

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научный центр рентгенорадиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**На правах рукописи**

**Блантер Юлия Александровна**

**Радионуклидные технологии в оптимизации комбинированного лечения  
больных дифференцированным раком 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 Солодкий Владимир Алексеевич**

**профессор РАН, д.м.н. Фомин Дмитрий Кириллович**

**Москва – 2018**

## Оглавление

Список использованных сокращений .....	5
Введение.....	8
<b>ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ.....</b>	<b>12</b>
1.1 Эпидемиология рака щитовидной железы.....	12
1.2 Классификация рака щитовидной железы .....	13
1.3 Диагностика дифференцированного рака щитовидной железы.....	14
1.3.1 Физикальные методы исследования .....	15
1.3.2 Лабораторная диагностика.....	15
1.3.3 Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи .....	20
1.3.4 Радионуклидная диагностика .....	22
1.3.5 Мультиспиральная компьютерная томография.....	30
1.3.6 Магнитно-резонансная томография.....	31
1.3.7 Позитронно-эмиссионная томография .....	32
1.3.8 Морфологическая диагностика .....	33
1.4 Лечение больных дифференцированным раком щитовидной железы	35
1.4.1 Хирургическое лечение.....	35
1.4.2 Гормональная терапия.....	38
1.4.3 Лекарственное противоопухолевое лечение.....	39
1.4.4 Дистанционная лучевая терапия .....	41
1.4.5 Радиойодтерапия.....	41
<b>ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..</b>	<b>52</b>
2.1. Общая характеристика больных.....	52
2.2. Методы исследования.....	55
2.2.1. Клинико-anamнестический метод .....	55
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	56
2.2.3. Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи .....	58
2.2.4. Рентгенологические методы исследования.....	59
2.2.5. Радионуклидные методы исследований .....	60

2.2.6. Морфологические методы исследований.....	66
2.3. Комбинированное лечение.....	67
2.3.1. Хирургическое лечение.....	67
2.3.2. Радиойодтерапия.....	68
2.3.3. Супрессивная терапия препаратами левотироксина.....	69
2.3.4. Сопроводительная лекарственная терапия ранних лучевых осложнений.....	69
2.4. Оценка ближайших результатов комбинированного лечения .....	70
2.5. Методы статистического анализа.....	71
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИОНУКЛИДНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ .....</b>	<b>72</b>
3.1 Анализ результатов комбинированного лечения у больных дифференцированным раком щитовидной железы с применением тиреоидэктомии с традиционным визуальным контролем и последующей радиойодтерапией стандартными активностями (контрольная группа).....	73
3.1.1 Хирургическое лечение и его результаты.....	73
3.1.2 Результаты данных исследований в оценке тиреоидного остатка перед проведением радиойодтерапии у пациентов контрольной группы	76
3.1.3 Радикальная радиойодтерапия у пациентов группы контроля .....	82
3.1.4 Результаты посттерапевтической планарной сцинтиграфии и гибридного исследования в группе контроля.....	83
3.1.5 Анализ сроков пребывания в отделении радионуклидной терапии пациентов контрольной группы .....	93
3.1.6 Динамическое наблюдение и результаты лечения пациентов контрольной группы .....	94
3.1.7 Лучевые реакции после проведения радиойодтерапии у пациентов контрольной группы .....	96
3.2. Анализ результатов комбинированного лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с применением тиреоидэктомии и интраоперационной радионавигации с последующей персонализированной радиойодтерапией сниженными активностями (основная группа).....	99
3.2.1 Радиойоднавигация и хирургическое лечение .....	99

3.2.2 Результаты оценки функциональных и анатомических характеристик тиреоидного остатка у пациентов основной группы перед проведением радионуклидного лечения .....	107
3.2.3 Радиойодтерапия персонализированными активностями и результаты посттерапевтической планарной сцинтиграфии всего тела у пациентов основной группы .....	111
3.2.4 Анализ сроков пребывания пациентов основной группы в специализированном отделении радионуклидной терапии .....	119
3.2.5 Лучевые реакции после проведения радиойодтерапии у пациентов основной группы .....	119
3.2.6 Динамическое наблюдение за пациентами основной группы после радиойодтерапии .....	120
Заключение .....	122
Выводы .....	132
Практические рекомендации .....	133
Список литературы .....	134

## Список использованных сокращений

18-ФДГ – 18-фтордезоксиглюкоза

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

ВГН – возвратный гортанный нерв

г – грамм

ГБк – гигабеккерель

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы

ИРМА – иммунорадиометрический метод

КТ - компьютерная томография

кэВ – килоэлектронвольт

ЛАП – лимфаденопатия

ЛУ – лимфатический узел

МБк – мегабеккерель

МЕ/мл – международные единицы на миллилитр крови

мкг/кг – микрограмм на килограмм массы тела пациента

мкЗв/час – микрозиверт в час

мКи – милликюри

МКИ – мультикиназные ингибиторы

мл – миллилитр

мм – миллиметр

МЕ/мл – международных единиц на миллилитр крови

мМЕ/л – милли-международных единиц на литр крови

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

нг/мл – нанограмм на миллилитр крови

НЙС – натрий-йодный симпортер

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОТТЭ – околототальная тиреоидэктомия

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

ПСГ – планарная сцинтиграфия всего тела

пПСГ – посттерапевтическая планарная сцинтиграфия всего тела

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

РЙА – радиойодабляция

РЙН – радиойоднавигация

РЙТ – радиойодтерапия

РНЦРР – Российский Научный Центр Рентгенорадиологии

РФП – радиофармпрепарат

РЩЖ – рак щитовидной железы

см – сантиметр

см/мин – сантиметры в минуту

СМТШ – сцинтиграфия мягких тканей шеи

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТО – тиреоидный остаток

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭ – тиреоидэктомия

ТТЭ – тотальная тиреоидэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗ-сканирование – ультразвуковое сканирование

ЦЛАЭ – центральная лимфаденэктомия

ЩЖ – щитовидная железа

М – среднее значение

Med – медиана

TNM AJCC/UICC – Tumor, Nodus and Metastasis American Joint Committee on Cancer /Union for International Cancer Control – классификация Американской объединенной комиссии по раку и классификация Международного противоракового союза

RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей

Q1-Q3 – межквартильный интервал

## Введение

### Актуальность исследования

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самым распространенным злокачественным эндокринным новообразованием и социально значимым заболеванием, поражающим трудоспособное население. На конец 2017 года на учете в онкологических учреждениях Российской Федерации больные с данной нозологией составляли 4,4% от всего контингента пациентов со злокачественными новообразованиями (159873 человек) [26]. За последние десятилетия заболеваемость дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) неуклонно возрастает, особенно увеличивается число вновь выявленных больных с локализованными формами, для которых характерна низкая скорость прогрессирования [156, 194].

В настоящее время основным методом лечения дифференцированных форм РЩЖ является комбинированный, включающий хирургическое лечение, последующее выполнение радиоiodтерапии (РЙТ) и супрессивную гормонотерапию. Однако, нет единого мнения относительно выбора объема хирургического вмешательства при ранних стадиях (T1-2N0-NxM0), который колеблется от гемитиреоидэктомии до тиреоидэктомии с регионарной лимфаденэктомией [135, 177]. На этапе радиоiodабляции остается ряд нерешенных вопросов – как собственно необходимость применения лучевого лечения у пациентов низкого риска прогрессирования и отсутствие критериев индивидуализации для определения таких пациентов; так и отсутствие стандартов определения эффективной терапевтической активности радиоiodа [135, 156].

Индивидуальное дозиметрическое планирование, являющееся основой классической лучевой терапии, практически не применяется при проведении РЙТ, исходя из чего, существующие методы расчетов не учитывают особенности биораспределения терапевтического нуклида при различных объемах остаточной тиреоидной ткани. Объективные методы



интраоперационного контроля остаточной тиреоидной ткани отсутствуют. Перечисленное выше обусловило постановку цели исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов комбинированного лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы на основе использования интраоперационной радионавигации и последующей персонализированной радиойодтерапии.

### **Задачи исследования**

1. Усовершенствовать методику сцинтиграфии мягких тканей шеи с  $^{123}\text{I}$  для применения ее в целях контроля полноты хирургического удаления тиреоидной ткани.
2. Провести анализ результатов посттерапевтической сцинтиграфии у больных дифференцированным раком щитовидной железы после традиционной тиреоидэктомии с визуальным контролем полноты операции и радикальным удалением ткани щитовидной железы с применением интраоперационного радиологического пособия.
3. Изучить возможности применения индивидуального дозиметрического планирования радионуклидной терапии у пациентов с объективно полноценной тиреоидэктомией.
4. Оценить результаты лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с использованием традиционного и персонализированного дозиметрического подходов при радиойодтерапии.

### **Научная новизна**

Впервые показаны возможности интраоперационной радиойоднавигации для объективного контроля радикальности тиреоидэктомии.

Обоснована возможность радионуклидной терапии сниженными активностями  $^{131}\text{I}$  в отсутствии тиреоидного остатка у больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Продемонстрированы перспективы сокращения длительности отмены супрессивной гормонотерапии при подготовке к радионуклидному лечению, а у ряда пациентов и отказа от радиойодтерапии.

### **Практическая значимость работы**

Предложена безопасная методика выполнения радионуклидного пособия для объективного контроля полноты хирургического лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Показана возможность снижения терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  на этапе дозиметрического планирования и, как следствие, снижение частоты лучевых осложнений на радионуклидном этапе лечения у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

Продемонстрирована возможность увеличения пропускной способности отделения радионуклидной терапии за счет сокращения сроков лечения.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение радионавигации позволяет убедиться в полноте тиреоидэктомии до завершения операции, избежать избыточной ревизии ложа щитовидной железы и снизить вероятность хирургических осложнений.

2. Результатом применения интраоперационной радионавигации является объективно доказанное отсутствие тиреоидного остатка, которое позволяет снизить терапевтическую активность при радионуклидном лечении и, тем самым, избежать выраженных лучевых реакций.

3. Результаты индивидуальной биодозиметрии, в том числе, на основании посттерапевтической планарной сцинтиграфии, показывают, что низкие терапевтические активности у пациентов с полностью санированным ложем щитовидной железы обеспечивают расчетное радикальное воздействие на остаточную опухоль.

### **Апробация диссертационной работы**

Материалы и основные результаты исследования изложены на профильных конференциях: Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2018», конгрессе «Российского общества радиологов и рентгенологов 2018», научно-практической конференции с международным участием «Инновационные методы адьювантной и неоадьювантной радиотерапии в лечении злокачественных новообразований у взрослых и детей».

Результаты диссертационного исследования доложены на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российского научного центра рентгенорадиологии» Минздрава России 15.10.2018 г.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, из них 3 статьи в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Библиографический указатель включает 261 ссылку (из них отечественных – 76, зарубежных – 185). Диссертация иллюстрирована 5 таблицами и 28 рисунками.

# ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

## 1.1 Эпидемиология рака щитовидной железы

РЩЖ является одним из самых распространенных злокачественных новообразований эндокринной системы и составляет в структуре общей онкологической заболеваемости, по разным данным, от 2,1% до 4,4% [26, 120, 257]. При этом показатель распространенности РЩЖ в России за последние 10 лет увеличился с 70,4 до 109,0 больных на 100 тысяч человек, что обусловлено ростом заболеваемости вследствие накопления неблагоприятных экологических и техногенных факторов, улучшением выявляемости и увеличением выживаемости пациентов [2, 5, 26]. Сходные данные получены на разных континентах: в Соединенных Штатах Америки в период 1975-2012 годов ежегодная заболеваемость утроилась (с 4,9 до 15 случаев на 100 тысяч человек) [84, 111], в Южной Корее выросла на 23,3% за 2010-2011 годы [88], в Австралии суммарный ежегодный прирост с 1973 по 2002 годы составил для мужчин 177,8%, для женщин 252,2%, достигнув максимальных значений [194]. Основной прирост больных РЩЖ обусловлен, во-первых, дифференцированными формами РЩЖ (ДРЩЖ) (преимущественно папиллярной), во-вторых, новообразованиями размерами менее 10 мм [108, 111, 156, 191, 194, 248]. Важно отметить, что на территории Российской Федерации 24,6% всех случаев карцином ЩЖ впервые выявляются на III или IV стадиях [24].

В структуре заболеваемости ДРЩЖ во всем мире преобладают женщины (60-80%) [24, 248], при этом в России за последние 10 лет выявляемость среди мужчин была выше, составляя 36,5% против 15,5% – у женщин [25]. Средний возраст больных РЩЖ в нашей стране составляет 52,8 года, у женщин – 45 лет [24]. Уровень смертности от карциномы ЩЖ выше у мужчин, что, как предполагают, связано с диагностикой в более позднем возрасте [212].

Несмотря на увеличение заболеваемости для большинства пациентов с ДРЦЖ показатель выживаемости составляет 97% и более [111, 194]. Поскольку уровень смертности от РЦЖ не высок и стабилен (в РФ данный показатель за 2013 год составил 4,7%, что сопоставимо с показателями за 2012 год – 4,4%), рецидивирование болезни становится еще одним актуальным онкологическим исходом. По данным международных исследований частота местных и отдаленных рецидивов опухоли составляет от 2% до 14% [95, 137], а в России достигает почти 30% [3]. Частота рецидивов ДРЦЖ при 40-летнем наблюдении достигает 35% [213]. При этом показано, что на рецидив и смертность влияют как объем хирургического лечения, так и последующие этапы терапии [44, 51, 112, 120].

## **1.2 Классификация рака щитовидной железы**

Согласно международной гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения в зависимости от морфологического строения и клинического течения выделяют три группы РЦЖ: высокодифференцированные опухоли из А-клеток, промежуточные формы из В-клеток и С-клеток, недифференцированные формы [41, 53, 83]. ДРЦЖ составляет до 90% всех тиреоидных карцином [6] и представлен папиллярным (до 75-80%), фолликулярным (до 10-15%), гюртлеклеточным и островковым (до 5-15%) гистотипами [8, 248]. Отличительной особенностью дифференцированных форм опухолей является способность захватывать и накапливать йод, что используется на этапе проведения радиойодтерапии (РЙТ) [156, 221]. При папиллярном типе карциномы мультифокальное и билатеральное поражение ЩЖ наблюдается в 18-87% случаев [146], при фолликулярном – чаще определяется единичный узел в одной доле [212]. Мультифокальные опухоли ассоциированы с повышенным риском развития местного прогрессирования и послеоперационного рецидива [155].

Для прогноза выживаемости пациентов с ДРЦЖ на основании данных об анатомической распространённости опухолевого процесса применяют систему классификации Tumor, Nodus and Metastasis American Joint

Committee on Cancer /Union for International Cancer Control (TNM AJCC/UICC), при этом выделяют клиническую («с») стадию заболевания, выставленную на основании предоперационных исследований, и патологоанатомическую («р»), определяемую по результатам послеоперационного гистологического заключения. В 7-й редакции (2009 г.), первичную опухоль классифицируют по размеру и характеру роста за пределы капсулы ЩЖ: T1 – интратиреоидные опухоли до 2 сантиметров (см), T2 – от 2 до 4 см, T3 – интратиреоидные более 4 см или любого размера с минимальным экстраиреоидным распространением, T4 – любого размера, распространяющаяся за капсулу ЩЖ с инвазией в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод или возвратный гортанный нерв, предпозвоночную фасцию, сонную артерию или за грудные сосуды [61]. Признаки опухолевого распространения в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) выявляются у 33-60% больных при папиллярном [6, 17, 27] и у 4-6% при фолликулярном [212, 214] типах ДРЩЖ. При отдаленном лимфогенном метастазировании (10-15% всех больных ДРЩЖ) легкие являются самой частой мишенью – до 50%, реже отмечается вовлечение костной системы (25% всех пациентов с дистанционным поражением), сочетанное поражение – до 20% [15, 114, 212]. На основании данных TNM составлена классификация стратификации риска прогрессирования, в которой выделяют группы: а) высокого риска (pT3 или pT4, pN1, cM1); б) низкого риска (pT1b, pT2, pN0, cM0) и очень низкого риска (pT1a, pN0, cM0) [197, 214].

### **1.3 Диагностика дифференцированного рака щитовидной железы**

На начальной стадии ДРЩЖ у 75-80% пациентов отсутствуют какие-либо симптомы болезни [49, 248]. При выяснении анамнеза прицельно уделяют внимание таким факторам, как: наличие семейных форм рака, аутосомно-доминантных заболеваний (синдром Гарднера, Туркота и другие), воздействие ионизирующего излучения, в том числе лучевой терапии на область головы, шеи и средостения, изменение фонации, нарушение акта глотания [5, 14, 23, 53, 186].

### **1.3.1 Физикальные методы исследования**

В большинстве случаев стандартное физикальное обследование шеи позволяет пальпировать узлы только по передней или передне-боковой поверхности ЩЖ размерами более 0,8-1,5 см, при этом новообразования больших размеров, расположенные в толще или по задней поверхности железы, не обнаруживаются. При папиллярном РЩЖ консистенция узла может быть мягкоэластичной (за счет кистозных полостей), что затрудняет интерпретацию данных, особенно при наличии предшествующей эндокринной патологии железы, например, узлового зоба [6, 53]. Это обуславливает низкую выявляемость (4-7%) узлов ЩЖ в общей популяции при пальпации [135, 246]. По данным Н. В. Заболотской, чувствительность физикального метода при выявлении пораженных регионарных ЛУ составляет не более 30% и зависит от стадии ДРЩЖ [20].

При исследовании тиреоидного остатка (ТО) пальпация ложа ЩЖ на фоне послеоперационного отека и измененной топографии фасциально-клетчаточных пространств шеи не применяется.

### **1.3.2 Лабораторная диагностика**

Для оценки степени активности и объема ТО в послеоперационном периоде широко применяется лабораторная диагностика, при которой исследуют тиреотропный гормон (ТТГ), тиреоглобулин (ТГ) и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови.

#### **Тиреотропный гормон**

Среднее референсное значение уровня сывороточного ТТГ при эутиреозе у 96% популяции составляет 0,4-4,2 милли-международных единиц на литр крови (мМЕ/л), однако показатели для каждой диагностической лабораторной системы могут варьировать [51, 160]. Для достижения максимального захвата  $^{131}\text{I}$  при проведении радионуклидной терапии у пациентов вызывают искусственное временное состояние гипотиреоза, при этом большинство исследователей целевыми считают

уровни ТТГ 30 мМЕ/л и более [77, 105]. Указанное значение ТТГ впервые было установлено как предиктор успешности РЙТ в работе С. J. Edmonds et al., 1977 года (n=110), при этом, у большинства пациентов, которым не удалось достичь ТТГ 30 мМЕ/л и более, был выявлен большой ТО [116]. В ретроспективном исследовании А. Vrachimis et al. (n=1873) в 14,7% случаев выявлялось значение тиреотропина <30 мМЕ/л при отсутствии статистически значимых различий в эффективности абляции резидуальной ткани [242].

С целью индукции гипотиреоза чаще всего применяют общепринятую и доступную методику, заключающуюся в четырехнедельной отмене препаратов левотироксина и соблюдении безйодной диеты (менее 50 мкг йода/день) [38, 77]. Превышение длительности гипотиреоза более 5 недель значительно снижает качество жизни пациентов [135, 214]. Альтернативно, с целью исключения симптомов гипотиреоза на фоне длительной отмены препаратов тиреоидных гормонов, возможно двукратное внутримышечное введение 0,9 мг в сутки рекомбинантного ТТГ за три дня до РЙТ, действие которого основано на связывании с рецепторами ТТГ эпителиальных клеток ЩЖ и стимуляции захвата и органификации  $^{131}\text{I}$  [191, 200, 259]. По результатам исследований эффективность захвата  $^{131}\text{I}$  на фоне экзогенной и эндогенной стимуляции ТТГ сопоставимы [7, 239].

### **Тиреоглобулин и антитела к тиреоглобулину**

У всех людей, без каких-либо заболеваний ЩЖ, в крови определяется тиреоглобулин (ТГ), вследствие секреции его после протеолиза самого гликопротеида на этапе синтеза тиреоидных гормонов. У здоровых людей в общей популяции при наличии ЩЖ в сыворотке крови в среднем содержится около 20-30 нанограмм на миллилитр (нг/мл) ТГ, варьируя от почти полного отсутствия до нескольких десятков нг/мл при использовании разных лабораторных тест-систем [227].

ТГ является достоверным маркером рецидива или прогрессирования ДРЩЖ после полного удаления тиреоидной ткани, поскольку тироциты являются его единственными продуцентами в организме [94, 152, 233]. У



одного и того же пациента отличия уровня ТГ, определенного разными методами (иммунометрическим или радиоиммунным), могут оказаться более чем двукратными. В связи с этим использование разных методов определения показателей ТГ при мониторинге одного и того же больного невозможно [227]. Чувствительность современных лабораторных иммунометрических методов второго поколения в определении концентрации ТГ в сыворотке составляет 0,1 нг/мл и менее [227].

После хирургического вмешательства на ЩЖ (биопсия, операция) может наблюдаться повышение уровня ТГ в крови, вызванное механическим повреждением тироцитов. Учитывая, что период полувыведения сывороточного ТГ в среднем оставляет 1-2 дня, варьируя от 1 до 6 суток, его значение в послеоперационном периоде оценивают не ранее, чем через 4 недели [94, 128, 140]. По данным С. Durante et al., С. Nascimento et al. и А. Riccardo et al. через 4-6 недель после радикальной операции инициальные уровни ТГ менее 0,2 нг/мл и менее 1 нг/мл определяются у 50% и 90% пациентов, соответственно [56, 115, 185]. Неопределяемые или субнормальные показатели ТГ (менее 2,0 нг/мл) свидетельствуют о незначительном объеме ТО и являются статистически значимым фактором прогноза результатов эффективности терапии [195, 232]. Повышенные уровни ТГ (более 30 нг/мл) перед радионуклидной абляцией могут наблюдаться как при наличии значительного количества резидуальной ткани ЩЖ, так и при прогрессировании ДРЩЖ [53]. Так, в работе L. Giovanella et al. 88% больных с истинно-положительными результатами ПЭТ/КТ имели уровень ТГ от 5,5 нг/мл [130]. Высокие значения ТГ (более 100 нг/мл) даже после органосохраняющих операций с большей степенью вероятности свидетельствуют об отдаленных метастазах в легкие или кости [225].

Таким образом, наличие функционально активного ТО затрудняет обнаружение рецидивирующего течения заболевания [53, 179].

Синтез и секреция ТГ стимулируются тиреотропином. Для повышения чувствительности определения ТГ с целью выявления скрытого течения и

прогнозирования прогрессирования ДРЩЖ, через 9-12 месяцев после радиойодобласти (РЙА) (или после операции, если не выполнялось комбинированное лечение) больным проводят тест стимуляции ТТГ (либо с отменой левотироксина, либо с использованием рекомбинантного человеческого ТТГ) [51, 53, 110, 197]. Так среди пациентов, у которых через 9-12 месяцев после хирургического или радионуклидного лечения выявляется ТГ, прогрессирование или рецидив карциномы ЩЖ определяется в трети случаев [91, 192]. Многочисленные исследования показывают, что значения стимулированного ТГ менее 2,0 нг/мл в сочетании с небольшими уровнями или отсутствием АТ-ТГ свидетельствуют об эффективности комбинированного лечения ДРЩЖ и завершённой РЙА [122, 135, 228]. Так, по мнению F. Pacini et al. и E. Mazzaferri et al. отсутствие выявляемого ТГ при проведении стимуляционного теста через 12 месяцев после лечения с высокой вероятностью (до 99%) свидетельствует о ремиссии ДРЩЖ [179, 192]. Показатели ТГ более 10 нг/мл с большей степенью вероятности обусловлены прогрессированием болезни, при этом необходимо исключить регионарное метастазирование [135, 140]. При выявлении значений ТГ от 2,0 до 10 нг/мл проводят более тщательное исследование регионарных ЛУ шеи и повторный тест эндогенной стимуляции в ранние сроки – через 6 месяцев [87, 135].

Однако в исследовании F. Pacini et al. у части пациентов с ТГ более 10 нг/мл происходило снижение уровня ТГ даже при отсутствии дальнейшего лечения [192]. По данным E. Vaudin et. al показатели ТГ снижаются у 38% больных в течение года после РЙА [91]. Это позволяет предположить, что выявление ТГ может быть обусловлено продукцией неизменной тканью ЩЖ. Многие исследователи большее значение придают не столько уровню ТГ, сколько динамической оценке значений ТГ при выполнении стимуляционного теста. Так повышение уровня ТГ при двух последовательных определениях у одного пациента может указывать на прогрессирование ДРЩЖ [91]. Согласно данным Е.М. Паршкова с соавт.

количество стимулированного ТГ, равное 1 нг/мл, соответствует 1 г тиреоидной ткани [43]. В исследованиях Z. Francis и M. Schlumberger показано, что показатель ТГ в большей степени зависит от количества остаточной тиреоидной ткани и имеет косвенное значение для определения прогрессирования заболевания [124]. При полном же отсутствии ткани ЩЖ чувствительность стимулированного ТГ как опухолевого маркера составляет 80-99% [91]. После проведения радиоабляции остаточные тиреоциты могут продуцировать ТГ еще на протяжении нескольких месяцев, однако затем его концентрация в крови постепенно снижается вплоть до полного отсутствия.

Несмотря на высокую чувствительность диагностики ТГ, повышение его уровня не обнаруживается у 20% пациентов, получающих супрессивную гормонотерапию с изолированным поражением ЛУ [213, 232], что представляет большую проблему у больных с микрокарциномами ЩЖ, которым не была проведена РЙА после ТЭ или была проведена гемитиреоидэктомия.

Дополнительным показателем для оценки остаточной ткани ЩЖ является уровень АТ-ТГ в сыворотке крови, который определяют динамически и совместно с каждым измерением ТГ при возможности с использованием одного типа тест-системы. Низкие значения АТ-ТГ (менее 20 мМЕ/л) при неопределяемых или субнормальных уровнях ТГ (менее 2,0 нг/мл) указывают на небольшой ТО [153]. Однако наличие функционально активного, большого объема ткани ЩЖ затрудняет верную интерпретацию высоких показателей АТ-ТГ после хирургического лечения.

