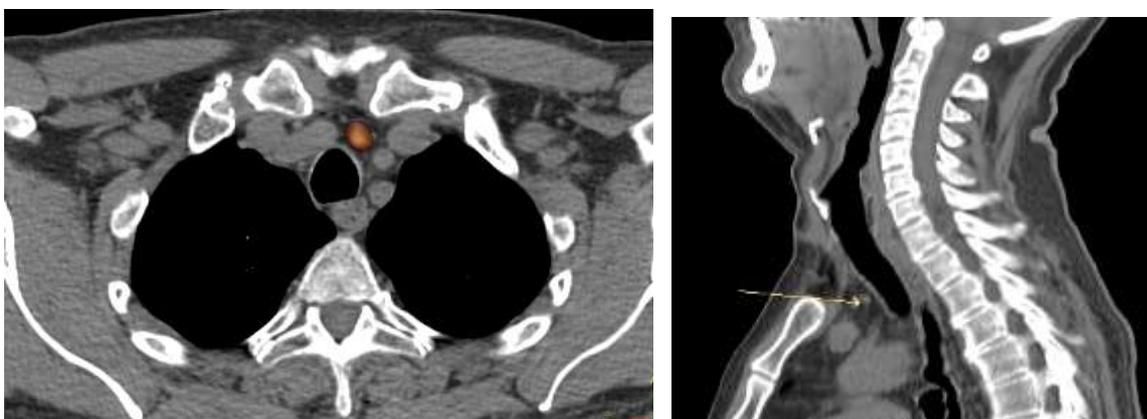


Рисунок 10. Мелкий верхнемедиастинальный ЛУ с накоплением радиометки у больного ДРЩЖ после первого курса РЙТ.

Пациенту рекомендован повторный курс РЙТ. 26.09.2013: ТТГ-128,3МЕ/мл (0,25-4), АТ-ТГ -18,9МЕ/мл (0-60), ТГ - 0 мкг/л. При УЗИ ложа щитовидной железы - справа визуализируется лимфоузел размерами 9x4мм, без признаков наличия дифференциации.

01.10.2013 г. - проведена радиоiodтерапия активностью 4,0 ГБк 131-I. При посттерапевтической сцинтиграфии: определяется включение радиофармпрепарата в проекции верхнего средостения в виде неинтенсивного очага гиперфиксации, 0,35% от СВТ. При ОФЭКТ-КТ: вышеуказанный очаг гиперфиксации РФП соответствуют накоплению в проекции шейных висцеральных лимфатических узлов слева без четкой анатомической визуализации на КТ-сканах. Пациент консультирована хирургами в ФГБУ НМХЦ им. Н. И. Пирогова: показаний к проведению оперативного лечения нет.

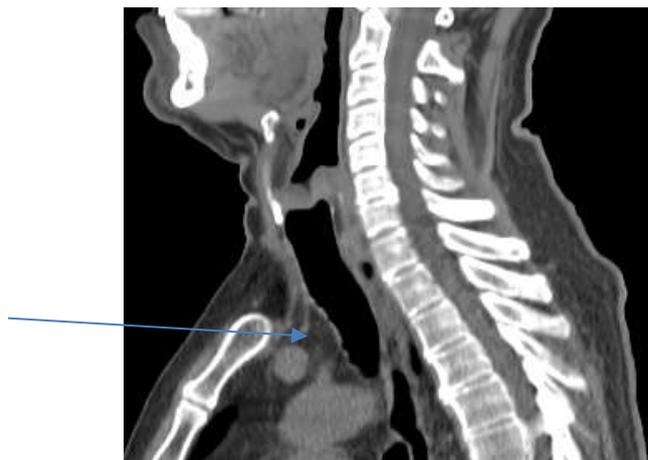


Рисунок 11. Отсутствие анатомического отображения определяющегося ранее верхнемедиастинального ЛУ после второго курса РЙТ у пациента с частичным ответом (отмечено стрелкой).

При ультразвуковом исследовании ложа щитовидной железы в июне 2014 года: состояние после тиреоидэктомии. Региональные лимфатические узлы без экоструктурных нарушений. ТТГ- 145,9 МЕ/мл, ТГ- менее 0,2 нг/мл; АТ-ТГ- 48,3 МЕ/л.

03.06.2014 г. - проведена радиоiodтерапия активностью 4,0 ГБк 131-I.

При посттерапевтической сцинтиграфии: определяется включение РФП в проекции ложа щитовидной железы в виде неинтенсивного очага,

0,2% от СВТ. При ОФЭКТ-КТ: вышеуказанный очаг соответствует накоплению радиометки в проекции верхнемедиастинального лимфатического узла без анатомической визуализации.

С учетом уровня биохимических маркеров (ТГ, АТ к ТГ), проведение повторного курса радиойодтерапии не показано. Рекомендовано динамическое наблюдение. В гормональном статусе в июле 2015 года: ТГ– 0 нг/мл; АТ-ТГ– менее 20 МЕ/л. При УЗИ: состояние после оперативного лечения без экоструктурных нарушений. Продолжено динамическое наблюдение.

Структура. У 9 пациентов после проведения неоднократных курсов РЙТ (у 5 человек – 3 курсов РЙТ, у 3 больных – 4 курсов, у 1 пациента – 5 курсов) на фоне незначительного накопления радиометки в лимфатическом узле (от 0,2% до 0,6%), а также умеренного уровня ТГ (0,6-11,7 нг/мл) отмечено **появление кальцинатов в ЛУ**. Структурная перестройка привела к снижению эффективности РЙТ и необходимости хирургического удаления лимфоузлов у таких пациентов. Динамическое наблюдение или повторный курс РЙТ в такой ситуации мы считаем нецелесообразным.

У всех этих больных после первого курса РЙТ выявлен значительный тиреоидный остаток, трем пациентам на первом этапе проведена РЙТ сниженными активностями (от 1,5 ГБк до 2 ГБк). Анатомически у 3 пациентов имело место поражение двух лимфоузлов, у 6 человек – единичного лимфатического узла, суммарный объем составил от 0,09 мл до 2,1 мл, медиана распределения 1,4 мл (у 7 пациентов – объем более 0,94 мл). Таким образом, предикторами неэффективности РЙТ у этих пациентов можно считать эффект перераспределения при значительном тиреоидном остатке и формирование кальцинатов.

3.2.3. Дальнейшая тактика лечения пациентов II группы.

Таким образом, у всех пациентов отмечено снижение уровня тиреоглобулина до низконормальных показателей, сохранение

незначительного накопления в проекции лимфатических узлов по данным ПСГ, однако не достигнута полная ремиссия заболевания. Апостериорное распределение пациентов в группе по основным особенностям регионарных метастазов и применяемой тактике лечения показано на схеме 1.



Схема 1. Тактика лечения и наблюдения пациентов II группы в зависимости от данных ОФЭКТ-КТ.

Ретроспективно систематизированные данные показывают, что дальнейшее наблюдение и методы лечения пациентов менялась с учетом данных ОФЭКТ-КТ. При наличии структурных перестроек или сохранении значительного объема ЛУ пациентам рекомендовано хирургическое лечение, так как проведение нескольких этапов РЙТ не показало эффективность. У 12 пациентов с мелким ЛУ применялась различная тактика, так как низкие показатели ТГ позволяли избежать срочного оперативного вмешательства, а также не у всех пациентов оказалось технически возможным выполнение ТАБ (в связи с малым размером и плохой лоцируемостью при УЗИ). Пациентам с накоплением радиометки в проекции ЛУ без анатомического отображения было предложено динамическое наблюдение.

3.3. III группа - пациенты с прогрессированием основного заболевания – метастазами в лимфатические узлы шеи.

В группу включено 37 человек, у которых после первого курса радиойодтерапии выявлено накопление I-131 в лимфатических узлах шеи. При последующих курсах радиойодтерапии выявлены признаки прогрессирования – рост уровня тиреоглобулина или увеличение объема или количества метастатически пораженных лимфатических узлов по данным посттерапевтической ОФЭКТ-КТ.

В группу вошли 8 мужчин и 29 женщин, их возраст варьировал от 14 до 72 лет, медиана распределения – 51 год.

Всем пациентам выполнено хирургическое удаление опухоли, объем оперативного вмешательства представлен в таблице 21.

Таблица 21. Объем оперативного вмешательства у пациентов III группы.

Объем оперативного вмешательства, 1 этап	Количество больных	Объем оперативного вмешательства, 2 этап	Количество больных (n=37)
			Абс.
ГТЭ, нерадикальная ТЭ	10	Завершающая ТЭ с ЦЛД	5
		Завершающая ТЭ с ФФИ боковой клетчатки шеи	3
		Не выполнялся	2
ТЭ	8	ФФИ боковой клетчатки шеи	3
		Не выполнялся	5
ТЭ+ЦЛД	14	ФФИ боковой клетчатки шеи	3
		Не выполнялся	11
ТЭ+ЦЛД+ФФИ боковой клетчатки шеи	3	Не выполнялся	3
ТЭ+ФФИ боковой клетчатки шеи	2	ФФИ боковой клетчатки шеи	2

Как видно из таблицы, 10 пациентам (27%) из группы на первом этапе выполнена ГТЭ или нерадикальная ТЭ. У двух пациенток изначально имело место обширное распространение опухоли – прорастание трахеи у первой больной, а также гортани и пищевода у второй, что обусловило

нерадикальное удаление опухоли и ткани ЩЖ, также им не выполнялась лимфодиссекция, и заболевание перед РЙТ изначально стадировалось как T4Nx.

По данным гистологического исследования у 8-ми больных после гемиТЭ выявлено: у одной пациентки имел место мультифокальный рост опухоли, у остальных определялось прорастание опухолью капсулы ЩЖ. Далее этим больным на втором этапе выполнена завершающая ТЭ с лимфодиссекцией, по данным послеоперационной гистологии у всех пациентов выявлено метастатическое поражение ЛУ шеи. Таким образом, возможная недооценка распространенности опухоли и выполнение нерадикального лечения на первом этапе у пациентов из групп умеренного и высокого риска, привели к повторному хирургическому лечению, и, как следствие, удлинению сроков перед проведением первого курса РЙТ.

5 пациентам (13,5%), с мультифокальным ростом опухоли или прорастанием капсулы ЩЖ, выполнена ТЭ без гистологического исследования ЛУ шеи, что не позволило достоверно оценить наличие регионарного метастазирования у данных больных перед РЙТ.

У всех пациентов по данным гистологического заключения выявлен папиллярный рак, у двух человек в сочетании с низкодифференцированной карциномой. У 15 пациентов (40,5%) морфологически подтверждены мультифокальные карциномы, у остальных 22 человек – солитарная опухоль.

Распределение пациентов по клиническим стадиям после результатов гистологического исследования послеоперационного материала представлено в таблице 22.

Таблица 22. Распределение больных III группы по стадиям заболевания.

Стадия	Количество больных (n=37)	
	Абс.	%
T1Nx + T1N1	1 + 4 = 5	13.5
T2N1	5	13.5
T3Nx + T3N0 + T3N1	4 + 1 + 17 = 22	59.5
T4Nx + T4N1	2 + 3 = 5	13.5

Из таблицы следует, что только у одной пациентки из группы по данным послеоперационного гистологического исследования не было обнаружено метастатического поражения ЛУ шеи, 7 пациентам лимфодиссекция не выполнялась. У остальных 29 пациентов (78,4%) выявлено вторичное поражение лимфоузлов, из них у 14 – центральной клетчатки шеи, у 15 – боковой клетчатки.

Трем пациенткам из группы после первой операции выполнена дистанционная лучевая терапия на область шеи, до достижения СОД 30 Гр, 32 Гр и 50 Гр соответственно. Далее у этих пациенток в сроки от 3 до 11 лет выявлен местный рецидив и прогрессирование заболевания – метастазы в ЛУ шеи, проведена завершающая ТЭ и ФФИ боковой клетчатки шеи. Однако при выполнении СВТ с Тс-пертехнетатом у этих пациенток зафиксировано значительное накопление в ложе ЩЖ – 1,5%, 4,5% и 5,4% от СВТ соответственно. Проведение лучевой терапии у этих больных не позволило достичь адекватной абляции тиреоидного остатка, а также, вероятно, остаточной опухолевой ткани, что через несколько лет привело к местному рецидиву и прогрессированию заболевания.

3.3.1 Результаты обследования пациентов III группы перед проведением первого курса РЙТ.

Срок от оперативного этапа лечения до первого курса РЙТ варьировал в пределах от 1 месяца до 11 лет, медиана распределения составила 7 месяцев (см. таблицу 23).

Таблица 23. *Срок от хирургического лечения до первого курса РЙТ у больных III группы.*

Срок	Кол-во больных (n=37)	
	Абс	%
Менее 3 месяцев	9	24,3
3 месяца – до 1 года	16	43,2
1 год – до 3 лет	5	13,5
3 года – до 10 лет	6	16,2
Более 10 лет	1	2,7

Из таблицы видно, что у большинства пациентов лечение радиоактивным йодом проводилось в приемлемые сроки после операции, однако у 12 больных (32,4%) РЙТ выполнена более чем через год после операции, а у 7 человек (18,9%) – более чем через три года после гистологического подтверждения ДРЩЖ.

На первом этапе РЙТ у 20 человек применены стандартные активности от 3,0 до 3,7 ГБк, у 17 человек - от 4,0 до 5,0 ГБк в среднем $3,47 \pm 0,86$ ГБк, медиана распределения 3,7 ГБк.

3.3.1.1. Оценка уровней биохимических маркеров.

Перед первым курсом РЙТ уровень ТТГ у пациентов III группы варьировал в широких пределах – от 2,6 МЕ/мл до 138 МЕ/мл (медиана распределения 57 МЕ/мл). У 13 больных уровень ТТГ составил менее 30 МЕ/мл: у 8 человек это объясняется значительным объемом остаточной функционирующей ткани ЩЖ, что подтвердилось на посттерапевтических сканах. У остальных 5 пациентов перед первым курсом РЙТ уровень ТТГ составлял менее 30 МЕ/мл (15 МЕ/мл - 22 МЕ/мл, медиана 17 МЕ/мл), однако по данным посттерапевтической ПСГ у пациентов не выявлено значительного тиреоидного остатка – захват РФП в проекции ложа ЩЖ менее 10% от СВТ. Возможно, недостаточная подготовка к РЙТ у этих пациентов привела к снижению захвата I-131 метастатически пораженными лимфатическими узлами и, как следствие, к прогрессированию заболевания.

Перед повторным лечением уровень ТТГ у пациентов варьировал в пределах от 10 МЕ/мл до 350,7 МЕ/мл, медиана распределения 47,5 МЕ/мл. Необходимый для РЙТ ТТГ 30 МЕ/мл не достигнут у 6 пациентов – у всех выявлен рост метастатических лимфатических узлов, в сочетании с высокими уровнями ТГ или АТ-ТГ, у троих человек зафиксирована конверсия опухоли в йоднегативную.

Показатели уровня ТГ у пациентов III группы перед первым курсом РЙТ варьировали в пределах от 0,1 нг/мл до 482 нг/мл и составили $111,9 \pm 127,3$ нг/мл (медиана распределения - 70,95 нг/мл).

Уровень АТ-ТГ у 30 пациентов из группы варьировал в пределах от 0 МЕ/мл до 30 МЕ/мл

У 7 пациентов отмечено повышение уровня АТ-ТГ – от 62 МЕ/мл до 2989 МЕ/мл, при сочетании с умеренными показателями ТГ (в пределах от 0,3 нг/мл до 56 нг/мл). При повторных курсах РЙТ у этих пациентов сохранялось повышение титра АТ-ТГ, в сочетании со снижением уровнем ТГ до низконормальных показателей (в нашем исследовании – не более 8 нг/мл).

3.3.1.2. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных ЛУ.

В исследуемой группе у 14 пациентов по данным ультразвукографии не выявлено остаточной ткани ЩЖ и увеличенных ЛУ.

У 8 человек при УЗИ лоцировалась остаточная ткань ЩЖ, причем у 5 пациентов выявлен значительный тиреоидный остаток (более 1мл). У этих больных в дальнейшем наблюдалось выраженное накопление в ткани ЩЖ на посттерапевтических сканах с I-131, однако не выявлено прямой зависимости между объемом тиреоидного остатка по данным УЗИ, процентом накопления в ложе ЩЖ по данным ТСГ с Тс-пертехнетатом и СВТ с I-131. Сравнение данных УЗИ и данных сцинтиграфии с Тс-пертехнетатом и I-131 показано в таблице 24.

Таблица 24. Сравнение данных УЗИ и данных ОФЭКТ-КТ у больных III группы.

Номер пациента	Данные УЗИ (ткань ЩЖ, объем, мл)	ТСГ, % от СВТ	СВТ с I-131, % от СВТ
1.	0,2	0,4	4,5
2.	0,25	0,5	3
3.	0,6	1,7	9,6
4.	4,2	4,8	31,5
5.	10,5	1,3	4,5
6.	11	1,2	26,7
7.	21,6	0,8	10,1
8.	27,9	5,4	20,7

У 23 пациентов по данным УЗИ выявлена лимфаденопатия: у 6 больных умеренная лимфаденопатия с размером ЛУ не более 15 мм, у 11 человек – не более 22 мм. У 6 пациентов размер ЛУ по описанию ультразвукографии превышал 24 мм, максимальный размер описанных образований составил 32x27 мм, однако эти пациенты на момент поступления отказывались от проведения хирургического лечения, им было предложено проведение РЙТ.

3.3.1.3. Данные сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом.

Перед РЙТ всем пациентам выполнена ПСГ с ^{99m}Tc-пертехнетатом. Процент захвата РФП в проекции ложа ЩЖ варьировал в пределах от 0 до 5,4%, (медиана распределения – 0,8%). Распределение пациентов по захвату ^{99m}Tc-пертехнетата в ложе ЩЖ по данным ПСГ показано в таблице 25.

Таблица 25. Захват ^{99m}Tc-пертехнетата в ложе ЩЖ по данным ПСГ у пациентов III группы.

ПСГ, захват ^{99m} Tc-пертехнетата	Количество пациентов, абс.	Количество пациентов, %
захвата нет	4	10,8
0,1-0,5%	10	27
0,6-1,0%	6	16,2
1,1-1,5%	12	32,4
Более 1,6%	5	13,5

Как видно из таблицы, у 17 человек из группы (45,9%) выявлен значимый тиреоидный остаток - захват в ложе составил более чем 1,1 % от СВТ, при этом у 3 пациентов – более 4 % от СВТ. По результатам комплексного обследования 6 пациентам из группы назначена РЙТ сниженными активностями, менее 2 ГБк.

Отдельно стоит обратить внимание на пациентку Ф. у которой при выполнении сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом накопление в ложе ЩЖ составило 4,5 %, уровень ТГ в крови – 95 нг/мл, пациентка поступила через 3 года после гистологической верификации ДРЩЖ. На первом этапе пациентке проведена РЙТ активностью 1,5 ГБк, на посттерапевтическом

скане определялся захват в проекции ложа ЩЖ, 8,7% от СВТ. Результаты ПСГ с I-131 расценены как остаточная тиреоидная ткань, ОФЭКТ-КТ не выполнялась, пациентке назначен повторный курс РЙТ. Перед повторной госпитализацией уровень ТГ составлял 108 нг/мл, проведена РЙТ активностью 4,0 ГБк. При посттерапевтической ПСГ: захват радиометки в проекции шеи 3,3%, по данным ОФЭКТ-КТ накоплению соответствует конгломерату среднеразмерных лимфатических узлов, размерами 22x26 мм, 25x28 мм, а также верхнемедиастинальным ЛУ размерами 29x33 мм. Таким образом, высокий процент накопления по ТСГ с ^{99m}Tc-пертехнетатом, вероятнее всего, соответствовал не остаточной ткани ЩЖ, а метастатически пораженным ЛУ.

3.3.1.4. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с I-131 и ОФЭКТ-КТ.

По данным посттерапевтической ПСГ процент накопления I-131 варьировал в пределах от 0,6% до 31,7%, медиана распределения составила 8%.

Ряд распределения пациентов группы по возрастающей по проценту накопления показан на диаграмме 11.

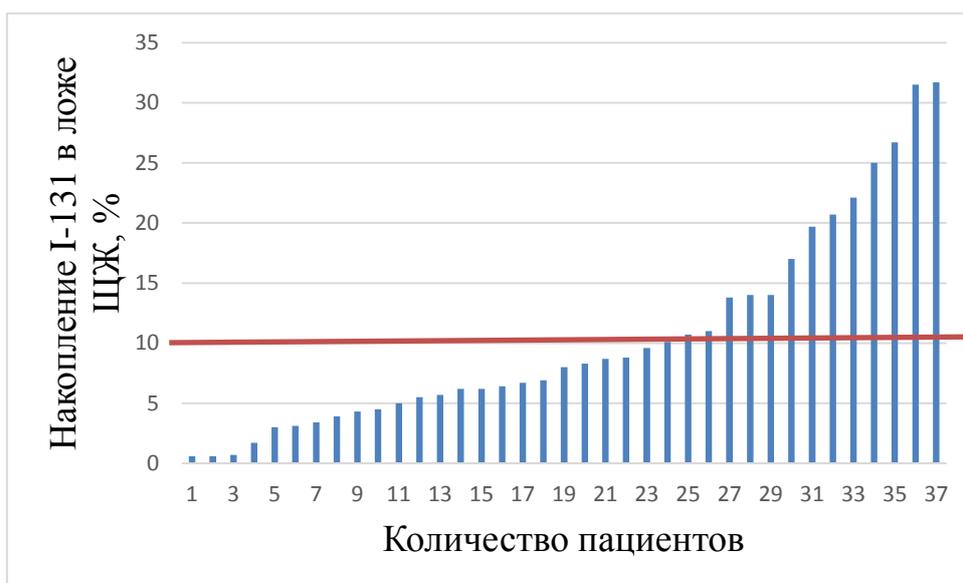


Диаграмма 11. Распределение пациентов III группы по интенсивности накопления при посттерапевтической сцинтиграфии.

У 13 пациентов (35,1%) в группе с прогрессированием ДРЩЖ, после первого курса РЙТ выявлено накопление в ложе ЩЖ более 10%. ОФЭКТ-КТ на первом этапе лучевого лечения выполнено у 4-х пациентов, остальным 9-ти больным назначен повторный курс РЙТ по результатам планарного исследования.

Еще у 24 пациентов процент накопления I-131 в проекции шеи варьировал в пределах от 0,6% до 9,6%, медиана распределения - 5,6%. Гибридное исследование на первом этапе РЙТ выполнялось не всем больным, по причине интенсивной засветки в ложе ЩЖ, или проведения РЙТ в сторонних клиниках. При проведении каждого из курсов РЙТ пациентам в РНЦРР мы использовали критерии отбора пациентов на гибридное исследование по результатам оценки посттерапевтической ПСГ с I-131 и данных комплексного обследования, в том числе уровней биохимических маркеров.

Таким образом, по данным ОФЭКТ-КТ после первого или повторного курса РЙТ у каждого из пациентов выявлено накопление I-131 в лимфатическом узле. Распределение по анатомическим зонам и общее количество пораженных лимфоузлов представлены на диаграмме 12.

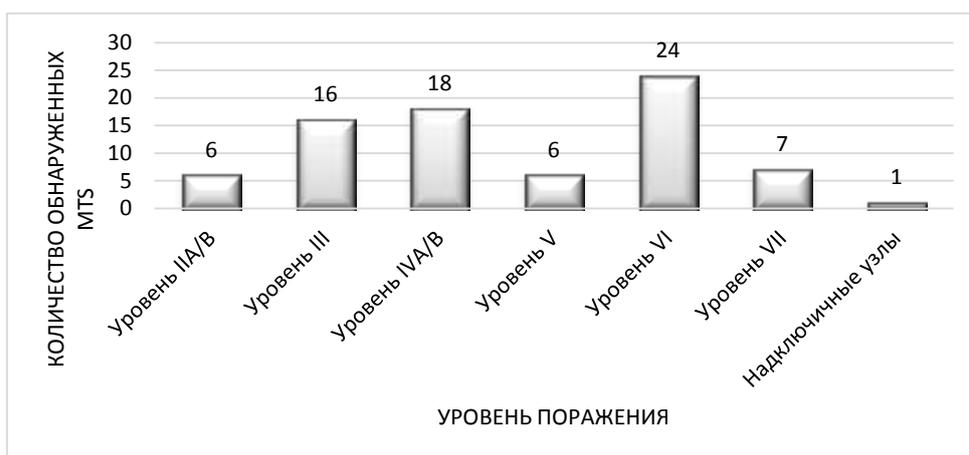


Диаграмма 12. Количество пораженных лимфатических узлов шеи (по уровням, классификация UICC) по данным ОФЭКТ-КТ у пациентов III группы.

Всего в группе пациентов с прогрессированием после РЙТ по данным ОФЭКТ-КТ выявлено поражение 78 лимфатических узлов: у 19 человек -

одиноким, у 8 пациентов – одновременно двух, у 10 больных – трех и более лимфоузлов.