Кроме того, комплексы АТ-ТГ выявляются и могут циркулировать в крови еще в среднем около трех лет после лечения у 25% больных ДРЩЖ, что может обуславливать низкие показатели ТГ в сыворотке, приводя к ложноотрицательным результатам [227].

Крайне важным у пациентов с ДРЩЖ является выявление ТГ в смыве из иглы после **тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ)** подозрительных регионарных ЛУ [181, 233]. Впервые данный метод

исследования для дифференциальной диагностики одиночных узлов ЩЖ был применен В. Hamberger et al. в 1982 г. [133]. Уровень ТГ в смыве из иглы не зависит от уровня ТГ и АТ-ТГ в сыворотке крови и его определение более чувствительно, чем цитологическое исследование пунктатов [181, 233]. В исследовании F. Vaisman значения ТГ более 10 нг/мл в смыве из иглы были достоверным показателем метастатического поражения ЛУ, как при низких, так и повышенных концентрациях АТ-ТГ [237]. Чувствительность цитологического материала в сочетании с определением уровня ТГ в смыве из иглы при пункции подозрительных ЛУ составляет 95,6-98%, специфичность – 75-99%. При этом среднее количество ложных результатов не превышает 5% [18].

После проведения пункционной биопсии узлового образования ЩЖ или метастатических ЛУ показатель ТГ может увеличиваться вследствие травмы клеток и выхода этого гликопротеида в кровь. В связи с этим, достоверный уровень ТГ необходимо определять спустя две недели после ТАБ [135, 233].

Таким образом, показатели ТГ и АТ-ТГ крайне важны в диагностике рецидивов и прогрессирующего течения ДРЩЖ, однако являются достоверными маркерами опухолевого процесса при условии отсутствия ТО, что достижимо только при выполнении эффективной РЙА.

### **1.3.3 Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи**

Впервые возможности ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике заболеваний ЩЖ были изучены группой японских врачей во главе с Y. Fujimoto в 1962-1967 гг. [127]. Сонография высокого разрешения является наиболее распространенным, неинвазивным, не оказывающим нежелательного лучевого воздействия методом визуализации ЩЖ и лимфатических коллекторов шеи, основанным на тканевых различиях акустического импеданса [1, 72, 75, 144].

УЗИ позволяет выявить непальпируемые субсантиметровые узлы (от 2-3 мм) в ткани ЩЖ и заподозрить в них опухолевый процесс [53, 60]. При

этом сонографические «критерии злокачественности» узловых образований (гипоэхогенность и гетерогенность структуры, нечеткость контуров, микрокальцификаты, хаотическая внутриузловая васкуляризация) [57, 59] не являются патогномичными для карцином ЩЖ [1, 125]. Так, узел РЩЖ визуализируется в виде изоэхогенного образования с четким ободком «хало» по периферии в 12-32% случаев [30, 66, 76]. Чувствительность УЗИ в выявлении опухолевых узлов ЩЖ варьирует от 46 до 93% при специфичности от 50 до 92% с точностью 74-87% [8, 22, 37, 58].

Вследствие особенности метода эхография не позволяет выявить и оценить эктопированную тиреоидную ткань при ее локализации тиреоглоссально или ретротрахеально, а также в области верхнего средостения [40], что важно при планировании объема операции и РЙА.

Ультразвуковое сканирование на послеоперационном этапе может применяться для ранней диагностики рецидивов карцином ЩЖ [181] и, что не менее важно, используется для определения объема остаточной тиреоидной ткани перед проведением РЙТ [13, 53]. Эхографию ложа ЩЖ с целью выявления ТО выполняют линейными датчиками высокого разрешения, как правило, с частотами от 10 до 15 и даже 17 МГц, чтобы повысить разрешающую способность метода [125]. Для вычисления объема ТО с помощью УЗИ применяют формулу расчета объема фигуры, предложенную в 1981 году J. Brunn et al.:  $V = 0,497 * a * b * c$ , где  $a$  – ширина,  $b$  – толщина,  $c$  – высота образования [98]. Однако по данной формуле возможно только приблизительно определить объем ТО сложной, неэллипсоидной конфигурации [4, 241]. В последнее время все чаще применяется автоматический расчет объема ткани ЩЖ с помощью набора программных компонентов [22].

По данным Н. Maхon et al. масса ТО в высокой степени обратно коррелирует с успешностью аблативной радионуклидной терапии [178]. Рассчитанная по результатам УЗИ масса остаточной тиреоидной ткани менее 2 граммов (г) предполагает высокие шансы эффективной РЙА. Однако

наибольшие трудности при сонографии ложа ЩЖ перед лучевым этапом лечения возникают на этапе определения характера обнаруженной ткани из-за: а) сохранения послеоперационного отека, особенно, если прошло менее месяца от хирургического лечения; б) формирования фиброзных изменений, кист, гранулем, жирового некроза в зоне операции [158]. Кроме того, ультразвуковой метод при выявлении в ложе ЩЖ изо- или гипоэхогенного образования не позволяет дифференцировать ТО от рецидива карциномы [40, 73]. Таким образом, ультразвуковой метод перед РЙТ обладает низкой информативностью в выявлении и оценке характера обнаруженной ткани в ложе ЩЖ, что обуславливает необходимость применения ТАБ с иммуноцитохимическим исследованием [59, 176].

Крайне важное применение УЗИ – визуальный контроль при выполнении пункционной биопсии подозрительных узлов ЩЖ [53, 72]. Чувствительность ТАБ без визуального контроля при мелких и непальпируемых узлах (до 3-4 мм) не превышает 89% при специфичности 69% [103]. Показатель ложноотрицательных результатов при ТАБ под ультразвуковым контролем ниже по сравнению с биопсией без визуального контроля узлов и составляет 1,0% против 2,3% [181]. В ряде случаев биопсия заканчивается получением неинформативного ответа (особенно при размерах образования менее 7 мм), то есть не содержащего окончательного суждения о доброкачественности или злокачественности узла, и составляет от 4 до 40-70% [67, 163].

УЗИ позволяет оценить только геометрический объем остаточной тиреоидной ткани перед планируемой РЙТ, который зачастую не соответствует функциональному [21, 168]. Описанных недостатков лишены радионуклидные методики, позволяющие оценить функциональное состояние обнаруженной ткани.

#### **1.3.4 Радионуклидная диагностика**

Определяющую роль в послеоперационной диагностике играют радионуклидные исследования, проводимые как на этапе оценки

резидуальной тиреоидной ткани перед РЙА (с помощью радиофармпрепаратов (РФП) на основе  $^{99m}\text{Tc}$ ), так и на этапе контроля после радионуклидного лечения (с помощью РФП на основе  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ ). В 1920-х годах G. DeNevesy внедрил термин «радиоиндикатор» и обосновал принцип радиоактивной индикации для исследований в медицине [117]. В основе метода лежит регистрация распределения, накопления, метаболизма и выведения радионуклида с помощью детекторов гамма-камеры и преобразования полученных данных в изображение (сцинтиграмму).

### **Сцинтиграфия мягких тканей шеи с $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом натрия**

В послеоперационном периоде на фоне подготовки к РЙТ выполняют сцинтиграфию мягких тканей шеи (СМТШ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом натрия, который, накапливаясь в ткани ЩЖ, отражает функциональную активность остатка, но не участвует в синтезе тиреоидных гормонов, что позволяет использовать данный РФП в диагностических целях перед РЙТ [64, 221, 235]. Подготовка к сцинтиграфии с радиоактивным технецием менее продолжительная (две недели) и имеет меньше ограничений в сравнении с диагностическими исследованиями с применением препаратов на основе изотопов йода [159]. При изомерном переходе  $^{99}\text{Tc}$  испускает только гамма-кванты, характеризуется коротким периодом полураспада (6,01 часа), обладает оптимальным показателем энергии излучения для регистрации с помощью гамма-камеры – 140 килоэлектронвольт (кэВ) с квантовым выходом 89,6% [65]. Одновалентный анион  $\text{TcO}_4^-$  накапливается в ткани ЩЖ, главным образом, с помощью механизма активного транспорта, в связи с чем быстро вымывается током крови, что позволяет использовать РФП на его основе без риска эффекта «оглушения» [235].

Для получения качественного изображения сцинтиграммы  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат вводят внутривенно и регистрируют изображение в течение ближайших 15-20 минут [21, 33, 45, 48, 69]. По данным ряда авторов для получения качественного изображения мягких тканей шеи применяемая

активность  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата составляет в среднем 74-370 мегабеккерель (МБк) [21, 33, 69]. По полученным сцинтиграммам области шеи и всего тела в передней проекции проводят количественный расчет захвата радиоиндикатора ТО и его распределение (единичный или множественные очаги накопления радиометки, по срединной линии тела или в боковых отделах шеи, в проекции ложа ЩЖ или верхнего средостения). Для расчета показателя захвата РФП применяются следующие методики: 1) предварительное измерение активности с помощью дозкалибратора и запись сцинтиграмм в полном шприце и после инъекции [45]; 2) вычисление интенсивности захвата РФП в проекции ложа ЩЖ путем простого расчета отношения счета импульсов в ТО к счету над всем телом в процентном соотношении; 3) определение индекса накопления радиометки в ТО с помощью вычисления частного от деления выделенной зоны с остаточной тканью ЩЖ к зоне фона в проекции мягких тканей шеи (по количеству импульсов в минуту) [64]. При этом, такие расчеты могут быть ошибочными, так как не учитывается физиологический захват РФП желудком, кишечником, слюнными железами и неспецифическое включение при воспалительных изменениях [33].

По данным F. A. Mettler Jr. et al. показатель интенсивности захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата тканью двух долей ЩЖ в состоянии эутиреоза, без узловых образований, составляет от 1,0 до 5,0% от накопления во всем теле [182]. По данным Д.К. Фомина и соавт. интервал значений интенсивности включения РФП в неизмененную ткань неоперированной ЩЖ варьирует от 2,3 до 3,7% от всего тела [69]. Однако даже при выполнении тиреоидэктомии (ТЭ), когда предполагается формально незначительное количество (до 3 г) резидуальной тиреоидной ткани, при сцинтиграфии могут выявляться очаги гиперфиксации радиометки в ложе ЩЖ с интенсивностью 1,0-2,0%, соответствующие функциональной активности удаленной доли [129].

Уровень накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в тиреоидной ткани косвенно отражает перфузию ЩЖ и проницаемость мембран тироцитов, что можно



использовать для прогнозирования захвата радиоактивного йода при проведении РЙА [190]. В ретроспективном исследовании F. Aydin et al. (n=174) накопление РФП отмечалось в 86% случаев как по данным СМТШ, так и посттерапевтической планарной сцинтиграфии (пПСГ) с  $^{131}\text{I}$  [87]. S. S. H. Kueh et al. показали, что очаги гиперфиксации РФП, выявленные при сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом показывают высокую корреляцию с очагами накопления радиоактивного йода на пПСГ, характеризуясь высокими чувствительностью (81%), специфичностью (95%) и положительной прогностической ценностью (около 100%) [159]. M. Caglar et al. в проспективном исследовании показали, что поглощение  $^{131}\text{I}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата коррелируют, что позволяет планировать тактику РЙТ [99]. L. Giovanella et al. ретроспективно проанализировали результаты лечения 232 больных ДРЩЖ и установили, что успешность абляции ТО коррелировала с результатами СМТШ [129]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании W. Lan et al. (n=189) [161].

К недостаткам метода можно отнести существенные ограничения в выявлении регионарного и отдаленного метастазирования, вследствие отсутствия селективной тропности РФП на основе  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  к клеткам фолликулярного эпителия и ДРЩЖ [33].

### Сцинтиграфия всего тела с $^{131}\text{I}$ и $^{123}\text{I}$

Начало применения  $^{131}\text{I}$  в диагностике заболеваний ЩЖ датируется 1949 годом [224]. Полное сходство химических свойств нуклидов йода и стабильного йода позволяет РФП с йодной меткой включаться в обменные процессы в тироцитах, что используется в диагностике как перед, так и после радионуклидного лечения [13, 33, 244]. Подготовка пациента включает четырехнедельное соблюдение низкойодной диеты и отмену терапии препаратами левотироксина. На сцинтиграммах после введения как диагностических, так и терапевтических активностей радионуклидов йода, помимо накопления РФП в ТО, визуализируется физиологическое накопление в проекции слюнных и молочных желез, желудочно-кишечного

тракта (преимущественно в желудке и кишечнике), мочевого пузыря [221]. Кроме того, может отмечаться патологическая гиперфиксация радиометки в йодопозитивных метастазах ДРЩЖ – регионарных и отдаленных.

### **Предтерапевтическая планарная сцинтиграфия всего тела с $^{131}\text{I}$ для оценки активности тиреоидного остатка**

В последнее время для послеоперационной оценки состояния ложа ЩЖ и выявления ТО кроме применения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата, активно изучается вопрос использования РФП на основе изотопов йода [100, 105, 157]. Для сканирования ложа ЩЖ используют небольшие активности  $^{131}\text{I}$  – 40-74 МБк, чтобы не вызвать эффект «оглушения», проявляющийся снижением захвата тироцитами и опухолевыми клетками радиоактивного йода на этапе последующей терапии, длительностью до двух месяцев [252, 254]. Данный эффект возникает в результате: а) повреждения клеток  $\beta$ -излучением и нарушением аккумуляции йода от диагностической дозы; б) снижение чувствительности НИС к йоду в тироцитах и клетках ДРЩЖ и нарушение переноса аниона йода [162]. Следует отметить, что в работе R.A. Saber et al. показано отсутствие эффекта «оглушения» при использовании высоких диагностических активностей  $^{131}\text{I}$  (185 МБк) за 72 часа и менее до РЙТ [208].

### **Предтерапевтическая планарная сцинтиграфия всего тела с $^{123}\text{I}$ для оценки тиреоидного остатка**

Большинство исследователей при выборе диагностического нуклида йода для оценки функционального ТО отдают предпочтение РФП на основе нуклида  $^{123}\text{I}$ . Во-первых, использование  $^{123}\text{I}$  позволяет избежать эффекта «оглушения», а во-вторых, изотоп распадается только с испусканием гамма-излучения, что уменьшает лучевую нагрузку на пациента (период полураспада составляет 13,22 часа против 8,02 суток у  $^{131}\text{I}$ , энергия излучения – 159 КэВ против 364 КэВ) [221]. Однако в ряде исследований было выявлено, что диагностическая активность  $^{123}\text{I}$  в 37-200 МБк также вызывает

нарушение захвата  $^{131}\text{I}$  при последующей РЙТ [107, 236], что связано, по мнению С. Lundh et al., со снижением переноса йода и нарушением экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты натрий-йодного симпортера (НЙС). Кроме того, в данной работе продемонстрировано, что эффект «оглушения» на единицу поглощенной активности был более выраженным для  $^{123}\text{I}$ , чем для  $^{131}\text{I}$ , что, по-видимому, связано с биологической эффективностью типа излучения в орган-мишень и поглощенной дозой [172]. По данным М. Dietlein et al.  $^{123}\text{I}$  имеет более низкую чувствительность в выявлении ТО на послеоперационном этапе в сравнении с  $^{131}\text{I}$  [113]. В работе Е. В. Silberstein результаты сканирования с  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$  для выявления остатка ЩЖ сопоставимы [220].

Таким образом, независимо от используемого радионуклида йода ( $^{131}\text{I}$  или  $^{123}\text{I}$ ), применение сцинтиграфии с РФП на их основе для оценки ТО может снижать эффективность последующей РЙА. Эта особенность изотопов йода не позволяет использовать их как метод выбора при диагностике резидуальной ткани ЩЖ перед радионуклидным лечением [109, 110, 148].

### **Сканирование после радиойодтерапии (посттерапевтическая планарная сцинтиграфия всего тела с $^{131}\text{I}$ )**

Регистрация с помощью гамма-камеры излучения при распаде  $^{131}\text{I}$  позволяет проводить оценку распределения и накопления данного нуклида в организме пациента по результатам посттерапевтической планарной сцинтиграфии всего тела (пПСГ) [118].

На сцинтиграммах после РЙТ возможно: 1) оценить состояние ложа после ТЭ, в том числе, выявить неудаленные добавочные дольки ЩЖ; 2) определить функциональные размеры ТО и уровень интенсивности накопления радиометки; 3) выявить неопределяемые ранее метастазы ДРЩЖ [64б 251]. Так, в работах М. Bernier, A. Cailleux, K. Hoyes, P. Rosario et al. был выявлен низкий уровень корреляции между заявленным объемом операции и размерами ТО по данным радионуклидных исследований [94, 100, 141, 203]. При выполнении пПСГ даже после ТЭ резидуальная ткань ЩЖ выявляется

более чем у 94-95% больных [209, 219]. По результатам посттерапевтических сцинтиграмм и анализу лабораторных показателей, инструментальных методов исследования перед РЙТ планируется дальнейшая тактика наблюдения и лечения пациентов ДРЦЖ.

Посттерапевтическую сцинтиграфию рекомендуется выполнять на 3-и – 4-е сутки после приема терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ , при достижении допустимых для выписки пациента значений мощности дозы излучения. На территории Российской Федерации данный показатель составляет не более 20 микрозиверт в час (мкЗв/ч) на расстоянии 1 метра [33].

ППСГ с  $^{131}\text{I}$  более чувствительна, чем диагностическая, вследствие введения и аккумуляции большей активности в ТО и опухолевой ткани [221]. Так, по данным P. Rosario et al. (n=106) при сравнении данных пред- и послеоперационного сканирования с  $^{131}\text{I}$  при послеоперационной РЙА были изменены стадия заболевания у 8,3% и терапевтический подход у 15% пациентов; а в случае предшествующей РЙА и выполнении РЙТ выявлена клинически значимая информация у 26% больных ДРЦЖ [202]. В более позднем ретроспективном исследовании P. Rosario et al. (n=274) было показано, что интенсивность захвата  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ более 5% от всего тела на ППСГ указывает на значительный объем резидуальной ткани, для абляции которого в 61% случаев было недостаточным использование стандартной активности 3,7 гигабеккерель (ГБк) [203]. При этом, интенсивность накопления  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ более 12,8% от счета над всем телом является показанием к повторной РЙТ [9]. Таким образом, низкое поглощение радиоактивного йода (менее 5%) ТО на ППСГ коррелирует с высокой частотой успешной РЙА [100].

Посттерапевтическое сканирование позволяет получить важную информацию о функционирующем ТО, о наличии ранее неопределяемых регионарных и отдаленных метастазах. При этом, по полученному изображению не всегда возможно судить об объемном распределении радиометки в организме больного. Это связано с суммацией регистрируемой

информации на двухмерных сцинтиграммах, в результате чего очаги патологического захвата могут сливаться или экранироваться накоплением в ТО или в зонах физиологической фиксации [213, 219]. Для улучшения визуализации области шеи при функционально активной резидуальной тиреоидной ткани или при интенсивном физиологическом накоплении радиоактивного йода применяют дополнительное сканирование на 5-8-е сутки от приема  $^{131}\text{I}$ . Однако в работе D.M. Achong было показано, что выполнение сцинтиграфии спустя более 7 суток приводит к ложноотрицательным результатам [79].

Чувствительность в обнаружении рецидивов или метастазов ДРЩЖ при выполнении пПСГ варьирует по разным данным от 45% до 75%, специфичность 90-99% и стремится к 100%, с точностью – 61% [193, 243].

### **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией**

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ) – гибридный радионуклидный метод исследования, основанный на совмещении функциональных трехмерных изображений, получаемых с гамма-камеры, и анатомических, получаемых с помощью компьютерного томографа. Одним из первых опытов применения ОФЭКТ-КТ с  $^{131}\text{I}$  в диагностике РЩЖ является исследование О. Israel et al. 1990 года [149]. Гибридное сканирование является дополнительным инструментом диагностики у больных ДРЩЖ и помогает оценить размеры, пространственную локализацию, соотнести очаги накопления  $^{131}\text{I}$  на пПСГ с анатомическим субстратом. Чаще всего данное исследование выполняется после пПСГ при выявлении подозрительных очагов гиперфиксации РФП (очаг не по срединной линии тела, каудальнее проекции ложа ЩЖ – в проекции средостения, любой очаг, выявляемый после второго курса РЙТ) или при отсутствии патологических очагов накопления радиометки, но при этом, высоких уровнях сывороточных ТГ или АТ-ТГ [62].

На основании данных ОФЭКТ-КТ и лабораторных показателей становится возможным с большей точностью определить дальнейшую тактику ведения пациента. Так в исследовании В.А. Солодкого с соавт. было установлено, что у 59,6% больных, получивших радионуклидное лечение, имеется расхождение результатов пПСГ и гибридного исследования [62]. По данным А. Spanu et al. (n=117) у 67,8% пациентов, которым рутинно выполнялось гибридное исследование, были изменены заключения пПСГ, а в 55,9% случаях – изменена запланированная активность радиойода, вплоть до полной отмены [226]. По результатам исследования А.М. Avram et al. (n=320) применение данного метода позволяет выявить регионарные метастазы в 22% случаев [86]. Чувствительность и специфичность традиционной пПСГ с  $^{131}\text{I}$  в сочетании с ОФЭКТ-КТ стремятся к 100% с точностью до 87% [86, 90, 226, 251, 261].

К недостаткам метода можно отнести увеличение лучевой нагрузки за счет рентгеновского компонента и времени исследования по сравнению с пПСГ. У некоторых пациентов проведение ОФЭКТ-КТ может спровоцировать развитие приступов тревоги в ситуации нахождения в течение 20-25 минут в ограниченном пространстве камеры томографа в фиксированном горизонтальном положении [251].

ОФЭКТ-КТ позволяет получить крайне важную дополнительную информацию к данным пПСГ как после РЙТ на этапе выписки пациентов из специализированного отделения, так и при последующем динамическом наблюдении.

### **1.3.5 Мультиспиральная компьютерная томография**

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является рентгенологическим методом исследования, основанным на различной способности тканей поглощать рентгеновское излучение. Первые данные применения КТ для визуализации ЩЖ были опубликованы В. S. Wolf et al. в 1977 году, а для оценки шейных ЛУ – А. Mancuso et al. в 1981 году [174, 249]. В отличие от рентгенографии компьютерная томография дает возможность

трехмерной визуализации органов исследуемой области при высоком уровне разрешения.

В настоящее время МСКТ, обладая достаточным разрешением, используется для оценки ТО, ЛУ шеи и средостения, выявления отдаленного метастазирования. МСКТ является «золотым стандартом» для выявления метастазов в легких, с чувствительностью 95,5% [15].

По данным М. Shahrzad et al. МСКТ обладает высокой специфичностью в диагностике медиастинально расположенной тиреоидной ткани после болюсного введения йодсодержащих контрастных препаратов [218]. КТ без внутривенного контрастного усиления не позволяет однозначно высказаться о характере выявленного образования, особенно при его небольшом размере, из-за наличия в области шеи мягких тканей со сходной плотностью. При этом, использование контрастных йодсодержащих препаратов исключает возможность проведения РЙТ и диагностической сцинтиграфии с изотопами йода в ближайшие 2-4 месяца после исследования [187].

В исследовании D. Lesnik et al. было показано достоверное увеличение чувствительности в обнаружении метастазов в ЛУ при использовании сочетания двух методов: КТ с контрастным усилением и УЗИ – до 54% (только КТ – 50%) в центральной клетчатке, до 97% (только КТ – 79%) – в боковом секторе шеи [164]. По данным J. S. Choi et al. (n=299) точность в оценке распространенности первичной карциномы ЩЖ при использовании МСКТ без контрастного усиления оказалась статистически ниже, чем при изолированном применении УЗИ [106].

Таким образом, выполнение МСКТ без контрастного усиления в послеоперационном периоде для оценки анатомического объема ТО в клинической практике не целесообразно.

### **1.3.6 Магнитно-резонансная томография**

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – метод визуализации, основанный на явлении ядерного магнитного резонанса, позволяющий

судить о распределении протонов в тканях. Наиболее ранние работы по изучению возможностей применения МРТ при РЦЖ относятся к 80-м годам прошлого столетия [85]. Преимуществами метода являются: получение изображения в любой проекции без потери его качества, отсутствие лучевой нагрузки и необходимости внутривенного контрастирования йодсодержащими препаратами, используемыми для повышения информативности при МСКТ [28, 71].

На предоперационном этапе МРТ позволяет определить расположение, размеры, форму ЦЖ, наличие добавочных долей, расположенных в передне-верхнем средостении [231]. Наиболее важным представляется использование МРТ после УЗИ при субкапсулярных узлах ЦЖ и подозрении на экстратиреоидное распространение первичной опухоли [126].

МРТ обладает наибольшей чувствительностью в дифференциальной диагностике продолженного роста опухоли и послеоперационного фиброза. Так, ТО выглядит гипоинтенсивным на T2-ВИ, а рецидивная ткань РЦЖ – высокоинтенсивная [126, 132]. Результаты метаанализа J. Sun et al. по сравнению эффективности КТ и МРТ в выявлении метастатических шейных ЛУ показали, что КТ имеет более высокую чувствительность – 77% (МРТ 72%), а МРТ – более высокую специфичность – 81% (КТ 72%); при этом главным диагностическим критерием поражения ЛУ для МРТ и КТ был минимальный осевой диаметр 10 и 12 мм, соответственно [230].

МРТ обладает наибольшей контрастностью мягких тканей шеи в отличие от УЗИ и МСКТ. Применение МРТ через 3-6 месяцев после операции, в отсутствии отека мягких тканей шеи позволяет визуализировать ТО размерами 2-3 мм [92, 231].

### **1.3.7 Позитронно-эмиссионная томография**

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это метод радионуклидной диагностики, основанный на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитрона (образуется при бета-распаде позитрон-излучающего изотопа) и электрона (в тканях пациента).



Наиболее ранние публикации использования ПЭТ при карциномах ЩЖ относятся к концу 80-х началу 90-х годов XX века [123, 189]. В работе U. Feine et al. был впервые описан феномен несоответствия накопления 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) и  $^{131}\text{I}$  – «flip-flop», при котором клетки ДРЩЖ, плохо накапливающие  $^{131}\text{I}$ , склонны к более высокому метаболизму глюкозы, что обуславливает большую вероятность позитивного ПЭТ-изображения [121]. Учитывая, что в 20-30% случаев опухолевые клетки в результате дедифференцировки утрачивают способность захватывать и накапливать  $^{131}\text{I}$ , при подозрении на йоднегативные метастазы показано выполнение ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), предпочтительно совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ) [148, 201, 243].

Главным показанием для выполнения ПЭТ-КТ с 18-ФДГ являются йоднегативные результаты планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ-КТ при повышенном уровне ТГ или АТ-ТГ, что может изменить тактику ведения пациентов в 40% случаев [16, 130]. По разным литературным данным чувствительность ПЭТ при йоднегативной сцинтиграмме варьирует от 60 до 94%, а специфичность – до 95% [5, 6, 16, 130]. Исследование при йодпозитивных формах ДРЩЖ по данным Н. Wang et al. характеризуется низкой чувствительностью – 18,6% [243]. Однако, 20,3% случаев всех йоднегативных больных с высокими уровнями ТГ или АТ-ТГ являются и ПЭТ-негативными [228]. В работе Т.М. Гелиашвили с соавт. показано, что ПЭТ-КТ обладает максимальной чувствительностью в выявлении йоднегативных отдаленных метастазов ДРЩЖ в легких, стремясь к 100% показателю [15].

### **1.3.8 Морфологическая диагностика**

Морфологическая диагностика может проводиться на дооперационном этапе при выполнении ТАБ, интраоперационно и планоно после получения макропрепарата. Точность цитологического диагноза существенно зависит от гистотипа опухоли, при этом наибольшие трудности возникают при наличии выраженной пролиферации тиреоидного эпителия с наличием

фолликулярных и папиллярных структур [29]. Использование ТАБ на дооперационном этапе эффективно для диагностики папиллярного РЩЖ, при котором чувствительность и специфичность стремится к 100% [181]. Однако при верификации фолликулярных карцином ЩЖ чувствительность исследования снижается до 8% [103].

Согласно исследованию S. J. Trosman et al. (2017 г.) чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательное предсказательное значение интраоперационной экспресс-биопсии ДРЩЖ по «замороженным срезам» с предварительной подтвержденной злокачественностью узла по данным ТАБ составляют 81%, 95%, 98% и 66%, соответственно. При этом, в 5,4% случаев могут отмечаться ложные положительные и ложные отрицательные значения данного способа диагностики, приводя к неверному объему операции [234]. Срочное морфологическое исследование может быть малоинформативным при фолликулярных типах РЩЖ, при которых решающим для диагностики являются не признаки клеточной атипии, а наличие опухолевой инфильтрации капсулы и ее сосудов [74]. Таким образом, плановое послеоперационное гистологическое исследование является наиболее предпочтительным и достоверным методом исследования операционного материала.

В качестве уточняющей диагностики ДРЩЖ применяют **иммуноморфологические методы**. По данным Т.В. Павлова с соавт. точность иммуноцитохимии в определении цитогенеза карцином ЩЖ достигает 89,5% [42]. Чувствительность и специфичность иммуноцитохимии в дифференциальной диагностике новообразований ЩЖ в исследовании Y. Wang et al. составляет 94% и 81%, соответственно, что подтверждает высокую информативность данного метода [245]. Использование иммуноцитохимических исследований улучшает результаты цитологического анализа в диагностике ДРЩЖ и метастазов с 69% до 89,5% [125].

## **1.4 Лечение больных дифференцированным раком щитовидной железы**

Лечение пациентов с ДРЩЖ базируется на комбинированном последовательном подходе, включающем хирургический этап, радионуклидную терапию  $^{131}\text{I}$ , супрессивную и заместительную гормонотерапию, при необходимости таргетную и дистанционную лучевую терапию [38, 51, 53, 80, 109, 135]. Результат лечения зависит от первичной распространенности опухолевого процесса, объема операции и восприимчивости опухоли к радиоактивному йоду.

### **1.4.1 Хирургическое лечение**

Чаще всего начальное хирургическое вмешательство выполняется в объеме тиреоидэктомии (ТЭ) и лимфодиссекции, при выявлении измененных ЛУ шеи на этапе обследования. Радикальное удаление ткани ЩЖ подразделяется на: 1) тотальную (ТТЭ), когда удаляют обе доли и перешеек ЩЖ; 2) околототальную (ОТТЭ) – полное удаление пораженной доли с перешейком и частичная резекция второй доли, при этом остается не более 2-3 граммов ткани железы; 3) субтотальную – двусторонняя резекция более половины каждой доли с перешейком [151, 168].

Большинство исследователей придерживаются позиции радикального хирургического лечения для опухолей более 1-1,5 см [44, 50, 101, 214]. Некоторые авторы считают, что при микрокарциномах без признаков инвазивного роста, в отсутствии метастазов и факторов риска (дистанционная лучевая терапия на область головы и шеи, возраст более 45 лет, мужской пол) можно выполнять органосохраняющие операции – гемитиреоидэктомию (закрывающуюся в резекции доли ЩЖ с перешейком и пирамидальной долей) или даже частичную операцию с удалением узла с большим количеством окружающей ткани в пределах одной доли [110, 137, 184].

В исследовании D.S. Ross et al. (n=611) показано, что при мультифокальном опухолевом поражении и выполнении ТТЭ или ОТТЭ, наблюдалось меньшее число рецидивов и прогрессирования – 6% против

18% при нерадикальных операциях [206]. В 25-летнем ретроспективном исследовании А. Е. Zahan et al. было выявлено, что мультифокальный рост, первичное поражение регионарных ЛУ и размер микрокарциномы от 5 мм, являются факторами будущего прогрессирования ДРЦЖ [256].

Основными доводами в пользу уменьшения объема операции являются: возможность в некоторых случаях избежать пожизненной гормонотерапии и меньший риск послеоперационных осложнений (гипопаратиреоза и пареза или паралича возвратных гортанных нервов (ВГН)) [3, 55, 177, 255]. Так, по данным литературы, частота послеоперационного гипопаратиреоза при радикальных вмешательствах на ЩЖ варьирует от 0,1% до 50%, при этом большинство исследователей не дифференцируют его на транзиторный и стойкий [53, 223], хотя транзиторный характер осложнений встречается значительно чаще – у 0,9-68% больных [32]. В работе А. Sitges-Serra et al. (n=442) было показано, что после ТЭ функция околощитовидных желез на фоне месячного лечения препаратами кальция и витамина D полностью восстановилась у 29,6% больных, а через год – в 78% случаев [223]. Для уменьшения риска вторичного гипопаратиреоза иногда применяется методика аутотрансплантации паращитовидных желез в грудино-ключичную мышцу [223, 256]. В исследовании Т. Kirdak et al. частота случаев с низким уровнем паратгормона была выше у пациентов, которым выполнялась аутотрансплантация, чем без нее, хотя уровни гипокальциемии были сопоставимы [154].

Среди возможных осложнений после радикальных операций выделяют повреждение двигательной ветви верхнего гортанного нерва – от 0,3 до 14% [53], перерастяжение ВГН, которое при первичных операциях составляет от 0,3 до 1,17% и резко возрастает при повторных хирургических вмешательствах, достигая 16,9-20% [11, 142]. Нарушения иннервации при повреждении ВГН могут носить преходящий и стойкий характер. Преходящий парез голосовых связок, наблюдаемый в течение 6 месяцев после операции, составляет 0,84 – 38% случаев [53, 142]. Стойкие парезы и

параличи гортани обнаруживают у 0,34 - 5,8% больных [53, 142], что наиболее часто связано либо с инвазией опухоли в нерв и невозможностью его аккуратного выделения, либо с его нетипичным расположением и случайным рассечением. По данным M. Hermann et al. стандартное выделение и осмотр ВГН значительно снижает риск его повреждения [139]. Следует отметить, что частота всех осложнений при выполнении ТЭ опытным хирургом не превышает 2% [7].

Не менее важно, что тотальное хирургическое удаление тиреоидной ткани создает условия для проведения радикальной РЙТ, что в дальнейшем позволяет использовать показатели ТГ для мониторинга рецидива ДРЦЖ и повышает диагностическую ценность стимуляционного теста со скинтиграфией с  $^{123}\text{I}$ . При ограничении объема терапии только операцией, без последующей РЙТ, от 22 до 66% больных ДРЦЖ в дальнейшем нуждаются в повторном хирургическом лечении вследствие прогрессирования болезни [6, 47, 136].

В настоящее время все большее число хирургов проводят рутинную диссекцию ЛУ центральной клетчатки шеи при ТТЭ [102, 143]. В метаанализе 2017 года J. Liang et al. было показано, что ТЭ с профилактической центральной лимфаденэктомией (ЦЛАЭ), при условии выполнения опытными хирургами, может снизить частоту рецидивов и прогрессирования у больных ДРЦЖ [166]. По результатам работ D. T. Hughes et al. и Д.А. Галушко при выполнении профилактической ЦЛАЭ метастатически измененные ЛУ обнаруживаются в 35% и 40% случаев, соответственно [2, 12].

Следует отметить, что зачастую даже при выполнении радикального хирургического лечения удалить всю тиреоидную ткань не представляется возможным, например, в месте вхождения ВГН в гортань, в области ветви верхней щитовидной артерии, пирамидальных долек ЩЖ. Таким образом, в большинстве случаев выполняется ОТТЭ, при которой остается около 2-3 граммов тиреоидной ткани, которая выявляется при проведении

радионуклидной диагностики [129]. В исследовании Д. А. Галушко показано, что сочетание ТЭ с ЦЛАЭ на этапе первичного хирургического лечения больных ДРЦЖ позволяет на 26,7% уменьшить частоту оставления функционально значимой тиреоидной ткани в ложе, что повышает эффективность последующей РЙТ [12].

Развитие хирургического лечения ДРЦЖ в последние несколько лет привело к важным изменениям, среди которых стоит отметить попытки интраоперационного мониторинга распространенности опухолевого процесса. Так обращают на себя внимание единичные исследования с использованием интраоперационного УЗИ в сочетании с окрашиванием метиленовым синим для выявления метастатически измененных ЛУ шеи [131, 134]. Однако интраоперационное определение полноты удаления тиреоидной ткани до сих пор остается малоизученной проблемой.

#### **1.4.2 Гормональная терапия**

Терапия препаратами левотироксина применяется для: 1) устранения явлений гипотиреоза после хирургического лечения (заместительная); 2) постоянной супрессии ТТГ, рост которого потенцирует прогрессию опухолевого процесса из возможно оставшихся единичных клеток ДРЦЖ (супрессивная).

При супрессивном режиме гормонотерапии препараты левотироксина назначаются на следующий день после ТЭ и через 72 часа после РЙТ, в дозировке 2,2-2,5 микрограмма на килограмм массы тела больного (мкг/кг) в сутки, с целевым уровнем ТТГ менее 0,01-0,1 мМЕ/л [39, 53]. Побочные эффекты супрессивных доз левотироксина включают нарушения контрактильности миокарда, тахикардию, предсердные аритмии, а также могут вызывать остеопороз. По этой причине многие специалисты считают, что полное подавление секреции ТТГ на протяжении длительного периода целесообразно лишь у пациентов с высокой вероятностью прогрессирования заболевания. Для коррекции гипотироксинемии назначается гормонотерапия в заместительном режиме, из расчета 1,6-1,8

мкг/кг массы тела пациента, с целевыми значениями ТТГ 0,2–1,0 мМЕ/л [51]. Следует отметить, что по рекомендациям Американской тиреологической ассоциации целевой уровень ТТГ при супрессивном режиме гормонотерапии варьирует от 0,1 до 0,5 мМЕ/л, при заместительном – 0,5-2,0 мМЕ/л [135]. Заместительная гормонотерапия (без супрессивной) проводится только пациентам с благоприятным прогнозом и минимальными признаками инвазии опухоли или при высоких рисках кардиологических осложнений [38, 78, 135]. Однако, по данным многих исследований отсутствие супрессивной гормонотерапии у больных ДРЦЖ является провоцирующим фактором прогрессирования или рецидива ДРЦЖ [34, 70, 196].

Достижение целевой дозировки левотироксина как при супрессивном, так и при заместительном режимах терапии возможно одномоментно или ступенчато. Бесступенчатое назначение левотироксина показано при высоком риске персистенции ДРЦЖ и отсутствии сопутствующей кардиологической патологии. При выборе ступенчатого режима начальная дозировка левотироксина составляет 25 мкг/сутки и увеличивается на 25 мкг/сутки раз в неделю до рассчитанного уровня. При одномоментном назначении синтетических аналогов тиреоидных гормонов через 6 недель проводится измерение значений ТТГ и свободного Т4. В случае же ступенчатой гормонотерапии данное исследование рекомендуется выполнять в диапазоне от 6 до 8 недель после первого приема полноценной дозировки левотироксина [39].

### **1.4.3 Лекарственное противоопухолевое лечение**

Йодрезистентность может быть как изначальной, так и возникнуть в процессе лечения в результате дедифференцировки опухоли. Так, в одной трети случаев прогрессирующего ДРЦЖ метастатические поражения имеют изначальную низкую avidность для йода, и РЙТ не имеет эффекта [114], а до 15% всех пациентов ДРЦЖ в ходе лечения становятся йодрезистентными [212, 250]. В исследованиях С. Durante et al. И R. Robbins et al. показано, что

средний срок выживаемости таких больных составляет 2,5–3,5 года [114, 201].

До недавнего времени вариантов терапии у пациентов с йоднегативным РЩЖ было не много и они сводились к супрессивной гормонотерапии и системной химиотерапии. Использование наиболее часто применяемого доксорубина или его комбинаций в системной химиотерапии у больных с прогрессирующим течением заболевания показывало невысокую эффективность на фоне высокой токсичности [71, 214].

При прогрессировании РЩЖ, неэффективности радионуклидного лечения длительностью 12-14 и более месяцев согласно критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, или критерии оценки ответа солидных опухолей) показана таргетная терапия мультикиназными ингибиторами (МКИ) [52, 167, 180, 238,]. Механизм действия данных препаратов осуществляется через избирательное подавление специфических молекулярных мишеней, например RET и BRAF протоонкогенов, экспрессия которых отмечается приблизительно в 30-40% случаев ДРЩЖ [238].

В последние годы были протестированы некоторые МКИ, из которых в клинической практике используются сорафениб и ленвантиниб [10, 97, 211]. В исследовании M.S. Brose et al. выживаемость без прогрессирования при применении сорафениба возросла на 5 месяцев (10,8 против 5,8 месяцев в группе плацебо), а по данным K.T. Yeung et al. использование ленвантиниба – на 14,7 месяцев (18,3 против 3,6 месяцев) [97, 253].

Следует отметить, что таргетная терапия сопровождается выраженными побочными эффектами: при использовании сорафениба чаще всего возникает ладонно-подошвенный синдром (68,6%); ленвантиниба – артериальная гипертензия (68%), нарушения стула (60%), общая слабость (59%) [97], что вынуждает до 35% больных отказываться от дальнейшего применения данного вида лечения [147, 253].



#### 1.4.4 Дистанционная лучевая терапия

Еще в 90-е годы и в начале 2000-х дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) выполняли при комплексном лечении ДРЩЖ у больных с первичными опухолями более 4 см или признаками инвазивного роста, как на пред-, так и на послеоперационном этапах. Однако данный вид лечения имеет ограничения вследствие: 1) низкой чувствительности опухолевой ткани к дистанционному облучению [27]; 2) возникновения постлучевых осложнений – фиброза мягких тканей шеи, трахеита, эзофагита, дисфагии, тромбоза крупных сосудов [53]; 3) отсутствия улучшения результатов безрецидивной выживаемости больных [6, 94].

Таким образом, в настоящее время ДЛТ используется ограничено, в случаях наличия хирургически нерезектабельных йоднегативных карцином ЩЖ. Кроме того, это метод паллиативного лечения при болевом синдроме, возникающем вследствие костных метастазов.

#### 1.4.5 Радиойодтерапия

На втором этапе комбинированного лечения ДРЩЖ проводится РЙТ, история применения которой насчитывает 70 лет, начиная с первого упоминания в 1946 году, когда в клиническую практику лечения высококодифференцированных карцином ЩЖ вошли РФП на основе изотопа  $^{131}\text{I}$  [216]. Данный радионуклид имеет период полураспада 8,04 суток и распадается с испусканием сложного спектра бета ( $\beta$ )- и гамма ( $\gamma$ )-излучения. Терапевтическое воздействие изотопа  $^{131}\text{I}$  основано на излучении бета-частиц, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях (в пределах 0,5–2,6 мм). Излучение бета-спектра вызывает процессы ионизации молекул в клетках, накопивших РФП, продукцию ими большого количества свободных радикалов, которые вызывают повреждение и гибель клеток [13]. Гамма-кванты из-за высокой проникающей способности не оказывают заметного биологического действия, позволяя проводить диагностическую оценку распределения и накопления  $^{131}\text{I}$  в организме на пПСГ.

Тироциты способны поглощать йод, в том числе и радиоактивный, что обусловлено наличием на мембране фолликулярных клеток ЩЖ белка-переносчика ионов йода – НИС. В нормальной ткани щитовидной железы средний уровень экспрессии НИС составляет 30–50%, в опухолевой – снижается [199]. При снижении уровня экспрессии НИС на мембране клеток ДРЩЖ сокращается срок безрецидивной выживаемости после выполнения РЙТ, при этом критичным считается значение в 1%, а максимальное значение показателей экспрессии для папиллярных и фолликулярных карцином не превышает 10% [56, 244,]. На фоне стимуляции уровня ТТГ (более 30 мЕд/л) тиреоидная ткань накапливает и может длительно удерживать значительные количества йода, в отличие от других клеток организма (слюнных желез, слизистой желудка, лактирующих молочных желез). Это связано с тем, что уровень ТТГ напрямую влияет на синтез, встраивание в мембрану и распределение НИС в тироците [54]. Клетки ДРЩЖ также способны захватывать и аккумулировать йод. Однако в связи с дедифференцировкой, опухолевая ткань ДРЩЖ постепенно теряет способность захватывать и накапливать  $^{131}\text{I}$ , а в 5-15% случаев данная способность отсутствует изначально [114]. Кроме того, клетки ДРЩЖ по сравнению с неизмененными тироцитами характеризуются более коротким периодом биологического полувыведения радионуклида [54]. Несмотря на то, что у пациентов с ДРЩЖ благоприятный прогноз, у 7–10% из них отмечается персистенция заболевания и рецидивирование через 5 и более лет после комбинированного лечения [56]. После обнаружения йод-резистентных метастазов 10-летняя выживаемость составляет менее 10%, а средняя продолжительность жизни – 3-5 лет [114, 215].

РЙТ проводится не ранее чем через 24 дня после операции, а оптимальным сроком считается от 1 до 3 месяцев [48, 53, 165]. Интервал более 12 месяцев между этапами комбинированного лечения значимого влияния на эффективности терапии не оказывает [82].

Известно, что увеличение массы остаточной тиреоидной ткани на несколько граммов может значительно снижать эффективность РЙТ, в связи с чем, крайне важной представляется оценка объема ТО. В исследовании Д.А. Джужа с соавт. (n=210) показано, что при объеме остатка ЩЖ менее 5 см куб., существует значимая обратная корреляция с эффективностью РЙТ (то есть чем меньше объем очага, тем успешнее РЙА), а при наличии нескольких очагов резидуальной ткани эффективность определяется не их количеством и суммарным объемом, а объемом каждого очага [19]. В работах F. Holsinger и R. Zeuren et al. показано, что большой объем ТО прямо коррелирует с более низкой вероятностью успешной РЙА и более высокими показателями рецидива опухоли, отдаленного метастазирования и смертности [140, 258].

Кроме того, эффективность проведения РЙТ зависит не только от способности опухолевых клеток к захвату, накоплению и удержанию  $^{131}\text{I}$ , но и от введенной активности. В работе J. De Klerk et al. применение высокой активности радиоiodа коррелирует с высокой частотой успешной абляции и предотвращает повторное радионуклидное лечение [157].

Целями радиойодтерапии являются: 1) абляция оставшейся тиреоидной ткани после проведенного хирургического лечения; 2) разрушение микрофокусов ДРЩЖ; 3) обнаружение прогрессирования ДРЩЖ с помощью радионуклидных методик, не выявляемого при УЗИ, КТ; 4) лечения йодположительных регионарных и отдаленных метастазов [156, 205].

Эффективность РЙТ зависит от различных факторов, включая: 1) функциональный объем ТО [178]; 2) наличие отдаленных метастазов, которые требуют более высоких доз [247]; 3) количества пораженных шейных ЛУ [178, 247] и 4) используемой активности РЙА [173, 214].

**РЙТ с целью абляции ТО** выполняется при проведении ТТЭ или ОТТЭ и позволяет полностью удалить резидуальную ткань ЩЖ (нормальную и опухолевую), тем самым, облегчая раннюю диагностику рецидива и прогрессирования болезни с помощью мониторинга уровней

сывороточных ТГ и АТ-ТГ. Для решения вопроса о возможности проведения РЙТ, то есть для оценки функционального объема ТО после операции, можно использовать СВТ с  $^{99}\text{Tc}$ -пертехнетатом,  $^{123}\text{I}$  и радиойодтест малыми активностями  $^{131}\text{I}$  (2-3мКи). При высокой интенсивности накопления на сцинтиграмме любого из перечисленных препаратов в ложе ЩЖ решается вопрос о завершающей ТЭ [171, 212].

Проведение РЙА приводит к снижению вероятности рецидивирования опухолевого процесса, и, как следствие, снижению смертности от ДРЦЖ [13, 247]. При этом следует отметить, что в отличие от РЙТ повторное хирургическое лечение не может гарантировать полное удаление функционирующей тиреоидной ткани.

При обнаружении после РЙТ на пПСГ или ОФЭКТ-КТ признаков поражения регионарных лимфатических узлов шеи (накопление  $^{131}\text{I}$ ), не выявляемых с помощью клинических методов обследования, может быть выбрана различная тактика лечения. Так при высокой интенсивности накопления радиоактивного йода в ЛУ небольшого объема, без участков микрокальцинатов по данным ОФЭКТ-КТ возможно проведение повторного курса РЙТ [63, 213]. В исследовании D. Schmidt et al показано, что 94% метастатических лимфатических узлов объемом менее 0,9 мл<sup>3</sup> регрессируют после проведения РЙТ, а метастазы большего размера дают частичный ответ (что может потребовать повторного курса РЙТ) [213]. В случае большого объема (более 1 мл<sup>3</sup>), выраженной перестройки лимфоидной ткани с наличием кальцинатов и недостоверного накопления РФП в ЛУ терапией выбора является лимфодиссекция [80]. Некоторые авторы рекомендуют хирургическое лечение любых выявленных на пПСГ или ОФЭКТ-КТ лимфатических узлов, что требует более глубокого изучения [191]. РЙТ является практически единственным эффективным методом лечения йодположительных отдаленных метастазов ДРЦЖ.

Несмотря на то, что РЙА после ТЭ является устоявшейся методикой лечения в большинстве стран мира [221], а в ходе многочисленных

масштабных исследований подтверждено, что РЙТ снижает частоту рецидивирования и улучшает выживаемость пациентов, использование  $^{131}\text{I}$  у больных групп низкого и промежуточного рисков рецидива остается предметом дискуссии [210, 247]. Большинство работ последних 5 лет говорят о необходимости рутинного применения радионуклидного лечения только у пациентов высокого риска рецидива или при персистенции ДРЦЖ [135, 255]. Аргументами против проведения РЙА в группе низкого риска являются: 1) невысокий риск смертности и рецидива заболевания при таких стадиях [136, 210]; 2) недостаточное количество доказательных исследований, что РЙТ снижает ассоциированную с заболеванием смертность или риск рецидива [171, 210] и 3) возможное развитие постлучевых осложнений [46, 170]. При этом количество пациентов из группы низкого риска, получающих лечение радиоактивным йодом, в США достоверно увеличилось с 1990 по 2008 годы [138]. В работе E.L. Mazzaferri et al. показано, что абляция ТО улучшает прогноз как у пациентов с низким, так и высоким риском прогрессирования ДРЦЖ [179]. Кроме того, 5-летняя выживаемость при папиллярной микрокарциноме составляет 78,6% без применения РЙТ, против 95,0% при выполнении абляции ТО радиойодом [214]. Учитывая отсутствие данных продолжительных рандомизированных контролируемых исследований, в настоящее время многие исследователи придерживаются гибкого лечебного подхода, в зависимости от конкретной ситуации.

Хотя  $^{131}\text{I}$  используется в течение многих лет для удаления ТО после ТЭ, **выбор оптимальной аблятивной активности** остается важнейшим предметом обсуждений. Существует два основных подхода к назначению активностей  $^{131}\text{I}$ : эмпирический и индивидуальный дозиметрический.

**Эмпирический подход** используется наиболее часто [3, 221] и основан на выборе фиксированной дозы радиоактивного йода в соответствии с несколькими факторами, главный из которых – стадия заболевания. Другими факторами, которые могут повлиять на выбор активности, являются объем

остаточной ткани ЩЖ и количество регионарных и отдаленных метастазов. Диапазон используемых стандартных активностей  $^{131}\text{I}$  крайне вариабелен и составляет от 30 до 200 мКи (от 1,1 до 7,4 ГБк) в различных клиниках [35, 89, 197, 210]. При применении активности  $^{131}\text{I}$  от 30 до 100 мКи (от 1,1 до 3,7 ГБк) отмечаются сходные результаты успешной абляции ТО и частоты рецидивов заболевания [205]. Высокие активности  $^{131}\text{I}$  – более 100 мКи (от 100–200 мКи) обычно требуются при большом объеме резидуальной ткани ЩЖ, наличии регионарных или отдаленных метастазов и агрессивном гистологическом варианте строения карциномы. Так, при поражении регионарных ЛУ назначают 100-150 мКи, при экстратиреоидном распространении в мягкие ткани шеи – от 150 до 175 мКи, при отдаленном метастазировании – от 150 до 200 мКи [13, 152, 216].