Как видно из представленных данных, наибольшее количество метастатически пораженных ЛУ (24 узла, 30.8%) выявлено в паратрахеальной области (уровень VI), а также в группе яремных ЛУ – особенно средних и нижних (суммарно 44 узла, 34%).

Общий объем пораженных ЛУ варьировал в широких пределах – от 0,18 мл до 24.09 мл, медиана распределения – 1,92 мл (см. диаграмму 13).



Диаграмма 13. Суммарный объем пораженных лимфатических узлов шеи по данным ОФЭКТ-КТ у пациентов III группы.

Распределение пациентов III группы по наименьшему аксиальному диаметру представлено на диаграмме 14.

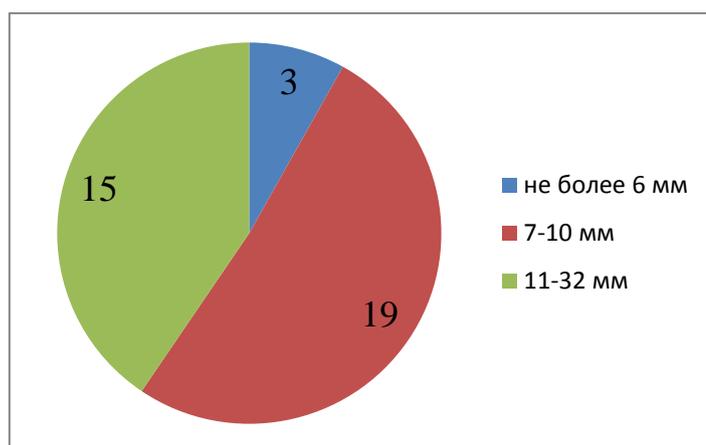


Диаграмма 14. Наименьший аксиальный размер единичного лимфатического узла у пациентов III группы.

Наименьший аксиальный диаметр пораженных лимфатических узлов у пациентов варьировал от 4 мм до 32 мм, и составил: у 3 человек – менее 6

мм, что соответствует допустимому аксиальному размеру нормального лимфоузла для максимальной чувствительности КТ, у 19 человек – от 7 до 10 мм, что является верхней границы нормы для шейных лимфатических узлов, еще у 15 пациентов наименьший диаметр варьировал в пределах от 11 до 32 мм, что является признаком лимфаденопатии или метастатического поражения по данным КТ. Таким образом, накопление радиоактивного йода соответствовало макрометастазам со значительным увеличением размеров лимфатических узлов в 40,5% наблюдений.

Соотношение продольного размера к поперечному (L/T) менее 2, то есть округлая форма лимфатического узла, выявлена у 34 пациентов (91,9%).

3.3.2. Дальнейшая тактика лечения пациентов III группы.

Дальнейшая тактика ведения пациентов с прогрессированием основного заболевания, в зависимости от данных комплексного обследования, показана на схеме 2.



Схема 2. Тактика лечения пациентов III группы в зависимости от данных ОФЭКТ-КТ и биохимических маркеров ДРЩЖ.

При дальнейшем лечении у всех пациентов отмечен рост биохимических маркеров ДРЦЖ – ТГ или АТ-ТГ. У 21 пациента после проведения неоднократных курсов РЙТ констатировано развитие йодрезистентности, то есть резкого снижения или полного отсутствия накопления радиоактивного йода в очагах, которые ранее захватывали радиометку.

При этом у 6 пациентов прогрессирование заболевания сопровождалось появлением отдаленных метастазов: у 5-ти пациентов в легких, у 1-ой больной – в кости черепа. В связи с дальнейшей неэффективностью лучевого лечения пациентам по жизненным показаниям назначена таргетная терапия мультикиназными ингибиторами.

Еще у 15 пациентов размер целевых ЛУ, в которых ранее происходило накопление ^{131}I , изменился не более чем на 30%, что согласно критериям RECIST 1.1. трактуется как частичный ответ. Однако у 11 пациентов на фоне проведенной РЙТ высокими активностями отмечен рост ТГ, у 4 больных – АТ-ТГ. Увеличение показателей биохимических маркеров, в совокупности с резким снижением или полным отсутствием захвата радиоактивного йода, указало на дальнейшую неэффективность лучевого лечения и необходимость радикального удаления ЛУ. Повторное хирургическое лечение выполнено у 12 пациентов. Еще 3-м больным было отказано в операции, в связи со значительной опухолевой нагрузкой им рекомендована таргетная химиотерапия.

У 16 пациентов при проведении повторного курса РЙТ сохранялось накопление радиометки в ЛУ, однако также наблюдался рост ТГ в сыворотке крови.

У 7 пациентов ОФЭКТ-КТ выполнено повторно. У этих больных суммарный объем лимфатических узлов, захватывающих ^{131}I , по данным первого гибридного исследования варьировал от 1,2 мл до 10,7 мл (медиана 1,95 мл), уровень ТГ перед первой РЙТ варьировал от 2,4 нг/мл до 92 нг/мл (медиана 38 нг/мл). В связи с отказом от предложенного хирургического лечения у 2-х пациенток и умеренным уровнем ТГ у остальных был

рекомендован повторный курс РЙТ. Уровень ТГ перед второй РЙТ варьировал от 26 нг/мл до 205 нг/мл (медиана 81,3 нг/мл). По данным повторной ОФЭКТ-КТ суммарный объем лимфатических узлов варьировал от 1,14 до 10,2 мл, увеличение наибольшего размера узла в среднем составило 12.5%, что является признаком прогрессирования. Этим пациентам было рекомендовано хирургическое лечение. Таким образом, в нашем исследовании показана неэффективность РЙТ при объеме лимфатического узла более 1,2 мл.

Стоит отдельно отметить, что у 8 пациентов по данным ОФЭКТ-КТ выявлен одиночный ЛУ со специфическим накоплением радиометки, объемом от 0,18 мл до 0,7 мл, медиана распределения – 0,6 мл. Если брать только объемные характеристики ЛУ, они соответствуют таковым у пациентов в группе с достигнутой ремиссией.

Структурные изменения в виде кальцинатов при проведении первого гибридного исследования выявлены у 9 человек, плотность ЛУ по шкале единиц Хаунсфилда варьировала от 43 HU до 75 HU (медиана распределения 48 HU). Характерно, что после первого курса РЙТ у 8 из этих пациентов выявлена значительная фиксация I-131 в проекции шеи – от 10,4% до 25% от СВТ, но гибридное исследование пациентам не выполнялось. При этом уровень ТГ перед первым курсом РЙТ был повышен незначительно и варьировал от 4 нг/мл до 38 нг/мл, уровень АТ-ТГ определялся на уровне низконормальных показателей. Повторный курс РЙТ проведен пациентам в интервале от 6 до 14 месяцев. Уровень ТГ был выше по сравнению с предыдущей госпитализацией и варьировал от 19,4 нг/мл до 56,5 нг/мл. ТГ как белок тиреоцитов может повышаться в первые недели после РЙТ, однако он циркулирует в крови не более 3-х месяцев. Поэтому сохранение повышенного уровня ТГ через 3 и более месяца после абляции остаточной ткани ЩЖ служит маркером наличия опухолевых клеток. Повышение уровня ТГ в отсроченное время после РЙТ у этих больных расценено как прогрессирование ДРЩЖ. В связи с сохраняющейся тиреоглобулинемией и

очагами патологического накопления I-131 при ПСГ, согласно критериям отбора пациентов, им было проведено ОФЭКТ-КТ. После выявления кальцинированных лимфатических узлов больным рекомендовано хирургическое лечение.

Таким образом, выполнение ОФЭКТ-КТ выявило структурное изменение ЛУ у 9 (24,3%) и привело к изменению тактики ведения пациентов в сторону проведения повторного хирургического лечения.

Ниже представлен клинический пример пациента с отказом от хирургического лечения при выявлении структурной перестройке ЛУ после первого курса РЙТ.

Больной С., 62 года, Т3N1bM0. 12.12.2012: тиреоидэктомия с лимфодиссекцией клетчатки шеи слева. Гистологическое заключение: папиллярный рак, фолликулярный вариант. Метастазы в ЛУ шеи. Больной направлен в РНЦРР для проведения РЙТ. При УЗИ ложа щитовидной железы: состояние после тиреоидэктомии, увеличенные лимфатические узлы не лоцируются. При КТ ОГК: лимфаденопатия средостения. ПСГ с Tc-99m-Пертехнетатом: функционирующей тиреоидной ткани в проекции ложа щитовидной железы не выявлено. ТТГ 40 мМЕ/мл; ТГ 104.8 нг/мл, АТ-ТГ 25 МЕ/мл. 26.08.13: проведена радиоiodтерапия активностью ^{131}I 3.7 ГБк.

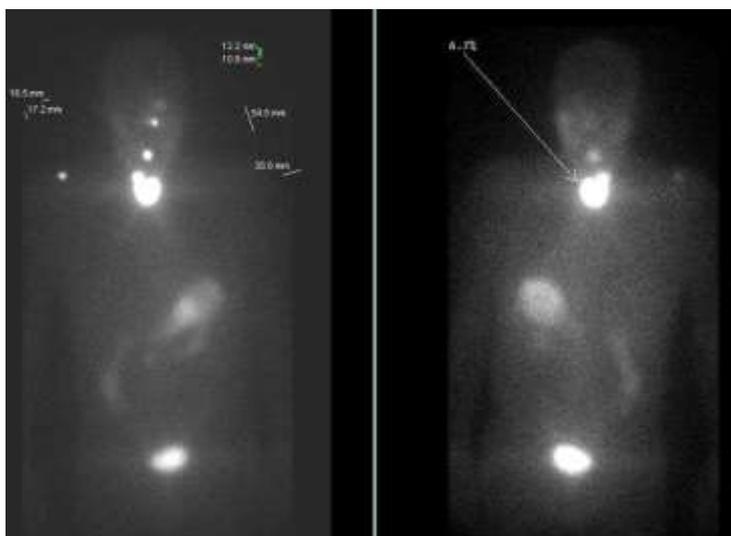


Рисунок 12. Планарная посттерапевтическая сцинтиграфия с ^{131}I у больного III группы, сливающиеся очаги в проекции ложа ЩЖ и верхнего средостения.

На посттерапевтическом скане: включение радиометки в проекции ложа щитовидной железы и верхнего средостения, 6,7% от общего счета над всем телом. В связи с высоким уровнем ТГ и расположением очагов накопления ^{131}I ниже анатомической метки, в проекции средостения, пациенту проведено гибридное исследование. По данным ОФЭКТ-КТ шеи и ОГК – определяется конгломерат паратрахеальных лимфоузлов, уровень VI, накапливающий радиометку, общим объемом 1,8 мл.

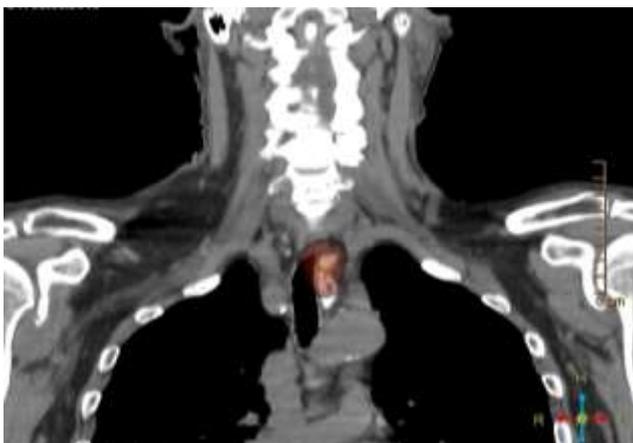


Рисунок 13. ОФЭКТ-КТ картина кальцинированных паратрахеальных ЛУ слева с накоплением ^{131}I , после первого курса РЙТ у больного III группы.

Рекомендовано хирургическое лечение, от которого пациент отказался. Через 11 месяцев больной поступил на повторный курс радиойодтерапии. По данным КТ ОГК: обызвествленные паратрахеальные лимфоузлы. По данным УЗИ в ложе правой доли щитовидной железы - конгломерат размерами 7,6x6,2 мм, шейные лимфоузлы не увеличены. ТТГ 48,2 мМЕ/л; ТГ 139,7 нг/мл, АТ-ТГ 22,12 МЕ/мл. Учитывая стадию заболевания, местное распространение патологического процесса, прогрессирование заболевания - рост уровня тиреоглобулина до 139,7 нг/мл после проведенного ранее курса радиойодтерапии, 24.09.2014 проведен повторный курс радиойодтерапии активностью 4,5 ГБк ^{131}I .

При контрольной СВТ: очаг включения радиометки в проекции верхнего средостения в виде очага гиперфиксации РФП, 9,8% от счета над всем телом. По данным ОФЭКТ-КТ: указанный выше очаг гиперфиксации

соответствует накоплению РФП в конгломерате висцеральных лимфатических узлов, зона VI, максимальными размерами 8x14 мм, 10x2 мм и 12x15 мм, с массивными включениями кальцинатов, общий объем 1,9 мл.

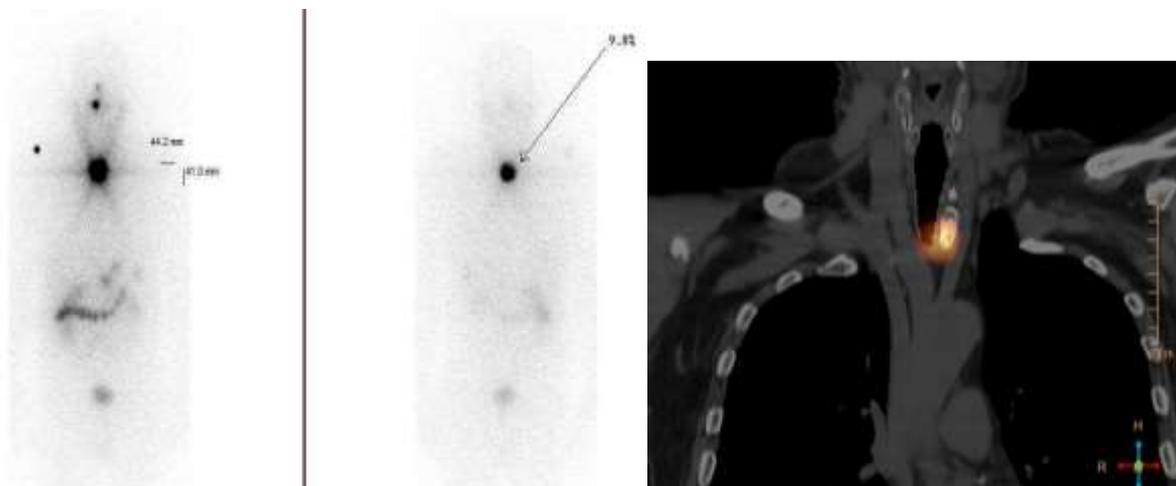


Рисунок 14. Посттерапевтическая ПСГ и ОФЭКТ-КТ после второго курса РЙТ у больного ДРЦЖ с прогрессированием.

Пациент направлен на хирургическое лечение. Выполнена центральная лимфодиссекция. По данным гистологического заключения: в 5 лимфатических узлах – метастазы папиллярного рака щитовидной железы. После хирургического лечения пациенту проведен третий курс РЙТ активностью 4,0 ГБк ^{131}I . В связи с отсутствием патологического накопления РФП на посттерапевтических сканах и низконормальными показателями ТГ и АТ-ТГ, пациенту рекомендовано динамическое наблюдение.

Таким образом, у больных с прогрессированием регионарных метастазов ДРЦЖ после неоднократных курсов РЙТ изначально определялись более высокие показатели опухолевых маркеров, а при ОФЭКТ-КТ выявлены ЛУ значительных размеров, зачастую с наличием структурных изменений. Неэффективность РЙТ у этих пациентов ассоциирована как с биохимическими показателями, так и анатомическими характеристиками регионарных метастазов, что послужило поводом к более

детальному анализу предварительно выявленных предикторов эффективности лечения среди пациентов всех трех групп.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ - СРАВНЕНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.

При ретроспективном анализе данных 108 больных ДРЦЖ, прошедших комбинированное лечение с неоднократными курсами РЙТ, в зависимости от результатов выделены 3 когорты – 1 группу составили пациенты с ремиссией, 2 группу – с частичным ответом или стабилизацией, 3 группу – с прогрессированием. Далее нами была поставлена задача выявления дискриминирующих параметров, то есть тех показателей, которые лучшим образом позволяют разделить группы между собой. Для выявления данных критериев выбрана пошаговая модель дискриминантного анализа с включением, целью которой является последовательное выделение данных, вносящих вклад в различие между группами и исключение показателей, не выявивших статистически значимые различия между группами пациентов.

4.1. Возраст пациента.

Медиана возраста в I группе составила: 48 [34; 56] лет, во II группе - 51 [40; 63] лет, в III группе - 51 [41; 60] лет. При сравнении групп между собой не было выявлено статистически значимых различий по возрасту, $p > 0,05$ ($p=0,18$ между I и II группами, $p=0,26$ между I и III группами, $p=0,8$ между II и III группами). Таким образом, возраст больного не влиял на исход заболевания и был исключен из дальнейшего анализа.

4.2. Объем хирургического вмешательства.

Распределение больных по объему первичного оперативного вмешательства представлено на диаграмме 15.

При сравнении I группы со II и III получены статистически значимые различия по выполненному объему первичного оперативного вмешательства на ЩЖ. Так, в группе с достигнутой ремиссией у 95% ($n=35$) пациентов изначально проведена ТЭ, в группе с частичным ответом – у 74% ($n=25$), в

группе прогрессирования - у 73% (n=27) больных (p=0,02 при сравнении 1 и 2 групп, p=0,02 при сравнении 1 и 3 групп).

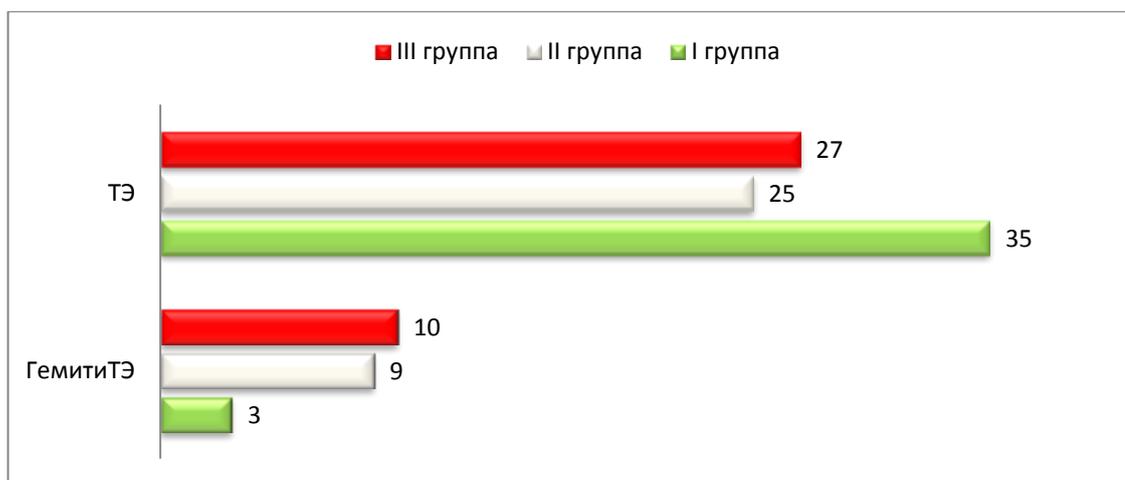


Диаграмма 15. Распределение больных по объему первичного оперативного вмешательства.

Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод, что первичный объем хирургического вмешательства у пациентов ДРЦЖ может являться одним из факторов отсутствия полного ответа на комбинированное лечение в дальнейшем. Таким образом, пациентам с ДРЦЖ на первом этапе лечения предпочтительно выполнять тотальную ТЭ.

Мы также сравнили группы по объему лимфодиссекции, что могло бы указать на изначально неполное исследование ЛУ шеи и являться фактором дальнейшего прогрессирования, см. диаграмму 16.

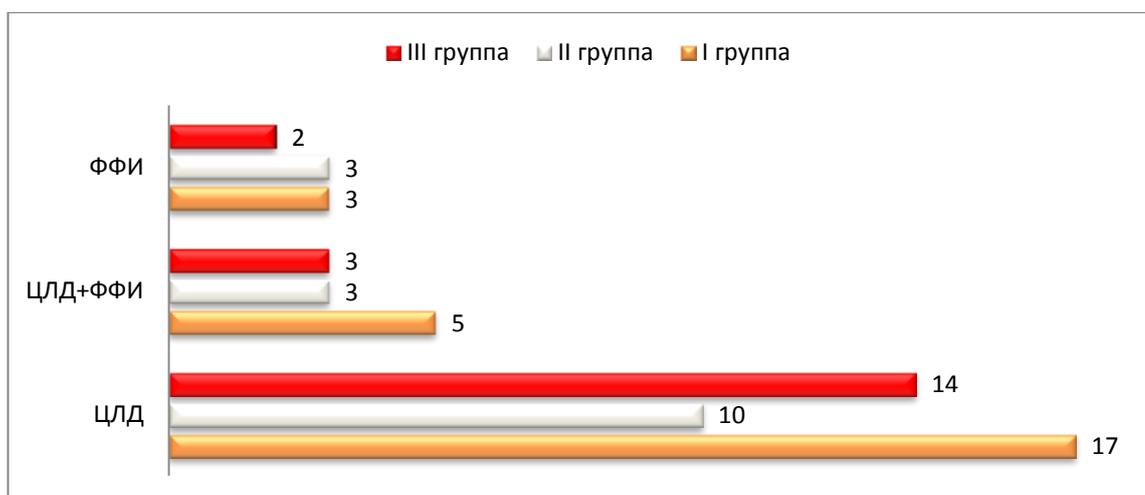


Диаграмма 16. Распределение больных по объему лимфодиссекции.

По исследуемому параметру не было получено различий между тремя группами ($p=0,45$ между I и II группами, $p=0,48$ между I и III группами, $p=0,15$ между II и III группами).

Следующим этапом нашей работы была оценка объема повторных хирургических вмешательств. Распределение больных по количеству и объему повторных операций представлено на диаграмме 17.

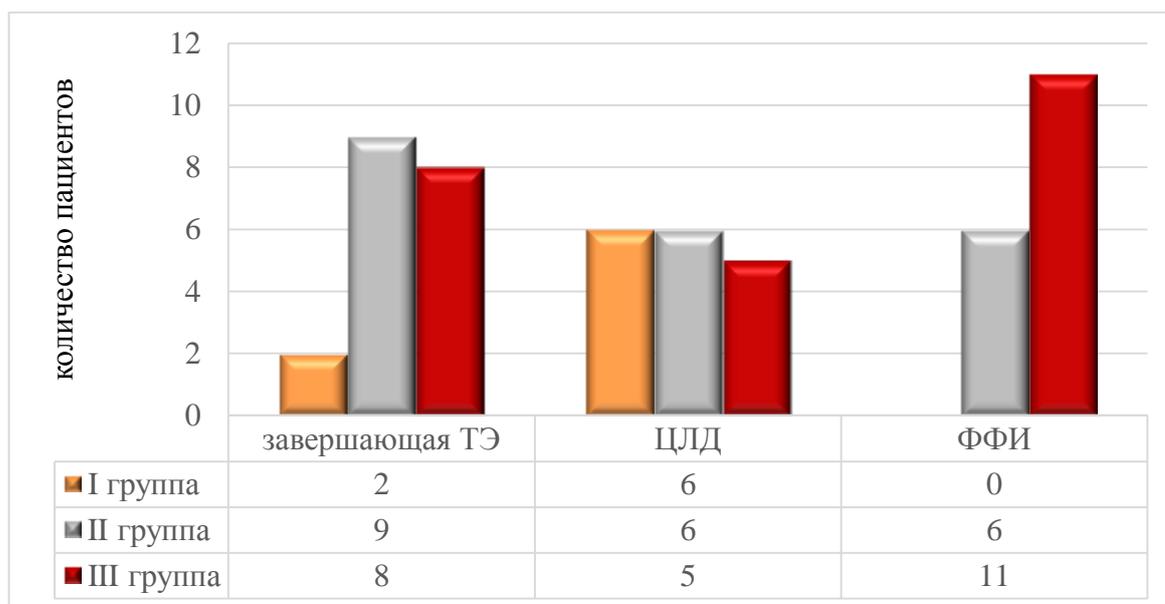


Диаграмма 17. Распределение больных по количеству и объему 2-этапных операций.

У 43% ($n=16$) пациентов в группе с прогрессированием ДРЦЖ и у 18% ($n=6$) больных с частичным ответом вторым этапом лечения была проведена не РЙТ, а расширенная боковая ЛД, в сроки через 24 ± 12 месяцев. Это может указывать о наличии изначально распространенного процесса, и является одним из факторов дальнейшего регионарного метастазирования в этих группах. Полученные данные подтверждаются статистически значимыми различиями между 2 и 3 группой с группой ремиссии по наличию метастазов в боковой клетчатке шеи. Так, ни у одного пациента из I группы перед РЙТ не проводилась повторное хирургическое лечение на боковой клетчатке шеи.

Таким образом, первичный и повторный объем оперативного вмешательства (ТЭ, ФФИ) перед первым курсом РЙТ у 2 и 3 групп может являться одним из факторов дальнейшего прогрессирования заболевания,

двухэтапное хирургическое лечение сопряжено с худшим прогнозом течения ДРЦЖ. Полученные данные подтверждают ранее сделанные в работах нашего центра выводы о целесообразности выполнения профилактической лимфодиссекции на первом этапе хирургического лечения [24; 27].

4.3. Гистологическое заключение.

У всех пациентов по данным гистологического заключения верифицирован папиллярный рак, у 2-х пациентов III группы – в сочетании с низкодифференцированной карциномой.

Распределение больных по количеству опухолевых узлов представлено на диаграмме 18.

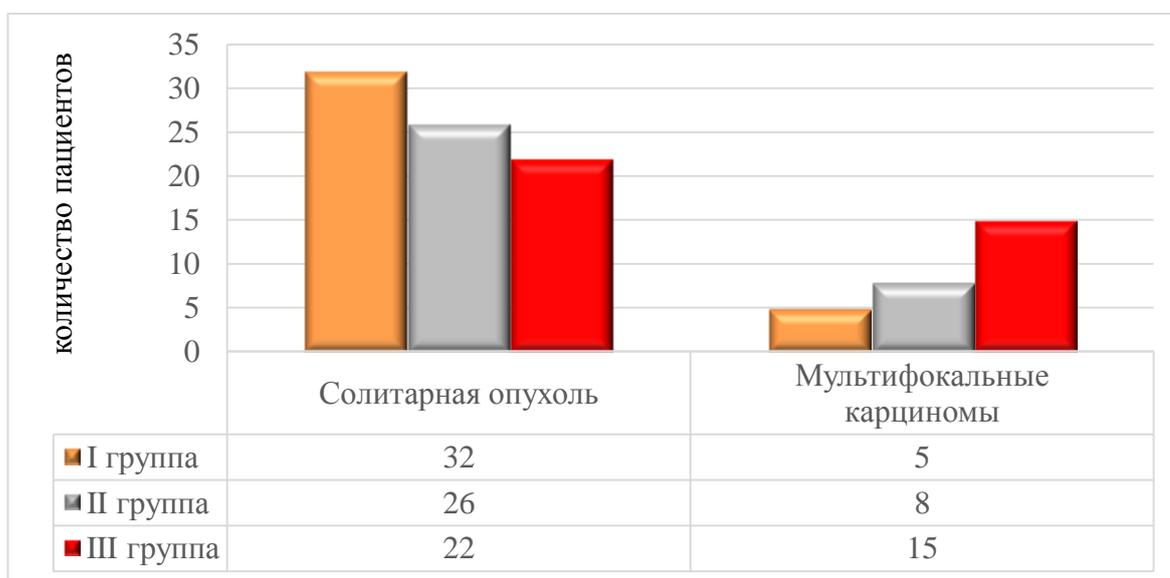


Диаграмма 18. Распределение больных по количеству опухолевых узлов.

Из представленных данных следует, что у пациентов с достигнутой ремиссией в 32 (86,4%) случаев верифицирована солитарная опухоль, множественные узлы выявлены только у 13,6%. У больных II и III группы частота встречаемости мультифокальных карцином значительно выше – 23,5% и 40,5% соответственно. Таким образом, при мультифокальных опухолях отмечена большая частота регионарных метастазов и худший прогноз эффективности РЙТ.

4.4. Стадия заболевания.

Распределение больных по категориям T и N представлено на диаграммах 19 и 20. У 40,5% пациентов в 1 группе установлена стадия pT1, во 2-й группе – у 20,5%, в 3 группе – у 13,5%. Показаны статистически значимые различия среди пациентов с ремиссией и прогрессированием (χ^2 ; $p=0,009$). У большинства пациентов со стадией pT1 при наличии регионарного метастазирования (N1) достигнуто состояние ремиссии, что согласуется с международными данными о низком риске прогрессирования у данной когорты пациентов [59; 89; 107; 108; 151; 178; 185]. С другой стороны, у пациентов с прогрессированием РЦЖ стадия заболевания была более выражена: у 59,4% T3, у 13,5% T4.

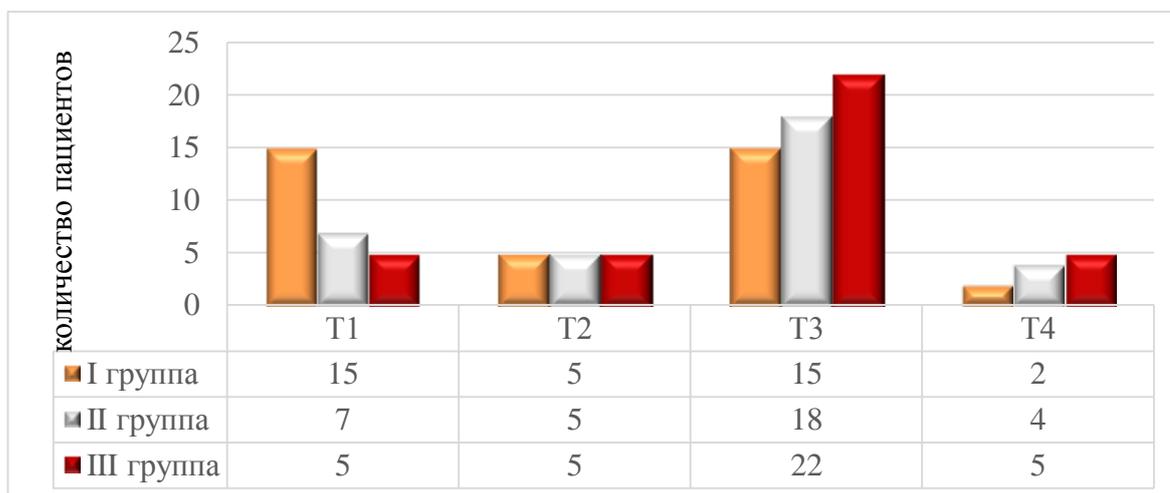


Диаграмма 19. Распределение больных по категории T.

На диаграмме 20 показано распределение больных по наличию регионарного поражения после хирургического лечения.

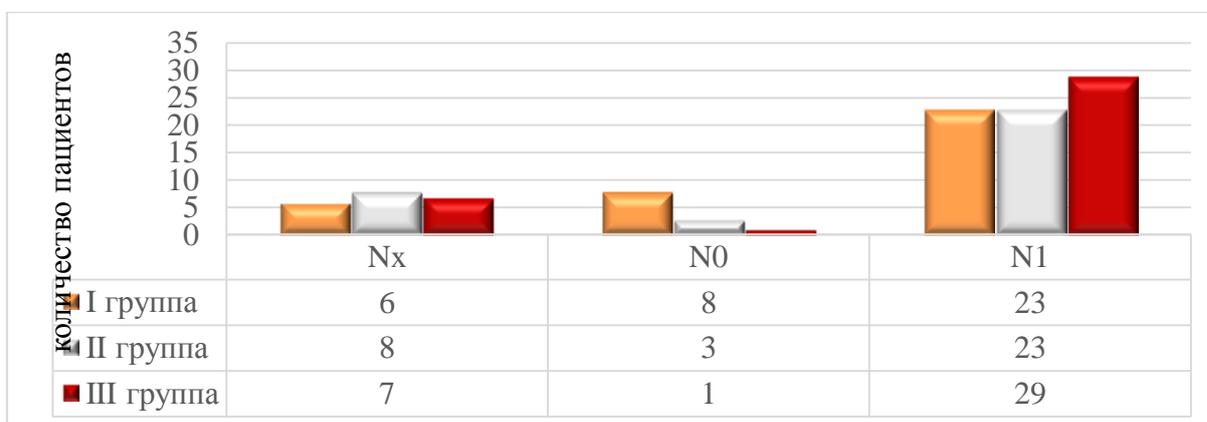


Диаграмма 20. Распределение больных по категории N.

Как следует из представленных данных, во всех группах преобладали пациенты, у которых по данным послеоперационного гистологического исследования выявлены метастазы ДРЦЖ в ЛУ.

Наибольшее количество пациентов с неизменными ЛУ по данным гистологического заключения (N0) было в группе ремиссии – у 22% (n=8), тогда как во II группе – у 8,8% (n=3), в группе с прогрессированием – только у 3% (n=1). В дальнейшем именно у этих пациентов методом ОФЭКТ-КТ с I-131 выявлены мелкие метастазы в одиночном ЛУ, без грубой структурной перестройки. Таким образом, гистологическое подтверждение отсутствия вторично пораженных ЛУ после хирургического лечения не всегда является абсолютным признаком полного санирования клетчатки шеи и оставляет возможность регионарного микрометастазирования, однако может являться фактором достижения ремиссии ДРЦЖ.

У 23 (62,1%) пациентов в I группе установлена стадия N1a или N1b, у 23 (67,6%) – во II группе и у 29 (78,4%) больных в III группе, без статистически значимых различий между ними ($p>0.05$). Однако у пациентов в группе прогрессирования метастазирование в боковой клетчатке шеи было достоверно выше, чем у пациентов в группе ремиссии. Эти данные позволяют утверждать, что наличие исходных метастазов влияет на течение заболевания.

Из общей выборки пациентов, у 21 человека (19%) не проводилась ЛАЭ, что исключает этих пациентов из вышеизложенного анализа. При этом различий между группами по количеству пациентов со стадией Nx получено не было (критерий Фишера; $p>0,05$).

4.5. Срок от хирургического лечения до первого курса РЙТ.

Распределение пациентов в группах по сроку от хирургического лечения до первого курса РЙТ показано на диаграмме 21.

У 89,2% (n=33) пациентов I группы, у 58,2% (n=20) во II группе и 67,5% (n=25) в III группе РЙТ проведена менее чем через год после

гистологической верификации ДРЦЖ. Как показано на рисунке, у пациентов с частичным ответом (II группа) в 41,2%, а у больных группы прогрессирования (III группа) – в 32,4% случаев РЙТ выполнена более чем через год после первичного хирургического лечения.

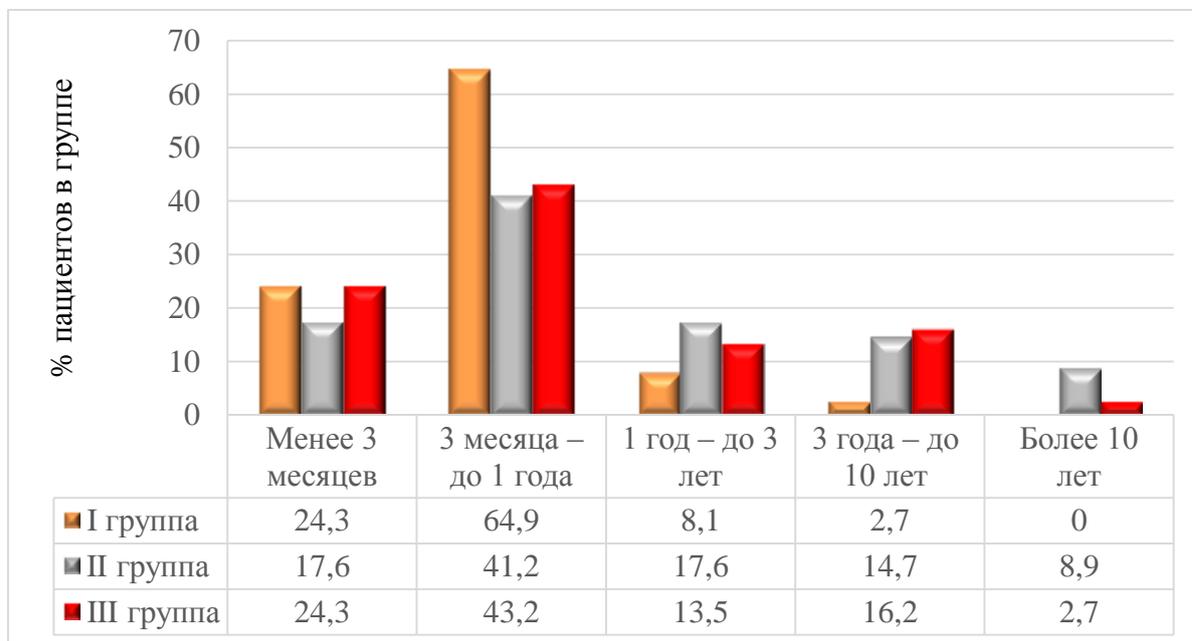


Диаграмма 21. Срок от хирургического лечения до первого курса РЙТ у пациентов трех исследуемых групп.

Таким образом, проведение РЙТ в поздние сроки является фактором риска роста опухолевых клеток и прогрессирования заболевания.

Итак, при последовательном анализе данных пациентов с различным исходом после комбинированного лечения ДРЦЖ были исключены следующие факторы, не показавшие значимые различия между группами: возраст пациента, изначальный объем лимфодиссекции. Также показано, что группы с прогрессированием и частичным ответом по сравнению с пациентами, достигшими ремиссии, отличались по следующим переменным: большее число органосохраняющих операций (гемиГЭ) на первом этапе оперативного лечения, повторные хирургические вмешательства, мультифокальность опухоли, категориям T и N, проведение лечения радиоактивным йодом более чем через год после операции. Ранее неоднократно публиковались данные, показавшие, что вышеперечисленные

факторы чаще встречаются у пациентов с регионарными метастазами и приводят к снижению эффективности комбинированного лечения [43; 45; 59; 151; 198; 205; 221]. В нашем исследовании мы подтвердили эти данные на российской популяции. Изначально более распространенный процесс и длительное и нерадикальное его лечение приводит к дальнейшему росту метастазов и изначально более высокой опухолевой нагрузке уже к моменту проведения первого курса РЙТ. Однако сами по себе эти факторы, предрасполагающие к регионарному метастазированию, не позволяют оценить клинический ответ, так как они константны и не меняются на различных этапах РЙТ. Поэтому мы не ограничились оценкой только этих параметров и сконцентрировали внимание на возможных предикторах эффективности РЙТ, у пациентов с уже выявленными апостериорно регионарными метастазами.

4.6. Оценка уровней биохимических маркеров.

Остаточная тиреоидная ткань продуцирует периферические гормоны - трийодтиронин и тироксин, что по принципу обратной связи сдерживает рост ТТГ и после отмены L-T4 не всегда приводит к необходимому для РЙТ уровню ТТГ 30 мМе/л и выше. В нашем исследовании у 28 (25,9%) пациентов в связи со значительным тиреоидным остатком уровень ТТГ составил менее 30 мМе/л, преимущественно у больных II и III групп. При повторной РЙТ низкий уровень ТТГ отмечен у 10 (9,25%) человек, преимущественно в III группе, что можно связать с прогрессированием заболевания и развитием эндогенной супрессии ТТГ опухолевой тканью.

Распределение пациентов в группах по уровню ТГ показано на рисунках 15 и 17.

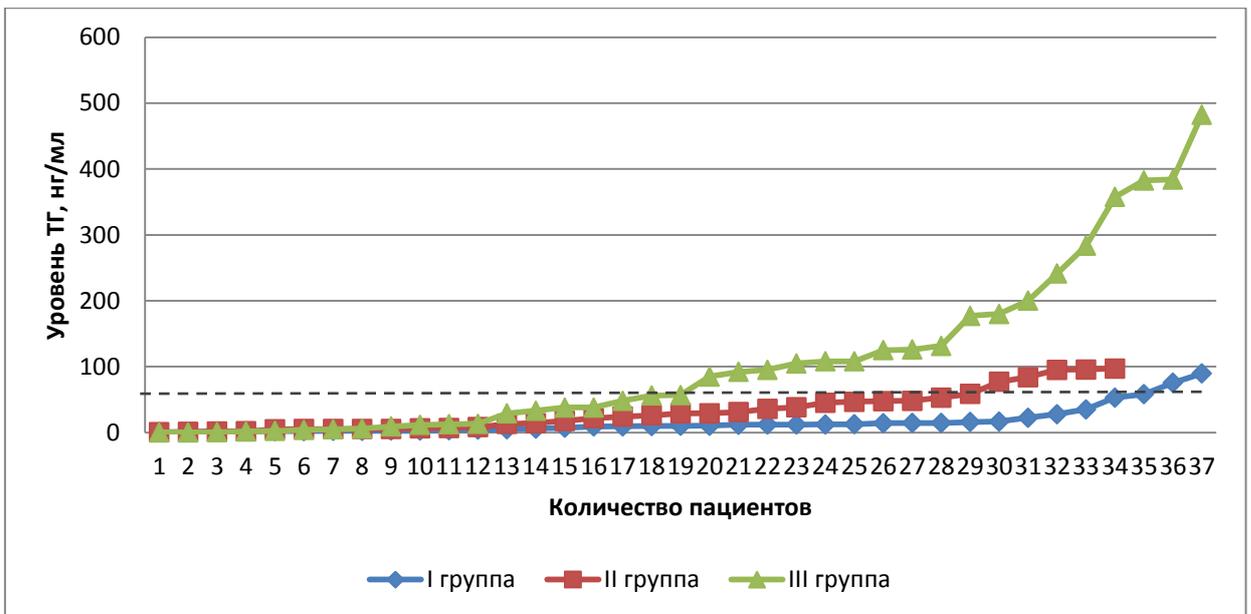


Рисунок 15. Уровень ТГ, нг/мл, в группах перед первой РИТ.

Для анализа предсказательной ценности уровня ТГ как маркера достижения ремиссии использован метод ROC-кривой (рисунок 16).

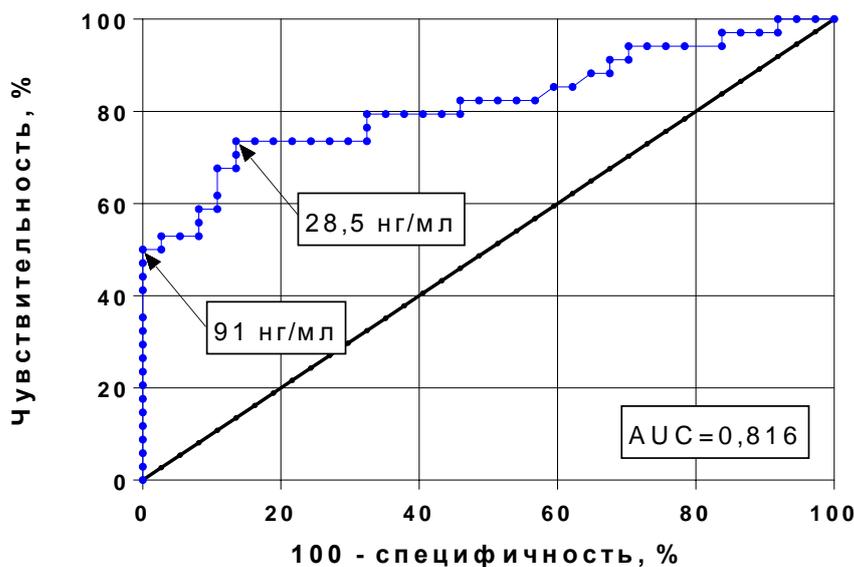


Рисунок 16. ROC-кривая для инициального уровня ТГ, нг/мл у пациентов с ремиссией и прогрессированием заболевания. Стрелками указаны точки отсечения – 28,5 нг/мл и 91 нг/мл (комментарии в тексте).

Данная кривая применяется для представления результатов с бинарным исходом, в нашем исследовании (модель №1) включены в анализ 2 когорты результатов: у пациентов с положительным исходом, то есть с достигнутой ремиссией, и отрицательным исходом – прогрессированием ДРЦЖ после

комбинированного лечения. Изначально для оценки уровня ТГ была использована еще одна модель (модель №2), где сравнивались показатели у пациентов I группы и больных II и III групп – то есть всех, у кого изолированное применение РЙТ не показало эффективность. При сравнительном анализе прогностической силы оценивалась площадь под кривой, которая составила – 0,82 для первой модели и 0,63 для второй. 0,82 является показателем очень хорошего качества модели, тогда как площадь под кривой 63% свидетельствует о средней и недостаточно достоверной модели [14; 15]. Таким образом, возможно изолированное использование уровня ТГ для прогноза исхода только у пациентов с ожидаемой ремиссией или прогрессированием. У пациентов с частичным ответом показатель опухолевого маркера может значительно варьировать, и на эффективность терапии у данной когорты больных влияют дополнительные факторы риска.

Ряд авторов в ретроспективных исследованиях показывают связь между стимулированным уровнем ТГ перед первым курсом РЙТ и неполным ответом или прогрессированием ДРЦЖ. Так, большинство авторов считает, уровень стимулированного ТГ перед аблацией более 29-30 нг/мл у пациентов с регионарными метастазами ДРЦЖ является предиктором прогрессирования, с чувствительностью 42% - 86% [34; 40; 45; 122; 223; 239]. Ciarruscini et al. на выборке из 170 пациентов выбрали точку отсечения 58 нг/мл и показали, что чувствительность и специфичность ТГ как предиктора прогрессирования составила 66% и 98% соответственно. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 100% у пациентов с уровнем ТГ менее 58 нг/мл и «чистой» посттерапевтической скинтиграфией, и только 25% при показателях выше точки отсечения[61]. Heemstra et al. показали, ТГ менее 27,5 нг/мл можно считать независимым предсказательным фактором ремиссии с чувствительностью 84% и специфичностью 89% [110].

В нашем исследовании, точкой отсечения стал уровень ТГ 28,5 нг/мл, как фактор достижения ремиссии с чувствительностью 73% и специфичностью 86%. У пациентов с частичным ответом (II группа) –

инициальный стимулированный ТГ менее 28,5 определялся у 59% (n=20), и выявлены статистически значимые различия показателя опухолевого маркера как с 1 группой, так и с 3 группой ($p < 0,05$). Таким образом, изолированная оценка ТГ не является достоверным предиктором частичного ответа при регионарном метастазировании.

Также при анализе данных нам удалось выявить *независимый фактор риска развития прогрессирования* – уровень ТГ более 91 нг/мл, чувствительность составила 50%, специфичность – 100%. Высокая специфичность, полученная в нашем исследовании, позволяет утверждать, что у пациентов с регионарными метастазами по данным ОФЭКТ-КТ и ТГ выше 91 нг/мл не будет достигнута ни ремиссия, ни стабилизация заболевания, и дальнейшее проведение РИТ сопряжено с крайне низкой эффективностью. Таким пациентам в обязательном порядке должно быть рекомендовано хирургическое лечение. В случае невозможности оперативного вмешательства, пациентам может продолжена высокодозная РИТ, так как в дальнейшем существует высокий риск развития йодрезистентности и прогрессирования.

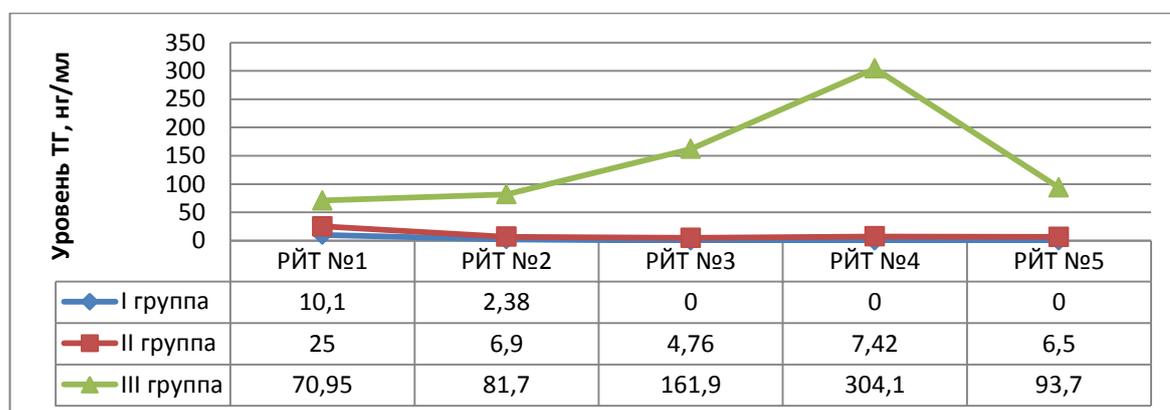


Рисунок 17. Средний уровень ТГ, нг/мл, в группах перед каждым из курсов РИТ.

Оценка динамики уровня ТГ является одним из основных показателей прогрессирования заболевания. На рисунке 17 видно, что у пациентов со стабилизацией заболевания средний уровень ТГ незначительно варьирует в рамках 4,76 нг/мл – 7,42 нг/мл. Средний показатель ТГ у пациентов III группы значительно увеличивается при повторных курсах РИТ, что является

маркером неэффективности дальнейшего лучевого лечения и развития йодрезистентности. Таким образом, вероятность наступления полной ремиссии после трех и более курсов РЙТ практически отсутствует, и дальнейшее лечение сопряжено с высокой лучевой нагрузкой. Таким пациентам должно быть проведено ОФЭКТ-КТ и рекомендовано изменение тактики лечения в сторону повторного хирургического вмешательства или динамического наблюдения с терапией L-T4 в супрессивной дозе.