При использовании эмпирического подхода с целью РЙА выделяют методику «малых активностей» с применением активности 30 мКи (1110 МБк)  $^{131}\text{I}$ . В двух крупнейших рандомизированных исследованиях (HiLo и ESTIMABL1) были обнаружены аналогичные показатели успешности после абляции через 6-9 месяцев между применением низкой активности  $^{131}\text{I}$  (1,1 ГБк) и стандартной (3,7 ГБк) [174, 212]. В исследовании Н.М. Dehbi et al. было также показано, что при этом частота рецидивирующего течения ДРЩЖ была сопоставима у пациентов этих групп [112]. По данным В.Н. Bohinc et al. методика «малых активностей» может применяться у больных групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования заболевания [96]. Использование сниженных активностей  $^{131}\text{I}$  имеет важные преимущества. Во-первых, сокращение количества и выраженности лучевых реакций, а во-вторых, уменьшение длительности пребывания в отделении «закрытого режима», что особенно важно для женщин, у которых есть дети [205].

Некоторые авторы сообщают, что частота повторной РЙТ увеличивается при терапии сниженными активностями  $^{131}\text{I}$ . Так, В. Fallahi et al. проанализировали результаты двойного слепого рандомизированного исследования эффективности применения высокой (3,7 ГБк) и низкой (1,1

ГБк) активностей  $^{131}\text{I}$  для лечения ДРЩЖ после ТЭ и пришли к выводам, что использование высоких активностей исключает повторную РЙТ и снижает суммарную активность радиойода с 4,8 ГБк (1,1+3,7) до 3,7 ГБк [119]. Такой результат, по всей вероятности, может быть обусловлен отсутствием учета функционального объема ТО, в который происходит перераспределение радиоактивного йода.

Во многих рандомизированных исследованиях приводятся данные, что успех абляции обратно пропорционален размеру ТО [89, 204, 222]. При этом низкая активность может успешно использоваться у пациентов с малыми ТО, в то время как при большом объеме резидуальной ткани она будет неэффективна, что обуславливает использование высоких активностей. По данным S. Sirisalipoch et al. высокая активность  $^{131}\text{I}$  (3700 МБк) более эффективна, чем низкая (1850 МБк) для удаления ТО [222].

При применении высоких активностей  $^{131}\text{I}$  повышается частота ранних побочных эффектов, среди которых наибольшее значение имеют: 1) острый лучевой тиреоидит (при большом объеме резидуальной ткани), осложняющийся отеком и болезненностью в области шеи и угрожающий развитием асфиксии; 2) лучевые сиалоаденит и ксерофтальмия, проявляющиеся сухостью слизистых полости рта и нарушением секреции слезной жидкости, болезненностью и увеличением слюнных желез; 3) постлучевой гастрит с потерей аппетита (в 30% случаев); 4) общая интоксикация и аллергические реакции на йод, проявляющиеся в кратковременном повышении температуры тела, тошноте, крапивнице, зуде кожи [46, 110, 170]. Развитие лучевых реакций возможно предупредить, применяя при лучевом отеке – антигистаминные лекарственные средства и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), при лучевом гастрите – обволакивающие, антацидные препараты и блокаторы протонной помпы. Кроме того для профилактики сиалоаденита пациенту рекомендуют дробный, частый прием пищи и стимуляцию слюноотделения, цистита – усиление диуреза, а для выведения из желудочно-кишечного тракта –

средства, усиливающие эвакуацию и перистальтику кишечника. К редко встречающимся острым побочным эффектам радионуклидного лечения относится: транзиторная костномозговая депрессия (аплазия, гипоплазия), нарастающая к 6-й неделе после РЙТ, но самопроизвольно восстанавливающаяся. В работе С. Ма et al. был проведен метаанализ результатов трех рандомизированных исследований, по результатам которых было показано, что применение низких активностей (1100 МБк) сопровождается меньшим количеством постлучевых осложнений [173].

У пациентов, прошедших нескольких курсов высокодозной РЙТ, при значительном превышении рекомендованного (22 ГБк) порога кумулятивной применяемой активности, в менее чем 1% случаев, могут проявиться отдаленные осложнения, такие как: супрессия функции костного мозга, легочный фиброз (у больных с диффузными йодпозитивными легочными метастазами), транзиторные мастит, гастрит, цистит, ректит, хронический сиалоаденит, нарушения функции яичников и гипоспермия [46, 145, 207, 217]. Для предотвращения развития цистита, ректита и нарушения функции яичников увеличивают количество принимаемой жидкости до 2,5-3 литров в сутки в первые 5-7 дней после терапии, контролируя уровень ионов натрия в крови [197].

Эмпирический метод имеет ряд преимуществ: простота применения, меньшая стоимость, обширная научная доказательная база частоты и тяжести осложнений. В исследовании P.W. Rosario показано, что эмпирическое лечение фиксированными активностями (3,7 ГБк и 5,5 ГБк) без учета интенсивности накопления в очагах на диагностической ПСГ перед РЙТ в 72% случаев может быть неэффективно, что связано с наличием не визуализированных с помощью УЗИ метастазов и крупного ТО [203].

Главным недостатком эмпирического подхода является то, что при его применении невозможно оценить величину распределившейся активности  $^{131}\text{I}$  в нормальной тиреоидной ткани и в клетках ДРЦЖ. Это, в свою очередь, не позволяет определить будет ли данная активность достаточной для



получения терапевтического ответа, оставаясь при этом меньше токсической дозы для критических органов (легких и костного мозга).

**Дозиметрический подход** выбора активности первоначально был описан R.S. Venia et al. в 1962 году и основан на оценке индивидуальной кинетики  $^{131}\text{I}$  в ткани-мишени после введения тестовой индикаторной активности. Данный метод позволяет вычислить максимально допустимую радикальную активность для конкретного больного без превышения токсической дозы на легкие и красный костный мозг по показателям йодзахватывающей способности остаточной ткани ЩЖ [93, 105, 178, 216]. Максимально возможная (и при этом безопасная) введенная активность  $^{131}\text{I}$  сводит к минимуму необходимость повторных курсов РИТ. Преимуществами дозиметрического индивидуального выбора активности являются:

- возможность улучшения результатов лечения с помощью выбора и введения более высоких активностей с высокой вероятностью достижения противоопухолевого эффекта;

- потенциальное введение более низких и более безопасных активностей радиойода, которые все еще будут иметь противоопухолевый эффект с наименьшим количеством побочных эффектов.

В исследовании D.C. Hodgson et al. «индивидуальная» активность назначалась на основании показателей накопления  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ через 48 часов после введения диагностической активности 80 МБк. Накопление РФП соответствовало интервалам захвата радиометки ТО: 0-2%, 2-8% и более 8% от введенной активности. При этом в дальнейшем проводилась РИТ фиксированными активностями: 1,1 ГБк, 3,7 ГБк, 4,8 ГБк, соответственно [178]. Однако, при использовании теста с радиоактивным йодом возможно развитие эффекта «оглушения», при котором снижается его захват при последующей РИТ.

Слабой стороной дозиметрического подхода является невозможность учета эффекта биоперераспределения радиоактивного йода в ТО и в микрофокусы опухоли у конкретного пациента. В настоящее время

дозиметрическое исследование выбора активности, как правило, выполняется для того, чтобы предсказать токсичность, а не прогнозировать успешность РЙТ, так как это гораздо более сложная задача, особенно, когда присутствует значимый ТО и не выполнена профилактическая лимфодиссекция. К недостаткам дозиметрического подхода также можно отнести более высокую стоимость и большее неудобство пациента во время процедуры дозиметрии.

Следует отметить, что не существует убедительных доказательств в научной литературе, демонстрирующих лучшие результаты с использованием дозиметрически определенных активностей радиоактивного йода по отношению к эмпирическим дозировкам.

В рамках научного сообщества существуют лишь единичные, разрозненные данные о полезности прогностической дозиметрии для определения лечебных активностей  $^{131}\text{I}$  и отсутствуют клинически значимые прогностические дозиметрические модели.

До сих пор при назначении активности не учитывается ее биологическое перераспределение в сторону большего захвата нормальными тироцитами по сравнению с опухолевой тканью, в результате чего, большая часть активности оказывается не в целевом метастатически пораженном ЛУ, а в неизменной ткани ЩЖ. При этом метастатические ЛУ могут захватить  $^{131}\text{I}$  в дозах, недостаточных для реализации терапевтического эффекта, что может послужить причиной отсутствия эффекта от радионуклидного лечения и, в последствие, развития йодрезистентности опухолевого процесса. Таким образом, на современном этапе применения РЙТ остается открытым вопрос определения оптимальной активности радиойода при наличии нормальной тиреоидной ткани и использования мер по снижению ее функциональной активности.

Исходя из выше изложенного, в настоящее время прослеживается необходимость в персонализации назначаемой активности при РЙТ и профилактике оставляемого на хирургическом этапе лечения функционирующего ТО. Согласно данным, представленным в литературе и

проводимых исследованиях, имеются предпосылки к пониманию этих важных вопросов, но нет теоретически и практически обоснованной технологии решения описанных проблем. Отсутствие отработанной методики персонализации активности и учета биологического перераспределения радиоактивного йода определило цель данного диссертационного исследования.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика больных

Основу настоящего исследования составил анализ результатов обследования и комбинированного лечения 133 больных ДРЦЖ. Радионуклидная терапия всем пациентам была выполнена в клинике ядерной медицины Российского научного центра рентгенорадиологии (РНЦРР) в период с 2011 по 2017 годы. Оценка эффективности проведенного лечения в каждом случае осуществлялась на основании результатов посттерапевтической сцинтиграфии при выписке из специализированного отделения и данных контрольных обследований в течение последующего периода наблюдения, который в среднем составил  $64 \pm 4,4$  месяца (от 12 до 72).

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- 1) распространенность первичной опухоли T1-T3 на основании данных послеоперационного морфологического исследования;
- 2) радикальный объем операции (тиреоидэктомия или субтотальная резекция ЩЖ);
- 3) завершенное комбинированное лечение (операция, дополненная радионуклидным лечением, и супрессивная гормонотерапия).

Критерии исключения составляли:

- 1) признаки отдаленного метастазирования в легкие и кости по результатам КТ органов грудной клетки или остеосцинтиграфии;
- 2) выявление уровней ТГ в сыворотке крови более 100 нг/мл перед РЙТ, что могло указывать на регионарное или дистанционное метастатическое поражение;
- 3) выявленные по данным УЗИ, КТ или МРТ мягких тканей шеи и подтвержденные морфологически метастазы в регионарные ЛУ перед радионуклидным лечением;

4) показатель захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в ложе ЩЖ более 1% от счета над всем телом по результатам послеоперационной сцинтиграфии, что предполагало функционально значимый ТО, абляция которого стандартной активностью  $^{131}\text{I}$  могла быть неполной.

Больные были разделены на две группы в зависимости от применяемых методов интраоперационного контроля полноты удаления тиреоидной ткани – только визуальный или с применением радионуклидной методики.

В группу контроля (I) входило 100 пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение без дополнительных интраоперационных исследований, в объеме ТТЭ или ОТТЭ с лимфодиссекцией центральной клетчатки шеи. Активности РЙТ в контрольной группе применялись фиксированные – от 3,0 до 4,0 ГБк, в зависимости от стадии заболевания.

Основную группу (II) составили 33 пациента, оперированные в объеме ТТЭ с ЦЛАЭ и применением разработанной нами технологии – радионavigation (РЙН), что позволило на этапе радионуклидного лечения использовать сниженные, индивидуально рассчитанные активности  $^{131}\text{I}$ .

Возраст пациентов на момент выявления ДРЩЖ варьировал от 17 до 82 лет, в среднем составив  $49,7 \pm 13,6$  лет, при этом в рассматриваемых группах был сопоставим:  $50 \pm 14,3$  в основной, против  $49,2 \pm 13,7$  года – в контрольной.

В исследовании участвовали 115 женщин (средний возраст – 49,0 лет) и 18 мужчин (средний возраст – 49,7 года). Распределение больных в сравниваемых группах по полу представлено в таблице 1.

*Таблица 1. Распределение общей выборки больных ДРЩЖ по полу*

Показатель	Группа основная (n=33)		Группа контроля (n=100)		Вся выборка (n=133)
	n	% от группы	n	% от группы	%
Женский пол	30	90,9	85	85	86,5
Мужской пол	3	9,1	15	15	13,5

Согласно данным таблицы 1, соотношение женщин и мужчин в общей выборке составило 6,4 к 1, что согласуется с мировыми данными о преобладании женщин в общей заболеваемости ДРЦЖ. Внутри групп I и II распределение мужчин и женщин оказалось симметричным: 15% к 85% и 9,1% к 90,9%, соответственно.

В рассматриваемых группах на основании результатов планового послеоперационного гистологического исследования было проанализировано распределение больных ДРЦЖ по размеру и распространению первичной опухоли за пределы капсулы ЩЖ, по стадии заболевания и гистологическому типу опухоли.

Так, интратиреоидные узлы ДРЦЖ были выявлены у 102 пациентов: размерами до 2 см (от 0,3 до 1,9 см) в 43,6% (n=58) случаях, от 2 до 4 см – у 22,6% (n=30), более 4 см – у 1,5% (n=2) больных. Инвазивный рост опухоли в капсулу ЩЖ наблюдался в 28,6% случаев (n=38). При этом в обеих группах преобладали пациенты, у которых первичная опухоль не прорастала в клетчатку шеи и была менее 4 см в наибольшем измерении: 69 (69%) и 19 больных (57,5%) в группе I и II, соответственно.

В обеих группах преобладала папиллярная форма ДРЦЖ, составляя 94% от всей выборки, при этом распределение пациентов в сравниваемых группах было сопоставимо (p=0,78).

В таблице 2 приведено распределение пациентов всей выборки по стадиям заболевания согласно системе TNM AJCC/UICC 2009 года.

*Таблица 2. Распределение по стадиям больных ДРЦЖ*

<b>Стадия</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>% от всей выборки</b>
T1N0M0	32	<b>24,1</b>
T1N1M0	26	<b>19,5</b>
T2N0M0	18	<b>13,5</b>
T2N1M0	12	<b>9,1</b>
T3N0M0	22	<b>16,5</b>
T3N1M0	23	<b>17,3</b>

При стадировании пациентов согласно системе TNM в общей выборке преобладала стадия T1N0M0 – в 43,6% наблюдений. При этом, начальная стадия ДРЦЖ превалировала как в контрольной (42%), так и в основной группе (48,5%).

Таким образом, статистически значимых различий между группами по возрасту, полу, распространенности первичной опухоли и ее морфологическому типу, стадиям ДРЦЖ по классификации TNM обнаружено не было, что позволяет считать выделенные группы сопоставимыми.

## **2.2. Методы исследования**

У всех пациентов, вошедших в исследование, были проанализированы следующие данные:

- клинико-anamnestические с уточнением объема оперативного вмешательства (в том числе физикального обследования и осмотра);
- гистологического исследования операционного материала;
- биохимических показателей крови (ТГ, АТ-ТГ, ТТГ);
- УЗИ мягких тканей шеи;
- МСКТ органов грудной клетки (без внутривенного контрастного усиления изображения);
- послеоперационной СМШТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом;
- активностей проводимой РЙТ;
- посттерапевтической планарной сцинтиграфии с  $^{131}\text{I}$ ;
- стимуляционного теста с отменой препаратов левотироксина и сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ , дополненной гибридным исследованием, на этапе динамического наблюдения.

### **2.2.1. Клинико-anamnestический метод**

При сборе анамнеза выяснялись следующие данные о пациенте: продолжительность заболевания и характер течения болезни (безрецидивное или с наличием признаков местного распространения), качество подготовки к

РЙТ, включающее такие параметры, как длительность соблюдения низкоiodной диеты, продолжительность отмены препаратов левотироксина, давность проведения последнего рентгенологического исследования с использованием йодсодержащих контрастных препаратов. Для оценки состояния послеоперационного рубца и ложа ЩЖ, зон регионарного метастазирования проводился визуальный осмотр и пальпация области шеи.

### **2.2.2. Лабораторные методы исследования**

У всех 133 больных методами иммунорадиометрического анализа или радиоиммунологического анализа определялись показатели ТГ, АТ-ТГ и ТТГ в сыворотке крови: а) перед проведением РЙТ на фоне четырехнедельной подготовки и состояния гипотиреоза; б) каждые 3 месяца в течение года после проведения РЙТ. Для исследования образцов сыворотки применялся автоматический коммерческий гамма-счетчик «Wizard 1470», Perkin Elmer/Wallac (Финляндия).

#### **Тиреотропный гормон**

Определение уровня ТТГ в сыворотке крови выполнялось с помощью набора TSH[<sup>125</sup>I] IRMA KIT, Beckman Coulter (Чехия) с аналитической чувствительностью 0,04 мМЕ/л; функциональной – 0,141 мМЕ/л. Рекомендованный диапазон референсных значений нормы для этого набора составляет 0,25-4,0 мМЕ/л, диапазон определений от аналитической чувствительности до значения наивысшей калибровочной пробы от 0,04 до приблизительно 50 мМЕ/л (калибрование было выполнено в соответствии с международными стандартами).

Значениями ТТГ для возможности проведения РЙТ мы считали 30 мМЕ/л и более. Показатель ТТГ более 30 мМЕ/л перед РЙА определялся у всех 33 пациентов группы воздействия и у 97 больных группы контроля. У четырех пациентов группы I этот уровень ТТГ достигнут не был, что проанализировано нами в главе «Результаты собственных исследований».



### **Тиреоглобулин и антитела к тиреоглобулину**

Измерение уровня сывороточного ТГ осуществлялось с помощью набора hTg[<sup>125</sup>I] IRMA KIT, Institute of isotopes Co. Ltd, Венгрия, калиброванным по международному стандарту. Аналитическая и функциональная чувствительность данного метода составляла 0,022 нг/мл и 0,1 нг/мл, соответственно, с пределом определения от 0 до 20000 нг/мл и рекомендованным диапазоном референсных значений от 2 до 70 нг/мл.

В нашем исследовании целевыми перед РЙА считались показатели ТГ от 0 до 10 нг/мл, которые определялись у 116 пациентов (87,2%) из всей выборки: у 83 в контрольной и 33 в основной группах. Показатели ТГ более 10 нг/мл были выявлены у 17 больных группы I, что было проанализировано нами в главе «Результаты собственных исследований».

Для исследования АТ-ТГ применялся набор Anti-hTG[<sup>125</sup>I] IRMA KIT, Beckman Coulter (Чехия), калиброванный по международному стандарту, со следующими показателями: функциональная чувствительность – 5 МЕ/мл; предел определения: 5-3000 МЕ/мл; рекомендованный диапазон референсных значений: 0-60 МЕ/мл. Уровень АТ-ТГ у каждого пациента оценивался перед РЙТ и при выполнении теста эндогенной стимуляции ТТГ, каждый раз одновременно с определением показателей ТГ, чтобы избежать неверной интерпретации значений ТГ из-за возможности образования комплексов ТГ+АТ-ТГ. Так при высоких уровнях АТ-ТГ, особенно в первые три года после операции, низкий показатель ТГ может иметь место и при диссеминации опухоли или обширном метастазировании, что подробно рассмотрено в главе I. Кроме того, у всех пациентов учитывалось наличие или отсутствие сочетанного с ДРЦЖ аутоиммунного процесса (хронический аутоиммунный тиреоидит, токсический зоб).

### **Тест эндогенной стимуляции ТТГ**

Терапия препаратами левотироксина в супрессивных дозировках после радикального хирургического лечения и РЙТ подавляет ТТГ-зависимый рост опухолевых клеток. Учитывая вероятность микрометастатического процесса

в регионарных ЛУ в сочетании с низкими значениями ТГ на фоне проводимой гормональной терапии, всем 133 пациентам был проведен стимуляционный тест в сроки 9-12 месяцев после радионуклидной терапии.

За четыре недели до исследования больным была отменена терапия левотироксином и рекомендована безйодовая диета, после чего определялись показатели ТТГ, ТГ и АТ-ТГ. Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$  была выполнена всем пациентам обеих групп. Использование ПСГ в более ранние сроки (9 месяцев) у больных основной группы было обусловлено меньшим периодом наблюдения (от 12 до 24 месяцев) и необходимостью более раннего выявления рецидивирующего течения ДРЦЖ. При выявлении стимулированных уровней ТГ более 1,5 нг/мл во всех случаях ПСГ была дополнена гибридным исследованием.

### **2.2.3. Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи**

У всех больных применялось УЗИ с целью выявления остаточной тиреоидной ткани в ложе ЩЖ и оценки анатомических характеристик регионарных ЛУ клетчатки шеи с обязательным исследованием надключичной области и верхних отделов переднего средостения.

Эхография мягких тканей шеи проводилась в режиме серой шкалы, линейными датчиками с частотой 7,5-12 МГц, шириной 35-50 мм, что позволяло проводить сравнительную оценку парных анатомических структур на одной эхограмме. Пациентов обследовали в положении лежа на спине с запрокинутой назад головой для лучшей визуализации ложа ЩЖ. При выявлении ГО оценивались его размеры (в том числе объем), локализация, форма, описывались плотностные характеристики, гомогенность структуры, наличие кровотока, состояние окружающих тканей.

Протокол УЗИ регионарных ЛУ включал определение их расположения, размеров, оценку контуров, наличие включений микрокальцинатов, нарушение соотношения кортико-медуллярной дифференцировки. Наиболее специфичными сонографическими признаками метастатического поражения ЛУ считались: длина более 10 мм или передне-

задний размер более 6 мм (для II уровня клетчаточного пространства шеи – более 8 мм) либо снижение соотношения длинной и короткой осей менее 1,8, отсутствие жировых ворот, наличие точечных гиперэхогенных включений (микрокальцинатов), повышение эхогенности. Увеличение размеров ЛУ более 10 мм при наличии четких контуров, овальной формы расценивалось как лимфоаденопатия (ЛАП) (в том числе реактивная в послеоперационном периоде). ЛАП определялась в 17,3% случаев (n=23): у одного пациента группы II и в 22 случаях – группы I. Если пациенту проводилась ЦЛАЭ описывались все визуализируемые висцеральные и верхне-медиастинальные ЛУ любых размеров.

Метастатически измененных ЛУ по данным эхографии перед радионуклидной терапией ни у одного пациента в обеих группах выявлено не было.

#### **2.2.4. Рентгенологические методы исследования**

Перед проведением РЙТ всем больным выполнялась КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастного усиления, при которой оценивалось состояние легочной паренхимы. При выявлении в легких мягкотканых очагов описывались их количество, локализация, размеры, форма, контуры, плотностные характеристики по шкале Хаунсфилда. Единичные, мелкие очаги в легких (менее 5 очагов размерами не более 5 мм по длинной стороне) не обозначались как метастатические и требовали дальнейшего динамического наблюдения. При выявлении более пяти мягкотканых образований или при выявлении менее пяти очагов, но большого размера (более 5 мм в диаметре), данные изменения трактовались как метастатические.

Кроме того, по данным КТ органов грудной клетки оценивались ЛУ шеи, надключичной области и верхнего средостения. Основными оценочными характеристиками были их размеры, форма, контуры, кортико-медуллярная дифференцировка и расположение. Метастатически пораженными считались узлы более 10-15 мм по короткой оси на

трансаксиальных срезах, с отсутствием жировых ворот, не овоидной формы, с неровными, нечеткими контурами, наличием гиперденсивных включений (кальцинатов). Увеличенные неизмененные (особенно подчелюстные) или не увеличенные, но множественные ЛУ особенно у молодых пациентов расценивались как ЛАП.

Данное исследование преимущественно выполнялось пациентам по месту жительства, на томографах с разным количеством срезов. Перед выполнением РЙТ у всех больных отсутствовали КТ-признаки метастатического поражения легких и ЛУ шеи и средостения.

### **2.2.5. Радионуклидные методы исследований**

#### **Сцинтиграфия мягких тканей шеи с $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом натрия**

Всем пациентам перед РЙА проводилась сцинтиграфия шеи и всего тела в передних проекциях с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом. При анализе полученных данных определялась функциональная активность ТО и ретроспективно оценивалась полнота проведенного хирургического лечения.

Напомним, что в рамках подготовки к РЙТ больные в течение трех – четырех недель отменяли прием левотироксина и соблюдали низкоiodную диету, в связи с чем СМШТ была проведена всем пациентам в условиях гипотиреоза.

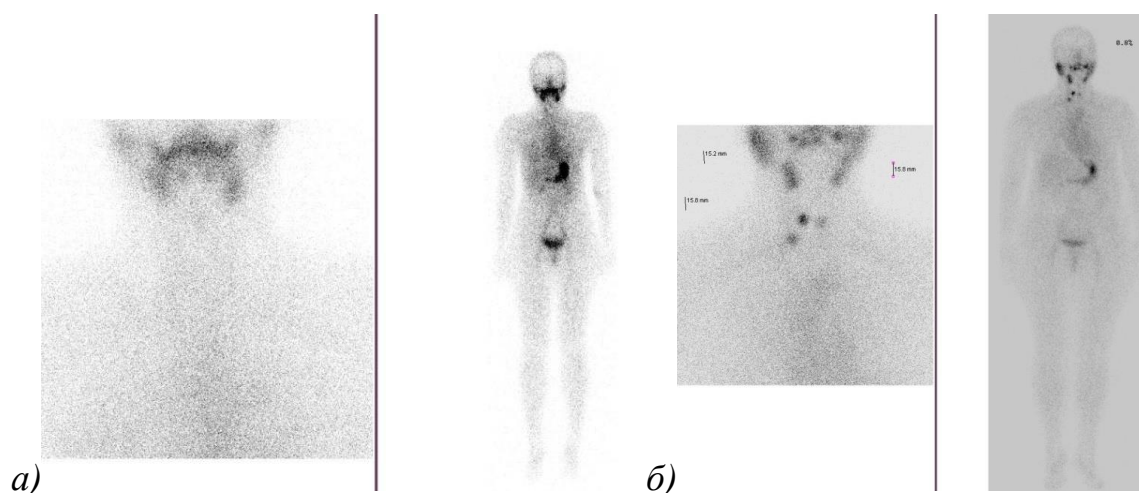
Процедура проведения пациенту сцинтиграфического исследования включала внутривенную инъекцию раствора  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата натрия, активностью 74 МБк (2 мКи). Через 20 минут проводилось сканирование в передней проекции, в положении больного лежа на спине с запрокинутой головой. Получение и запись сцинтиграфического изображения осуществлялись на однофотонных эмиссионных томографах Siemens Simbia (Германия) и Mediso Nucline DH-V Spirit (Венгрия). Детектор гамма-камеры располагался на расстоянии 10-15 см от передней поверхности шеи пациента для лучшей визуализации области шеи и верхнего средостения

(топографическим ориентиром служили слюнные железы). Для сканирования использовались коллиматоры низких энергий общего назначения с размерностью матрицы 512x512 пикселей. На первом этапе выполнялась статическая запись в передней проекции, до набора  $4 \times 10^5$  сцинтилляций в кадре. Далее проводилось исследование в режиме «все тело», на высокой скорости (60-120 см/мин), с матрицей 256x1024 пикселей, с помощью которого оценивалась интенсивность накопления РФП в ТО относительно всей введенной активности.