Таким образом, при анализе данных выделены 2 показателя: уровень ТГ менее 28,5 нг/мл как предиктор ремиссии и ТГ выше 91 нг/мл как независимый фактор прогрессирования ДРЦЖ. Также показано, что для оценки прогноза ДРЦЖ большое значение имеет оценка стимулированного ТГ перед вторым курсом РЙТ, проведение трех и более курсов РЙТ не приводит к ремиссии.

При анализе показателей ТГ мы исключили пациентов с высоким уровнем АТ-АТ, так как это могло повлиять на достоверность оценки опухолевого маркера. Распределение пациентов в группах по уровню АТ-ТГ показано на диаграмме 22.

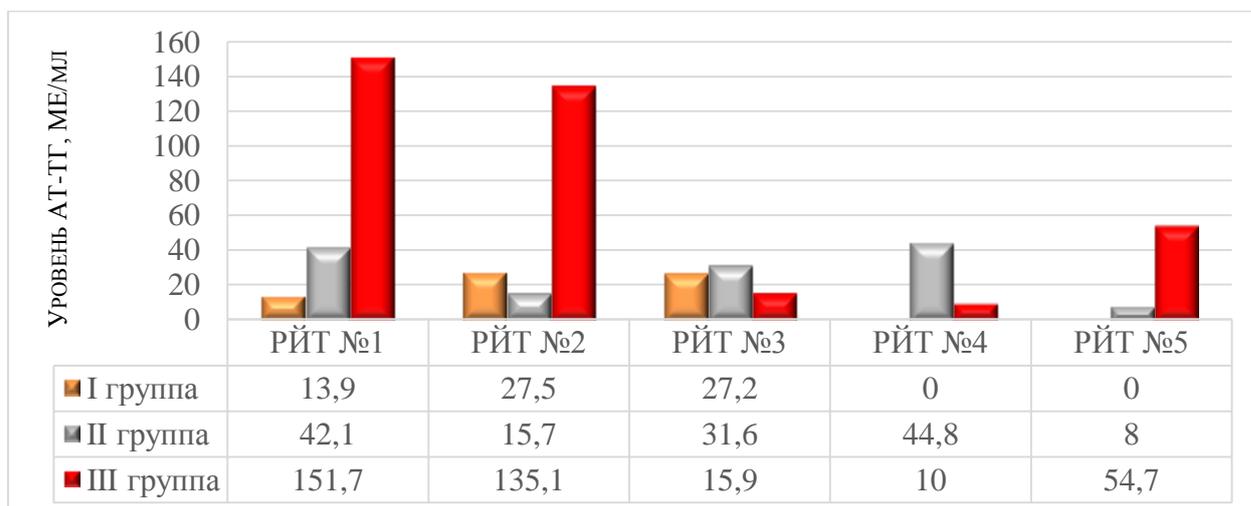


Диаграмма 22. Средний уровень АТ-ТГ, МЕ/мл, в группах перед каждым из курсов РЙТ.

Как видно из представленных данных, в I и II группах средние показатели АТ-ТГ не превышали референсных значений (0-60 МЕ/мл). У

больных с прогрессированием заболевания уровень АТ-ТГ был достоверно выше ($p < 0,05$). Также следует отметить, что у всех пациентов III группы с высокими показателями антител при повторных курсах РИТ отмечено появление йодрефрактерных метастазов. Таким образом, сохраняющийся перед повторным лечением высокий титр АТ-ТГ является фактором риска прогрессирования заболевания и развития резистентности к терапии радиоактивным йодом.

4.7. Данные УЗИ при оценке состояния регионарных шейных ЛУ.

УЗИ является высокочувствительным диагностическим методом при выявлении регионарных метастазов ДРЦЖ и, как следовало предположить, выявление атипичных ультразвуковых признаков в ЛУ является наиболее вероятным прогностическим фактором исхода заболевания. Однако в нашем исследовании у 71% ($n=77$) пациентов выявленные по данным ОФЭКТ-КТ регионарные метастазы не отображались при эхографии перед первым курсом РИТ. Распределение пациентов в группах по размеру лимфатических узлов по данным УЗИ показано на диаграмме 23.

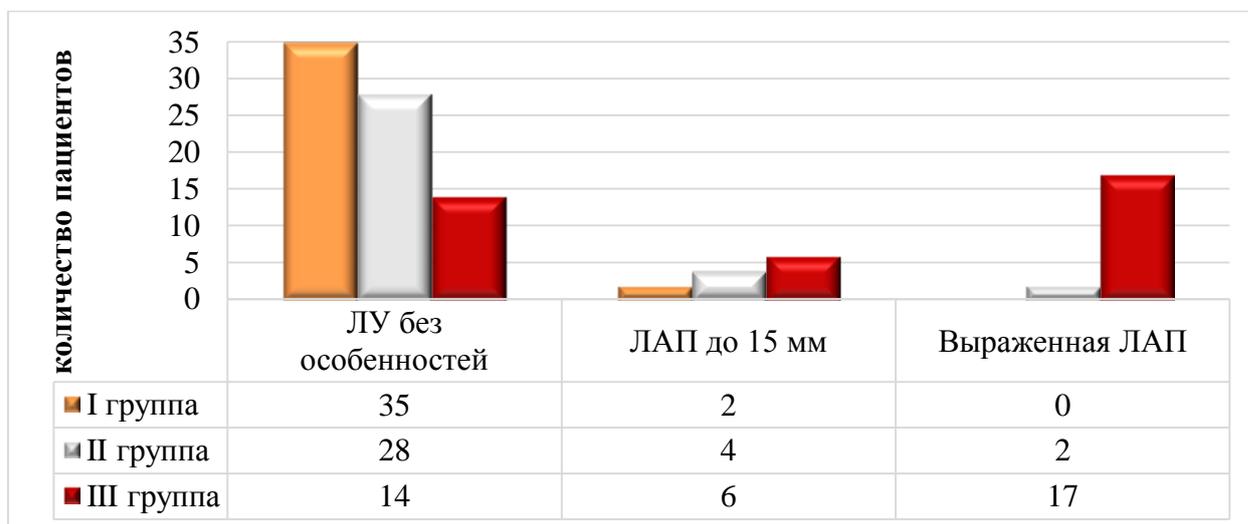


Диаграмма 23. Размер лимфатических узлов по данным УЗИ у больных ДРЦЖ с регионарными метастазами.

Как следует из данных, в группе с ремиссией у 94,5% ($n=35$) пациентов при УЗИ определялись ЛУ нормальных размеров и структуры, тогда как в группе прогрессирования – только у 37,8% ($n=14$) больных. Это не

противоречит литературным данным, согласно которым более половины регионарных метастазов, особенно расположенных в пре- и паратрахеальной зонах, могут оставаться невыявленными [77; 108; 117; 151; 178].

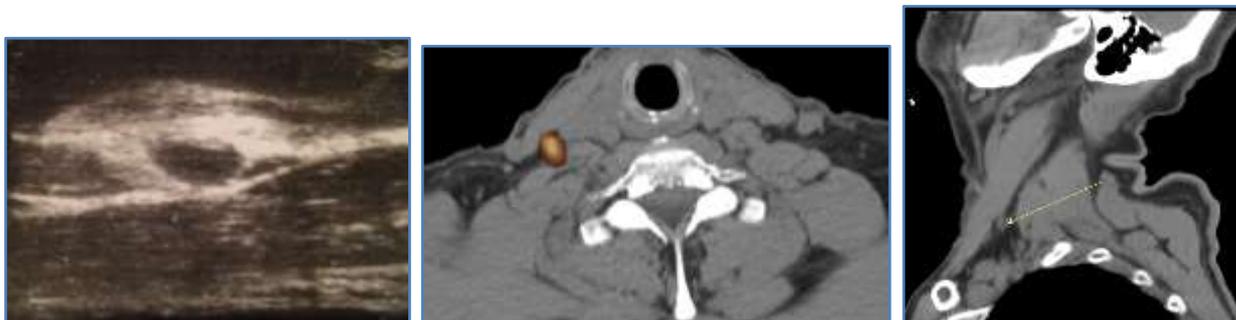


Рисунок 18. УЗИ: неизменный ЛУ размерами 4,5x7мм; ОФЭКТ-КТ: ЛУ с накоплением радиометки, размерами 5x7 мм, с наличием жировых ворот.

У пациентов с частичным ответом (2 группа) отсутствовала патология по данным УЗИ в 82,4% (n=28) случаев, и по данному показателю не выявлено различий в сравнении с группой ремиссии ($p>0,05$).

Далее мы провели расчет прогностической значимости выявления ЛАП при УЗИ, сравнивали пациентов 2 и 3 групп – тех, у кого РЙТ при регионарных метастазах оказалась неэффективна, с группой контроля (ремиссия) – данные представлены в таблице 26. Определение диагностической ценности каждого параметра ЛУ по данным УЗИ (отсутствие гиперэхогенных ворот, наличие кистозного компонента или микрокальцинатов) в нашем исследовании не представлялось возможным в связи с малой выборкой, поэтому описанные изменения объединены в единую подгруппу - пациенты с выраженной ЛАП.

Таблица 26. Диагностическая ценность выявления ЛАП при УЗИ перед первой РЙТ.

Фактор риска неэффективности РЙТ	Любая ЛАП	Выраженная ЛАП.
Чувствительность	40,8%	26,8%
Специфичность	94,6%	100%
Положительная прогностическая значимость (ППЗ)	93,5%	100%
Отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ)	45,5%	41,6%
Достоверность	59,3%	51,9%

Выраженная ЛАП (более 15 мм) ЛУ достоверно выше встречалась у пациентов в группе прогрессирования – в 46% (n=17) случаев, тогда как при частичном ответе – только у 6% (n=2) пациентов. У больных с ремиссией регионарные метастазы чаще располагались в плохо доступной при ультрасонографии паратрахеальной клетчатке, не приводили к изменению структуры ЛУ и не описывались как патологически измененные.

При проведении статистического анализа получено, что наличие ЛАП по данным УЗИ является высокоспецифичным (94,6%) критерием прогноза неэффективности РЙТ. Выявление лимфаденопатии по данным УЗИ ставит вопрос о регионарном распространении опухолевого процесса. Необходимо комплексно оценить анамнез и лабораторные данные пациента, в том числе время после хирургического вмешательства, а также уровни биохимических маркеров – ТГ, АТ-ТГ. У 100% пациентов с выраженной лимфаденопатией не достигнута ремиссия, поэтому целесообразно назначать таким больным адьювантную РЙТ высокими активностями ^{131}I .

Таким образом, отсутствие патологии при УЗИ не исключает регионарного распространения и наблюдалось у 71% пациентов в группах. Нормальная картина при ультрасонографии не может служить критерием прогноза ремиссии, так как не показано статистически значимых различий со II группой, однако при этом с большей частотой встречается микрометастазирование. Также показано, что наличие ЛАП при УЗИ у пациентов с регионарным распространением ДРЦЖ обладает высокой положительной прогностической значимостью (92%) в отношении неэффективности РЙТ, а выявление выраженной ЛАП при УЗИ является достоверным фактором риска прогрессирования.

4.8. Данные сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом.

Распределение пациентов в группах по интенсивности накопления ^{99m}Tc -пертехнетата в ложе ЩЖ показано на диаграмме 24.

Из представленных данных видно, что у большинства пациентов (91,9%, n=34) с достигнутой ремиссией по сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом накопление в ложе было невысоким или отсутствовало совсем. У 38,2% пациентов II группы и 45,9% пациентов III группы выявлено значительное, более 1,1% от СВТ, накопление РФП в проекции ложа ЩЖ, что послужило поводом для назначения сниженных активностей радиоактивного йода у части больных.

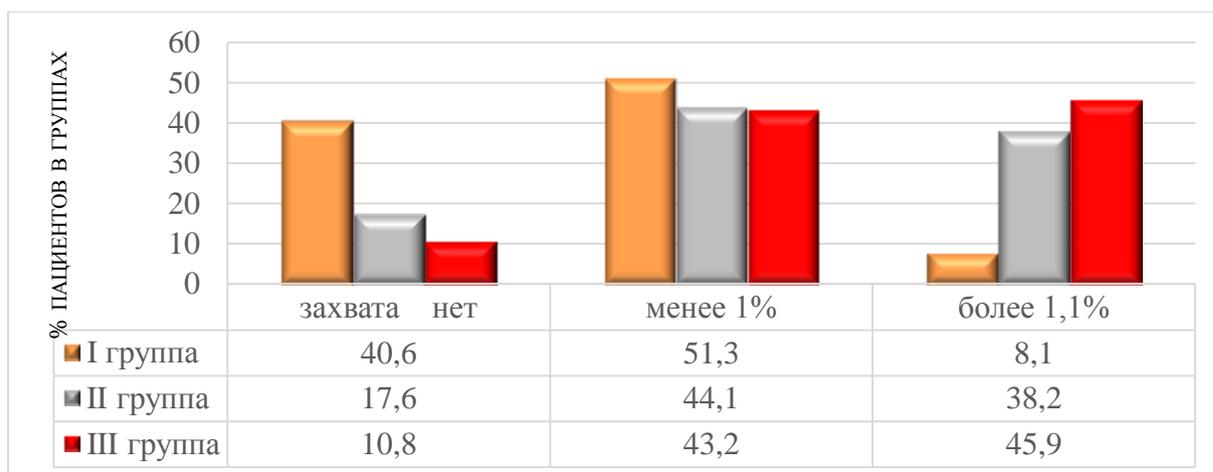


Диаграмма 24. Интенсивность накопления ^{99m}Tc -пертехнетата в ложе ЩЖ у пациентов в группах перед первым курсом РЙТ.

При использовании непараметрического анализа получены различия по интенсивности накопления РФП между группой ремиссии в сравнении со II и III группами (тест Манна-Уитни, $p=0,016$ и $p=0,0056$ соответственно), при этом различий между группами прогрессирования и частичного ответа не получено ($p=0,84$). При применении непараметрического анализа получена значимая прямая корреляционная зависимость между интенсивностью накопления РФП тиреоидным остатком при СВТ с ^{99m}Tc -пертехнетатом и ^{131}I ($r=0,71$).

Таким образом, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом является высокочувствительным методом для определения функционирующей ткани ЩЖ. Тиреоидный остаток по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом был достоверно больше во II и III группах, полученные различия позволяют утверждать, что наличие интенсивного накопления в ложе (более 1% от СВТ)

у пациентов в группе с частичным ответом может являться дополнительным критерием неэффективности РЙТ.

4.9. Данные посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I .

Распределение пациентов в группах по интенсивности накопления ^{131}I в проекции ложа ЩЖ показано на диаграмме 25.

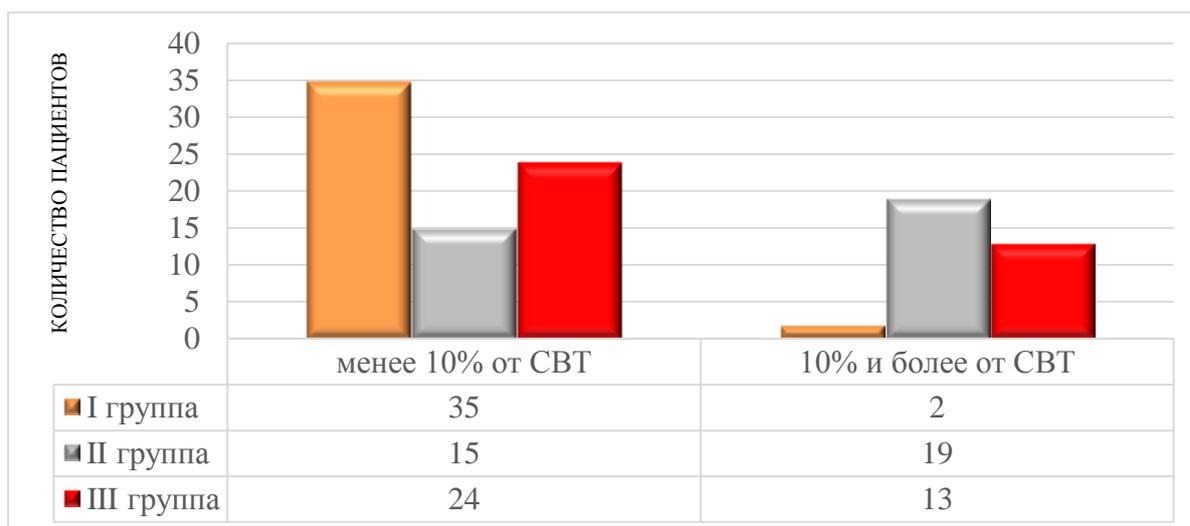


Диаграмма 25. Интенсивность накопления ^{131}I в проекции ложа ЩЖ у пациентов в группах перед первым курсом РЙТ.

Из полученных данных следует, что у большинства пациентов с ремиссией (95%, n=35) при посттерапевтической сцинтиграфии не было интенсивного накопления в ложе ЩЖ, тогда как у 56% (n=19) больных с частичным ответом и 35% (n=13) с прогрессированием уровень накопления радиометки в ложе ЩЖ превышал 10%. Различия между II и III группами не получены (p=0,704), тогда как у пациентов с ремиссией интенсивность накопления ^{131}I тиреоидным остатком достоверно ниже (p=0,002 и p=0,001 при сравнении со II и III группами соответственно).

Таким образом, тиреоидный остаток по данным посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I был достоверно больше во II и III группах, что может являться дополнительным критерием неэффективности РЙТ.

Итого, при анализе стандартного алгоритма обследования показано, что наличие выраженной ЛАП при УЗИ у 17,6% (n=19) пациентов показало высокую специфичность (100%), но низкую чувствительность (26,8%) при

оценке распространенности регионарного метастазирования. Наличие значимого тиреоидного остатка по сцинтиграфии с ^{99m}Tc - пертехнетатом, посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I является дополнительным фактором неэффективности РЙТ, однако скрывает возможность диагностики регионарных метастазов после первого курса РЙТ. В группе исследуемых нами пациентов с подтвержденной прогрессией ДРЦЖ наблюдалось уменьшение поглощения радиоактивного йода в ЛУ, что не позволяло оценить распространенность процесса при посттерапевтическом сканировании. Измерение уровня ТГ позволило достаточно достоверно прогнозировать прогрессирование у 17 больных, однако не разделило пациентов с ремиссией и частичным ответом. Таким образом, стандартный алгоритм обследования позволил предположить клинический исход только у 25,2% (n=27) больных с независимыми факторами риска прогрессирования, у остальных 74,8% пациентов это не представлялось возможным.

4.10. Данные ОФЭКТ-КТ.

У всех пациентов данные планарной посттерапевтической сцинтиграфии не позволяли исключить регионарное метастазирование, поэтому им была выполнена ОФЭКТ-КТ. По результатам гибридного исследования, 23% всех атипично расположенных очагов накопления ^{131}I соответствовали тиреоидному остатку, остальные – лимфоузлам. Количество обнаруженных ЛУ с накоплением радиометки варьировало от 1 до 8, всего у 108 пациентов описано 164 метастаза различных размеров и структуры. Данное количество нельзя считать абсолютно точным, так как, например, при формировании конгломерата описывался размер всей группы.

Далее мы предположили, что эффективность РЙТ может зависеть от интенсивности накопления радиоактивного йода в лимфатическом узле. Были отобраны очаги, которым при гибридном исследовании соответствовал ЛУ, и каждым из них изолированно высчитывалась интенсивность счета,

выражаемая в процентах относительно счета над всем телом, данные представлены на диаграмме 26.

Интенсивность накопления в ЛУ широко варьировала. Следует отметить, что на точность описанного метода оценки уровня накопления РФП влияет целый ряд факторов, таких как: остаточная активность в кишечнике и мочевых путях, форма и глубина залегания ЛУ, расстояние от детектора до пациента, позиционные изменения. Ранее в работе нашей клиники показано, что при измерении интенсивности захвата очагом от счета над всем телом отсутствует значимая корреляция и возможность оценки реальной активности в тиреоидном остатке [28]. Вероятно, такие данные можно экстраполировать и в отношении метастаза в ЛУ.

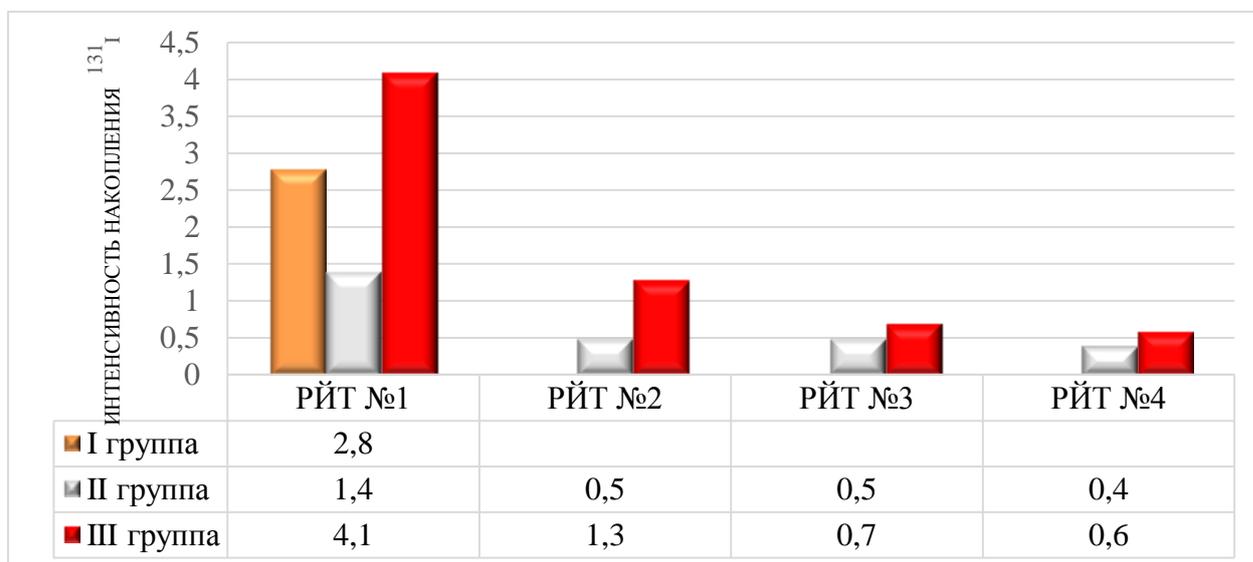


Диаграмма 26. Интенсивность накопления ^{131}I в ЛУ у пациентов в исследуемых группах.

В данной работе наблюдалось изначально более интенсивное накопление радиометки у пациентов с ремиссией (2,8% [1,4%; 4,2%]) по сравнению со 2 группой (1,4% [0,5%; 2,3%]) – по данному показателю выявлены статистически значимые различия ($p < 0,005$). У пациентов 3 группы зарегистрировано самое интенсивное накопление (медиана 4,1%), однако при этом у больных была изначально высокая опухолевая нагрузка, то есть таким очагам соответствовали конгломераты ЛУ больших размеров. При повторных курсах РЙТ у пациентов с частичным ответом и

прогрессированием уровень накопления радиометки в очаге, соответствующем ЛУ, уменьшался. При сохранении анатомических размеров метастаза и опухолеассоциированных биохимических маркеров, это приводит к формированию йодрефрактерности. Итак, уровень накопления ^{131}I в ЛУ по данным планарной сцинтиграфии в рамках стандартного алгоритма обследования не позволяет определить исход лечения, однако в совокупности с данными ОФЭКТ-КТ интенсивное накопление в единичном метастазе ($2,8\% \pm 1,4\%$) без изменений структуры ЛУ может быть дополнительным критерием прогноза эффективности РЙТ.

Расположение. Распределение ЛУ шеи с накоплением радиометки по анатомическим уровням согласно классификации UICC и AAO-HNS показано на диаграмме 27.

Как видно из представленных данных, в группах с ремиссией и частичным ответом преобладали метастазы в паратрахеальной зоне, то есть ближайших путях лимфоттока от ЩЖ (в 47% ($n=21$) и 44% ($n=18$) случаях соответственно), тогда как у пациентов с прогрессированием 51% ($n=40$) регионарных ЛУ с захватом ^{131}I располагались в яремных уровнях.

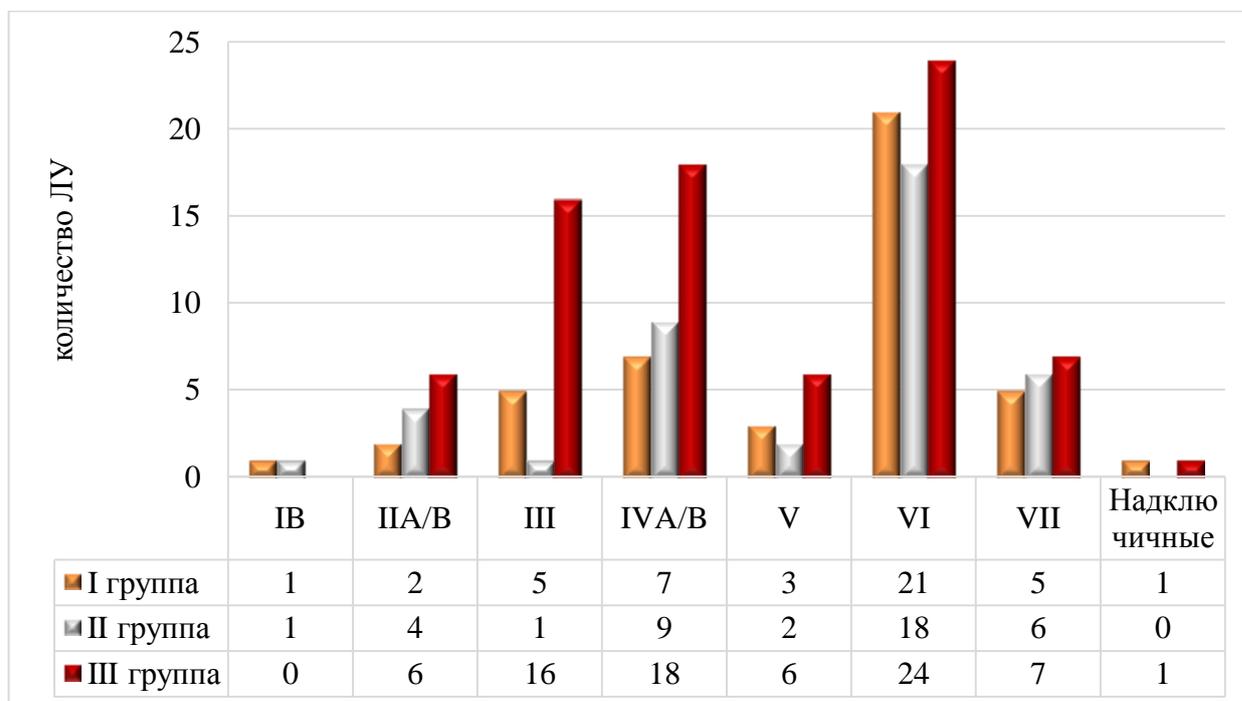


Диаграмма 27. Количество пораженных лимфатических узлов шеи (по уровням, классификация UICC) по данным ОФЭКТ-КТ у пациентов I, II и III групп.

Таким образом, у этих пациентов изначально имел место более распространенный процесс, что также сопряжено с плохим прогнозом выживаемости и низкой эффективностью комбинированного лечения.

Объем метастазов.

Так как у многих пациентов выявлено несколько ЛУ с захватом ^{131}I , наиболее уместным количественным параметром опухолевой нагрузки является суммарный объем всех регионарных метастазов. При повторных курсах РЙТ измеряемые показатели ЛУ значительно варьировали – очевидно, что у большинства пациентов в группе прогрессирования отмечен рост анатомических размеров метастазов, тогда как в группе с частичным ответом размер ЛУ уменьшался или не имел анатомического отображения. Однако для каждого типа клинического ответа (частичный ответ или прогрессирование) не получено корреляций между объемом поражения и количеством курсов РЙТ или назначаемыми активностями.

Наиболее значимым параметром показал себя суммарный объем всех ЛУ с накоплением ^{131}I у конкретного пациента при первой ОФЭКТ-КТ, то есть изначальная опухолевая нагрузка при проведении комбинированного лечения. Выявлены статистически значимые различия по объему метастазов между всеми тремя группами ($p=0,047$ при сравнении I и II групп, p стремится к нулю – между I и III, II и III группами). Полученные данные позволили предположить, что можно определить численный показатель для предварительной оценки клинического ответа.

При анализе предсказательной ценности объема ЛУ как прогностического фактора достижения ремиссии использован метод ROC-кривой (рисунок 19).

Для построения характеристической кривой сравнивались 2 массива данных: суммарный объем метастазов для каждого пациента, высчитанный при ОФЭКТ-КТ, у больных с положительным исходом (ремиссией) и отрицательным исходом (частичным ответом или прогрессированием).

Площадь под кривой составила 0,80, что говорит об очень хорошей прогностической эффективности данного теста.

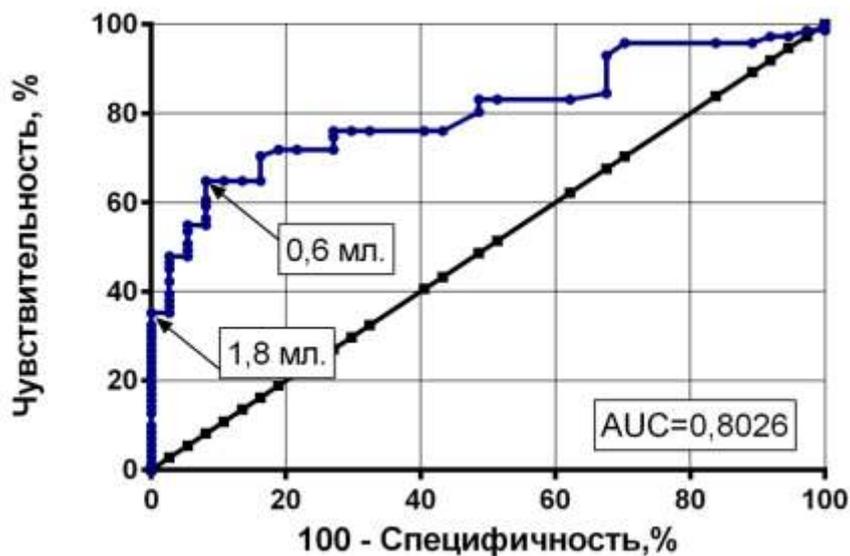


Рисунок 19. ROC-кривая для объема регионарных метастазов при ОФЭКТ-КТ (вероятность ремиссии). Стрелками указаны точки отсечения – 0,6 мл и 1,8 мл (комментарии в тексте).

Первая точка разделения – 0,6 мл, была определена математически как максимальное значение отклонения от диагональной линии. Этот показатель является максимально достоверным предиктором ремиссии после комбинированного лечения, с чувствительностью 60,6% и специфичностью 92%.

В работе Schmidt et al. в 2010 году на выборке из 19 пациентов с накоплением радиометки в ЛУ при ОФЭКТ-КТ показано, что 17 из 18 ЛУ (94%) с объемом менее 0,9 мл не отображались при дальнейшем диагностическом сканировании, то есть достигнута ремиссия [191]. При этом следует отметить, что показатель отсечения 0,9 мл выбран авторами на основе публикации Durante et al., в которой показана эффективность РЙТ для указанного объема при дистанционных метастазах [77]. Также у Schlumberger M., Pacini F. et al. в 2015 г. упоминается, что можно отказаться от хирургического лечения в пользу повторной РЙТ при размере ЛУ менее 1 см [189], однако использовать только один размер не совсем корректно, так как

объем ЛУ при этом может значительно варьировать, также при этом не учитывается метастазирование в нескольких мелких ЛУ. То есть фактически в настоящее время отсутствуют эмпирические данные о том, при каком объеме регионарного опухолевого поражения возможно достижение ремиссии. Определение данного показателя является научной новизной данной работы.

Вторая точка разделения – 1,8 мл, выбрана вручную, при таком объеме регионарных метастазов невозможно достижение ремиссии, независимо ни от каких других факторов риска (чувствительность 35%, специфичность 100%). Таким образом, объем регионарных метастазов у пациента с ДРЦЖ более 1,8 мл является независимым прогностическим фактором неэффективности РЙТ (в нашем исследовании у 16% (n=17) больных). Объем ЛУ менее 0,6 мл благоприятен в отношении предварительного прогноза ремиссии после комбинированного лечения, однако не может быть использован изолированно в связи с невысокой положительной прогностической ценностью – 54,8%.

Обобщенные данные нашего исследования по оценке достоверности различий параметров, анализированных при ОФЭКТ-КТ, представлены в таблице 27. В группу сравнения с положительным исходом включены пациенты с ремиссией, с отрицательным исходом изучаемого фактора риска – больные с прогрессированием. Таким образом, наиболее ценным параметром для нас являлась положительная прогностическая значимость (ППЗ) теста, то есть у какой доли всех пациентов с указанным признаком достигнута ремиссия.

Число метастазов. Следующий параметр, который мы изучали – количество выявленных метастазов: 45 в I группе, 41 во II, 78 в III группе. При сравнении данных пациентов с ремиссией и частичным ответом статистически значимых различий по количеству ЛУ не выявлено ($p = 0,24$). В группе прогрессирования выявлено большее число метастазов, в том числе

у 10 пациентов выявлено более 3 ЛУ, что можно считать предиктором прогрессирования – ОПЗ 100%.

Таблица 27. Диагностическая ценность данных ОФЭКТ-КТ у пациентов с регионарными метастазами ДРЦЖ.

Признак ЛУ по ОФЭКТ-КТ	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая значимость (ППЗ)	Отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ)
Число – не более 3-х.	100	27	57,8	100
Объем менее 0,6 мл	91,9	60,6	54,8	93,5
Аксиальный размер менее 8 мм	86,5	81,1	82,1	85,7
Аксиальный размер менее 10 мм	94,6	59,5	70,0	91,7
Отсутствие структурных изменений	100	24,3	56,9	100
Суммарно	94,6	84,5	76,1	96,8

Число метастазов. Следующий параметр, который мы изучали – количество выявленных метастазов: 45 в I группе, 41 во II, 78 в III группе. При сравнении данных пациентов с ремиссией и частичным ответом статистически значимых различий по количеству ЛУ не выявлено ($p = 0,24$). В группе прогрессирования выявлено большее число метастазов, в том числе у 10 пациентов выявлено более 3 ЛУ, что можно считать предиктором прогрессирования – ОПЗ 100%.

Форма. Округлая форма метастаза (L/T менее 2), выявлена у большинства пациентов, по данному параметру не выявлено значимых различий ($p=0,24$ между I и II, $p=0,06$ между II и III, $p=0,56$ между I и III группами). Таким образом, изменение формы ЛУ в сторону округления

характерна для вторичного поражения, однако не дает предварительную оценку клинического ответа.

Размер. Достоверным признаком метастаза в ЛУ признан наименьший аксиальный диаметр, по данным различных авторов, более 8 мм или более 10 мм [68; 99; 111; 137; 207]. У пациентов с прогрессированием поперечный размер превышал 8 мм у 81% (n=30), 10мм – у 59,4% (n=22) больных, в группе с ремиссией – только у 8% (n=3) и 5,4% (n=2) пациентов соответственно. Показана высокая прогностическая значимость данного параметра для оценки клинического ответа, однако при аксиальном размере ЛУ менее 10 мм отмечено снижение специфичности наряду с повышением чувствительности. В клинической практике большее значение имеет повышение чувствительности, так как это позволит отказаться от повторного хирургического лечения в пользу РИТ, что связано с меньшим количеством побочных эффектов.

Плотность лимфатических узлов по данным ОФЭКТ-КТ варьировала в широких пределах от 32 НУ до 61 НУ, различий по изучаемому параметру между группами не выявлено ($p>0,05$).

Структура. Отсутствие структурных изменений в ЛУ (кальцинаты, зоны некроза) – высокочувствительные, но низкоспецифичные факторы прогноза ремиссии у пациентов с ДРЦЖ. Данный параметр показал ОПЗ 100%, что позволяет считать его независимым предиктором неэффективности РИТ.

Суммарно. Далее мы оценили прогностическую значимость всех характеристик ЛУ с накоплением радиометки по данным ОФЭКТ-КТ – объем ЛУ менее 0,6 мл, наименьший аксиальный диаметр менее 10 мм, количество метастазов менее 3, отсутствие структурных изменений, интенсивность накопления радиометки более 2,8% от СВТ. Показанная высокая чувствительность (94,6%), специфичность (84,5%) и ППЗ (76,1%) комплексной оценки данных ОФЭКТ-КТ позволяет рекомендовать

гибридное исследование в качестве метода выбора для прогноза эффективности комбинированного лечения.

Стоит отметить, что у 8% (n=3) пациентов с прогрессированием (III группа) данные ОФЭКТ-КТ соответствовали описанным параметрам. Однако при небольших ЛУ с накоплением радиометки, уровень ТГ у этих больных превышал 91 нг/мл, и в дальнейшем у них подтверждены йодрезистентные метастазы.

Менее ясна ситуация для пациентов с низкими показателями уровня ТГ и видимым поглощением ^{131}I во всех очагах, которые не излечиваются, несмотря на несколько курсов лечения, но при этом не прогрессируют в соответствии с критериями RECIST [71]. Больные с частичным ответом или стабилизацией размеров лимфатических узлов и уровней биохимических маркеров объединены в нашем исследовании, для этих пациентов вероятность излечения при дальнейшей РЙТ является низкой [77], а вероятность побочных эффектов может значительно увеличиваться, в том числе риск вторичных опухолей и лейкемии [104; 136]. Рассматривать ли этих пациентов как резистентных к терапии радиоактивным йодом и нужно ли отказываться от дальнейшей РЙТ - является сложным вопросом. Решение о продолжении терапии у таких больных, как правило, основывается на ответе на предыдущие курсы лечения по уровням биохимических маркеров, сохранении поглощения радиоактивного йода всеми очагами во время предыдущего курса лечения, а также отсутствии побочных эффектов. Выполнение ОФЭКТ-КТ позволило выявить структурные изменения в лимфатических узлах у 9 пациентов, значительный объем лимфоузлов с накоплением радиометки у 5 больных, что позволило рекомендовать им повторное хирургическое лечение. У 56% (n=19) пациентов II группы ОФЭКТ-КТ параметры метастазов были схожи с ремиссией (см. таблицу 28). Несмотря на небольшие размеры и отсутствие структурных изменений в этих метастазах, не была достигнута ремиссия.

Таблица 28. Характеристики ЛУ с накоплением радиометки по данным ОФЭКТ-КТ у пациентов с частичным ответом.

Параметр	N (число пациентов)	% в группе
Суммарный объем менее 0,6 мл	24	71
Аксиальный размер менее 10 мм	23	68
Количество ЛУ – не более 3	34	100
Отсутствие структурных изменений	25	74
Совокупность прогностических факторов	19	56

Несмотря на небольшие размеры и отсутствие структурных изменений в этих метастазах, не была достигнута ремиссия. Однако для этих пациентов были получены значимые различия по интенсивности накопления в ложе ЩЖ по данным сцинтиграфии с ^{99}Tc -пертехнетатом и посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I , выше во II группе ($p=0,016$ и $p=0,0019$). Эффект перераспределения активности повлиял на эффективность лечения при изначально небольшой опухолевой нагрузке, что позволяет выделить это как значимый дополнительный фактор риска неэффективности РЙТ.

Таким образом, изолированная оценка только данных гибридного исследования также не позволяет абсолютно предсказать клинический ответ, необходима комплексная оценка всех имеющихся диагностических параметров.

Наконец, нами сделано предположение, что по совокупности всех данных комплексного обследования, включающих в себя отсутствие структурных изменений по УЗИ, незначимый тиреоидный остаток, ОФЭКТ-КТ признаков, описанных выше, и биохимических маркеров (ТГ менее 28,5 нг/мл), выделить группу пациентов, которым для эффективного лечения и достижения ремиссии будет достаточно проведение единственного курса РЙТ. Положительным результатом считается наступление ремиссии, отрицательным – частичный ответ или прогрессирование, то есть любая степень неэффективности стандартного комбинированного лечения. При

сравнении когорт по описанным факторам получена очень высокая диагностическая значимость, данные представлены в таблице 29.

Таблица 29. Оценка прогностической значимости эффективности единственного курса РЙТ по данным комплексного обследования

Параметр	Чувствительность	Специфичность	ППЗ	ОПЗ
Совокупность прогностических факторов	89,2	97,2	94,3	94,5

В нашем исследовании только у 2-х пациентов из 108 (1,9%) не достигнута ремиссия при данных показателях. Таким образом, дополнение стандартного алгоритма обследования методом ОФЭКТ-КТ позволило выделить когорту пациентов, которым для достижения ремиссии достаточно единственного курса РЙТ.

В заключении стоит еще раз отметить, что при лечении пациентов с ДРЦЖ необходима комплексная оценка данных анамнеза, лабораторных показателей и инструментальных, в том числе лучевых, методов обследования. Вывод единого для всех пациентов алгоритма назначения терапевтической активности радиоактивного йода по совокупности всех показателей является сложной математической задачей и не решается в рамках данного исследования. Однако нами определены основные предикторы клинического исхода после комбинированного лечения. Сводные данные представлены в таблице 30.

Таким образом, выявлены основные предикторы клинических исходов после комбинированного лечения, что позволит не только своевременно прогнозировать низкую эффективность повторных курсов РЙТ и выявлять показания к повторной операции (в нашем исследовании - у 24% больных), но и, напротив, отказаться от дальнейшего лечения и рекомендовать только динамическое наблюдение (в представленной выборке – в 41,7% случаев), что позволит снизить общую лучевую нагрузку на пациентов и уменьшить общую продолжительность комбинированного лечения.

Таблица 30. Основные предикторы исхода заболевания при комбинированном лечении регионарных метастазов ДРЩЖ.

Признак	Ремиссия	Частичный ответ, или стабилизация	Прогрессирование
Уровень ТГ	ТГ<28,5 нг/мл	Не определен/ промежуточные значения	ТГ>91 нг/мл (независимый фактор риска)
Уровень АТ-ТГ	В рамках референсных значений	В рамках референсных значений	Рост уровня при неоднократных курсах РЙТ
Данные УЗИ	Отсутствие структурных изменений	Не определен/ промежуточные значения	Выраженная ЛАП, структурные изменения
Сцинтиграфия с ^{99m} Tc-пертехнетатом	<1% от СВТ в ложе ЩЖ	≥1% от СВТ в ложе ЩЖ	≥1% от СВТ в ложе ЩЖ
Посттерапевтическая сцинтиграфия с ¹³¹ I	Интенсивное накопление в проекции ЛУ: 2,8%±1,4%	<ul style="list-style-type: none"> • Значимый тиреоидный остаток • Неинтенсивное накопление в проекции ЛУ: 0,6%±0,2% 	Значимый тиреоидный остаток
<i>ОФЭКТ-КТ признаки:</i>			
Объем ЛУ	V<0,6 мл	Не определен/ промежуточные значения	V>1,8 мл (независимый фактор риска)
Структурные изменения (кальцинаты, некроз)	-	+	+
Количество метастазов (n)	n=1-2	Любое n	n>3

Более точные суждения о прогностической ценности вышеперечисленных критериев, на наш взгляд, могут быть получены на большей выборке пациентов в будущих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

При дифференцированных формах РЦЖ, как правило, применяется комбинированное лечение, состоящее из хирургического вмешательства с последующим выполнением радиойодтерапии. Возраст возникновения, время прогрессирования заболевания и смертность существенно различаются не только в разных странах, но и регионах Российской Федерации, однако в целом характерен медленный биологический рост опухоли, высокая выживаемость. Прогноз для пациентов с РЦЖ является одним из лучших в сравнении с другими локализациями злокачественных опухолей, по этой причине сложно достоверно оценить отдаленные результаты диагностических или лечебных действий, практически отсутствуют данные о долгосрочных, рандомизированных клинических исследованиях. ДРЦЖ сложен в плане лечебной тактики, так как даже больные со стабилизацией и частичным ответом живут долго, медленное развитие заболевания допускает возможность наблюдения и отсроченного лечения, а альтернативность терапии остаточных очагов дополнительно усложняет выбор индивидуальной программы лечения для конкретного больного.

При выявлении регионарного метастазирования после радиойодтерапии пациенту может быть предложена различная тактика – хирургическое лечение или повторный курс терапии радиоактивным йодом. Однако в настоящее время отсутствуют четкие критерии выбора вариантов лечения, в том числе возможности проведения единственного курса радиойодтерапии при регионарных метастазах, что позволило бы уменьшить экономические затраты и снизить общую лучевую нагрузку на пациента.

В настоящее время планарная сцинтиграфия всего тела в сочетании с оценкой уровня тиреоглобулина в крови остается золотым стандартом оценки распространенности ДРЦЖ после терапии радиоактивным йодом. Внедрение в стандартный алгоритм обследования совмещенного исследования – ОФЭКТ-КТ позволяет судить не только о функциональных, но и об анатомических особенностях. Применение ОФЭКТ-КТ у пациентов с

ДРЩЖ позволяет проводить дифференциальную диагностику: накопление радиометки в области шеи может соответствовать остаточной тиреоидной ткани или лимфатическим узлам, накопление в проекции грудной клетки – очагам в легких или в костях – ребрах, грудине, позвонках, захват в проекции таза может соответствовать физиологическому накоплению в кишечнике, мочевых путях, или в костях таза. Отсутствие данных о влиянии результатов гибридного исследования на тактику дальнейшего лечения, а также сведений о применении ОФЭКТ-КТ у пациентов, прошедших повторные курсы лечения радиоактивным йодом, послужило посылком к выполнению данного исследования.

Целью исследования явилось повышение качества диагностики, оценки и прогноза эффективности различных вариантов лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с регионарными метастазами с помощью современных лучевых и лабораторных методов исследования.

В рамках поставленных задач изучались результаты УЗИ, сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом, посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I , уровней биохимических маркеров у больных с ремиссией, частичным ответом или прогрессированием при комбинированном лечении дифференцированного рака щитовидной железы; проводился анализ результатов применения гибридной посттерапевтической КТ-сцинтиграфии и определить показания к ее проведению; разрабатывались критерии прогноза эффективности комбинированного лечения на основе данных комплексного обследования: УЗИ, сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом, посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I , ОФЭКТ-КТ, уровней биохимических маркеров; изучались возможности персонализации лечебной тактики на основе разработанных критериев у больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Для реализации поставленных задач проведен анализ результатов комплексного обследования и лечения 108 пациентов с ПРЩЖ, 77 (71,3%)

женщин и 31 (28,7%) мужчина, в возрасте от 14 до 79 лет, в среднем $48,5 \pm 14,6$ лет, которые находились на стационарном лечении в клинике ядерной медицины ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ за период с 2011 по 2014 гг. и проходили неоднократные курсы радиойодтерапии в рамках комбинированного лечения

На первом этапе всем пациентам проведено хирургическое лечение в условиях РНЦРР или других медицинских учреждений, по результатам послеоперационных гистологических исследований установлен и морфологически подтвержден папиллярный тип РЩЖ, с пересмотром стекол-препаратов и блоков в РНЦРР.

Далее, в различные сроки после хирургического лечения (медиана – 6 месяцев), на фоне 4-х недельной отмены L-T4 больным проводилась терапия радиоактивным йодом. Перед госпитализацией, кроме клинических методов обследований: сбора анамнеза, физикальных методов, лабораторных данных, включая определение уровней ТТГ, ТГ, АТ-ТГ методом ИРМА на гамма-счетчике «Wizard 1470» (Perkin Elmer Life Sciences, Wallac Oy, Финляндия), выполнялись УЗИ мягких тканей шеи, КТ ОГК без внутривенного контрастирования, а также ПСГ мягких тканей и шеи с ^{99m}Tc -пертехнетатом для определения наличия тиреоидного остатка.

Через 3-5 суток после РЙТ пациентам проводилась посттерапевтическая сцинтиграфия в режиме Whole Body с использованием коллиматоров высоких энергий (HEGP) и ОФЭКТ-КТ шеи и ОГК. Все радионуклидные и гибридные исследования выполнялись на системе Philips Precedence, оснащенной гамма-камерой и 16-срезовой конфигурацией КТ. Для проведения гибридного исследования нами выделены критерии отбора пациентов, подробно описанные на страницах 52-54.

У всех больных выявлены одиночный или множественные ЛУ, накапливающие радиометку при ОФЭКТ-КТ, они обозначались как целевые очаги. Этим пациентам в связи с выявлением регионарных метастазов была назначена повторная РЙТ, от 2 до 6 курсов, после которых оценивали

изменение размеров целевых очагов согласно международным критериям RECIST 1.1. Также изучалась динамика изменения уровней биохимических маркеров (ТГ, АТ-ТГ). По совокупности роста или уменьшения биохимических показателей, анатомических размеров целевых очагов, уровня накопления ^{131}I в целевых очагах, проводилась оценка клинического ответа для данной временной точки.

I группу составили 37 больных ДРЦЖ, находящиеся в стадии ремиссии после проведенного комбинированного лечения. Это значит, что у данных пациентов после повторной РЙТ по результатам контрольной посттерапевтической сцинтиграфии, УЗИ шеи, показателей биохимических маркеров (ТГ, АТ к ТГ) не выявлено данных за регионарное и отдалённое метастазирование.

Во II группу включены 34 пациента со стабилизацией заболевания или частичным ответом, то есть без значительного увеличения или уменьшения ЛУ, или с уменьшением суммы диаметров целевых очагов не менее чем на 30%, однако с сохраняющимся умеренным повышением значений опухолеассоциированных маркеров.