Показатель захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата рассчитывался как отношение счета импульсов в очагах резидуальной ткани в ложе ЩЖ к суммарному счету гамма-квантов над всем телом, выраженное в процентах. Эффективная доза составляла 0,45 мЗв.

При анализе полученных сцинтиграмм отмечали наличие или отсутствие очагов накопления РФП. При выявлении очагов гиперфиксации радиоиндикатора описывались их расположение (в проекции ложа ЩЖ или эктопированная ткань), форма, размеры и показатель накопления в процентном соотношении от счета над всем телом (рисунок 1).

Как показано на рисунке 1, у больного основной группы сцинтиграфическая картина свидетельствует о радикально проведенной операции и полном удалении ЩЖ. У пациента в контрольной группе выявлены признаки ТО в ложе ЩЖ в виде очагов накопления с показателем захвата РФП равным 0,8% от счета над всем телом. Обнаружение участков гиперфиксации радиоиндикатора в проекции ложа ЩЖ было выявлено в 60,9%(n=81) всех наблюдений. Следует отметить, что значение захвата технециевой метки более 1,0% в ложе ЩЖ после операции могло свидетельствовать о большом объеме остаточной резидуальной ткани ЩЖ и являлось критерием исключения при наборе больных в исследование. Показатель накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в ложе ЩЖ у больных двух групп в среднем составлял  $0,29 \pm 0,3\%$ , варьируя от 0 до 1,0% от счета над всем телом.



*Рисунок 1. СМШТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом пациентов из основной (А) и контрольной (Б) групп: а) скинтиграфических признаков остаточной тиреоидной ткани не выявлено; б) в проекции ложа ЩЖ визуализируются три округлых очага накопления радиометки, различной интенсивности, с захватом РФП 0,8% от счета над всем телом*

### Радионavigation

На этапе хирургического лечения у пациентов основной группы (n=33) для контроля полноты удаления тиреоидной ткани применялось дополнительное исследование – радионavigation (РН). С целью подготовки к его выполнению больные в течение семи дней соблюдали нестрогую низкожировую диету без исключения из рациона молочных и мясных продуктов. Процедура проведения заключалась в однократном внутривенном введении индикаторной активности  $^{123}\text{I}$  от 17 до 37 МБк за 6-12 часов до ТЭ и последующем анализе полученной информации. На предоперационном этапе выполнялась скинтиграфия мягких тканей шеи для выявления эктопированной ткани. Во время операции осуществлялся контроль удаления тиреоидной ткани. В раннем послеоперационном периоде снова выполнялась скинтиграфия для дополнительной оценки полноты удаления ткани ЩЖ и подбора персонализированной активности  $^{131}\text{I}$  для дальнейшей РИТ. На интраоперационном этапе исследования использовался одноканальный радиометр гамма-излучений. Подробно данная методика будет обсуждена в главе «Результаты собственных исследований».

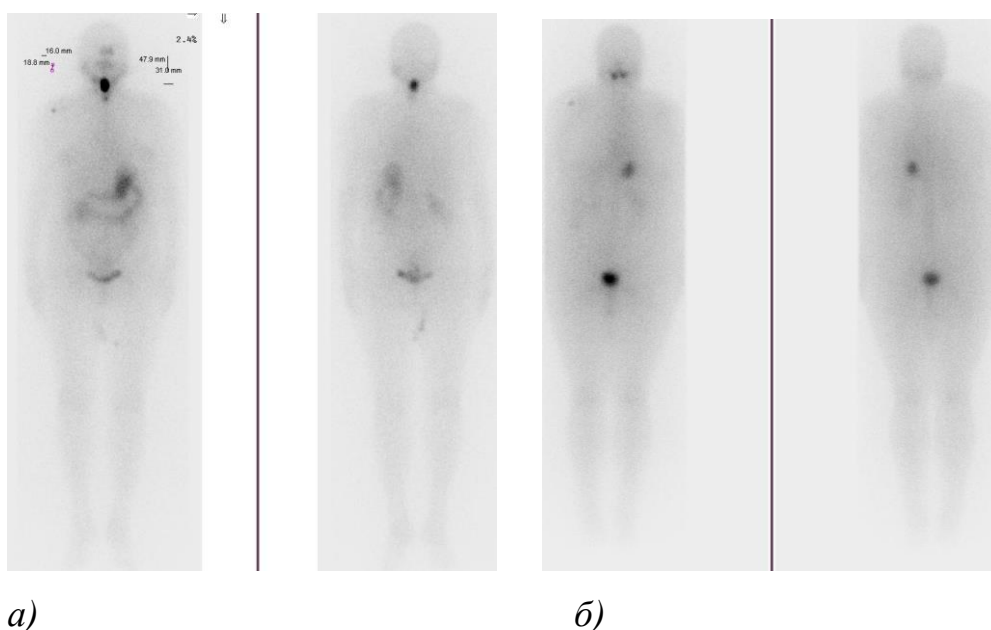
## Планарная сцинтиграфия всего тела с $^{131}\text{I}$ и с $^{123}\text{I}$

После выхода из «закрытого» режима всем больным выполнялась планарная сцинтиграфия для оценки локализации очагов гиперфиксации радиометки (в проекции ложа ЩЖ, верхнего средостения или боковых отделов шеи) и вычисления показателя захвата  $^{131}\text{I}$  от всего тела. По результатам исследования определялась дальнейшая индивидуальная тактика лечения. Уровень включения радиоiodа в резидуальную тиреоидную ткань после проведенной РЙТ рассчитывался по той же формуле, что и при СМТШ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом натрия. Среднее значение показателя захвата  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ от всего тела в обеих группах составило  $5,4\pm 6,0\%$ , варьируя от 0 до  $22,6\%$ .

Перед проведением исследования для исключения артефактов от радиоактивного загрязнения пациенты опорожняли мочевой пузырь, принимали душ и переодевались в чистую одежду. Сканирование выполнялось на одной из гамма-камер или гибридной системе Philips Precedence, в том же положении больного, что и при проведении сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом натрия. В качестве анатомического маркера для определения расположения очагов гиперфиксации РФП по отношению к мягким тканям шеи на область средней трети правой ключицы устанавливалась метка  $^{153}\text{Gd}$ , активностью 0,1 МБк. Для получения изображения в режиме «все тело», одномоментно в передней и задней проекциях использовались два детектора с коллиматорами высоких энергий общего назначения. Скорость движения стола составляла от 10 до 16 см/мин и зависела от активности излучения, исходящего от пациента. При этом исследование продолжалось около 20 минут.

При анализе полученных сцинтиграмм описывали очаги гиперфиксации  $^{131}\text{I}$  в проекции мягких тканей шеи и верхнего средостения с указанием их расположения, количества, формы, размеров и показателя захвата радиоиндикатора относительно включения во всем теле (рисунок 2а). Физиологическим считали транзитное накопление радиоактивного йода в

проекции слюнных желез, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и молочных желез у женщин (низкоинтенсивное) (рисунок 2б).



*Рисунок 2. Посттерапевтические сцинтиграммы пациентов. а) Накопление радиометки по срединной линии шеи в виде двух очагов различной интенсивности, размерами засветки 48x31 мм и 16x19 мм, с показателем включения 2,4% от всего тела. б) Отсутствие очагов накопления  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ на посттерапевтической сцинтиграмме*

При выполнении теста эндогенной стимуляции ТТГ на этапе динамического наблюдения выполнялась сцинтиграфия в режиме «все тело», для чего больным за сутки до сканирования внутривенно вводили  $^{123}\text{I}$  в форме водного раствора йодида натрия, активностью 150 МБк. Запись сцинтиграмм выполняли и оценивали по аналогии с посттерапевтической сцинтиграммой с  $^{131}\text{I}$ . В исследовании применялись коллиматоры низких энергий общего назначения. Скорость движения стола составляла 6-11 сантиметров в минуту (см/мин) и зависела от активности излучения, исходящего от пациента. Продолжительность исследования составляла 20-25 минут.



## **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с $^{131}\text{I}$ и $^{123}\text{I}$ , совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией**

При выполнении пПСТ с  $^{131}\text{I}$  для уточнения локализации накопления радиометки (остаточная тиреоидная ткань или пораженные ЛУ) больным двух групп выполнялось гибридное радионуклидное исследование (в 41 случае). На этапе проведения теста с отменой левотироксина при несоответствии данных сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$  и гормонального профиля пациентам проводили дополнительное исследование – ОФЭКТ-КТ (в 15 наблюдениях).

Для проведения гибридных исследований использовалась система визуализации ОФЭКТ-КТ Philips Precedence с 16-срезовой конфигурацией КТ (производитель Royal Philips Electronics, Нидерланды) в режиме совмещения работы рентгеновского исследования и ОФЭКТ. КТ выполнялась с коллимацией (количество рядов детекторов  $\times$  толщину среза) –  $16 \times 0,75$  мм, шагом спирали – 1 мм, силой тока – от 190 до 250 мА и пиковым напряжением от 90 до 140 кВ. Сила тока и напряжение выбирались в зависимости от массы тела и типа телосложения пациента. При ОФЭКТ использовалась матрица  $128 \times 128$  пикселей, с  $^{131}\text{I}$  применялись коллиматоры высоких энергий общего назначения, с  $^{123}\text{I}$  – общего назначения низких энергий. Запись выполнялась в 32 проекциях, длительностью каждой по 40 секунд. Детекторы выставлялись в положении  $180^\circ$  друг к другу на минимально возможном расстоянии до поверхности тела пациента, что обеспечивалось программой автоматической настройки.

Во время проведения ОФЭКТ-КТ пациент находился в том же положении, что и при проведении планарного исследования. Область исследования выбиралась в зависимости от зоны интереса и в большинстве случаев ее протяженность составляла от нижнечелюстного сустава до нижних отделов легких включительно. На ключицу пациента помещали  $^{153}\text{Gd}$ -метку, активностью 0,1 МБк, которая использовалась для сопоставления анатомического и функционального изображений. В

зависимости от протяженности исследуемой области продолжительность КТ-сканирования варьировала от 15 до 30 секунд, радионуклидной части – от 15 до 20 минут, общая длительность процедуры – не более 25 минут. Эффективная доза в рассматриваемых группах в среднем составила  $8,1 \pm 3,4$  мЗв (от 4 до 12).

Реконструкцию полученных данных проводили с помощью программного обеспечения AutoSpectPro, с использованием метода реконструкции OSEM и метода фильтрации Butterworth. В дальнейшем КТ, ОФЭКТ и гибридные изображения обрабатывались с применением CT Viewer и Fusion Viewer, соответственно. Анализ рентгеновского томографического и гибридного изображений проводился в трансаксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Оценка КТ-данных осуществлялась в различных тканевых режимах (мягкотканый, костный, легочный) с использованием шкалы плотностных характеристик тканей Хаундсфилда.

#### **2.2.6. Морфологические методы исследований**

После хирургического этапа лечения у всех 133 пациентов выполнялось гистологическое исследование удаленного макропрепарата ЩЖ. У больных, прошедших оперативное лечение в других лечебных учреждениях, осуществляли пересмотр готовых стеклопрепаратов в РНЦРР. На основании данных морфологического исследования определялись следующие параметры опухоли: морфологический вариант строения (папиллярный, фолликулярный), количество и размеры новообразований, односторонний или билобарный характер поражения, наличие или отсутствие инвазии в капсулу железы или за ее пределы, состояние окружающей тиреоидной ткани (наличие аутоиммунного тиреоидита, диффузного зоба). При выполнении лимфодиссекции удаленные ЛУ исследовались на предмет их метастатического поражения. Пациенты с морфологически подтвержденными регионарными метастазами в контрольную группу не включались.

## 2.3. Комбинированное лечение

### 2.3.1. Хирургическое лечение

Всем включенным в настоящее исследование пациентам была выполнена ТТЭ или ОТТЭ, что предполагало удаление обеих долей ЩЖ с оставлением не более 2 г тиреоидной ткани. У 87 больных удаление ЩЖ было дополнено лимфодиссекцией центральной клетчатки шеи.

Пациентам группы II (n=33) выполнялась тотальная ТЭ с центральной лимфодиссекцией и применением РЙН по следующей методике. Хирургическое вмешательство осуществлялось под эндотрахеальным комбинированным наркозом. Воротникообразный разрез кожи выполнялся при разогнутой шее пациента на 2-3 см выше яремной вырезки. После сепарации кожных лоскутов и подкожной мышцы по срединной линии шеи разделяли передние мышцы. Под видеоконтролем, экстрафасциально, проводилась мобилизация сначала доли ЩЖ с опухолью с резекцией перешейка и пересечением верхних и нижних щитовидных сосудов. Аналогичным образом выполнялась мобилизация второй доли. Прослеживали возвратные гортанные нервы. После ТЭ под видеоконтролем удалялась пре- и паратрахеальная клетчатка с лимфатическими узлами: от подъязычной кости до яремной вырезки грудины. При выявлении в удаленном блоке центральной клетчатки нижних паращитовидных желез проводилась их аутотрансплантация в кивательную мышцу шеи. На этапе лимфодиссекции визуализировали гортанные нервы. Перед установкой вакуумного дренажа и послойным ушиванием раны с помощью радиозонда проводился контроль полноты удаления тиреоидной ткани: в ложе и в проекции верхних полюсов ЩЖ, вдоль трахеи. Минимальные показатели регистрируемого гамма-излучения в данных областях (менее 35 импульсов в минуту) свидетельствовали об отсутствии тиреоидной ткани и радикальности операции.

### 2.3.2. Радиойодтерапия

Через месяц или позже после операции всем пациентам проводилась радионуклидная терапия  $^{131}\text{I}$  в условиях специализированного отделения клиники ядерной медицины. С целью подготовки к РЙТ больные в течение четырех недель соблюдали безйодную диету, прекращали приём препаратов левотироксина. Рентгенологические исследования с введением йодсодержащих контрастных препаратов выполнялись всем пациентам не позднее, чем за четыре месяца до радионуклидного лечения.

Проведение РЙТ больным включало пероральный прием 15 мл гастропротективного препарата (алгедрат, магния гидроксид, алюминия фосфат), затем через 30 минут – водного раствора  $\text{Na-}^{131}\text{I}$  назначенной активности и перевод на «закрытый» режим пребывания в стационаре. С целью уменьшения лучевого воздействия на слюнные железы и слизистую желудочно-кишечного тракта со вторых суток нахождения в отделении пациентам рекомендовали усиленный питьевой режим и стимуляцию слюноотделения. Начиная со вторых суток, раз в день, больным проводилась радиометрия на расстоянии 1 метра от тела. При снижении показателей мощности излучения 20 мкЗв/ч и менее пациентов выводили из «закрытого» режима отделения и выполняли пПСГ, при необходимости дополняя гибридной сцинтиграфией.

У всех 133 больных, вошедших в исследование, назначаемая активность при РЙА варьировала от 1,8 до 4 ГБк. Расчет применяемой активности  $^{131}\text{I}$  для каждой группы исследуемых различался, что будет подробно описано в главе 3 «Результаты собственных исследований».

Интервал между хирургическим и радионуклидным этапами лечения в представленной выборке пациентов варьировал от 1 до 12 месяцев, в среднем составив  $5,1 \pm 4,8$  месяца, что согласуется с общепринятой мировой практикой. Минимальный временной интервал между этапами комбинированного лечения определялся в 8,3% всей выборки.

Мы проанализировали полученные данные по времени пребывания в отделении радионуклидной терапии и выявили, что более чем в половине всех случаев (58%; n=77) пребывание в «закрытом» режиме при проведении радионуклидного лечения (в том числе с учетом повторного) не превышало 3 суток, преимущественно за счет показателей в группе с применением методики интраоперационной радионавигации и персонализированной РЙТ сниженными активностями.

### **2.3.3. Супрессивная терапия препаратами левотироксина**

После хирургического этапа лечения, на следующий день, супрессивная гормонотерапия была назначена 130 пациентам (97,7%), в трех случаях препараты левотироксина не назначались, так как планировалось проведение РЙТ в ранние сроки (через 4 недели).

Через 72 часа после приема водного раствора Na-<sup>131</sup>I пациентам обеих групп назначали терапию препаратами левотироксина в супрессивных дозировках – 2,2-2,5 мкг/кг массы тела. В 122 случаях гормонотерапия была начата по бесступенчатой схеме. У 11 больных отмечалась сопутствующая сердечно-сосудистая патология в виде ишемической и гипертонической болезней сердца, что послужило основанием постепенного повышения дозировки левотироксина до рассчитанного уровня. Через 6-8 недель от начала приема супрессивной дозировки препарата проводился контроль уровня ТТГ и свободного Т4. У всех пациентов были достигнуты целевые показатели супрессии ТТГ (0,1 и менее мМЕ/л) и значение свободного Т4 не превышало верхней границы лабораторной нормы, коррекции дозировки не проводилось.

### **2.3.4. Сопроводительная лекарственная терапия ранних лучевых осложнений**

Для купирования ранних лучевых осложнений после РЙТ больным назначалась противоотечная и противовоспалительная терапия антигистаминными препаратами (хлоропирамин по 25 мг 2-3 раза в сутки) в

сочетании с НПВС (диклофенак по 50-75 мг каждые 12 часов). При выраженном постлучевом отеке в области шеи применялись пероральные глюкокортикостероидные препараты средней продолжительности действия (преднизолон в дозировке 20-30 мг/сутки в течение 3 суток).

#### **2.4. Оценка ближайших результатов комбинированного лечения**

За полный ответ, или ремиссию заболевания, в нашем исследовании было принято сочетание следующих критериев:

а) отсутствие очагов патологического накопления  $^{131}\text{I}$  на посттерапевтической сцинтиграмме и признаков метастатических изменений в ЛУ, легких и костях по результатам ОФЭКТ-КТ после РЙТ;

б) низкие показатели стимулированных биохимических маркеров – ТГ менее 2 нг/мл при АТ-ТГ в пределах референсных значений, отсутствие патологически измененных, увеличенных ЛУ, очагового поражения легких и костей по данным контрольных исследований в течение одного года наблюдения за пациентом и «чистый скан» при выполнении ПСГ всего тела с  $^{123}\text{I}$  через 9-12 месяцев после проведенного радионуклидного лечения.

Прогрессирование заболевания после первой РЙТ определялось нами как:

а) появление метастатически измененных регионарных ЛУ и дистанционных метастазов в легких или костях по данным эхографии шеи и КТ органов грудной клетки;

б) повышение или сохранение высоких уровней биохимических маркеров в сравнении инициальными показателями перед РЙТ при супрессивной терапии препаратами левотироксина;

в) повышение значений ТГ (>2 нг/мл) и АТ-ТГ при выполнении стимуляционного теста и выявление новых очагов гиперфиксации РФП на сцинтиграмме с  $^{123}\text{I}$  или КТ-признаков метастазов при гибридном исследовании.

За персистенцию заболевания, или неполную элиминацию опухолевой ткани, принимали умеренное повышение стимулированных уровней

биохимических маркеров в пределах от 2 до 10 нг/мл и сохранение очагов гиперфиксации  $^{123}\text{I}$  в ранее выявляемых йодпозитивных ЛУ при двух и более курсах РИТ стандартными активностями. Биохимическим рецидивом считали повышение значений стимулированного ТГ более 2,0 нг/мл и менее 20 нг/мл при отсутствии патологического включения  $^{123}\text{I}$  на диагностической сцинтиграмме, а также данных о структурных изменениях по результатам УЗИ шеи, КТ органов грудной клетки, гибридного исследования.

## **2.5. Методы статистического анализа**

В ходе исследования проводилась статистическая обработка данных анамнеза, морфологических, лабораторных, инструментальных методов обследования (сонографических, рентгенологических, радионуклидных исследований) пациентов. Сравнительный анализ основных параметров двух групп больных осуществлялся с помощью программ MS Office Excel 2010 и Statistica 10.0. Были использованы методы описательной статистики: нахождения средних значений, среднеквадратичного отклонения, доверительных интервалов, медианы и межквартильных интервалов. Для сравнения независимых переменных использовался статистический критерий Манна-Уитни, статистически значимыми считались различия  $p < 0,05$ . Для анализа качественных показателей с помощью таблицы четырех полей использовался критерий согласия Пирсона (хи-квадрат). Для выявления корреляций внутри групп использовался непараметрический анализ – ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИОНУКЛИДНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ**

Подобно череде изменений в хирургической практике каждые 10-15 лет мировое медицинское сообщество пересматривает и подходы в отношении радионуклидного этапа терапии пациентов с ДРЩЖ. Предметом дискуссии на сегодняшний момент является как индивидуальный выбор назначаемой терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ , так и полный отказ от лучевого этапа лечения в виду выполнения радикальных операций [96, 135, 171, 205]. Однако в ходе ТЭ полная элиминация ткани практически не достигается, что обусловлено особенностями строения и расположения органа вблизи крупных сосудов и нервов, а также стремлением применять малоинвазивные способы вмешательства для минимизации послеоперационных осложнений. При этом, остаточный объем ЩЖ и период биологического накопления и полувыведения тиреоидной тканью у каждого конкретного пациента при назначении РЙТ практически не учитывается. Лишь в некоторых работах [12, 9] возникновение неэффективного лучевого воздействия радиойода на опухолевую ткань объясняется избыточной аккумуляцией  $^{131}\text{I}$  в остаточной тиреоидной ткани.

Таким образом, метод эффективной санации ложа ЩЖ при радикальных операциях на настоящий момент не предложен, а персонализированный подход в отношении радионуклидной терапии не имеет четких обоснований. Данные обстоятельства побудили нас изучить возможности радионуклидного метода интраоперационного контроля полноты ТЭ с последующим применением индивидуальной дозиметрии и РЙТ сниженными активностями.



### **3.1 Анализ результатов комбинированного лечения у больных дифференцированным раком щитовидной железы с применением тиреоидэктомии с традиционным визуальным контролем и последующей радиоiodтерапией стандартными активностями (контрольная группа)**

В контрольную группу было отобрано 100 пациентов с ДРЦЖ, которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое лечение без применения дополнительных методик интраоперационного контроля полноты удаления тиреоидной ткани, на втором – РЙТ стандартными активностями.

В группу I вошли 15 (15%) мужчин и 85 (85%) женщин с верифицированным ДРЦЖ. В описываемой группе преобладали пациенты старше 45 лет – 67%, при этом возраст больных варьировал от 17 до 82 лет и составил в среднем  $49,2 \pm 13,7$  лет; для женщин –  $50 \pm 13,2$  и для мужчин –  $49 \pm 15,9$  лет. Таким образом, возраст больных мужчин и женщин в группе статистически не отличался и был сопоставим ( $p > 0,05$ ).

#### **3.1.1 Хирургическое лечение и его результаты**

Пациентам контрольной группы было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме ТТЭ (94%) или ОТТЭ (6%), в сочетании с профилактической лимфодиссекцией центральной клетчатки шеи. Согласно представленным послеоперационным эпикризам, у больных группы контроля можно было предположить либо полное удаление ЩЖ, либо небольшой объем резидуальной тиреоидной ткани. Таким образом, противопоказаний к проведению РЙТ стандартными активностями и завершению комбинированного лечения выявлено не было.

#### **Результаты планового морфологического исследования послеоперационного материала**

Согласно данным морфологических послеоперационных исследований в группе I преобладал папиллярный гистотип ДРЦЖ (93%). Фолликулярная

форма опухоли была диагностирована у 7% больных. Карциномы были солитарными в 74% случаях. Мультифокальный рост выявлен у 26 пациентов (26%) рассматриваемой группы, сочетаясь в 5 наблюдениях с инвазией в капсулу ЩЖ; в остальных 21 случаях – фокусы опухоли были расположены интратиреоидно. Прорастание капсулы ЩЖ было отмечено у 23%, вращание – у 4% больных. Билобарный характер поражения (обеих долей или доли и перешейка) был диагностирован в 11 наблюдениях (11%). Размеры фокусов ДРЩЖ в удаленной ЩЖ в группе контроля варьировали от 0,1 см до 4,2 см, составив в среднем  $1,4 \pm 0,9$  см. Удаленные ЛУ не имели признаков опухолевого поражения.

Согласно результатам исследования послеоперационного материала все пациенты в группе I были ранжированы по системе pTNM/UICC, 7-й редакции (таблица 3).

*Таблица 3. Распределение больных группы I согласно классификации pTNM.*

T	N	Контрольная группа (n=100), % от группы	
		Количество пациентов	% от группы
T1	N0	22	42,0
	N1	20	
T2	N0	17	27,0
	N1	10	
T3	N0	15	31,0
	N1	16	

Из данных таблицы 3, в контрольной группе распределение пациентов по размеру и структурным характеристикам первичной опухоли было достаточно равномерным. В то же время, в рассматриваемой группе преобладали больные с ранними стадиями ДРЩЖ – 69% наблюдений.

Обобщая результаты послеоперационного исследования гистологического материала в группе контроля, были выявлены следующие неблагоприятные факторы прогноза: 1) инвазия капсулы ЩЖ – 27% случаев, 2) мультифокальный рост опухоли – 26%, 3) двустороннее поражение – 11%,

3) размеры опухолевого узла превышали 4 см – 4%, 4) стадия III – у 21% пациентов. Сочетание двух и более неблагоприятных факторов было выявлено в 15 наблюдениях.