III группу составили 37 больных ДРЦЖ с прогрессированием заболевания по результатам комплексного обследования: увеличением суммы диаметров ЛУ не менее чем на 20%, или появлением новых метастазов, в том числе дистанционных, или ростом уровней биохимических маркеров после проведения высокодозной РЙТ.

При анализе групп не выявлено статистически значимых различий по следующим показателям: возраст пациента, изначальный объем лимфодиссекции. Выявлено различие II и III групп с неполной элиминацией опухолевой ткани по сравнению с I группой по следующим показателям: объем оперативного вмешательства (изначальное выполнение тотальной ТЭ), количество многоэтапных операций, сроки проведения РЙТ после хирургического этапа. Также показано отличие группы прогрессирования от ремиссии по большей частоте мультифокальных карцином и степени инвазии

опухолью капсулы ЩЖ. Основные характеристики групп перед проведением второго этапа комбинированного лечения (РЙТ) показаны в таблице 31.

Таблица 31. Характеристика групп с ремиссией, частичным ответом или стабилизацией, прогрессированием при регионарных метастазах ДРЦЖ.

Параметр	Группа 1 (n=37)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=37)	p*
Возраст, лет	48 [34; 56]	51 [40; 63]	51 [41; 60]	* 0,18 ¹ 0,26 ² 0,8 ³
Лимфодиссекция на первом (оперативном) этапе (n-да/нет)	25/12	16/18	19/18	** 0,1 ¹ 0,24 ² 0,73 ³
Тотальная тиреоидэктомия на первом этапе (n-да/нет)	35/2	25/9	27/10	** 0,02 ¹ 0,02 ² 1,0 ³
Многоэтапные хирургические вмешательства (n-да/нет)	6/31	14/20	16/21	** 0,03 ¹ 0,02 ² 1,0 ³
Мультифокальная опухоль (n-да/нет)	5/32	8/26	15/22	** 0,36 ¹ 0,02 ² 0,14 ³
Проращение опухолью капсулы ЩЖ (n-да/нет)	17/20	22/12	27/10	** 0,15 ¹ 0,03 ² 0,6 ³
РЙТ проведена в первый год после операции (n-да/нет)	33/4	20/14	25/12	** 0,01 ¹ 0,04 ² 0,47 ³
¹ сравнение групп 1 и 2, ² сравнение групп 1 и 3, ³ сравнение групп 2 и 3, * критерий Манна-Уитни ** χ^2				

В целом, вышеперечисленные параметры свидетельствуют об изначально более распространенном процессе, а также длительном и нерадикальном лечении ДРЦЖ, что привело к дальнейшему росту

метастазов и более высокой опухолевой нагрузке уже к моменту проведения первого курса РИТ. В качестве предикторов эффективности терапии, возможно обладающих прогностической ценностью в процессе лечения, мы рассмотрели лабораторные и лучевые диагностические параметры.

При анализе уровня ТГ с построением ROC-кривой выявлен предиктор достижения ремиссии – ТГ менее 28,5 нг/мл (чувствительность 73%, специфичность 86%), а также высокоспецифичный, независимый фактор риска прогрессирования – ТГ выше 91 нг/мл (чувствительность 50%, специфичность – 100%). Таким образом, оценка уровня ТГ имеет прогностическую ценность и может влиять на тактику ведения пациентов, в том числе при определении биохимического маркера в динамике. При сохранении повышенных значений стимулированного ТГ более чем перед двумя курсами РИТ, показана низкая эффективность дальнейшего лучевого лечения и требуется пересмотр тактики.

Показатели АТ-ТГ I и II группах не превышали референсных значений, в группе прогрессирования уровень АТ-ТГ был достоверно выше ($p < 0,05$), в дальнейшем у всех таких больных зафиксирована йодрефрактерность метастазов.

Всем пациентам перед каждым курсом РИТ выполнялось УЗИ, наибольший интерес вызывала возможность прогнозирования эффективности лечения в зависимости от данных сонографии уже перед первой РИТ. Показано, что при УЗИ у 71% ($n=77$) пациентов данные были ложноотрицательными, выявленные при ОФЭКТ-КТ регионарные метастазы не лоцировались при эхографии перед первым курсом РИТ. Выявление лимфаденопатии при УЗИ является фактором риска неэффективности РИТ (чувствительность 41%, специфичность 94,6%), что свидетельствует о необходимости проведения у таких пациентов адъювантной высокодозной РИТ.

При анализе данных сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом показано, что у 92% ($n=34$) пациентов с ремиссией накопление РФП в ложе было

невысоким или отсутствовало совсем, тогда как у больных II и III групп выявлено значительное накопление радиометки, более 1,1% от СВТ – у 38% (n=13) и 46% (n=17), в сравнении с I группой - $p=0,016$ и $p=0,0056$ соответственно. Схожие данные получены при первой посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I : различий среди пациентов с частичным ответом и прогрессированием не выявлено ($p=0,704$), интенсивность накопления радиометки в ложе ЩЖ превышала 10% от СВТ у 56% (n=19) и 35% (n=13) пациентов соответственно, тогда как при ремиссии – только у 5% (n=2), $p=0,002$ и $p=0,001$ при сравнении со II и III группами соответственно. Показана прямая корреляционная зависимость между интенсивностью накопления тиреоидным остатком радиометки при СВТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом и ^{131}I : $r=0,71$.

Итого, стандартный алгоритм обследования больных ДРЩЖ во время комбинированного лечения – УЗИ, уровней опухолеассоциированных маркеров, планарной сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом и ^{131}I в нашем исследовании позволил прогнозировать неэффективность РЙТ только у 25,2% (n=27) больных с независимыми факторами риска прогрессирования (уровнем ТГ выше 91 нг/мл, выраженной ЛАП при УЗИ). У остальных 74,8%, в том числе у пациентов с благоприятным исходом – ремиссией, достоверно оценить распространенность поражения и возможный исход не представлялось возможным.

Согласно разработанным нами критериям всем пациентам выполнялось гибридное исследование - при атипичном расположении очагов вне ложа ЩЖ, наличии на планарных сканах множественных очагов накопления ^{131}I , в том числе различной интенсивности, а также при накоплении радиометки в проекции шеи после повторных курсов РЙТ. 23% всех атипично расположенных очагов накопления ^{131}I соответствовали тиреоидному остатку, остальные – лимфоузлам с накоплением радиометки, от 1 до 8, всего 164 метастаза различных размеров и структуры. Интенсивность накопления радиометки в ЛУ у пациентов с ремиссией составила 2,8% [1,4%; 4,2%] после

1 курса РИТ, тогда как у больных со стабилизацией или частичным ответом - 1,4% [0,5%; 2,3%] после 1 РИТ ($p < 0,005$), и далее захват снижался, медианы составили: 0,5% (2 курс РИТ), 0,5% (3 курс), 0,4% (4 курс), 0,3% (5 курс).

Наиболее достоверным отражением опухолевой нагрузки явился суммарный объем всех регионарных метастазов для каждого пациента. Выявлены статистические различия данному показателю между всеми тремя группами ($p = 0,047$ при сравнении I и II групп, p стремится к нулю – между I и III, II и III группами). При анализе прогностической эффективности выявлено: объем ЛУ менее 0,6 мл является предиктором ремиссии после РИТ (чувствительность 61%, специфичность 92%), суммарный V метастазов более 1,8 мл - независимый прогностический фактор неэффективности РИТ (чувствительность 35%, специфичность 100%).

Также изучены остальные ОФЭКТ-КТ показатели ЛУ в качестве предикторов ремиссии: общее число метастазов не более трех (чувствительность 100%, специфичность 27%), аксиальный размер менее 8 мм (чувствительность 87%, специфичность 81%) или менее 10 мм (чувствительность 95%, специфичность 60%), отсутствие структурных изменений, кальцинатов (чувствительность 100%, специфичность 24,3%); и суммарно все перечисленные характеристики ЛУ при ОФЭКТ-КТ (чувствительность 94,6%, специфичность 84,5% и положительная прогностическая значимость 76,1%, отрицательная прогностическая значимость 96,8%).

Также показано, что больные со стабилизацией или частичным ответом являются наиболее проблематичными в плане прогноза исхода заболевания, внутри группы были выявлены как признаки пациентов с прогрессированием (наличие кальцинатов у 26%, значительный объем ЛУ у 15%), так и с ремиссией: суммарный объем метастазов менее 0,6 мл у 71% больных, аксиальный размер менее 10 мм – у 68%, отсутствие структурных изменений при КТ – у 74%, у всех (100%) пациентов - менее 3-х ЛУ с накоплением радиометки; при этом по сравнению с группой ремиссии получены

статистически значимое повышение интенсивности накопления в ложе ЩЖ по данным сцинтиграфии с ^{99}Tc -пертехнетатом и посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I - $p=0,016$ и $p=0,0019$. Таким образом, даже при аналогичных объемах регионарных метастазов, накопление радиоактивного йода в остаточной тиреоидной ткани может приводить к эффекту перераспределения активности препарата и недостаточной абляции ЛУ. К тому же, интенсивная засветка создает артефакт перенасыщения потоком ионизирующего излучения детектора, что значительно затрудняет дифференцировку метастазов по данным ОФЭКТ-КТ. Считать ли таких пациентов рефрактерными к терапии радиоактивным йодом, является сложным вопросом. Нами сделан вывод, что при отсутствии эффективности после 2-х и более курсов РЙТ необходимо изменение тактики ведения в сторону хирургического иссечения выявляемых метастазов или динамического наблюдения при отсутствии четкого их анатомического отображения и низконормальных показателях уровня ТГ.

Далее нами выделена группа пациентов с регионарными метастазами, которым для эффективного лечения и достижения ремиссии достаточно проведение единственного курса РЙТ (чувствительность 89%, специфичность 97% и положительная прогностическая значимость 94%, отрицательная прогностическая значимость 95%).

Одним из основных этапов нашей работы явилось выделение основных предикторов клинического исхода, приведенные в таблице 30 на странице 140.

С учетом того, что показана связь неэффективности РЙТ при метастазах ДРЩЖ в ЛУ шеи со структурной перестройкой и недостаточным захватом нуклида, возможно применение дифференцированной тактики.

При объеме менее 0,6 мл, отсутствии значимого тиреоидного остатка, структурных изменений по данным УЗИ, в сочетании с показателями уровня ТГ менее 28,5 нг/мл, пациенту может быть рекомендовано динамическое наблюдение, так как нами показана эффективность лучевого лечения и

достижение ремиссии ДРЦЖ с положительной предсказательной значимостью 94,3%. В нашей работе, дополнение стандартного алгоритма обследования данными ОФЭКТ-КТ позволило отказаться от оперативного вмешательства у 41,7% (n=45) человек.

В обратных случаях, когда по данным ОФЭКТ-КТ накоплению радиометки соответствуют ЛУ суммарным объемом более 1,8 мл и/или с формированием конгломерата, включениями кальцинатов и/или уровень ТГ более 91 нг/мл, показана низкая эффективность повторной РЙТ. Таким пациентам показана пункционная биопсия выявленных лимфоузлов с определением уровня ТГ в смыве из иглы. В нашем исследовании, выполнение ОФЭКТ-КТ позволило выявить показания к повторной операции у 24% (n=26) пациентов. При неоднозначном гистологическом ответе рекомендовано проведение ПЭТ с целью поиска йоднегативных метастазов. При отсутствии метаболически активных очагов пациенту рекомендуется супрессивная терапия L-T4 и динамическое наблюдение с определением уровня ТГ и АТ-ТГ каждые 3 месяца, выполнение УЗИ шеи каждые 6 месяцев, а также обязательное проведение теста с отменой L-T4 и диагностической сцинтиграфии с ^{123}I .

Пациентам без четких предикторов ремиссии или прогрессирования может быть проведен повторный курс РЙТ, так как клинический ответ может быть разным. Также стоит отметить, что при сохранении или росте уровня ТГ при повторном курсе РЙТ у больных с ранее выявляемым захватом радиоактивного йода в лимфатическом узле, им показано выполнение ОФЭКТ-КТ с целью оценки объема и структуры лимфатических узлов.

Внедрение в клиническую практику дифференцированного подхода и изучение его эффективности поможет оптимизировать лечебную тактику пациентов с регионарным метастазированием ДРЦЖ.

ВЫВОДЫ

1. Общепринятая оценка эффективности комбинированного лечения ДРЩЖ (проведение УЗИ, выполнение сцинтиграфии с ^{99m}Tc - пертехнетатом, посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I и определение уровней опухолеассоциированных маркеров – тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину), позволила судить о динамике заболевания у 25,2% больных. Определение дальнейшей тактики не представлялось возможным у 74,8% пациентов.
2. Гибридная посттерапевтическая сцинтиграфия с ^{131}I обладает высокой чувствительностью (94,6%) и специфичностью (97,3%) в исследованных группах и может быть рекомендована в качестве метода выбора для прогноза эффективности комбинированного лечения; показаниями к ее проведению является: наличие очагов накопления ^{131}I вне ложа ЩЖ при планарной посттерапевтической сцинтиграфии, а также несоответствие уровня опухолеассоциированных маркеров и данных планарной сцинтиграфии.
3. Предикторами эффективности лечения регионарных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы являются: уровень тиреоглобулина перед первым курсом РЙТ менее 28,5 нг/мл, отсутствие структурно измененных лимфатических узлов по данным УЗИ и ОФЭКТ-КТ, объем метастазов менее 0,6 мл, захват ^{131}I в метастазе более 1,4% по отношению к счету над всем телом. Неэффективность повторной радиойодтерапии следует ожидать у больных со значимым тиреоидным остатком по данным сцинтиграфии, лимфаденопатией и склерозом лимфатических узлов.
4. Независимыми критериями прогрессирования являются: инициальный уровень тиреоглобулина более 91 нг/мл, суммарный объем метастазов более 1,8 мл.
5. Включение гибридной сцинтиграфии в перечень исследований оценки и прогнозирования эффективности лечения позволило отказаться от повторного хирургического лечения у 41,7%, и выявить показания к

повторной операции у 24% пациентов, где по результатам стандартного алгоритма они не были определены. Данная технология позволяет выделить категорию больных с микрометастазированием в лимфатические узлы и активным захватом метки, которым для достижения ремиссии достаточно единственного курса РИТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией после РЙТ целесообразно у пациентов с атипично расположенными очагами радиометки, а также несоответствием интенсивности накопления ^{131}I и биохимических маркеров (тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину).
2. При анализе данных ОФЭКТ-КТ необходимо учитывать следующие показатели: количество, объем всех лимфатических узлов с накоплением радиометки, наличие в них структурных изменений – кальцинаты, некроз. Такие показатели как форма лимфатического узла и его плотность в единицах НУ не влияют на прогноз исхода.
3. При сохранении накопления ^{131}I в проекции шеи по данным планарной сцинтиграфии после второго курса радиойодтерапии обязательно выполнение гибридного исследования для оценки распространенности процесса.
4. После первого курса РЙТ при объеме метастаза менее 0,6 мл с интенсивным накоплением ^{131}I – не менее 1,4%, отсутствии значимого тиреоидного остатка, структурных изменений по данным УЗИ, в сочетании с показателями уровня ТГ менее 28,5 нг/мл, пациенту может быть рекомендовано динамическое наблюдение.
5. При суммарном объеме метастазов более 1,8 мл и/или формировании конгломерата, включениях кальцинатов и/или уровне ТГ более 91 нг/мл показана лимфодиссекция.
6. Пациентам без четких предикторов ремиссии или прогрессирования может быть проведена повторная РЙТ, так как клинический ответ может быть разным. Проведение более двух курсов РЙТ при регионарном метастазировании нецелесообразно, сохранение даже минимальной активности остаточной опухоли является показанием к хирургическому лечению.

Список использованной литературы:

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Мудунов А.М., Румянцев П.О., Слепцов И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г // *Эндокринная хирургия*. - 2015 - Т. 9. - № 3. - С. 7-14.
2. Бубнов А.Н. О европейском консенсусе по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия и реализация его рекомендаций в наших условиях, дискуссия // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. - 2007 - Т. 3. - № 3. - С. 9-11.
3. Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А., Тимохина О.В., Подольхова Н.В. Радиойодтерапия рака щитовидной железы // *Практическая онкология*. - 2007 - Т. 8. - № 1. - С. 42-45.
4. Гелиашвили Т.М., Важенин А.В., Васильева Е.Б., Афанасьева Н.Г. Метастазы в легкие дифференцированного рака щитовидной железы: сложности диагностики // *Человек. Спорт. Медицина*. - 2014 - Т. 14. - № 4. - С. 48-53.
5. Горобейко М.Б., Черенько С.М., Ларин А.С., Джужа Д.А. Объем остаточной тиреоидной ткани и эффективность постоперационной радиойодтерапии больных с дифференцированными формами рака щитовидной железы // *Онкологія*. - 2002 - Т. 4. - № 3. - С. 197-199.
6. Гулеватый С.В., Воскобойник Л.Г., Тронько Н.Д. Применение радиойодтерапии при дифференцированном раке щитовидной железы: международные стандарты и дискуссионные вопросы (обзор литературы) // *Журнал Національної академії медичних наук України*. - 2013 - Т. 19. - № 3. - С. 339-354.
7. Кандрор В.И. Гормоны щитовидной железы: биосинтез и механизмы действия // *Российский химический журнал*. - 2005 - Т. 100. - № 1. - С. 72-83.

8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в 2015 году /: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.
9. Катанян Г.А., Кижватов С.И., Рябченко Е.В. Центральная лимфаденэктомия при раке щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. - 2012 - Т. 8. - № 2. - С. 55-58.
10. Мельниченко Г.А., Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом съезде и IV Всероссийском тиреологическом конгрессе. // *Эндокринная хирургия*. - 2008 - Т. 1. - С. 3-6.
11. Мухортова О.В., Асланиди И.П., Ашрафян Л.А., Шурупова И.В., Деревянко Е.П., Катунина Т.А., Алимардонов Д.Б., Ульянова А.В. Позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой у онкологических больных: методика обследования всего тела // *Опухоли женской репродуктивной системы*. - 2009. - С. 70-77.
12. Нечаева О.А., Бавыкина Л.Г., Древаль А.В. Дифференцированный рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике, терапии и динамическому наблюдению (обзор) // *Русский медицинский журнал*. - 2016 - Т. 24. - № 1.
13. Олифирова О.С., Кналян С.В. Роль онкомаркеров в дифференциальной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы // *Новости хирургии*. - 2015 - Т. 23. - № 3. - С. 326-331.
14. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине /, 2003.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ "Statistica" /: Медиа Сфера М., 2002.
16. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. // *СПб.: Вести*. - 2009. - С. 647.

17. Румянцев П.О. Рефрактерность высокодифференцированного рака щитовидной железы к лечению радиоактивным йодом // *Опухоли головы и шеи.* - 2013 - Т. 3. - С. 11-15.
18. Румянцев П.О. Профилактическая центральная лимфодиссекция (VI уровня) при папиллярном раке щитовидной железы // *Эндокринная хирургия.* - 2015 - Т. 8. - № 1. - С. 35-41.
19. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы, современные подходы к диагностике и лечению. /: М.: Гэотар-Медиа, 2009.
20. Румянцев П.О., Корнев С.В., Румянцева У.В. Современные принципы терапии левотироксином после операции у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы // *Опухоли головы и шеи.* - 2013 - Т. 2. - С. 5-8.
21. Северская Н.В., Чеботарева И.В., Румянцев П.О., Гарбузов П.И., Шуринов А.Ю. Клиническое значение повышения антител к тиреоглобулину у больных дифференцированным раком щитовидной железы после тиреоидэктомии и радиойодтерапии // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* - 2013 - Т. 9. - № 3. - С. 35-44.
22. Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* - 2015 - Т. 11. - № 2. - С. 11-24.
23. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Люгай О.О., Каралкина М.А. Гибридное исследование всего тела (ОФЭКТ-КТ) после радиойодтерапии, влияние на дальнейшую тактику лечения // *Вестник РНЦРР МЗ РФ.* - 2013 - Т. 13.
24. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Люгай О.О., Каралкина М.А. Гибридное исследование всего тела (ОФЭКТ-КТ) после радиойодтерапии, влияние на дальнейшую тактику лечения // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* - 2013 - Т. 13.

- 25.** Субраманиан С., Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж., Айдарбекова А.А. Классификация лимфатических узлов шеи: необходимость перехода на современную классификацию в онкологической практике // *Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН.* - 2006 - Т. 17. - № 3.
- 26.** Тюрин И.Е. Одиночные очаги в легких: возможности лучевой диагностики // *Практическая пульмонология.* - 2008 - № 2. - С. 15-22.
- 27.** Фомин Д.К., Люгай О.О., Тарарухина О.Б. Совмещенное ОФЭКТ-КТ исследование в оценке распространенности заболевания и определении дальнейшей тактики лечения больных раком щитовидной железы. // *Вестник РНЦРР.* - 2012.
- 28.** Фомин Д.К., Пятницкий И.А., Назаров А.А., Трухин А.А. К вопросу о достоверности расчетов захвата радиофармпрепарата при радионуклидной терапии ¹³¹I дифференцированного рака щитовидной железы // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* - 2015 - № 4. - С. 40-50.
- 29.** Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. Радиойодтерапия тиреотоксикоза /: Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- 30.** Чернышев В.А., Хамидуллин Р.Г., Зинченко С.В., Рудык А.Н. Центральная лимфодиссекция при первичном раке щитовидной железы // *Сибирский онкологический журнал.* - 2008 - № 6.
- 31.** Юдин А.Л., Абович Ю.А., Афанасьева Н.И. Компьютерная томография высокого разрешения в оценке заболеваний легких // *Радиология-практика.* - 2006 - Т. 2. - С. 43-57.
- 32.** Янчий И.Р., Болгов М.Ю. Вопросы и подходы к выбору тактики хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы // *Международный эндокринологический журнал.* - 2013 - № 7 (55). - С. 69-81.
- 33.** Ahn J., Lee J., Yi J., Shong Y., Hong S., Lee D. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer // *World journal of surgery.* - 2008 - Т. 32. - № 7. - С. 1552-1558.

- 34.** Aide N., Heutte N., Rame J.-P., Rousseau E., Loiseau C., Henry-Amar M., Bardet S. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation ¹³¹I scintigraphy for thyroid cancer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2009 - T. 94. - № 6. - C. 2075-2084.
- 35.** Alberts C., Van Der Schoot J.B. Use of ^{99m}Tc-pertechnetate instead of ¹³¹I for the study of thyroid gland function // *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. - 1972 - T. 116. - № 19. - C. 783-789.
- 36.** Andros G., Harper P.V., Lathrop K.A., McCardle R.J. Pertechnetate-^{99m}Tc localization in man with applications to thyroid scanning and the study of thyroid physiology // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 1965 - T. 25. - № 8. - C. 1067-1076.
- 37.** Antonelli A., Miccoli P., Ferdeghini M., Di Coscio G., Alberti B., Iacconi P., Baldi V., Fallahi P., Baschieri L. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer // *Thyroid*. - 1995 - T. 5. - № 1. - C. 25-28.
- 38.** Arriagada A.A., Albornoz E., Opazo M.C., Becerra A., Vidal G., Fardella C., Michea L., Carrasco N., Simon F., Elorza A.A. Excess iodide induces an acute inhibition of the sodium/iodide symporter in thyroid male rat cells by increasing reactive oxygen species // *Endocrinology*. - 2015 - T. 156. - № 4. - C. 1540-1551.
- 39.** Avram A.M. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification // *J Nucl Med*. - 2012 - T. 53. - C. 754-764.
- 40.** Aydin F., Sipahi M., Budak E.S., Oner A.O., Demirelli S., Erkilic M., Gungor F. Role of ^{99m}Tc pertechnetate for remnant scintigraphy, post-thyroidectomy, and serum thyroglobulin and antithyroglobulin antibody levels in the patients with differentiated thyroid cancer // *Annals of nuclear medicine*. - 2016 - T. 30. - № 1. - C. 60-67.
- 41.** Bachelot A., Cailleux A.F.o., Klain M., Baudin E., Ricard M., Bellon N., Caillou B., Travagli J.P., Schlumberger M. Relationship between tumor burden

and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma // *Thyroid*. - 2002 - T. 12. - № 8. - C. 707-711.

42. Bal C.S., Padhy A.K. Radioiodine remnant ablation: a critical review. // В КН.: Therapeutic Nuclear Medicine: Springer, 2013 - C. 289-300.

43. Bardet S., Ciappuccini R., Quak E., Rame J.-P., Blanchard D., de Raucourt D., Babin E., Michels J.-J., Vaur D., Heutte N. Prognostic value of microscopic lymph node involvement in patients with papillary thyroid cancer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2014 - T. 100. - № 1. - C. 132-140.

44. Bardet S., Ciappuccini R., Quak E., Rame J.-P., Blanchard D., de Raucourt D., Babin E., Michels J.-J., Vaur D., Heutte N. Prognostic value of microscopic lymph node involvement in patients with papillary thyroid cancer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2015 - T. 100. - № 1. - C. 132-140.

45. Bardet S., Malville E., Rame J.-P., Babin E., Samama G., De Raucourt D., Michels J.-J., Reznik Y., Henry-Amar M. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma // *European Journal of Endocrinology*. - 2008 - T. 158. - № 4. - C. 551-560.

46. Baudin E., Cao C.D., Cailleux A.F., Leboulleux S., Travagli J.P., Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2003 - T. 88. - № 3. - C. 1107-1111.

47.

48. Biondi B., Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone // *Endocrine Reviews*. - 2014 - T. 35. - № 3. - C. 433-512.

49. Bizhanova A., Kopp P. The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid // *Endocrinology*. - 2009 - T. 150. - № 3. - C. 1084-1090.

50. Bockisch A., Freudenberg Ls Fau - Schmidt D., Schmidt D Fau - Kuwert T., Kuwert T. Hybrid imaging by SPECT/CT and PET/CT: proven outcomes in cancer imaging // *Semin Nucl Med*. - 2009 - T. 39. - C. 276-289.

- 51.** Bringham F.R., Demay M.B., Kronenberg H.M. Hormones and disorders of mineral metabolism-hypocalcemic disorders // *Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.* - 2003 - T. 1342.
- 52.** Brown R.L. Standard and emerging therapeutic approaches for thyroid malignancies [Online] // *Seminars in oncology.* - Elsevier35.
- 53.** Buck A.K., Nekolla S Fau - Ziegler S., Ziegler S Fau - Beer A., Beer A Fau - Krause B.J., Krause Bj Fau - Herrmann K., Herrmann K Fau - Scheidhauer K., Scheidhauer K Fau - Wester H.-J., Wester Hj Fau - Rummeny E.J., Rummeny Ej Fau - Schwaiger M., Schwaiger M Fau - Drzezga A., Drzezga A. SPECT/CT // *J Nucl Med.* . - 2008 - T. 49. - C. 1305-1319.
- 54.** Castagna M.G., Brilli L., Pilli T., Montanaro A., Cipri C., Fioravanti C., Sestini F., Capezzone M., Pacini F. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 2008 - T. 93. - № 1. - C. 76-81.
- 55.** Castro M.R., Bergert Er Fau - Goellner J.R., Goellner Jr Fau - Hay I.D., Hay Id Fau - Morris J.C., Morris J.C. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2001 - T. 86. - C. 5627-5632.
- 56.** Chen L., Luo Q., Shen Y., Yu Y., Yuan Z., Lu H., Zhu R. Incremental value of ¹³¹I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma // *J Nucl Med.* - 2008 - T. 49(12):1952-7.
- 57.** Choi JS J.S., Kim J., Kwak J.Y., Kim M.J., Chang H.S., Kim E.-K. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT // *American Journal of Roentgenology.* - 2009 - T. 193. - № 3. - C. 871-878.
- 58.** Chow S.-M., Yau S., Kwan C.-K., Poon P.C.M., Law S.C.K. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in

AJCC 6th edition // *Endocrine-related cancer*. - 2006 - T. 13. - № 4. - C. 1159-1172.

59. Chow S.M., Law Sc Fau - Chan J.K.C., Chan Jk Fau - Au S.-K., Au Sk Fau - Yau S., Yau S Fau - Lau W.-H., Lau W.H. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality // *Cancer*. - 2003 - T. 98. - № 0008-543X (Print). - C. 31-40.

60. Christensen Sb Fau - Ljungberg O., Ljungberg O Fau - Tibblin S., Tibblin S. A clinical epidemiologic study of thyroid carcinoma in Malmo, Sweden // . - 1984 - T. 8. - C. 1-49.

61. Ciappuccini R., Heutte N., Trzepla G., Rame J.-P., Vaur D., Aide N., Bardet S. Postablation ¹³¹I scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer // *European Journal of Endocrinology*. - 2011 - T. 164. - № 6. - C. 961-969.

62. Clark O.H. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer // *World journal of surgery*. - 1981 - T. 5. - № 1. - C. 39-46.

63. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Sherman S.I., Tuttle R.M. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce // *Thyroid*. - 2006 - T. 16. - № 2. - C. 109-142.

64. Cooper Ds Fau - Doherty G.M., Doherty Gm Fau - Haugen B.R., Haugen Br Fau - Kloos R.T., Kloos Rt Fau - Lee S.L., Lee Sl Fau - Mandel S.J., Mandel Sj Fau - Mazzaferri E.L., Mazzaferri El Fau - McIver B., McIver B Fau - Pacini F., Pacini F Fau - Schlumberger M., Schlumberger M Fau - Sherman S.I., Sherman Si Fau - Steward D.L., Steward Dl Fau - Tuttle R.M., Tuttle R.M. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. - 2009 - T. 19(11). - C. 1167-1214.

65. Costa R., Carneiro B.A., Chandra S., Pai S.G., Chae Y.K., Kaplan J.B., Garrett H.B., Agulnik M., Kopp P.A., Giles F.J. Spotlight on lenvatinib in the treatment of

thyroid cancer: patient selection and perspectives // *Drug design, development and therapy*. - 2016 - T. 10. - C. 873.

66. Cranshaw I.M., Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? // *Surgical oncology*. - 2008 - T. 17. - № 3. - C. 253-258.

67. Cunha L.L., Ferreira R.C., Marcello M.A., Vassallo J., Ward L.S. Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer // *Journal of thyroid research*. - 2011 - T. 2011.

68. Curtin H.D., Ishwaran H., Mancuso A.A., Dalley R.W., Caudry D.J., McNeil B.J. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases // *Radiology*. - 1998 - T. 207. - № 1. - C. 123-130.

69. CW S., BG M., RC. S. False-positive results of I-131 whole-body scans in patients with thyroid cancer. // *Semin Nucl Med*. - 1995 - T. 25(3):279-82.

70. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 // *JAMA*. - 2006 - T. 295. - C. 2164-2167.

71. Deandreis D., Al Ghuzlan A Fau - Leboulleux S., Leboulleux S Fau - Lacroix L., Lacroix L Fau - Garsi J.P., Garsi Jp Fau - Talbot M., Talbot M Fau - Lumbroso J., Lumbroso J Fau - Baudin E., Baudin E Fau - Caillou B., Caillou B Fau - Bidart J.M., Bidart Jm Fau - Schlumberger M., Schlumberger M. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? // *Endocr Relat Cancer*. - 2011 - T. 18. - C. 159-169.

72. Dietlein M., Eschner W., Gruenwald F., Lassmann M., Verburg F.A., Luster M. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer // *Nuklearmedizin*. - 2016 - T. 55. - № 3. - C. 77-89.

73. Dobrenic M., Huic D., Zuvic M., Grosev D., Petrovic R., Samardzic T. Usefulness of low iodine diet in managing patients with differentiated thyroid cancer-initial results // *Radiology and oncology*. - 2011 - T. 45. - № 3. - C. 189-195.

74. Durante C., Attard M., Torlontano M., Ronga G., Monzani F., Costante G., Ferdeghini M., Tumino S., Meringolo D., Bruno R. Identification and optimal

postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2010 - T. 95. - № 11. - C. 4882-4888.

75. Durante C., Costante G., Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management // *Endocrine-related cancer*. - 2013 - T. 20. - № 4. - C. R141-R154.

76. Durante C., Filetti S. Management of papillary thyroid cancer patients in absence of postoperative radioiodine remnant ablation: tailoring follow-up by neck sonography // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2011 - T. 96. - № 10. - C. 3059-3061.

77. Durante C., Haddy N Fau - Baudin E., Baudin E Fau - Leboulleux S., Leboulleux S Fau - Hartl D., Hartl D Fau - Travagli J.P., Travagli Jp Fau - Caillou B., Caillou B Fau - Ricard M., Ricard M Fau - Lumbroso J.D., Lumbroso Jd Fau - De Vathaire F., De Vathaire F Fau - Schlumberger M., Schlumberger M. 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 - T. 91. - C. 2892-2899.

78. Duskova J., Rosa P Fau - Preucil P., Preucil P Fau - Svobodova E., Svobodova E Fau - Lukas J., Lukas J. Secondary or second primary malignancy in the thyroid? Metastatic tumors suggested clinically: a differential diagnostic task // *Acta Cytol*. - 2014 - T. 58. - C. 262-268.

79. Eisenhauer E., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // *European journal of cancer*. - 2009 - T. 45. - C. 228-247.

80. Eisenkraft B., Som P. The spectrum of benign and malignant etiologies of cervical node calcification // *American journal of roentgenology*. - 1999 - T. 172. - № 5. - C. 1433-1437.

- 81.** Ezaki H., Ebihara S Fau - Fujimoto Y., Fujimoto Y Fau - Iida F., Iida F Fau - Ito K., Ito K Fau - Kuma K., Kuma K Fau - Izuo M., Izuo M Fau - Makiuchi M., Makiuchi M Fau - Oyamada H., Oyamada H Fau - Matoba N., Matoba N., et al. Analysis of thyroid carcinoma based on material registered in Japan during 1977-1986 with special reference to predominance of papillary type // *Cancer.* . - 1992 - T. 70. - C. 808-814.
- 82.** Farahati J., Reiners C., Stuschke M., Sauerwein W., Sack H. Differentiated thyroid cancer // . - 1996.
- 83.** Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd Part: Physicochemical characterization and certification [Conference] // *Annales de biologie clinique* / . -, Year Published. - Vol. 54. - pp. 343-348.
- 84.** Feldt-Rasmussen U., Rasmussen A.K. Autoimmunity in differentiated thyroid cancer: significance and related clinical problems // *Hormones.* - 2010 - T. 9. - № 2. - C. 109-117.
- 85.** Filesi M., Signore A., Ventroni G., Melacrinis F., Ronga G. Role of initial iodine-131 whole-body scan and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma metastases. // *The Journal of Nuclear Medicine.* - 1998 - T. 39. - № 9. - C. 1542-1546.
- 86.** Franceschi M., Kusić Z., Franceschi D., Lukinac L., Roncević S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. // *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* - 1996 - T. 37(3):446-51.
- 87.** Freitag T., Baier A Fau - Dewitz D., Dewitz D. Age and sex distribution of primary thyroid cancer in relation to histological type // *Zentralblatt fur Chirurgie.* - 1999 - T. 124. - C. 331-335.
- 88.** Freitas Je Fau - Gross M.D., Gross Md Fau - Ripley S., Ripley S Fau - Shapiro B., Shapiro B. Radionuclide diagnosis and therapy of thyroid cancer: current status report // *Semin Nucl Med.* - 1985 - T. 15. - C. 106-131.
- 89.** Gallicchio R., Giacomobono S Fau - Capacchione D., Capacchione D Fau - Nardelli A., Nardelli A Fau - Barbato F., Barbato F Fau - Nappi A., Nappi A Fau -

Pellegrino T., Pellegrino T Fau - Storto G., Storto G. Should patients with remnants from thyroid microcarcinoma really not be treated with iodine-131 ablation? // *Endocrine*. - 2013 - T. 44(2). - C. 426-433.

90. Gelfand M.J., Lemen L.C. PET/CT and SPECT/CT dosimetry in children: the challenge to the pediatric imager // *Semin Nucl Med.* . - 2007 - T. 37. - C. 391-398.

91. Gemenjager E., Perren A Fau - Seifert B., Seifert B Fau - Schuler G., Schuler G Fau - Schweizer I., Schweizer I Fau - Heitz P.U., Heitz P.U. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma // *Journal of the American College of Surgeons*. - 2003 - T. 197. - № 2. - C. 182-190.

92. Gerard S.K., Cavalieri R.R. I-123 diagnostic thyroid tumor whole-body scanning with imaging at 6, 24, and 48 hours // *Clinical nuclear medicine*. - 2002 - T. 27. - № 1. - C. 1-8.

93. Ghachem T.B., Yeddes I., Meddeb I., Bahloul A., Mhiri A., Slim I., Slimene M.B. A comparison of low versus high radioiodine administered activity in patients with low-risk differentiated thyroid cancer // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2016. - C. 1-6.

94. Gianoukakis A.G. Thyroglobulin antibody status and differentiated thyroid cancer: what does it mean for prognosis and surveillance? // *Current opinion in oncology*. - 2015 - T. 27. - № 1. - C. 26-32.

95. Giostra A., Richetta E., Pasquino M., Miranti A., Cutaia C., Brusasco G., Pellerito R., Stasi M. Red marrow and blood dosimetry in ¹³¹I treatment of metastatic thyroid carcinoma: pre-treatment versus in-therapy results // *Physics in medicine and biology*. - 2016 - T. 61. - № 11. - C. 4316.

96. Giovanella L., Suriano S., Ricci R., Ceriani L., Anton Verburg F. Postsurgical thyroid remnant estimation by ^{99m}Tc^{99m}pertechnetate scintigraphy predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Head & neck*. - 2011 - T. 33. - № 4. - C. 552-556.

97. Gorges R., Maniecki M., Jentzen W., Mann K., Bockisch A., Janssen O.E. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with

differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy // *European Journal of Endocrinology*. - 2005 - T. 153. - № 1. - C. 49-55.

98. Goropoulos A., Karamoshos K Fau - Christodoulou A., Christodoulou A Fau - Ntitsias T., Ntitsias T Fau - Paulou K., Paulou K Fau - Samaras A., Samaras A Fau - Xirou P., Xirou P Fau - Efstratiou I., Efstratiou I. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma // *World J Surg*. - 2004 - T. 28. - C. 1275-1281.

99. Grady A.T., Sosa J.A., Tanpitukpongse T.P., Choudhury K.R., Gupta R.T., Hoang J.K. Radiology reports for incidental thyroid nodules on CT and MRI: high variability across subspecialties // *American Journal of Neuroradiology*. - 2015 - T. 36. - № 2. - C. 397-402.

100. Grani G., Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2014 - T. 99. - № 6. - C. 1970-1982.

101. Grebe S.K., Hay I.D. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations // *Surg Oncol Clin N Am*. - 1996 - T. 5. - C. 43-63.

102. Gulzar Z., Jana S., Young I., Bukberg P., Yen V., Naddaf S., Abdel-Dayem H.M. Neck and whole-body scanning with 5-mCi dose of (123) I as diagnostic tracer in patients with well-differentiated thyroid cancer // *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. - 2000 - T. 7. - № 4. - C. 244-249.

103. Haigh P.I., Urbach D.R., Rotstein L.E. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low-or high-risk papillary thyroid cancer // *Annals of surgical oncology*. - 2005 - T. 12. - № 1. - C. 81-89.

104. Hakala T.T., Sand J.A., Jukkola A., Huhtala H.S., Metso S., Kellokumpu-Lehtinen P.-L. Increased risk of certain second primary malignancies in patients treated for well-differentiated thyroid cancer // *International Journal of Clinical Oncology*. - 2016 - T. 21. - № 2. - C. 231-239.

- 105.** Han J.M., Kim W.G., Kim T.Y., Jeon M.J., Ryu J.-S., Song D.E., Hong S.J., Shong Y.K., Kim W.B. Effects of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy on the clinical outcome in patients with small differentiated thyroid cancer having microscopic extrathyroidal extension // *Thyroid*. - 2014 - T. 24. - № 5. - C. 820-825.
- 106.** Haugen B.R., Pacini F., Reiners C., Schlumberger M., Ladenson P.W., Sherman S.I., Cooper D.S., Graham K.E., Braverman L.E., Skarulis M.C. A Comparison of Recombinant Human Thyrotropin and Thyroid Hormone Withdrawal for the Detection of Thyroid Remnant or Cancer 1 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 1999 - T. 84. - № 11. - C. 3877-3885.
- 107.** Hay I.D. Selective use of radioactive iodine in the postoperative management of patients with papillary and follicular thyroid carcinoma // *J Surg Oncol*. - 2006 - T. 94. - C. 692-700.
- 108.** Hay I.D., Hutchinson Me Fau - Gonzalez-Losada T., Gonzalez-Losada T Fau - McIver B., McIver B Fau - Reinalda M.E., Reinalda Me Fau - Grant C.S., Grant Cs Fau - Thompson G.B., Thompson Gb Fau - Sebo T.J., Sebo Tj Fau - Goellner J.R., Goellner J.R. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period // *Surgery*. - 2008 - T. 144. - C. 980-987.
- 109.** Hay I.D., Thompson Gb Fau - Grant C.S., Grant Cs Fau - Bergstralh E.J., Bergstralh Ej Fau - Dvorak C.E., Dvorak Ce Fau - Gorman C.A., Gorman Ca Fau - Maurer M.S., Maurer Ms Fau - McIver B., McIver B Fau - Mullan B.P., Mullan Bp Fau - Oberg A.L., Oberg Al Fau - Powell C.C., Powell Cc Fau - van Heerden J.A., van Heerden Ja Fau - Goellner J.R., Goellner J.R. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients // *World J Surg*. - 2002 - T. 26. - C. 879-885.
- 110.** Heemstra K.A., Liu Y.Y., Stokkel M., Kievit J., Corssmit E., Pereira A.M., Romijn J.A., Smit J.W. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma // *Clinical endocrinology*. - 2007 - T. 66. - № 1. - C. 58-64.

- 111.** Hoang J.K., Vanka J., Ludwig B.J., Glastonbury C.M. Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach // *American Journal of Roentgenology*. - 2013 - T. 200. - № 1. - C. W17-W25.
- 112.** Hundahl S.A., Cady B Fau - Cunningham M.P., Cunningham Mp Fau - Mazzaferri E., Mazzaferri E Fau - McKee R.F., McKee Rf Fau - Rosai J., Rosai J Fau - Shah J.P., Shah Jp Fau - Fremgen A.M., Fremgen Am Fau - Stewart A.K., Stewart Ak Fau - Holzer S., Holzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study // *Cancer*. . - 2000 - T. 89. - C. 202-217.
- 113.** Hundahl S.A., Fleming Id Fau - Fremgen A.M., Fremgen Am Fau - Menck H.R., Menck H.R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. // *Cancer*. - 1998 - T. 83(12). - C. 2638-2648.
- 114.** Intenzo C.M., Dam H.Q., Manzone T.A., Kim S.M. Imaging of the thyroid in benign and malignant disease // *Seminars in nuclear medicine*. - 2012 - T. 42. - C. 49-61.
- 115.** Jeong H., Baek C., Son Y., Choi J., Kim H., Ko Y., Chung J., Baek H. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT // *Clinical endocrinology*. - 2006 - T. 65. - № 3. - C. 402-407.
- 116.** Jonklaas J. Role of radioactive iodine for adjuvant therapy and treatment of metastases // *J Natl Compr Canc Netw*. . - 2007 - T. 5. - C. 631-640.
- 117.** Jonklaas J., Sarlis Nj Fau - Litofsky D., Litofsky D Fau - Ain K.B., Ain Kb Fau - Bigos S.T., Bigos St Fau - Brierley J.D., Brierley Jd Fau - Cooper D.S., Cooper Ds Fau - Haugen B.R., Haugen Br Fau - Ladenson P.W., Ladenson Pw Fau - Magner J., Magner J Fau - Robbins J., Robbins J Fau - Ross D.S., Ross Ds Fau -

Skarulis M., Skarulis M Fau - Maxon H.R., Maxon Hr Fau - Sherman S.I., Sherman S.I. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy // *Thyroid*. - 2006 - T. 16. - C. 1229-1242.

118. Ju D.L., Park Y.J., Paik H.-Y., Song Y. The Impact of Low Adherence to the Low-iodine Diet on the Efficacy of the Radioactive Iodine Ablation Therapy // *Clinical nutrition research*. - 2015 - T. 4. - № 4. - C. 267-271.

119. Khammash N.F., Halkar R.K., Abdel-Dayem H.M. The Use of Technetium-99m Pertechnetate in Postoperative Thyroid Carcinoma A Comparative Study with Iodine-131 // *Clinical nuclear medicine*. - 1988 - T. 13. - № 1. - C. 17-22.

120. Kim H., Kim J.-A., Son E.J., Youk J.H., Chung T.-S., Park C.S., Chang H.-S. Preoperative prediction of the extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography versus MRI: A retrospective cohort study // *International Journal of Surgery*. - 2014 - T. 12. - № 5. - C. 544-548.

121. Kim K. E. K.-E., Kim EK E.-K., Yoon J.H., Han K.H., Moon H.J., Kwak J.Y. Preoperative prediction of central lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma using clinicopathologic and sonographic features // *World journal of surgery*. - 2013 - T. 37. - № 2. - C. 385-391.

122. Kim T.Y., Kim W.B., Kim E.S., Ryu J.S., Yeo J.S., Kim S.C., Hong S.J., Shong Y.K. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2005 - T. 90. - № 3. - C. 1440-1445.

123. Klubo-Gwiedzinska J., Burman K.D., Van Nostrand D., Wartofsky L. Does an undetectable rhTSH β stimulated Tg level 12 months after initial treatment of thyroid cancer indicate remission? // *Clinical endocrinology*. - 2011 - T. 74. - № 1. - C. 111-117.

124. Kogai T., Brent G.A. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics // *Pharmacol Ther*. - 2012 - T. 135. - C. 355-370.

- 125.** Kohlfuerst S., Igerc I., Lobnig M., Gallowitsch H., Gomez-Segovia I., Matschnig S., Mayr J., Mikosch P., Beheshti M., Lind P. Posttherapeutic (131)I SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. - 2009 - T. 36. - № 6. - C. 886-893.
- 126.** Kouvaraki M.A., Shapiro S.E., Fornage B.D., Edeiken-Monro B.S., Sherman S.I., Vassilopoulou-Sellin R., Lee J.E., Evans D.B. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer // *Surgery*. - 2003 - T. 134. - № 6. - C. 946-954.
- 127.** Kucuk N.O., Tari P Fau - Tokmak E., Tokmak E Fau - Aras G., Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid--clinical experience // *Clin Nucl Med*. - 2007 - T. 32(4). - C. 279-281.
- 128.** Kumar A., Shah D.H., Shrihari U., Dandekar S.R., Vijayan U., Sharma S.M. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma // *Thyroid*. - 1994 - T. 4. - № 2. - C. 199-202.
- 129.** Kupferman M.E., Patterson M Fau - Mandel S.J., Mandel Sj Fau - LiVolsi V., LiVolsi V Fau - Weber R.S., Weber R.S. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. - 2004 - T. 130(7). - C. 857-860.
- 130.** Kushchayeva Y., Jensen K., Burman K.D., Vasko V. Repositioning therapy for thyroid cancer: new insights on established medications // *Endocrine-related cancer*. - 2014 - T. 21. - № 3. - C. 183-194.
- 131.** Leboulleux S., El Bez I Fau - Borget I., Borget I Fau - Elleuch M., Elleuch M Fau - Deandreis D., Deandreis D Fau - Al Ghuzlan A., Al Ghuzlan A Fau - Chougnnet C.N., Chougnnet Cn Fau - Bidault F., Bidault F Fau - Mirghani H., Mirghani H Fau - Lumbroso J., Lumbroso J Fau - Hartl D.M., Hartl Dm Fau - Baudin E., Baudin E Fau - Schlumberger M., Schlumberger M. 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 - T. 22. - C. 832-838.

132. Leboulleux S., Girard E., Rose M., Travagli J.P., Sabbah N., Caillou B., Hartl D.M., Lassau N., Baudin E., Schlumberger M. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2007 - T. 92. - № 9. - C. 3590-3594.

133. Leboulleux S., Rubino C., Baudin E., Caillou B., Hartl D.M., Bidart J.-M., Travagli J.-P., Schlumberger M. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2005 - T. 90. - № 10. - C. 5723-5729.

134. Leboulleux S., Schroeder P.R., Busaidy N.L., Auperin A., Corone C., Jacene H.A., Ewertz M.E., Bournaud C., Wahl R.L., Sherman S.I. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2009 - T. 94. - № 4. - C. 1310-1316.

135. Leenhardt L., Erdogan M.F., Hegedus L., Mandel S.J., Paschke R., Rago T., Russ G. European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer // *European thyroid journal*. - 2013 - T. 2. - № 3. - C. 147-159.

136. Liou M.-J., Tsang N.-M., Hsueh C., Chao T.-C., Lin J.-D. Therapeutic Outcome of Second Primary Malignancies in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer // *International journal of endocrinology*. - 2016 - T. 2016.

137. Liu X., Ouyang D., Li H., Zhang R., Lv Y., Yang A., Xie C. Papillary thyroid cancer: dual-energy spectral CT quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastasis to the cervical lymph nodes // *Radiology*. - 2014 - T. 275. - № 1. - C. 167-176.