### Осложнения хирургического лечения

Осложнения хирургического лечения в контрольной группе были выявлены у 26% (n=26) пациентов. Распределение больных группы I в зависимости от характера послеоперационных осложнений представлено в таблице 4.

*Таблица 4. Осложнения, возникшие после выполнения тиреоидэктомии в группе контроля.*

<b>Осложнения</b>	<b>Группа контроля (n=100), %</b>
Гипопаратиреоз транзиторный	11
Гипопаратиреоз постоянный	6
Парез гортани односторонний	8
Парез гортани двусторонний	1
Осложнений не выявлено	74

Из представленных в таблице 4 данных следует, что в группе контроля наиболее частым интраоперационным осложнением являлся гипопаратиреоз – у 17% (n=17) больных. Временный характер клинических проявлений нарушения кальциевого обмена выявлялся в 11% (n=11) случаях и был обусловлен травматизацией паращитовидных желез. Стойкое снижение функции в результате удаления большей части паращитовидных желез, которое потребовало длительной терапии препаратами кальция и активной формы витамина D<sub>3</sub>, наблюдалось у 6% пациентов (n=6).

Нарушение иннервации мышц гортани в следствие интраоперационной тракции нервов наблюдалось у 9% (n=9) пациентов. В 2% (n=2) наблюдений был выявлен односторонний транзиторный парез нижнегортанного нерва, что клинически проявлялось снижением разговорной интонации (вплоть до монотонности), осиплостью и усталостью голоса при разговоре. В 6% (n=6) случаев были выявлены симптомы одностороннего пареза возвратного

гортанного нерва: в 5% (n=5) наблюдений подвижность голосовых связок и гортани восстановились в течение трех месяцев после операции, у одного больного (1%) был выявлен стойкий двусторонний паралич нерва, что обусловило проведение трахеостомии.

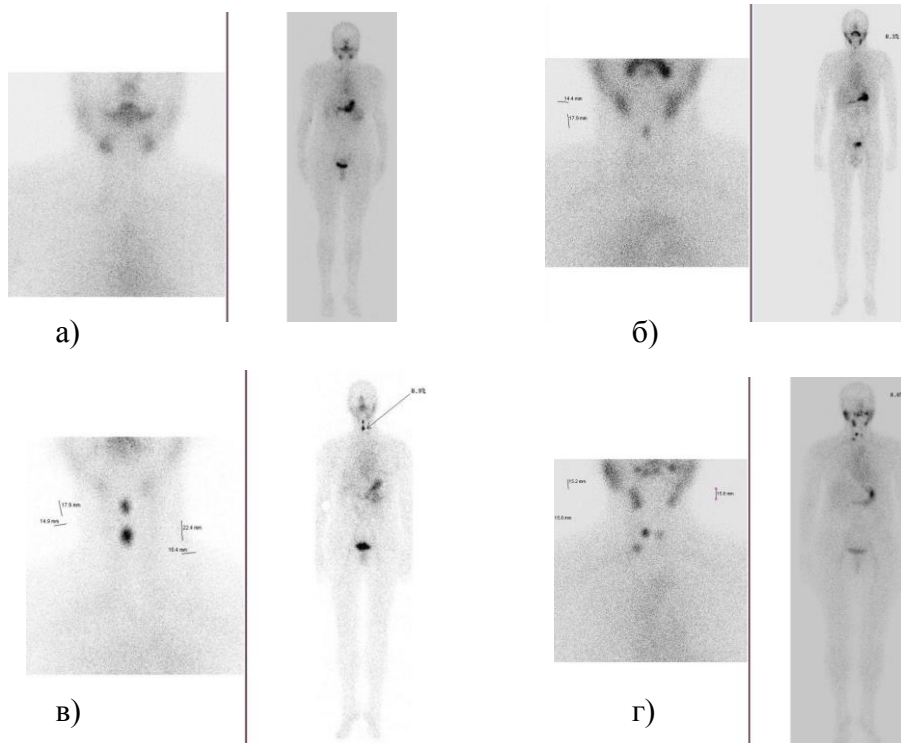
Таким образом, осложнения хирургического этапа терапии в группе контроля носили выраженный характер и требовали длительной терапии в 7% (n=7) случаев (степень 3 по классификации Clavien-Dindo).

### **3.1.2 Результаты данных исследований в оценке тиреоидного остатка перед проведением радиоiodтерапии у пациентов контрольной группы**

Оценку полноты удаления тиреоидной ткани в группе I проводили по результатам сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом, УЗИ мягких тканей шеи, данным биохимических показателей и посттерапевтической сцинтиграфии с  $^{131}\text{I}$ .

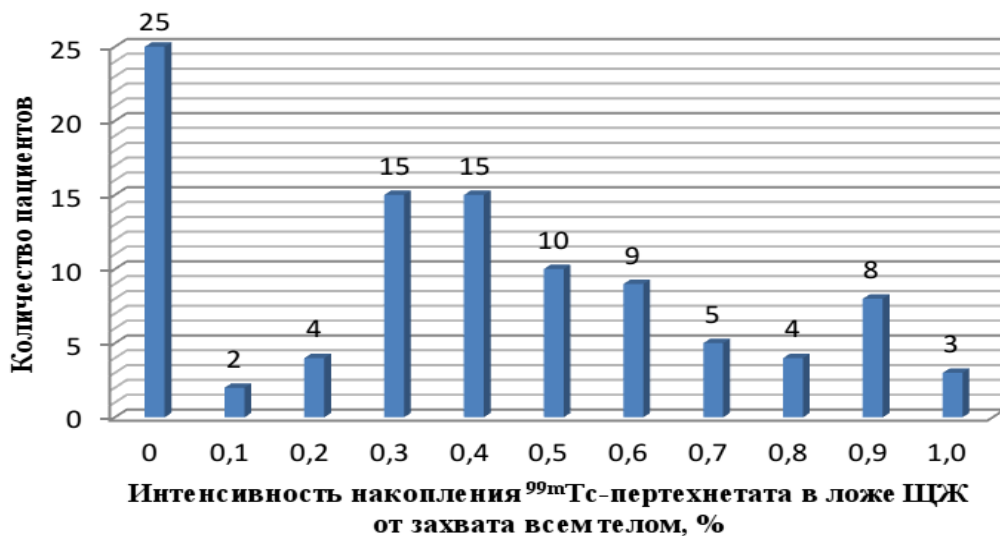
#### **Результаты сцинтиграфии мягких тканей шеи с $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом**

Всем пациентам контрольной группы выполнялась СМТШ для выявления ТО и оценки его функциональной активности. У 75 больных (75%) было выявлено накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ или нижней трети шеи перед радионуклидным этапом лечения. Наиболее часто визуализировались солитарные очаги гиперфиксации радиометки – у 51% (n=51) пациента. В 19% случаев было отмечено накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата на сцинтиграммах в виде двух очагов включения РФП, в 5% (n=5) наблюдений – в виде трех очагов, функциональными размерами до 25 мм при стандартной отсечке фона. Преобладала округлая или овоидная форма визуализируемых очагов гиперфиксации радиоиндикатора в проекции ложа ЩЖ с расположением по срединной линии шеи (рисунок 3).



**Рисунок 3.** Сцинтиграммы пациентов группы контроля: а) без очагов захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата; б) с единичным очагом накопления радиометки по срединной линии шеи; в) с двумя очагами фиксации РФП и г) с тремя очагами включения радиометки в проекции мягких тканей шеи

В среднем значение захвата технециевой радиометки в очагах в проекции ложа ЩЖ составило  $0,4 \pm 0,3\%$ , варьируя от 0 до 1,0% от счета над всем телом. Распределение больных в группе I по интенсивности фиксации технециевой радиометки в проекции ложа ЩЖ представлено на рисунке 4.



**Рисунок 4.** Результаты сцинтиграфии мягких тканей шеи у пациентов группы контроля

Согласно данным рисунка 4 в контрольной группе в большинстве случаев (64%) на предтерапевтических сцинтиграммах визуализировались низко- или среднеинтенсивные очаги накопления РФП (0,1-0,8% от захвата всем телом). Функционально значимый ТО, со значениями захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата от 0,9 до 1,0%, был выявлен у 11 больных, несмотря на предполагаемый радикализм хирургического лечения.

### **Данные ультразвукового исследования мягких тканей шеи перед радиойодтерапией**

Перед проведением радионуклидного лечения с целью определения объема ТО всем больным контрольной группы выполнялась эхография мягких тканей шеи, результаты которой представлены на рисунке 5.



*Рисунок 5. Результаты УЗИ в оценке полноты хирургического лечения у пациентов группы контроля*

Как следует из данных рисунка 5, при выполнении УЗИ мягких тканей шеи через 6-12 месяцев после операции в подавляющем большинстве случаев ТО не визуализировался – у 92% пациентов контрольной группы, у четырех больных был небольшого объема (от 0,1 до 3,6 мл<sup>3</sup>), еще в четырех наблюдениях эхо-признаки не позволяли однозначно высказаться о наличии или отсутствии резидуальной ткани. Учитывая радикальность проведенного хирургического лечения, мы не предполагали наличие ТО больших размеров. Во всех 8 случаях УЗ-обнаружения дополнительных образований в проекции ложа ЩЖ определялось накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата на сцинтиграммах от 0,4 до 0,9% (в среднем  $0,5 \pm 0,2\%$ ) от счета над всем телом, что

свидетельствовало о наличии ТО. Таким образом, сонография мягких тканей шеи в гораздо меньшей степени (4%), чем сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом (75%) позволяла выявить остаточную тиреоидную ткань.

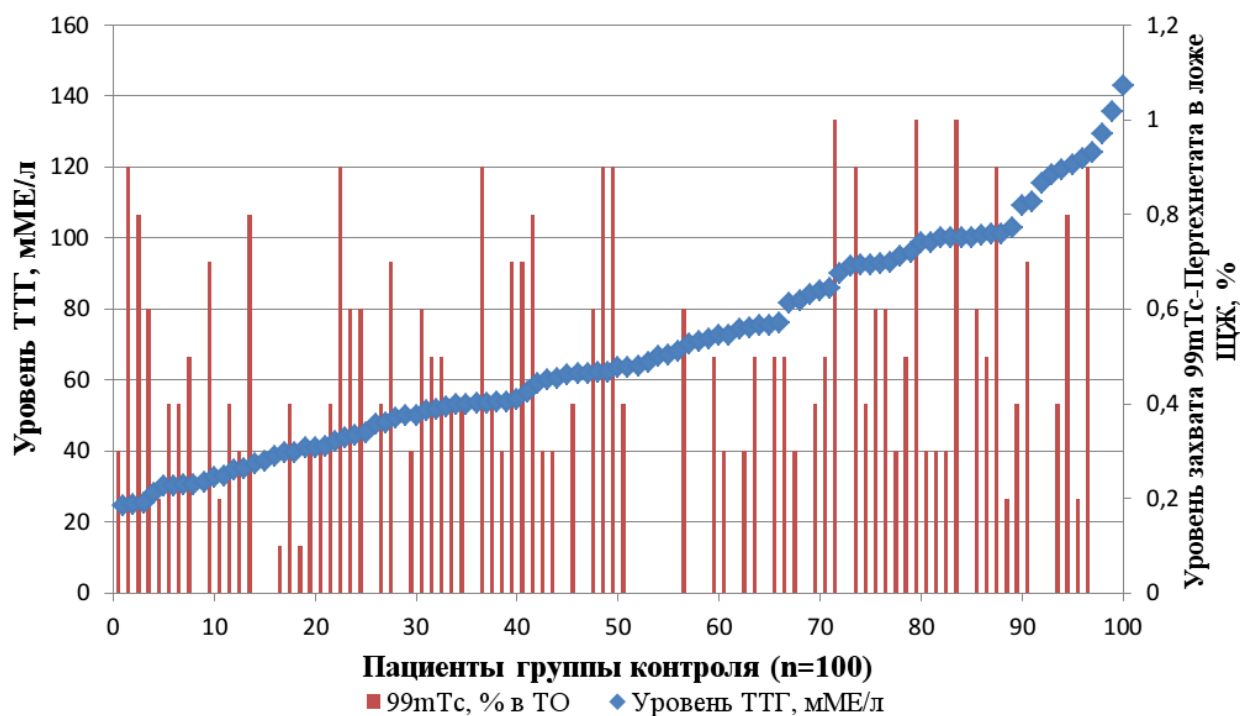
УЗИ мягких тканей шеи пациентов контрольной группы проводилось также с целью оценки структурных характеристик регионарных ЛУ. В 22% наблюдений в контрольной группе по данным эхографии отмечалось умеренное увеличение регионарных ЛУ (до 16 мм) без признаков нарушения кортико-медуллярной дифференцировки и изменения тканевой плотности, что свидетельствовало о реактивной неспецифической гиперплазии. Согласно результатам сонографии у 74% пациентов группы I не было выявлено ни ТО, ни признаков ЛАП.

### **Оценка уровней биохимических показателей**

Перед проведением РЙТ всем больным контрольной группы проводилась оценка показателей ТТГ, ТГ, АТ-ТГ в сыворотке крови. На этапе подготовки к исследованию проводилась отмена левотироксина и назначалась низкожировая диета длительностью не менее, чем на три недели.

**Уровень ТТГ** в группе I варьировал от 24,5 до 143,0 мМЕ/л (Med = 63,7, Q1-Q3 = 46,9 – 92,4). Показатель ТТГ более 30 мМЕ/л, отражающий максимальную экспрессию НИС и свидетельствующий о правильности подготовки к радионуклидному этапу лечения, наблюдался у 96% (n=96) пациентов. В 4% (n=4) случаев отмечались значения ТТГ менее 30 мМЕ/л (24,5-28,1), что могло свидетельствовать о не соблюдении длительности подготовки или о функционально значимом ТО.

Для выявления корреляции между уровнем ТТГ перед РЙТ и результатами предтерапевтической сцинтиграфии шеи с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом мы проанализировали данные, полученные в контрольной группе, что отражено на рисунке 6.

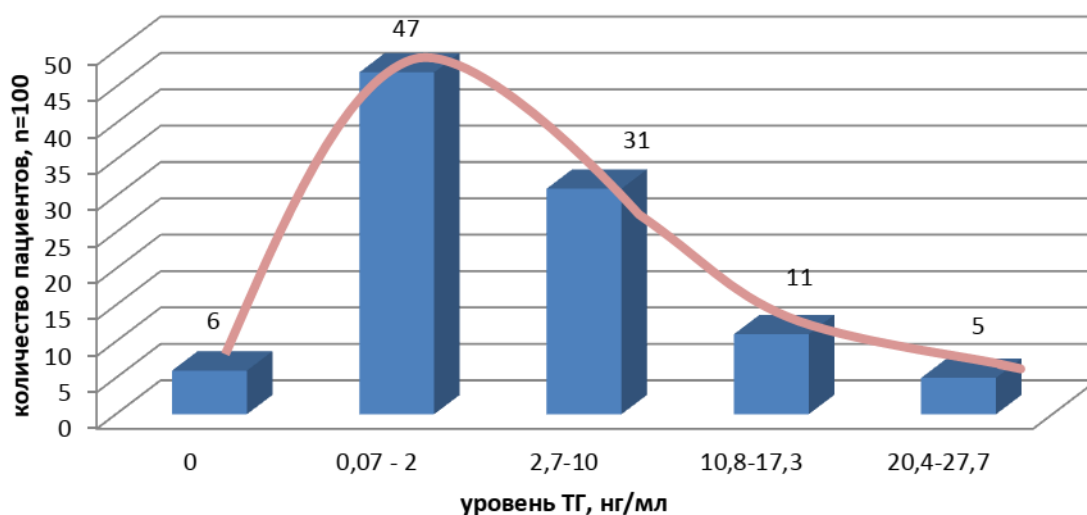


*Рисунок 6. Показатели включения <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата в ТО и значений ТТГ перед радионуклидным лечением в группе контроля*

Как видно из данных рисунка 6, прямой или обратной зависимости между значениями ТТГ и показателями захвата <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата в проекции ложа ЩЖ от всего тела на сцинтираммах в контрольной группе выявлено не было ( $r=0,01$ ).

В обзоре литературы фигурируют два **инициальных значения сывороточного ТГ** (перед лечением радиоактивным йодом), которые свидетельствуют о минимальном количестве остаточной тиреоидной ткани, вплоть до ее отсутствия – менее 2,0 и менее 10,0 нг/мл. Уровень инициального ТГ от 10 до 30 нг/мл наиболее вероятно указывает на наличие активно функционирующего ТО или остаточной опухоли, прогрессирующего течения ДРЩЖ. Мы проанализировали концентрацию инициального ТГ у пациентов групп I и II согласно двум указанным разграничивающим значениям. Результаты, полученные в контрольной группе больных, представлены на рисунке 7.





**Рисунок 7.** Уровень ТГ у больных контрольной группы на фоне подготовки к радиойодтерапии

По данным рисунка 7, в группе контроля показатели сывороточного ТГ (при уровне АТ-ТГ в рамках референсных значений) не превышали 2,0 нг/мл в 53 наблюдениях, а уровень до 10,0 нг/мл отмечался у подавляющего большинства – 84% случаев (n=84). При этом медиана инициального ТГ составила 2,13 нг/мл (Q1-Q3 = 0,52 – 6,63). При значениях ТГ более 2 нг/мл очаги накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ отмечались у 40 из 47 пациентов (85%). При показателях ТГ менее 2 нг/мл скинтиграфические признаки ТО были выявлены в 35 из 53 наблюдений (66%), в том числе и при нулевых уровнях ТГ. Таким образом, при значениях ТГ 0-2,0 нг/мл очаги гиперфиксации на предтерапевтической скинтиграфии встречались статистически значимо реже ( $p=0,028$ ). При экспрессии ТГ выше 10 нг/мл (n=16) накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ в контрольной группе не превышало 0,6% от захвата всем телом у 9 из 16 пациентов (56,3%), что не соответствовало ожидаемым показателям. Полученные нами данные противоречат устоявшемуся мнению о том, что уровень инициального ТГ на этапе планирования радионуклидного лечения позволяет высказаться об объеме функционально активной тиреоидной ткани при условии значения ТГ до 30 нг/мл.

Для объективной оценки количества тиреоглобулинсекретирующей ткани мы анализировали значения ТГ совместно с АТ-ТГ. **Уровень сывороточных АТ-ТГ** перед выполнением РЙА у больных контрольной группы составлял от 0 до 262,7 МЕ/мл (Med = 5,57, Q1-Q3 = 1,9 – 15,8), в среднем –  $21,3 \pm 42,4$  МЕ/мл. У 93% пациентов группы I показатели АТ-ТГ соответствовали референсным значениям от 0 до 60 МЕ/мл, в 7 наблюдениях был выявлен повышенный уровень от 120 до 262,7 МЕ/мл, что было обусловлено наличием у них тиреоидита Хашимото в анамнезе. Корреляции значений АТ-ТГ с интенсивностью включения  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в остаточную тиреоидную ткань выявлено не было ( $r=0,04$ ). Таким образом, уровень АТ-ТГ перед радионуклидным лечением у пациентов группы контроля при изолированной оценке не указывал на объем ГО.

### 3.1.3 Радикальная радиойодтерапия у пациентов группы контроля

Всем больным контрольной группы после хирургического этапа лечения проводилась радионуклидная терапия в период, не превышающий 11 месяцев, в среднем – через  $5,0 \pm 3,4$  месяцев.

Активность  $^{131}\text{I}$  при проведении РЙА в контрольной группе варьировала от 3,0 до 4,0 ГБк (Med=3,5, Q1-Q3 = 3 – 3,5). Распределение пациентов согласно применяемой активности радиоактивного йода представлено на рисунке 8.



**Рисунок 8.** Показатели активности  $^{131}\text{I}$  на этапе радионуклидной терапии в группе I

Как следует из рисунка 8, в 95% случаев в группе контроля применялась стандартная активность (3,0 – 3,7 ГБк), в 5% - была повышена

до 3,8–4,0 ГБк на основании выявленных факторов неблагоприятного прогноза при послеоперационном гистологическом исследовании: прорастание капсулы ЩЖ и мультицентрический характер роста карциномы в сочетании с метастатически измененными регионарными ЛУ.

У 45 больных (45%) применялась активность 3,0 – 3,2 ГБк на основании отсутствия признаков неблагоприятного прогноза. Так, по данным послеоперационного гистологического исследования был выявлен одиночный опухолевый узел размерами до 3,1 см, без признаков распространения за пределы капсулы ЩЖ и поражения удаленных ЛУ; медианы ТГ и АТ-ТГ составляли 2,15 нг/мл (Q1-Q3 = 0,31 – 3,83) и 5,6 мМЕ/л (Q1-Q3 = 1,86 – 17,5), соответственно. По данным УЗИ измененные ЛУ или дополнительные образования в проекции шеи не визуализировались. Накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ на сцинтиграммах либо отсутствовало (n=17), либо не превышало  $0,5 \pm 0,3\%$  от захвата всем телом.

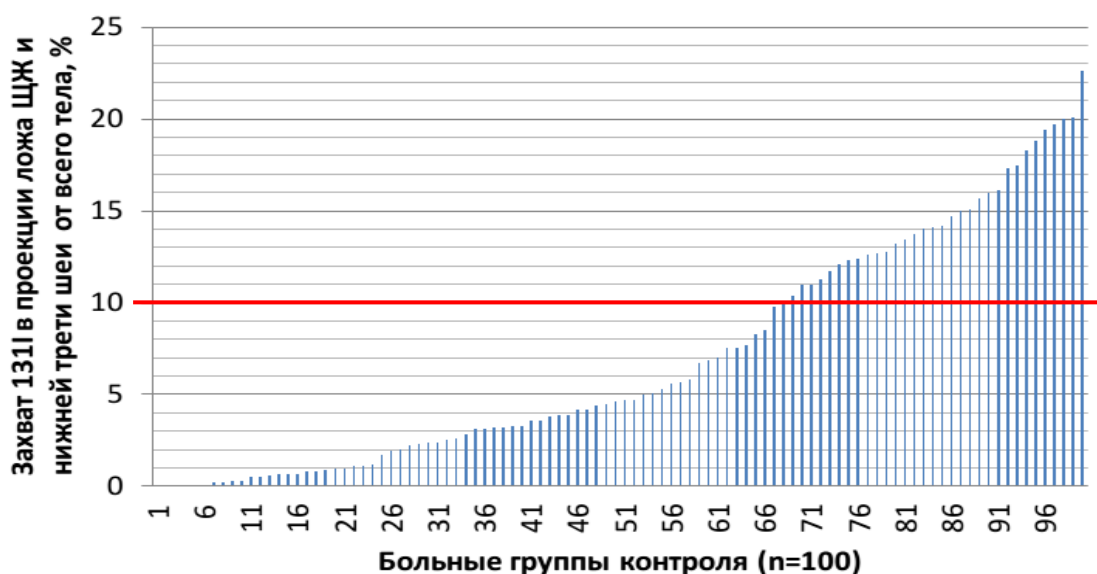
В 50% случаев была назначена активность 3,5-3,7 ГБк, что было обусловлено выявлением у пациентов от одного до трех из перечисленных факторов: инвазивный рост или размеры первичного опухолевого узла более 4 см, билатеральное поражение, мультифокальный рост, повышенные уровни ТГ и АТ-ТГ, выявляемая остаточная ткань ЩЖ или ЛАП при УЗИ мягких тканей шеи, высокий уровень захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ – 0,8-1%, ожирение 2-3 степени. У 5% (n=5) пациентов отмечалось сочетание более трех из описанных неблагоприятных факторов, что привело к назначению повышенных активностей РЙТ – от 3,8 до 4,0 ГБк.

### **3.1.4 Результаты посттерапевтической планарной сцинтиграфии и гибридного исследования в группе контроля**

На 2-6-е сутки после приема радиойода для оценки распределения радионуклида в организме больного всем пациентам выполнялась планарная сцинтиграфия в двух проекциях. При выявлении интенсивного накопления  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ (более 10% от счета над всем телом) или захвата

радиометки в проекции регионарных ЛУ (боковые отделы шеи, верхнее средостение) назначалась повторная РЙТ. У больных контрольной группы фиксации радиойода в проекции легких и костей выявлено не было. Данные пПСТ позволяли определить дальнейшую тактику ведения пациентов.