- 138.** Lubin E., Mechlis-Frish S., Zatz S., Shimoni A., Segal K., Avraham A., Levy R., Feinmesser R. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. // *J Nucl Med.* - 1994 - T. 35(2):257-62.
- 139.** Luster M., Clarke S.E., Dietlein M., Lassmann M., Lind P., Oyen W.J.G., Tennvall J., Bombardieri E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* - 2008 - T. 35. - № 10. - C. 1941-1959.
- 140.** Machens A., Holzhausen H, Dralle H., Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma // *Cancer.* . - 2005 - T. 103. - C. 2269-2273.
- 141.** Maisey M.N., Natarajan T.K., Hurley P.J., Wagner Jr H.N. Validation of a Rapid Computerized Method of Measuring ^{99m}Tc Pertechnetate Uptake for Routine Assessment of Thyroid Structure and Function 1 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 1973 - T. 36. - № 2. - C. 317-322.
- 142.** Massin Jp Fau - Savoie J.C., Savoie Jc Fau - Garnier H., Garnier H Fau - Guiraudon G., Guiraudon G Fau - Leger F.A., Leger Fa Fau - Bacourt F., Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment // *Cancer.* - 1984 - T. 53. - C. 982-992.
- 143.** Maxon 3rd H., Englaro E.E., Thomas S.R., Hertzberg V.S., Hinnefeld J.D., Chen L., Smith H., Cummings D., Aden M.D. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients // *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* - 1992 - T. 33. - № 6. - C. 1132-1136.
- 144.** Maxon H.R. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer // *Q J Nucl Med.* . - 1999 - T. 43. - C. 313-323.
- 145.** Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer // *The American journal of medicine.* - 1994 - T. 97. - № 5. - C. 418-428.

- 146.** Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2001 - T. 86. - № 4. - C. 1447-1463.
- 147.** Mazzaferri E.L., Robbins R.J., Spencer C.A., Braverman L.E., Pacini F., Wartofsky L., Haugen B.R., Sherman S.I., Cooper D.S., Braunstein G.D. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2003 - T. 88. - № 4. - C. 1433-1441.
- 148.** McGrath R.T., Preda V.A., Philip Robinson B., Sywak M., Delbridge L., Ward P., J. R., Learoyd D.L. Is there a role for an ultrasensitive thyroglobulin assay in patients with serum antithyroglobulin antibodies? A large (Australian) cohort study in differentiated thyroid cancer // *Clinical endocrinology*. - 2016 - T. 84. - № 2. - C. 271-277.
- 149.** McLachlan S.M., Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? // *Thyroid*. - 2004 - T. 14. - № 7. - C. 510-520.
- 150.** Meller J., Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. - 2002 - T. 29. - № 2. - C. S425-S438.
- 151.** Mercante G., Frasoldati A Fau - Pedroni C., Pedroni C Fau - Formisano D., Formisano D Fau - Renna L., Renna L Fau - Piana S., Piana S Fau - Gardini G., Gardini G Fau - Valcavi R., Valcavi R Fau - Barbieri V., Barbieri V. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients // *Thyroid*. - 2009 - T. 19(7). - C. 707-716.
- 152.** Mian C., Barollo S Fau - Pennelli G., Pennelli G Fau - Pavan N., Pavan N Fau - Ruge M., Ruge M Fau - Pelizzo M.R., Pelizzo Mr Fau - Mazzarotto R., Mazzarotto R Fau - Casara D., Casara D Fau - Nacamulli D., Nacamulli D Fau - Mantero F., Mantero F Fau - Opocher G., Opocher G Fau - Busnardo B., Busnardo B Fau - Girelli M.E., Girelli M.E. Molecular characteristics in papillary thyroid

cancers (PTCs) with no ¹³¹I uptake // *Clin Endocrinol (Oxf)*. - 2008 - T. 68. - C. 108-116.

153. Min J.J., Chung Jk Fau - Lee Y.J., Lee Yj Fau - Jeong J.M., Jeong Jm Fau - Lee D.S., Lee Ds Fau - Jang J.J., Jang Jj Fau - Lee M.C., Lee Mc Fau - Cho B.Y., Cho B.Y. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma // *Eur J Nucl Med*. - 2001 - T. 28. - C. 639-645.

154. Mitchell G., Pratt B., Vini L., McCready V., Harmer C. False positive ¹³¹I whole body scans in thyroid cancer. // *Br J Radiol*. - 2000 - T. 73(870):627-35.

155. Miyauchi A., Kudo T., Miya A., Kobayashi K., Ito Y., Takamura Y., Higashiyama T., Fukushima M., Kihara M., Inoue H. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy // *Thyroid*. - 2011 - T. 21. - № 7. - C. 707-716.

156. Morari E.C., Marcello Ma Fau - Guilhen A.C.T., Guilhen Ac Fau - Cunha L.L., Cunha Ll Fau - Latuff P., Latuff P Fau - Soares F.A., Soares Fa Fau - Vassallo J., Vassallo J Fau - Ward L.S., Ward L.S. Use of sodium iodide symporter expression in differentiated thyroid carcinomas // *Clin Endocrinol (Oxf)*. - 2011 - T. 75. - C. 247-254.

157. Moriyama K., Akamizu T., Umemoto M., Miura M., Saijo M., Taniguchi K., Nakao K. A case of Hashimoto's thyroiditis with markedly elevated serum thyroglobulin and evidence of its influence on the measurement of anti-thyroglobulin antibody by highly sensitive assays // *Endocrine journal*. - 1999 - T. 46. - № 5. - C. 687-693.

158. Muratet J.-P., Daver A., Minier J.-F., Larra F. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma // *The Journal of Nuclear Medicine*. - 1998 - T. 39. - № 9. - C. 1546.

159. Mustafa M., Kuwert T Fau - Weber K., Weber K Fau - Knesewitsch P., Knesewitsch P Fau - Negele T., Negele T Fau - Haug A., Haug A Fau - Linke R.,

Linke R Fau - Bartenstein P., Bartenstein P Fau - Schmidt D., Schmidt D. Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma: a bicentric prospective SPECT/CT study // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. - 2010 - T. 37. - № 1619-7089 (Electronic). - C. 1462-1466.

160. Narayanan S., Colevas A.D. Current Standards in Treatment of Radioiodine Refractory Thyroid Cancer // *Current treatment options in oncology*. - 2016 - T. 17. - № 6. - C. 1-22.

161. Nygaard B., Nygaard T., Jensen L.I., Court-Payen M., SΓee-Jensen P., Nielsen K.G., Fugl M., Hansen J.M. Iohexol: effects on uptake of radioactive iodine in the thyroid and on thyroid function // *Academic radiology*. - 1998 - T. 5. - № 6. - C. 409-414.

162. Pacini F., Castagna M., Brilli L., Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann Oncol*. - 2012 - T. Suppl 7:vii110-9.

163. Pacini F., Molinaro E., Castagna M.G., Agate L., Elisei R., Ceccarelli C., Lippi F., Taddei D., Grasso L., Pinchera A. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2003 - T. 88. - № 8. - C. 3668-3673.

164. Pacini F., Schlumberger M Fau - Dralle H., Dralle H Fau - Elisei R., Elisei R Fau - Smit J.W.A., Smit Jw Fau - Wiersinga W., Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Eur J Endocrinol*. . - 2006 - T. 154. - C. 787-803.

165. Padovani R., Robenshtok E., Brokhin M., Tuttle R.M. 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 - T. 22. - № 8. - C. 778-783.

166. Piruzan E., Haghigatafshar M., Faghihi R., Entezarmahdi S.M. Calculation of Blood Dose in Patients Treated With ¹³¹I Using MIRD, Imaging, and Blood Sampling Methods // *Medicine*. - 2016 - T. 95. - № 11.

- 167.** Pluijmen M.J.H.M., Eustatia Rutten C., Goslings B.M., Stokkel M.P., Arias A.M.P., Diamant M., Romijn J.A., Smit J.W.A. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Clinical endocrinology*. - 2003 - T. 58. - № 4. - C. 428-435.
- 168.** Pujol P., Daures J.-P., Nsakala N., Baldet L., Bringer J., Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 1996 - T. 81. - № 12. - C. 4318-4323.
- 169.** Ramos C.D., Wittmann D.E.Z., Etchebehere E.C.S.d.C., Tambascia M.A., Silva C.A.M., Camargo E.E. Thyroid uptake and scintigraphy using ^{99m}Tc pertechnetate: standardization in normal individuals // *Sao Paulo Medical Journal*. - 2002 - T. 120. - № 2. - C. 45-48.
- 170.** Randolph G.W., Duh Q.-Y., Heller K.S., LiVolsi V.A., Mandel S.J., Steward D.L., Tufano R.P., Tuttle R.M. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension // *Thyroid*. - 2012 - T. 22. - № 11. - C. 1144-1152.
- 171.** Riedel C., De la Vieja A., Ginter C.S., Carrasco N. Journey of the iodide transporter NIS: from its molecular identification to its clinical role in cancer // *Trends in biochemical sciences*. - 2001 - T. 26. - № 8. - C. 490-496.
- 172.** Ringel M.D., Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2013 - T. 98. - № 8. - C. 3104-3110.
- 173.** Robbins K.T., Clayman G., Levine P.A., Medina J., Sessions R., Shaha A., Som P., Wolf G.T. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology // *Archives of otolaryngology & head & neck surgery*. - 2002 - T. 128. - № 7. - C. 751-758.

- 174.** Robbins R.J., Wan Q Fau - Grewal R.K., Grewal Rk Fau - Reibke R., Reibke R Fau - Gonen M., Gonen M Fau - Strauss H.W., Strauss Hw Fau - Tuttle R.M., Tuttle Rm Fau - Drucker W., Drucker W Fau - Larson S.M., Larson S.M. 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 - T. 91. - C. 498-505.
- 175.** Rondeau G., Fish S., Hann L.E., Fagin J.A., Tuttle R.M. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression // *Thyroid.* - 2011 - T. 21. - № 8. - C. 845-853.
- 176.** Rosário P.W., Calsolari M.R. Thyroid ablation with 1.1 GBq (30 mCi) iodine-131 in patients with papillary thyroid carcinoma at intermediate risk for recurrence // *Thyroid.* - 2014 - T. 24. - № 5. - C. 826-831.
- 177.** Rosario P.W., Mourão G.F., dos Santos J.B.N., Calsolari M.R. Is empirical radioactive iodine therapy still a valid approach to patients with thyroid cancer and elevated thyroglobulin? // *Thyroid.* - 2014 - T. 24. - № 3. - C. 533-536.
- 178.** Ross D.S., Litofsky D Fau - Ain K.B., Ain Kb Fau - Bigos T., Bigos T Fau - Brierley J.D., Brierley Jd Fau - Cooper D.S., Cooper Ds Fau - Haugen B.R., Haugen Br Fau - Jonklaas J., Jonklaas J Fau - Ladenson P.W., Ladenson Pw Fau - Magner J., Magner J Fau - Robbins J., Robbins J Fau - Skarulis M.C., Skarulis Mc Fau - Steward D.L., Steward Dl Fau - Maxon H.R., Maxon Hr Fau - Sherman S.I., Sherman S.I. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer // *Thyroid.* - 2009 - T. 19. - C. 1043-1048.
- 179.** Ruf J., Lehmkuhl L., Bertram H., Sandrock D., Amthauer H., Humplik B., Ludwig Munz D., Felix R. Impact of SPECT and integrated low-dose CT after radioiodine therapy on the management of patients with thyroid carcinoma. // *Nucl Med Commun.* - 2004 - T. 25(12):1177-82.
- 180.** Sacks W., Fung Ch Fau - Chang J.T., Chang Jt Fau - Waxman A., Waxman A Fau - Braunstein G.D., Braunstein G.D. The effectiveness of radioactive iodine for

treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008 // *Thyroid*. - 2010 - T. 20. - C. 1235-1245.

181. Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C., Goepfert H., Haynie T.P., Johnston D.A., Ordonez N.G. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 1992 - T. 75. - № 3. - C. 714-720.

182. Sawka A.M., Ibrahim-Zada I., Galacgac P., Tsang R.W., Brierley J.D., Ezzat S., Goldstein D.P. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review // *Thyroid*. - 2010 - T. 20. - № 10. - C. 1129-1138.

183. Scheumann G.F., Gimm O Fau - Wegener G., Wegener G Fau - Hundeshagen H., Hundeshagen H Fau - Dralle H., Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer // *World J Surg*. - 1994 - T. 18. - C. 559-567.

184. Schlumberger M. Management of refractory thyroid cancers // *Ann Endocrinol (Paris)*. - 2011 - T. 72. - C. 159-157.

185. Schlumberger M., Borget I., Nascimento C., Brassard M., Leboulleux S. Treatment and follow-up of low-risk patients with thyroid cancer // *Nature Reviews Endocrinology*. - 2011 - T. 7. - № 10. - C. 625-628.

186. Schlumberger M., Brose M., Elisei R., Leboulleux S., Luster M., Pitoia F., Pacini F. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer // *Lancet Diabetes Endocrinol*. - 2014 - T. 2. - C. 356-358.

187. Schlumberger M., Hitzel A., Toubert M.E., Corone C., Troalen F., Schlageter M.H., Claustrat F., Koscielny S., Taieb D., Toubreau M. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2007 - T. 92. - № 7. - C. 2487-2495.

188. Schlumberger M., Mancusi F., Baudin E., Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels // *Thyroid*. - 1997 - T. 7. - № 2. - C. 273-276.

- 189.** Schlumberger M., Pacini F., R.M. T. Thyroid tumors /, 2015. - 403 c.
- 190.** Schlumberger M.J. Papillary and follicular thyroid carcinoma // *New england journal of medicine*. - 1998 - T. 338. - № 5. - C. 297-306.
- 191.** Schmidt D., Linke R., Uder M., Kuwert T. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by 131I-SPECT/CT at the first radioablation // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. - 2010 - T. 37. - № 4. - C. 699-705.
- 192.** Schmidt D., Szikszai A., Linke R., Bautz W., Kuwert T. Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. // *J Nucl Med*. - 2009 - T. 50(1):18-23.
- 193.** Seidlin Sm Fau - Marinelli L.D., Marinelli Ld Fau - Oshry E., Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid // *J Am Med Assoc*. - 1946 - T. 132. - C. 838-847.
- 194.** Seo J.H., Lee S.W., Ahn B., Lee J. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using 18F-FDG PET/CT // *Clinical endocrinology*. - 2010 - T. 72. - № 4. - C. 558-563.
- 195.** Seo Y.L., Young L., Yoon D.Y., Baek S., Ku Y.J., Rho Y.-S., Chung E.-J., Koh S.H. Detection of neck recurrence in patients with differentiated thyroid cancer: comparison of ultrasound, contrast-enhanced CT and 18F-FDG PET/CT using surgical pathology as a reference standard:(ultrasound vs. CT vs. 18F-FDG PET/CT in recurrent thyroid cancer) // *European radiology*. - 2012 - T. 22. - № 10. - C. 2246-2254.
- 196.** Shah M.D., Hall Ft Fau - Eski S.J., Eski Sj Fau - Witterick I.J., Witterick Ij Fau - Walfish P.G., Walfish Pg Fau - Freeman J.L., Freeman J.L. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection // *Laryngoscope*. - 2003 - T. 113. - C. 2102-2107.
- 197.** Shapiro B., Rufini V., Jarwan A., Geatti O., Kearfott K., Fig L., Kirkwood I., Gross M. Artifacts, anatomical and physiological variants, and unrelated diseases

that might cause false-positive whole-body ¹³¹I scans in patients with thyroid cancer. // *Semin Nucl Med.* - 2000 - T. 30(2):115-32.

198. Shengguang Y., Ji-Eun C., Lijuan H. I-131 for Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Cancer After Thyroidectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Evidence // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* - 2016 - T. 22. - C. 2439.

199. Sherman S. Thyroid carcinoma. // *Lancet.* . - 2003 - T. Feb 8;361(9356):501-11.

200. Shimamoto K., Satake H Fau - Sawaki A., Sawaki A Fau - Ishigaki T., Ishigaki T Fau - Funahashi H., Funahashi H Fau - Imai T., Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography // *Eur J Radiol.* . - 1998 - T. Vol. 29. - C. 4-10.

201. Shimmins J., Alexander W.D., McLarty D.G., Robertson J.W.K., Sloane D.J.P. ^{99m}Tc-pertechnetate for measuring thyroid suppressibility // *Journal of Nuclear Medicine.* - 1971 - T. 12. - № 2. - C. 51-54.

202. Simard E.P., Ward Em Fau - Siegel R., Siegel R Fau - Jemal A., Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. // *CA Cancer J Clin.* . - 2012 - T. [Epub ahead of print].

203. Simpson W., Panzarella T., Carruthers J., Gospodarowicz M., Sutcliffe S. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* . - 1988 - T. 14(6):1063-75.

204. Smit J.W., Schroder-van der Elst Jp Fau - Karperien M., Karperien M Fau - Que I., Que I Fau - Stokkel M., Stokkel M Fau - van der Heide D., van der Heide D Fau - Romijn J.A., Romijn J.A. Iodide kinetics and experimental (¹³¹I) therapy in a xenotransplanted human sodium-iodide symporter-transfected human follicular thyroid carcinoma cell line // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2002 - T. 2002. - C. 1247-1253.

205. Snozek C.L.H., Chambers E.P., Reading C.C., Sebo T.J., Sistrunk J.W., Singh R.J., Grebe S.K.G. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal

metastases // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2007 - T. 92. - № 11. - C. 4278-4281.

206. So Y., Lee Yj Fau - Lee W.W., Lee Ww Fau - Chung J.-K., Chung J.K. Determination of the optimal time for radioiodine therapy in anaplastic thyroid carcinoma using the adenovirus-mediated transfer of sodium iodide symporter gene // *Oncol Rep*. - 2013 - T. 29. - C. 1666-1670.

207. Som P.M. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis // *AJR. American journal of roentgenology*. - 1992 - T. 158. - № 5. - C. 961-969.

208. Spanu A., Solinas M., Chessa F., Sanna D., Nuvoli S., Madeddu G. 131I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. // *J Nucl Med*. - 2009 - T. 50. - C. 184-190.

209. Spencer C.A. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC) // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2011 - T. 96. - № 12. - C. 3615-3627.

210. Spencer C.A., Bergoglio L.M., Kazarosyan M., Fatemi S., LoPresti J.S. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2005 - T. 90. - № 10. - C. 5566-5575.

211. Spitzweg C., Bible K.C., Hofbauer L.C., Morris J.C. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. - 2014 - T. 2. - № 10. - C. 830-842.

212. Spitzweg C., Morris J.C. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications // *Clin Endocrinol (Oxf)*. - 2002 - T. 57. - C. 559-574.

213. Stacul F., van der Molen A.J., Reimer P., Webb J.A.W., Thomsen H.S., Morcos S.K., Almqvist T., Aspelin P., Bellin M.-F., Clement O. Contrast induced nephropathy: updated ESUR contrast media safety committee guidelines // *European radiology*. - 2011 - T. 21. - № 12. - C. 2527-2541.

- 214.** Stinca S., Andersson M., Erhardt J., Zimmermann M.B. Development and Validation of a New Low-Cost Enzyme-Linked Immunoassay for Serum and Dried Blood Spot Thyroglobulin // *Thyroid*. - 2015 - T. 25. - № 12. - C. 1297-1305.
- 215.** Stulak J.M., Grant C.S., Farley D.R., Thompson G.B., van Heerden J.A., Hay I.D., Reading C.C., Charboneau J.W. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer // *Archives of Surgery*. - 2006 - T. 141. - № 5. - C. 489-496.
- 216.** Sweeney D.C., Johnston G.S. Radioiodine therapy for thyroid cancer // *Endocrinol Metab Clin North Am.* . - 1995 - T. 24. - C. 803-839.
- 217.** Tala Jury H.P., Castagna M.G., Fioravanti C., Cipri C., Brianzoni E., Pacini F. Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2010 - T. 95. - № 1. - C. 230-237.
- 218.** Tanpitukpongse T.P., Grady A.T., Sosa J.A., Eastwood J.D., Choudhury K.R., Hoang J.K. Incidental Thyroid Nodules on CT or MRI: Discordance Between What We Report and What Receives Workup // *American Journal of Roentgenology*. - 2015 - T. 205. - № 6. - C. 1281-1287.
- 219.** Tharp K., Israel O., Hausmann J., Bettman L., Martin W., Daitzchman M., Sandler M., Delbeke D. Impact of 131I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. - 2004 - T. 31. - № 10. - C. 1435-1442.
- 220.** Thomas D.L., Menda Y., Bushnell D. A comparison between diagnostic I-123 and posttherapy I-131 scans in the detection of remnant and locoregional thyroid disease // *Clinical nuclear medicine*. - 2009 - T. 34. - № 11. - C. 745-748.
- 221.** Torlontano M., Attard M., Crocetti U., Tumino S., Bruno R., Costante G., DBTMAzzoMTM G., Meringolo D., Ferretti E., Sacco R. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2004 - T. 89. - № 7. - C. 3402-3407.

- 222.** Torlontano M., Crocetti U., D'Aloiso L., Bonfitto N., Di Giorgio A., Modoni S., Valle G., Frusciante V., Bisceglia M., Filetti S. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer // *European Journal of Endocrinology*. - 2003 - T. 148. - № 1. - C. 19-24.
- 223.** Toubeau M., Touzery C., Arveux P., Chaplain G., Vaillant G., Berriolo A., Riedinger J.-M., Boichot C., Cochet A., Brunotte F. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. - 2004 - T. 45. - № 6. - C. 988-994.
- 224.** Tsang R.W., Brierley J.D., Simpson W.J., Panzarella T., Gospodarowicz M.K., Sutcliffe S.B. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma // *Cancer*. - 1998 - T. 82. - № 2. - C. 375-388.
- 225.** Tuttle R.M., Leboeuf R., Robbins R.J., Qualey R., Pentlow K., Larson S.M., Chan C.Y. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. - 2006 - T. 47. - № 10. - C. 1587-1591.
- 226.** Tuttle R.M., Tala H., Shah J., Leboeuf R., Ghossein R., Gonen M., Brokhin M., Omry G., Fagin J.A., Shaha A. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system // *Thyroid*. - 2010 - T. 20. - № 12. - C. 1341-1349.
- 227.** Vaisman F., Momesso D., Bulzico D.A., Pessoa C.H.C.N., Dias F., Corbo R., Vaisman M., Tuttle R.M. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy // *Clinical endocrinology*. - 2012 - T. 77. - № 1. - C. 132-138.
- 228.** Vaisman F., Tala H Fau - Grewal R., Grewal R Fau - Tuttle R.M., Tuttle R.M. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is

associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response // *Thyroid*. - 2011 - T. 21. - № 1317-1322.

229. Van Herle A.J., Uller R.P., Matthews N.L., Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum // *Journal of Clinical Investigation*. - 1973 - T. 52. - № 6. - C. 1320.

230. van Sorge-van Boxtel R., van Eck-Smit B., Goslings B. Comparison of serum thyroglobulin, 131I and 201Tl scintigraphy in the postoperative follow-up of differentiated thyroid cancer. // *Nucl Med Commun*. - 1993 - T. 14(5):365-72.

231. Verma N., Singh-Wadhwa S., Arvela O.M. Metastatic thyroid cancer visualized on technetium pertechnetate and iodine-131 scintigraphy // *Clinical nuclear medicine*. - 2002 - T. 27. - № 8. - C. 610.

232. Viola D., Valerio L., Molinaro E., Agate L., Bottici V., Biagini A., Lorusso L., Cappagli V., Pieruzzi L., Giani C. Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: ten years of experience // *Endocrine-related cancer*. - 2016 - T. 23. - № 4. - C. R185-R205.

233. Wang H., Fu H., Li J., Zou R., Gu Z., Wu J. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography for precise localization of metastases in patients with differentiated thyroid cancer. // *Clin Imaging*. - 2009 - T. 33(1):49-54.

234. Wang T.S., Dubner S Fau - Sznyter L.A., Sznyter La Fau - Heller K.S., Heller K.S. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. - 2004 - T. 130. - C. 110-113.

235. Werner J.A., Davis R.K. Metastases in head and neck cancer /: Springer Science & Business Media, 2004.

236. Wong K., Zarzhevsky N., Cahill J., Frey K., Avram A. Incremental value of diagnostic 131I SPECT/CT fusion imaging in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. // *AJR Am J Roentgenol*. - 2008 - T. 191(6):1785-94. doi: 10.2214/AJR.08.1218.

- 237.** Xue Y., Qiu Z., Song H., Luo Q. Value of ^{131}I SPECT/CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. - 2012 - T. 40(5):768-78.
- 238.** Yamamoto Y., Nishiyama Y., Monden T., Matsumura Y., Satoh K., Ohkawa M. Clinical usefulness of fusion of ^{131}I SPECT and CT images in patients with differentiated thyroid carcinoma. // *J Nucl Med*. - 2003 - T. 44(12):1905-10.
- 239.** Yang X., Liang J., Li T.-J., Yang K., Liang D.-Q., Yu Z., Lin Y.-S. Postoperative stimulated thyroglobulin level and recurrence risk stratification in differentiated thyroid cancer // *Chinese medical journal*. - 2015 - T. 128. - № 8. - C. 1058.
- 240.** Zilioli V., Peli A., Panarotto M.B., Magri G., Alkraisheh A., Wiefels C., Rodella C., Giubbini R. Differentiated thyroid carcinoma: Incremental diagnostic value of ^{131}I SPECT/CT over planar whole body scan after radioiodine therapy // *Endocrine*. - 2016. - C. 1-9.