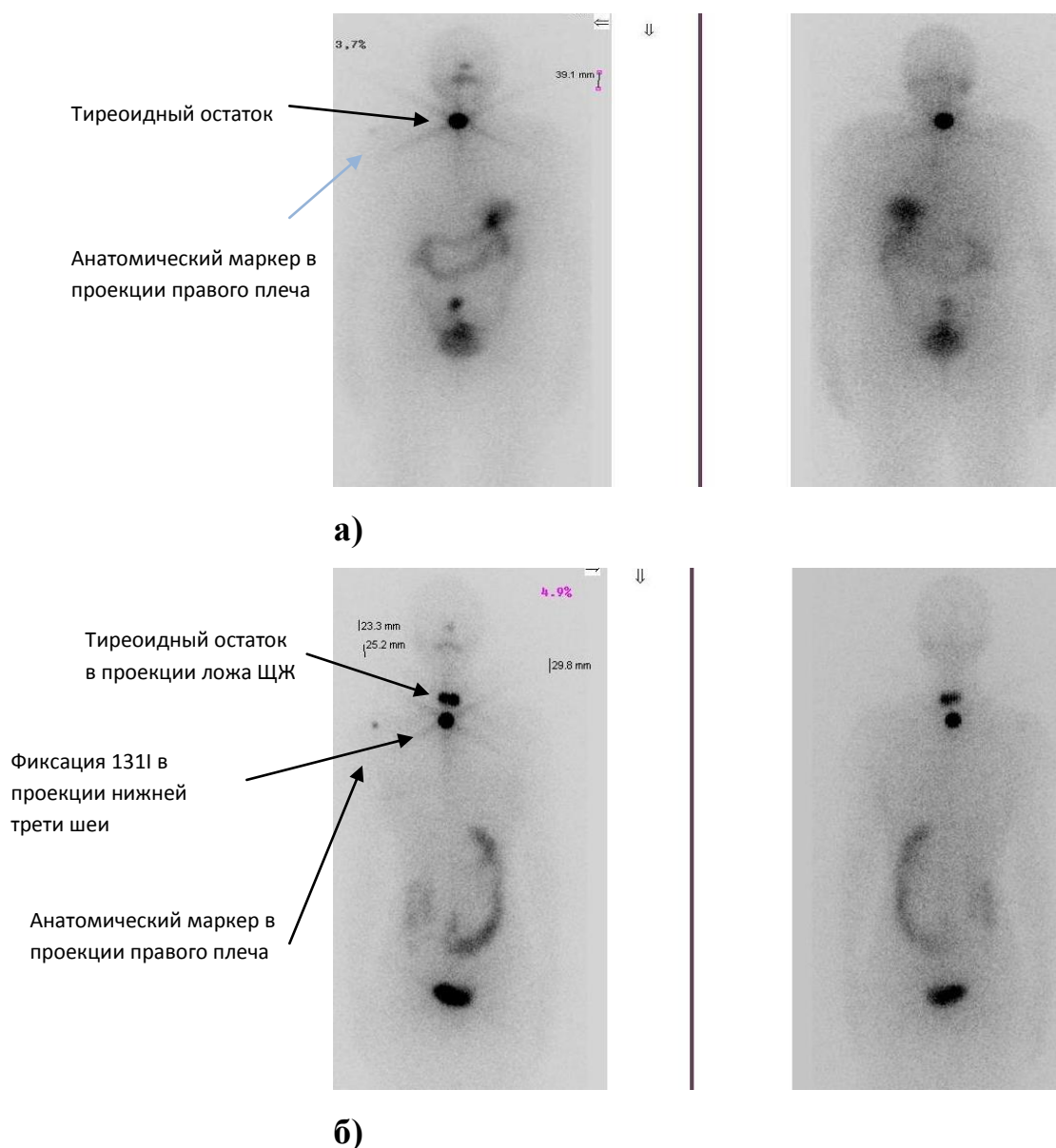
Распределение пациентов контрольной группы по уровню захвата радиойода в проекции шеи и верхних отделов средостения представлено на рисунке 9.



**Рисунок 9.** Захват  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ и нижней трети шеи от всего тела на посттерапевтических планарных сцинтиграммах у пациентов группы I

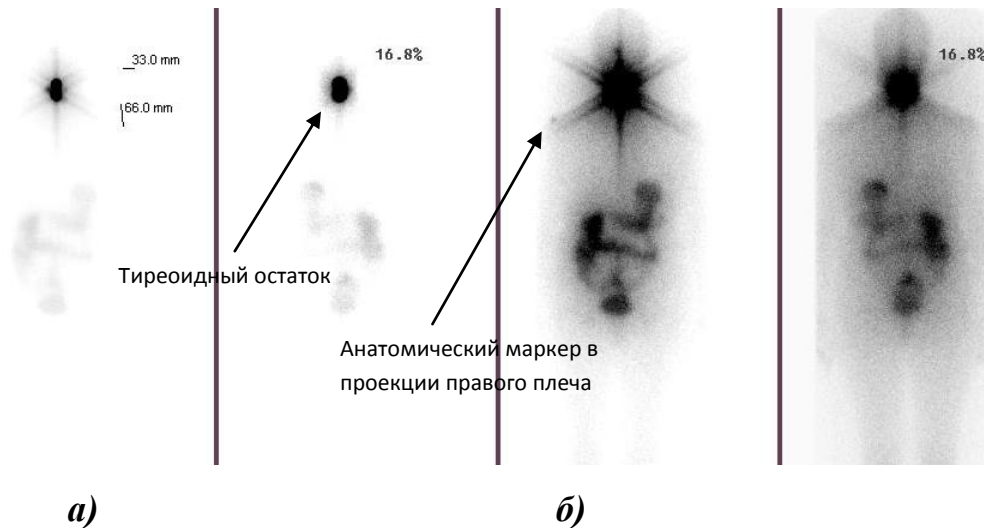
Как следует из данных рисунка 9, после радионуклидной терапии включения  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ и регионарных ЛУ на сцинтиграммах в 6 случаях (6%) отмечено не было, что свидетельствовало о радикальности проведенного хирургического лечения.

У остальных 94 пациентов (94%) было выявлено накопление РФП в проекции мягких тканей шеи или верхнего средостения, со средним уровнем захвата в очагах гиперфиксации равным  $7,4 \pm 6,1\%$  от всего тела (рисунки 10а и 10б).



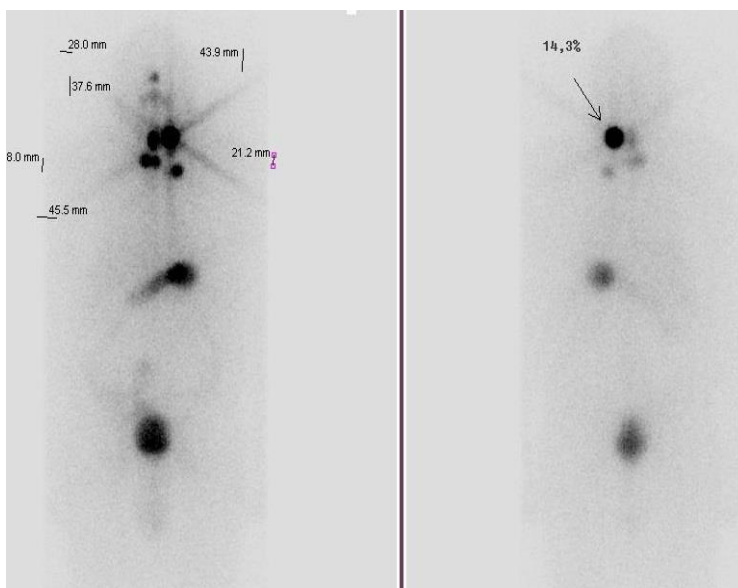
**Рисунок 10.** Посттерапевтические планарные сцинтиграммы, передняя и задняя проекции. **а)** Визуализируется овоидный очаг накопления радиометки в проекции ложа ЩЖ по срединной линии (3,7% от захвата всем телом; **б)** кроме двух округлых, сливающихся очагов фиксации РФП в проекции ложа ЩЖ определяется округлый очаг включения  $^{131}\text{I}$  в проекции нижней трети шеи по срединной линии

При этом, несмотря на формально выполненное радикальное оперативное лечение, накопление радиойода в проекции мягких тканей шеи превышало 10% от захвата над всем телом у 32% (n=32) больных (рисунок 11).

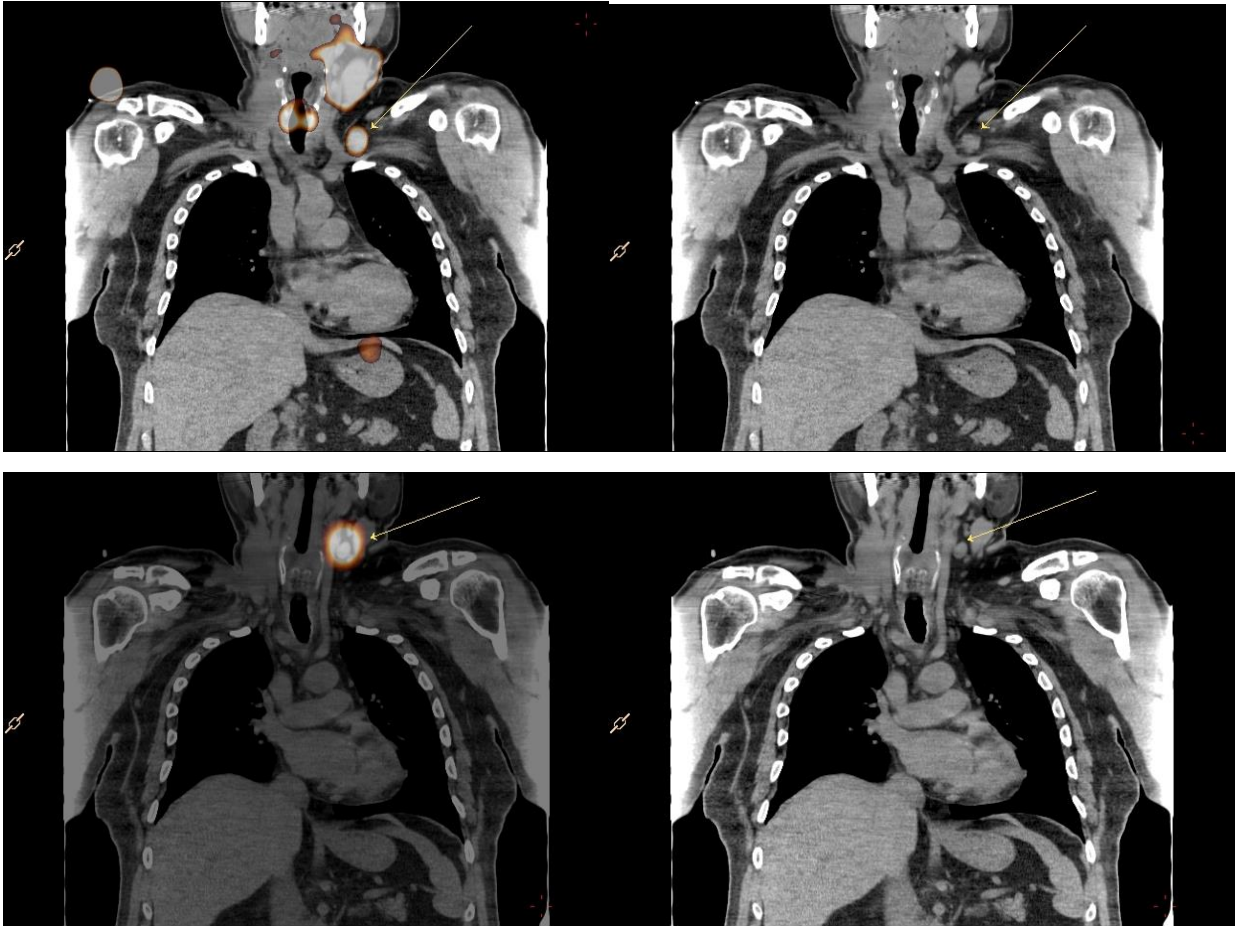


**Рисунок 11.** Посттерапевтическая планарная сцинтиграмма, передняя и задняя проекции (а – с отсечкой фона, для определения истинных функциональных размеров очагов гиперфиксации  $^{131}\text{I}$ ; б – без отсечки фона, для определения локализации очагов накопления РФП). В проекции мягких тканей шеи визуализируются сливающиеся интенсивные очаги накопления  $^{131}\text{I}$  с захватом 16,8% от всего тела

По данным последующей ОФЭКТ-КТ (n=39) фиксация  $^{131}\text{I}$  была выявлена не только в ТО, но и в структурно неизмененных регионарных ЛУ (паратрахеальных и боковых) у 9 пациентов, при этом у 5 из них отмечалось интенсивное накопление РФП (более 10%) в резидуальной тиреоидной ткани, что послужило основанием для назначения повторного курса РЙТ (рисунки 12 и 13).

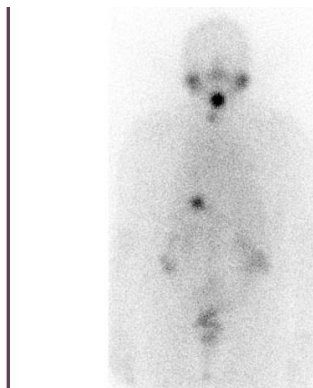
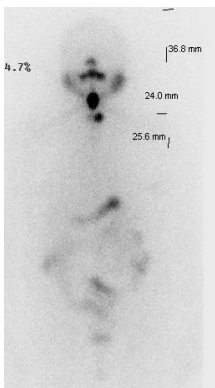


**Рисунок 12.** Посттерапевтическая планарная сцинтиграмма, передняя и задняя проекции. В проекции ложа ЩЖ, левых боковых и нижних отделов шеи визуализируются множественные интенсивные очаги накопления  $^{131}\text{I}$ . При этом захват  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ составил 12,2% от всего тела



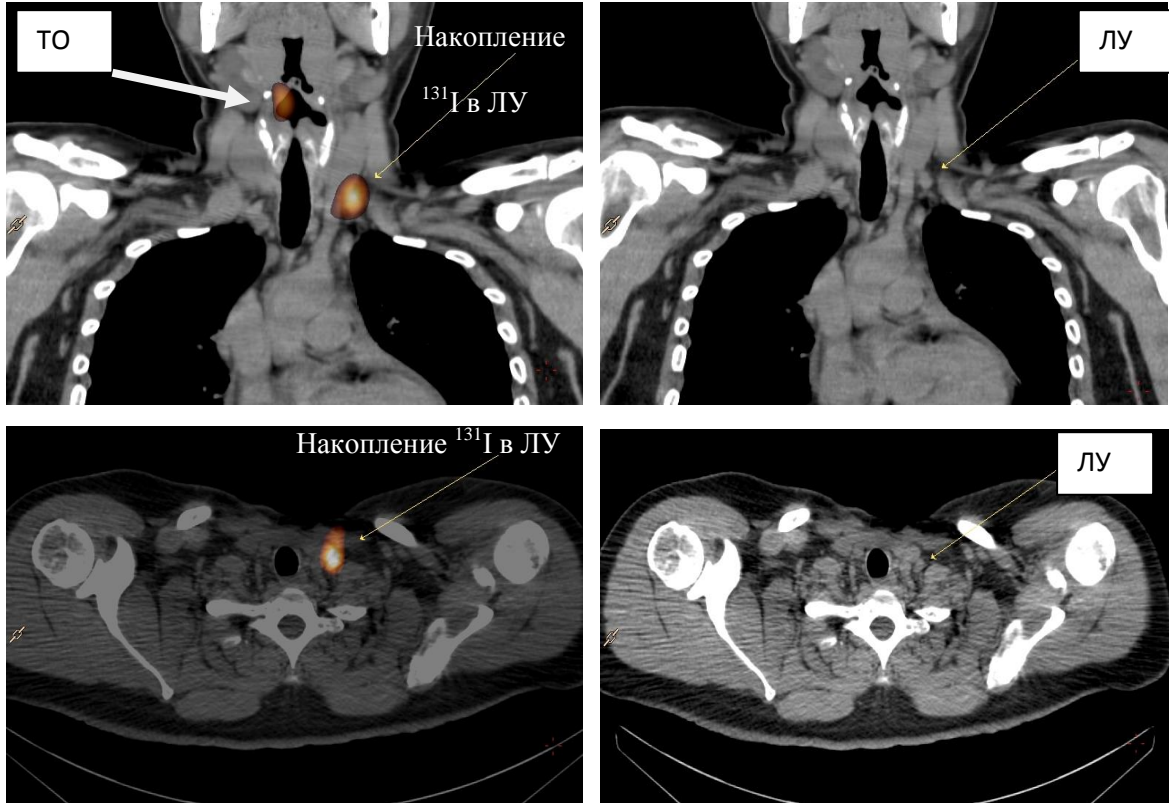
**Рисунок 13.** Изображения ОФЭКТ-КТ. Очаги накопления в проекции ТО, верхне-яремного и левого нижне-яремного лимфатических узлов (отмечены стрелками)

В четырех случаях захват радиоактивного йода визуализировался в ТО и висцеральных ЛУ (от 1,1 до 1,7%), при этом включение РФП в проекции ложа ЩЖ не превышало 10% от захвата всем телом (от 6,5 до 8,8%) (рисунок 14).



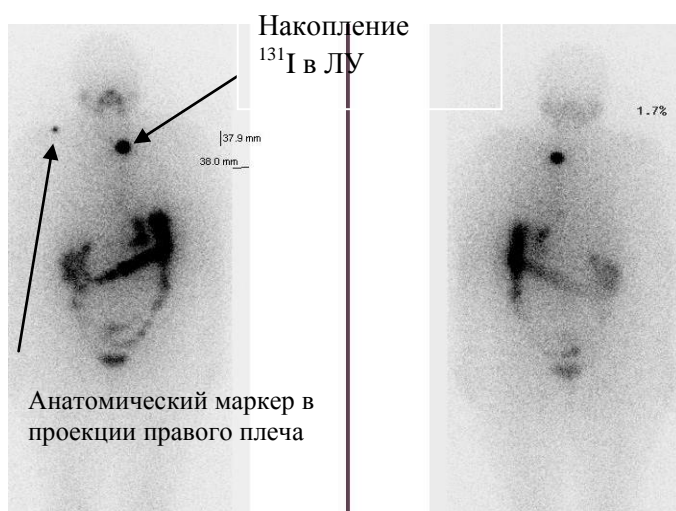
**Рисунок 14.** Посттерапевтическая планарная сцинтиграмма, передняя и задняя проекции. В проекции ложа ЩЖ и нижней трети шеи слева визуализируются два интенсивных очага накопления  $^{131}\text{I}$ . Захват в очаге в левых боковых отделах шеи составляет 1,1% от захвата всем телом

Выявленный на пПСТ очаг включения радиоiodа в нижней трети шеи слева по данным гибридного исследования соответствовал фиксации в измененном левом нижне-яремном ЛУ, с неровными контурами и стертой кортико-медуллярной дифференцировкой (рисунок 15).



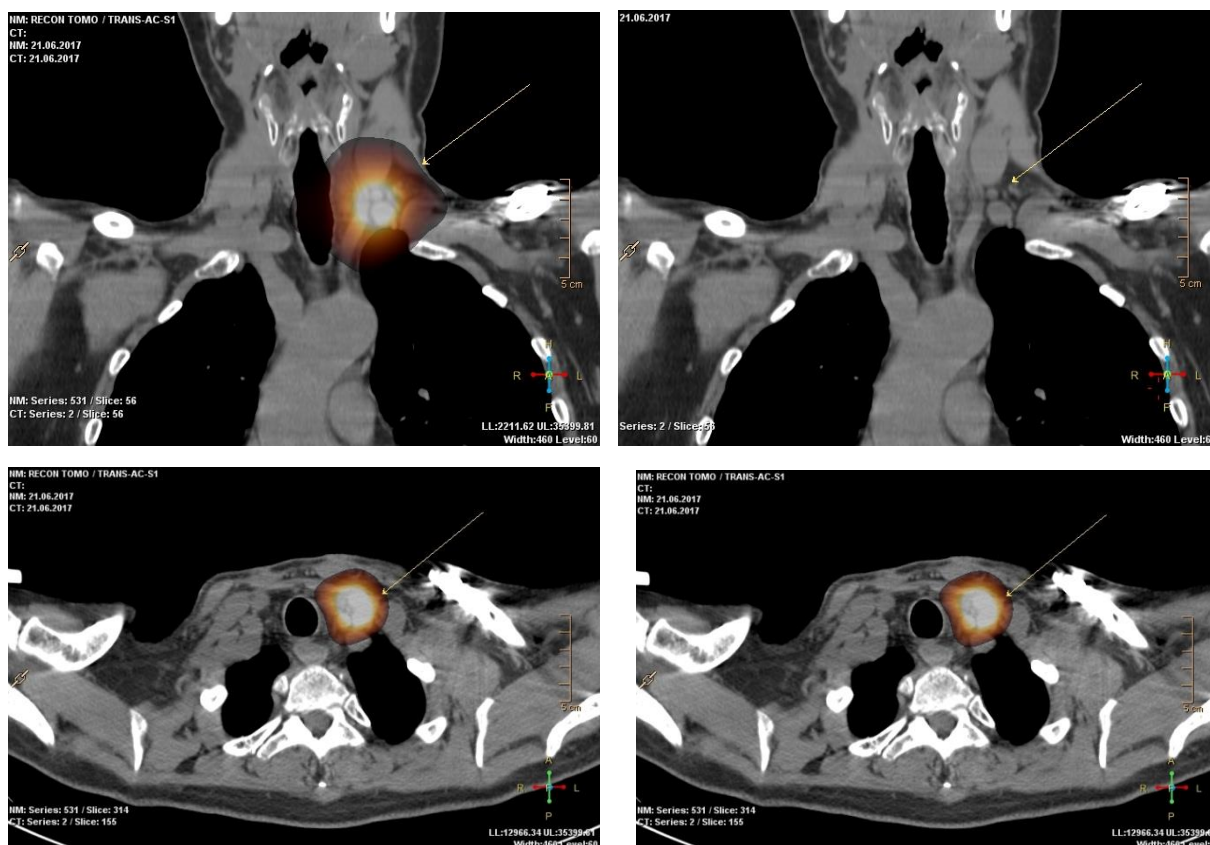
**Рисунок 15.** Изображения ОФЭКТ-КТ. Очаги накопления в проекции ТО и левого нижне-яремного лимфатического узла (отмечены стрелками)

Изолированное накопление радиоактивного йода в проекции висцеральных и верхнемедиастинальных ЛУ было выявлено у 3% (n=3) больных и составило 1,6 – 3,5% от захвата всем телом (рисунки 16 и 17).



**Рисунок 16.** Планарные сцинтиграммы, передняя и задняя проекции. В проекции нижней трети шеи, слева от срединной линии, визуализируется очаг накопления  $^{131}\text{I}$  с захватом 1,7% от всего тела (указан стрелкой)





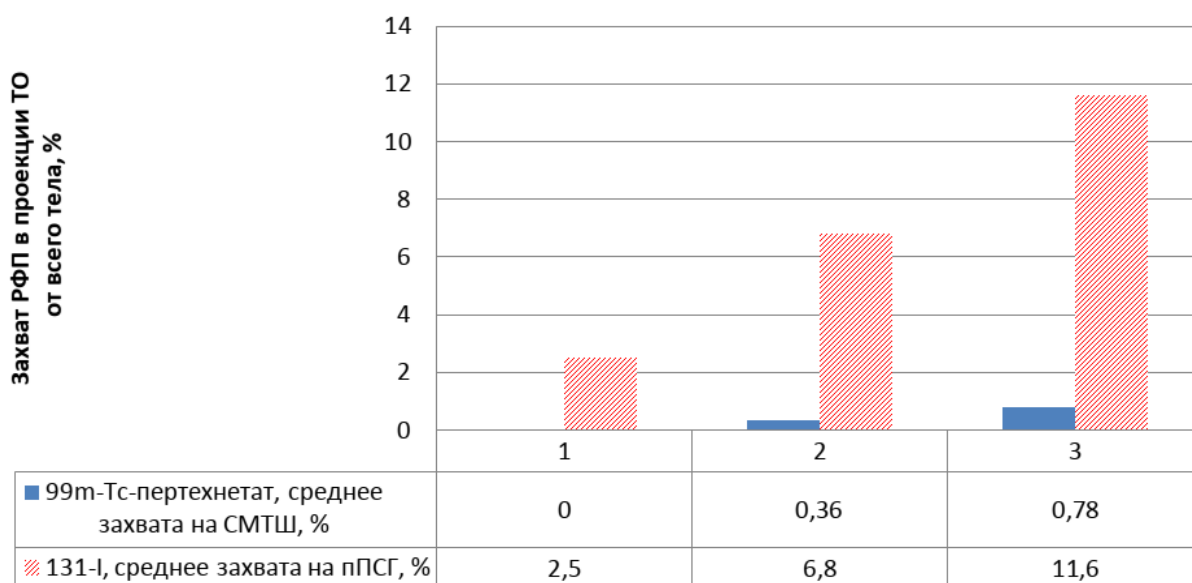
*Рисунок 17. ОФЭКТ-КТ. На фронтальных и трансаксиальных изображениях определяется интенсивный очаг накопления в проекции группы левых ниже-яремных лимфатических узлов (отмечены стрелкой)*

Назначение дополнительного курса радионуклидной терапии, вместо повторного хирургического лечения, было обусловлено высокими значениями захвата  $^{131}\text{I}$  в проекции регионарных ЛУ (среднее значение составило  $1,9 \pm 0,9\%$ ) и отсутствием их структурной перестройки [213].

Таким образом, в контрольной группе у 39 пациентов на основании результатов функциональных посттерапевтических исследований была назначена повторная РЙТ в сроки от 6 до 13 месяцев, активностью от 3,0 до 4,2 ГБк (Med = 3,5, Q1-Q3 = 3,5 – 3,7). Суммарная активность двух курсов радионуклидного лечения варьировала от 6,0 до 8,0 ГБк (Med = 7, Q1-Q3 = 6,5 – 7,4), а срок пребывания в условиях закрытого режима увеличился до 10 суток ( $6,1 \pm 1,9$ ).

**Результаты оценки информативности предтерапевтических  
диагностических исследований в выявлении тиреоидного остатка  
с учетом данных планарной сцинтиграфии с  $^{131}\text{I}$  в группе  
контроля**

Результаты сравнения сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом в выявлении резидуальной тиреоидной ткани в группе I представлены на рисунке 18.



**Рисунок 18.** Соотношение результатов СМТШ перед радионуклидным лечением и пПСГ в оценке остаточной тиреоидной ткани у пациентов контрольной группы

Согласно данным рисунка 18, отсутствие накопления технециевой метки в проекции ложа ЩЖ при выполнении СМТШ, отмеченное у 25 больных, соответствовало минимальному захвату радиойода (в среднем  $2,5 \pm 4,7\%$ ). При включении РФП в проекции ложа ЩЖ на предтерапевтических изображениях в интервалах значений 0,1-0,5% и 0,6-1% гиперфиксация радиойода составляла  $6,8 \pm 5,3\%$  и  $11,6 \pm 6\%$ , соответственно. При сравнении показателей захвата в проекции ложа ЩЖ на сцинтиграммах  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата и  $^{131}\text{I}$  была установлена корреляция среднего уровня ( $r=0,47$ ). Таким образом, значение захвата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ позволяет прогнозировать интенсивность включения радиоактивного йода в

ТО и учитывать этот показатель при выборе активности для достижения успешной абляции. Однако следует отметить, что в 32% наблюдений (n=32) на посттерапевтических сцинтиграммах было отмечено высокоинтенсивное включение  $^{131}\text{I}$  (10,4-22,6%) в проекции ложа ЩЖ, что исключало возможность радикальной абляции опухоли и потребовало назначения повторного курса РЙТ. Таким образом, у 32% больных данные СМТШ, как и УЗИ, не позволили выявить на предтерапевтическом этапе значимый объем тиреоидной ткани и выбрать наиболее правильную тактику ступенчатой РЙТ сниженной активностью на этапе абляции и стандартными активностями на терапевтическом этапе [63]. При сравнении уровней **стимулированного ТТГ** у 32 пациентов с высоким и низким (<10% от всего тела) захватом радиометки на пПСГ статистически значимых различий выявлено не было. Так, у пациентов с фиксацией  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ менее 10% уровень ТТГ составил  $66,1 \pm 28,2$  мМЕ/л, а при значениях более 10,1% –  $70,5 \pm 29,4$  мМЕ/л. В четырех наблюдениях были определены значения ТТГ менее 30 мМЕ/л. При анализе результатов предтерапевтической и посттерапевтической сцинтиграмм у этих больных захват  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата в ложе ЩЖ варьировал от 0,3 до 0,9 % от всего тела, при этом включение  $^{131}\text{I}$  превышало 10% (от 12,6 до 20%). Таким образом, уровень ТТГ менее 30 мМЕ/л у этих пациентов группы I свидетельствовал о значительном ТО.

Для выявления взаимосвязи результатов **радионуклидных методов исследования и уровня ТГ перед РЙА** у пациентов контрольной группы был проведен корреляционный анализ, при котором корреляции экспрессии ТГ с захватом  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата при СМТШ отмечено не было, а с захватом радиойода на пПСГ была выявлена слабая корреляция ( $r=0,4$ ). По мнению Zhang Y. et al. низкие показатели ТГ маркируют малый по объему ТО [259]. В нашем исследовании было показано, что при значении стимулированного ТГ менее 10 нг/мл у 26% пациентов (n=26) был выявлен высокий уровень захвата  $^{131}\text{I}$  в остаточной тиреоидной ткани, послуживший показанием для назначения повторного курса РЙТ. Таким образом, показатель ТГ менее 10

нг/мл перед радионуклидным лечением не был предиктором функционально незначимого ТО у больных контрольной группы.

**Результаты оценки информативности предтерапевтических  
диагностических исследований в выявлении пораженных  
регионарных ЛУ с учетом данных планарной сцинтиграфии с  
 $^{131}\text{I}$  в группе контроля**

Для оценки информативности УЗИ в выявлении метастатически пораженных ЛУ шеи мы сравнили полученные данные с результатами пПСГ. У 22 больных отмечались эхографические признаки неспецифических реактивных изменений в виде увеличения размеров до 16 мм без признаков нарушения кортико-медуллярной дифференцировки. Данные эхографии не позволили заподозрить в них метастатическое поражение. Однако при выполнении пПСГ в 12 наблюдениях (12%) визуализировалась гиперфиксация  $^{131}\text{I}$  в проекции боковых отделов шеи и области верхнего средостения, что послужило основанием для выполнения ОФЭКТ-КТ. У 12 пациентов по данным гибридного исследования было выявлено патологическое накопление РФП в проекции висцеральных или яремных ЛУ в сочетании с КТ-признаками нарушения соотношения длины сторон и кортико-медуллярной дифференцировки. Следует отметить, что лимфаденопатия по результатам УЗИ была выявлена только у одного из указанных больных. Во всех случаях выявления патологической очаговой гиперфиксации  $^{131}\text{I}$  вне ложа ЩЖ, пораженные ЛУ были единичными, размеры варьировали от 4,5 до 11 мм на трансаксиальных томографических срезах, в их структуре отсутствовали микрокальцинаты. Учитывая высокие показатели захвата радиоiodа (от 1,1 до 3,5% от всего тела), умеренное увеличение размеров и отсутствие оссификации в пораженных регионарных ЛУ, пациентам на дальнейшем этапе терапии был назначен курс радионуклидного лечения.

Кроме того, мы проанализировали взаимосвязь **уровня стимулированного ТГ** и метастатического поражения регионарных ЛУ. Так,

по данным ряда исследователей значения ТГ менее 2 нг/мл могут свидетельствовать о высокой успешности абляции, а более 30 нг/мл – о регионарном распространении ДРЦЖ [53, 225, 232]. В исследуемой группе показатели ТГ перед радионуклидной абляцией не превышали 27,7 нг/мл. При этом, в 12% наблюдений по данным пПСГ и гибридного исследования отмечалась очаговая гиперфиксация  $^{131}\text{I}$  в регионарных ЛУ. Среднее значение сывороточного ТГ у больных с йодпозитивными ЛУ составляло  $6,8 \pm 8,7$  нг/мл, сочетаясь с низкими уровнями АТ-ТГ в 10 наблюдениях. Таким образом, в нашем исследовании концентрация ТГ менее 30 нг/мл не являлась критерием, исключающим опухолевое поражение ЛУ шеи и верхнего средостения. Сочетание относительно высоких значений АТ-ТГ (60,0 мМЕ/л) и ТГ (27,7 нг/мл) перед выполнением РЙА было отмечено у одного пациента группы контроля с подтвержденными при выполнении ОФЭКТ-КТ пораженными ЛУ, не выявленными на этапе обследования перед РЙА.

### **3.1.5 Анализ сроков пребывания в отделении радионуклидной терапии пациентов контрольной группы**

При выполнении дозиметрического контроля на третьи сутки нахождения в отделении радионуклидной терапии мощность дозы излучения при первом курсе лечения варьировала от 3,4 до 45 мкЗв/ч на расстоянии 1 метра от поверхности тела пациента ( $24,3 \pm 6,7$ ), при повторном – 12-30 мкЗв/ч ( $22 \pm 4,1$ ). Показатель мощности дозы при измерении на вторые сутки составил в контрольной группе в среднем  $31,2 \pm 6,4$  мкЗв/ч на расстоянии 1 метра.

Все больные контрольной группы после приема  $^{131}\text{I}$  на этапе РЙА пребывали в «закрытом режиме» терапевтического отделения от 2 до 6 суток (Med = 3). При назначенном повторном курсе РЙТ медиана продолжительности нахождения в условиях специализированного отделения составила 2 суток (от 2 до 5). Суммарный срок пребывания в условиях

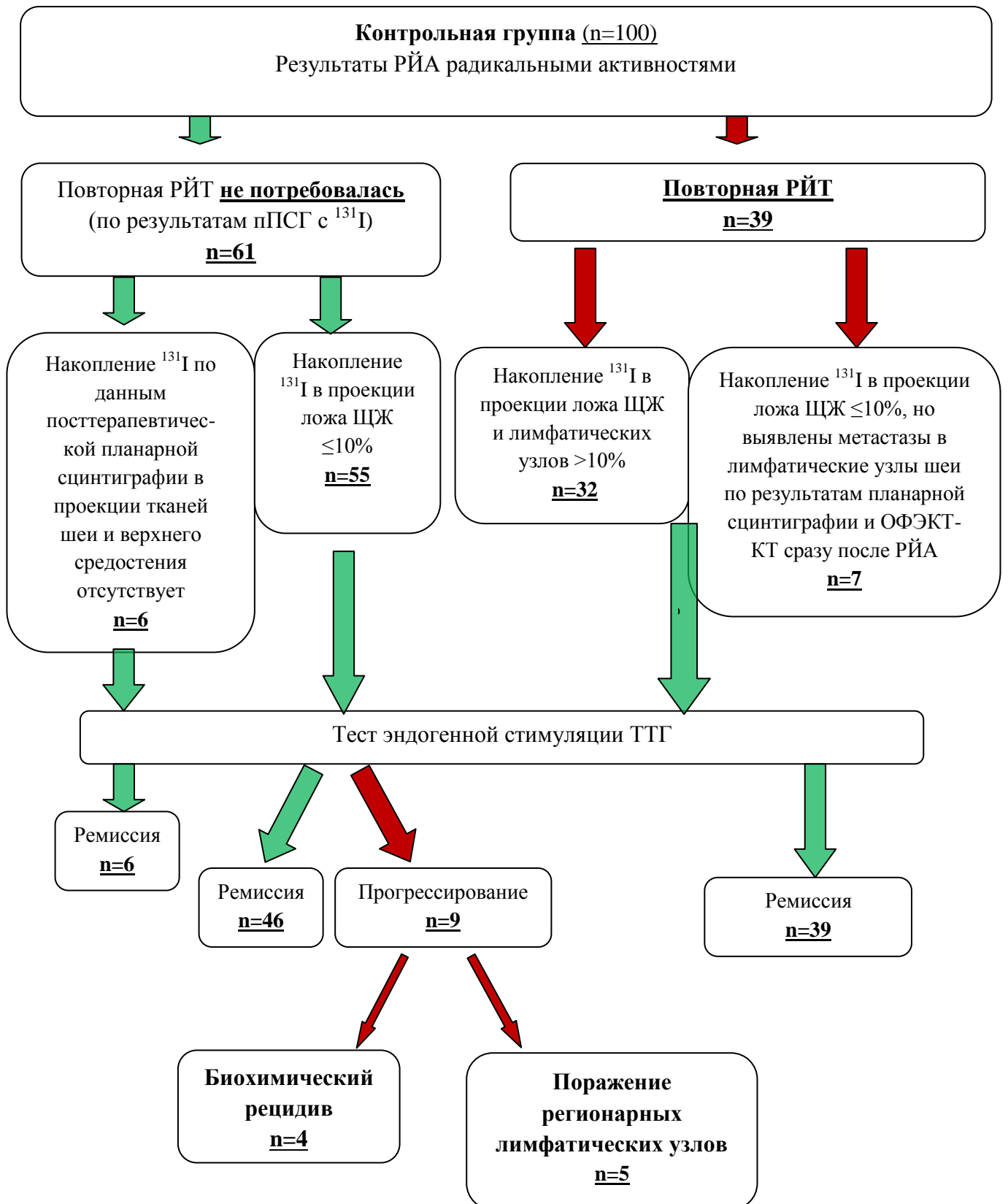
закрытого режима у 39 пациентов с двумя курсами РЙТ варьировал от 4 до 10 суток (Med = 5).

### **3.1.6 Динамическое наблюдение и результаты лечения пациентов контрольной группы**

У всех больных группы I в период наблюдения продолжительностью не менее трех лет после РЙА осуществлялся динамический контроль биохимических показателей крови на фоне супрессивной гормонотерапии, а также проводились стимуляционные тесты в сочетании с ПСГ с  $^{123}\text{I}$ .

Распределение больных контрольной группы в зависимости от результатов лечения  $^{131}\text{I}$  (рисунок 19).

Как следует из данных рисунка 19, в контрольной группе в 39% случаев после РЙА было выявлено высокоинтенсивное накопление в ТО и регионарных ЛУ без грубой структурной перестройки, что обусловило проведение повторного радионуклидного лечения через 4-9 месяцев. При выполнении стимуляции ТТГ рост уровней биохимических маркеров у пациентов после повторного курса РЙТ за период наблюдения (до 5 лет) отмечен не был. Показатели ТТГ во всех 39% наблюдений на фоне гормонотерапии составили от 0,002 до 0,1 мМЕ/л, что свидетельствовало об адекватном супрессивном лечении. Отрицательные результаты стимуляционного теста у этих больных, вероятнее всего, обусловлены максимально ранним, но своевременно назначенным радионуклидным лечением. Таким образом, выполнение второго курса лучевого лечения у пациентов с функционально значимой резидуальной тиреоидной тканью и йодопозитивными ЛУ было эффективно и обусловило стойкую ремиссию заболевания.



*Рисунок 19. Результаты радиойодабляции остаточной тиреоидной ткани у пациентов контрольной группы*

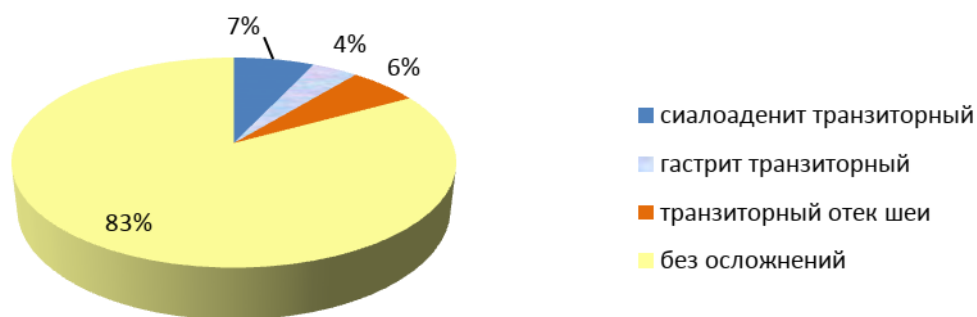
Кроме того, согласно данным рисунка 19, в контрольной группе в 61% (n=61) наблюдений по результатам пПСГ отмечалось низкоинтенсивное включение  $^{131}\text{I}$  в ложе ЩЖ, без признаков патологического накопления РФП в регионарных ЛУ. Однако, через год при проведении у этих больных теста эндогенной стимуляции ТТГ, дополненной диагностической сцинтиграфией с  $^{123}\text{I}$  и гибридным исследованием, в 5 случаях было выявлено повышение стимулированного ТГ до значений 3,3-22,1 нг/мл. По результатам радионуклидного исследования у них визуализировалось интенсивное накопление РФП в проекции регионарных ЛУ – более 1,3% от счета над всем телом. Учитывая высокий захват радиойода и минимальные структурные изменения в йодпозитивных ЛУ, всем 5 пациентам было назначено повторное радионуклидное лечение. Кроме того, на фоне стимуляции ТТГ у трех пациентов наблюдался рост уровней ТГ с 0,4-1,5 до 5,1-13,2 нг/мл, а в одном случае – повышение показателей АТ-ТГ с 85 до 610 МЕ/мл. При этом очагов патологической гиперфиксации  $^{123}\text{I}$  на ПСГ или структурно измененных, увеличенных ЛУ клетчатки шеи по данным УЗИ, костно-деструктивных изменений и очагов в легких по результатам томографической части гибридного исследования у этих четырех пациентов выявлено не было. Совокупность полученных данных расценивалась в каждом из четырех наблюдений как биохимический рецидив, что являлось показанием к проведению дополнительного курса РЙТ.

Следует отметить, что в контрольной группе не представлена достаточно часто встречающаяся категория больных с йоднегативными метастатически измененными ЛУ, поскольку при выявлении таких ЛУ, в том числе и по данным ОФЭКТ-КТ, больные из исследования исключались.

### **3.1.7 Лучевые реакции после проведения радиойодтерапии у пациентов контрольной группы**

Проведение РЙА фиксированными активностями не вызвало лучевых реакций в контрольной группе у большинства пациентов (рисунок 20).





**Рисунок 20.** Ранние постлучевые реакции в группе контроля

Согласно данным рисунка 20, на 1-2-е сутки после приема терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  в контрольной группе были отмечены лучевые реакции в 17% (n=17) случаев. Наиболее часто пациенты отмечали жалобы на ощущение давления и болезненности в области слюнных желез (n=7) и мягких тканей шеи (n=6), реже – на тошноту, изжогу и болезненность в эпигастральной области (n=4). Лучевые реакции имели транзиторный характер и купировались у всех больных контрольной группы во время пребывания в специализированном отделении.

В 6% случаев отека мягких тканей шеи отмечалась высокоинтенсивная фиксация  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ на посттерапевтическом скане – 12,8-20,2% от захвата всем телом. При этом на предтерапевтической сцинтиграмме у этих больных отмечалась высокая интенсивность захвата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата (от 0,8 до 1% от всего тела).

При анализе результатов СМТШ ещё у 9 пациентов было выявлено интенсивное включение технециевой метки, но клинически РЙТ протекала у этих больных без явлений лучевого тиреоидита. В каждом из 6 наблюдений с развитием отека мягких тканей шеи на предтерапевтической сцинтиграмме визуализировался единичный очаг по срединной линии шеи. В остальных 9 случаях отмечалось от двух до 3 очагов в разных отделах передней поверхности шеи, и при этом, течение лучевых реакций проявлялось более стерто в виде болезненности в области шеи.

У пациентов с клиническими проявлениями лучевого тиреоидита (n=6) потребовалась противоотечная терапия антигистаминными препаратами (25 мг хлоропирамина 3 раза в сутки) и НПВС (50 мг диклофенака 2 раза в сутки) в течение двух дней. Двум больным со вторых суток после приема  $^{131}\text{I}$  были назначены глюкокортикостероидные препараты (20 мг преднизолона в сутки перорально) с последующей отменой в течение трех суток.

Таким образом, при планировании радикальной РЙТ активностями более 3,0 ГБк для уменьшения частоты лучевых осложнений необходимо учитывать не только интенсивность гиперфиксации  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата, но и количество очагов накопления, их локализацию в проекции шеи на сцинтиграмме.

Ранние проявления острого лучевого сиалоаденита в виде сухости во рту, болезненности и отека в проекции слюнных желез купировались приемом антигистаминными препаратами в сочетании с НПВС. При этом по данным СМТШ захват технециевой метки в проекции ложа ЩЖ у этих больных варьировал от 0,2 до 0,5% от всего тела. Тошнота и болезненность в эпигастральной области на фоне радионуклидного лечения были отмечены в 4% наблюдений (n=4). При этом у всех четырех пациентов ранее был установлен диагноз гастродуоденита или хронического гастрита. Данные случаи трактовались как обострение хронического заболевания и потребовали более продолжительного приема антацидных лекарственных средств.

Случаи ранних постлучевых реакций носили транзиторный характер и не возобновлялись в течение всего периода наблюдения настоящего исследования. При выполнении второго курса РЙТ развития ранних лучевых эффектов не отмечалось. Помимо ранних лучевых реакций у двух пациентов (2%) в течение года после РЙА были отмечены поздние осложнения в виде поражения околоушных слюнных желез с развитием ксеростомии. При анализе данных планарного исследования после РЙА в этих двух наблюдениях отсутствовало накопление РФП в проекции ложа ЩЖ и была

выявлена интенсивная гиперфиксация радиоiodа в проекции слюнных желез. Таким образом, поздний постлучевой сиалоаденит возможно был обусловлен перераспределением  $^{131}\text{I}$  и гиперфиксацией в ткани слюнных желез при отсутствии ТО. Клинические проявления ксерофтальмии ни у одного пациента группы контроля за период наблюдения выявлены не были.

Проанализировав данные в группе со стандартной тактикой лечения, ретроспективно мы можем сказать, что персонализация активностей и их снижение у этих больных было бы оправдано и не привело бы к развитию описанных острых лучевых реакций.

Таким образом, персонализация активностей  $^{131}\text{I}$  с их снижением у пациентов контрольной группы могла значительно сократить количество и уменьшить тяжесть острых лучевых реакций.

### **3.2. Анализ результатов комбинированного лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с применением тиреоидэктомии и интраоперационной радионавигации с последующей персонализированной радиоiodтерапией сниженными активностями (основная группа)**

Основную группу составили 33 пациента, которым на этапе выполнения радикального хирургического лечения проводилось дополнительное интраоперационное радионуклидное исследование – РЙН.

В рассматриваемую группу вошли 30 женщин (90,9%) и 3 мужчины (9,1%). Возраст больных варьировал от 24 до 74 лет и составил в среднем  $50 \pm 14,3$  лет, среди женщин –  $50 \pm 14,5$  лет, среди мужчин –  $54 \pm 13,2$  года. Таким образом, возраст больных мужчин и женщин статистически не отличался и был сопоставим ( $p > 0,05$ ).

#### **3.2.1 Радиойоднавигация и хирургическое лечение**

В настоящее время существует ряд методик выполнения ТЭ, но ни одна из них не позволяет проводить объективный контроль полноты удаления ЩЖ. Радикальность выполнения ТЭ подтверждается только при сохранении

целостности капсулы ЩЖ, что не всегда возможно из-за особенностей строения органа. При этом за попытками ревизии ложа в области верхних и нижних полюсов ЩЖ кроются причины травмы слюнных и околощитовидных желез, гортанных нервов, что обуславливает большую частоту послеоперационных осложнений. Для профилактики повреждения ВГН применяют методику нейромониторинга, которая позволяет максимально радикально провести ТЭ с минимальной опасностью травматизации нерва [35]. Однако оценить количество оставленной тиреоидной ткани, используя данный метод, не представляется возможным. Ряд авторов прибегает к интраоперационной ультрасонографии, что увеличивает частоту выявления непальпируемых опухолевых узлов в ткани ЩЖ и метастазов шейных ЛУ в половине случаев, позволяя расширить объем операции [104, 183]. При этом интраоперационное УЗИ не используют для оценки полноты удаления ткани ЩЖ. Таким образом, на данный момент оптимального и надежного способа интраоперационного подтверждения радикальности оперативного лечения больных ДРЩЖ не существует.

В связи с этим, нами была разработана методика удаления ткани ЩЖ с применением гамма-зонда, ранее используемого для детекции сторожевых ЛУ. Для того чтобы сделать тиреоидную ткань чувствительной для зонда, был выбран РФП – натрия йодид  $^{123}\text{I}$  – органоспецифичный РФП, с коротким периодом полураспада нуклида без цитотоксического бета-излучения.

Одной из главных задач при разработке метода РЙН было определение минимально необходимой активности радиометки. Во-первых, количество вводимой активности раствора изотонического натрия йодида  $^{123}\text{I}$  должно было позволить получить ориентировочную статическую сцинтиграфию мягких тканей шеи, чтобы в дальнейшем удостовериться в полноте удаления ЩЖ. Во-вторых, выбранная активность РФП давала бы нам возможность провести исследование одноканальным неколлимированным гамма-зондом таким образом, чтобы значения скорости счета импульсов от ТО не суммировались с фоновым излучением от окружающих мягких тканей.

Таким образом, при расчете активности радиоиндикатора мы руководствовались не только минимизацией лучевой нагрузки на пациента и оперирующую бригаду, но и устранением искажений результатов от избыточного излучения при высоких значениях активности РФП, что связано с наличием «мертвого времени» сцинтиллятора. Так, при использовании высоких активностей радионуклида может теряться часть событий из-за их наложения друг на друга, что связано с физическими ограничениями сцинтиллятора.

В основу определения оптимальной активности  $^{123}\text{I}$  легли результаты имеющегося опыта выполнения сцинтиграфии сигнальных ЛУ при раке молочной железы, при использовании которой из места инъекции в сторожевой ЛУ попадает не более 5% от введенной активности (2-4 мКи), что, при этом, является достаточным количеством для их обнаружения. Таким образом, для детекции сигнала от тиреоидной ткани была выбрана активность  $^{123}\text{I}$  натрия йодида, равная 17-37 МБк (0,5-1 мКи).

В ходе подготовки к выполнению хирургического лечения с РЙН полноценная безйодная диета пациентам не назначалась, однако рекомендовалось ограничение йодсодержащих продуктов в течение 7 дней. Это было обусловлено тем, что после хирургического лечения с радионуклидным мониторингом нам не требовалось получение детального изображения ЩЖ, а была необходимость проконтролировать наличие или отсутствие ГО.

За 18-24 часа до выполнения операции пациентам основной группы внутривенно вводили 17-37 МБк натрия йодида  $^{123}\text{I}$  раствора изотонического. Методика проведения РЙН включала выполнение двукратной статической сцинтиграфии шеи в передней проекции: перед выполнением хирургического лечения и в раннем послеоперационном периоде (в среднем через 3-4 часа после ТЭ).

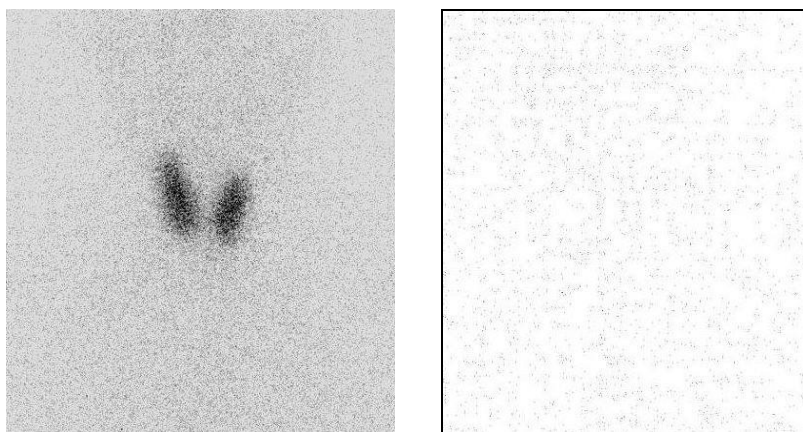
Предоперационное радионуклидное исследование позволяло:

а) подтвердить и зафиксировать наличие включения РФП в ткань ЩЖ;

б) выявить нетипично расположенные абберантные доли ЩЖ, зачастую не обнаруженные по данным УЗИ;

в) учесть анатомо-топографические особенности ЩЖ и, как следствие, снизить травматизацию окружающих органов и тканей.

Результаты послеоперационной сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$  документально подтверждали полноту удаления тиреоидной ткани. Именно сопоставляя данные радионуклидных исследований перед и после оперативного вмешательства с РЙН, мы могли оценить радикальность хирургического лечения (рисунок 21).



А

Б

**Рисунок 21.** А – предоперационная сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ , б – послеоперационное изображение без очагов фиксации РФП в проекции ложа ЩЖ с применением интраоперационной радионавигации

Объем оперативного вмешательства включал экстрафасциальную ТЭ с микрохирургическим невролизом возвратного гортанного нерва, дополненную профилактической лимфодиссекцией центральной клетчатки шеи, с применением радионуклидного способа оценки полноты удаления ЩЖ.

При разработке радионавигационной хирургической процедуры с целью регистрации излучения  $^{123}\text{I}$  мы использовали неколлимируемый гамма-зонд «Neo2000» (Neoprobe corporation, Великобритания), состоящий из регистрирующей консоли и детектирующего блока. Для сбора данных был

выбран компактный щуп с диаметром 12 мм. Гамма-зонд настраивался на энергию гамма-излучения 140 кэВ, с окном регистрации 20%. Радиоактивность регистрировалась как количество распадов в секунду и выводилась на экран регистрирующего устройства.

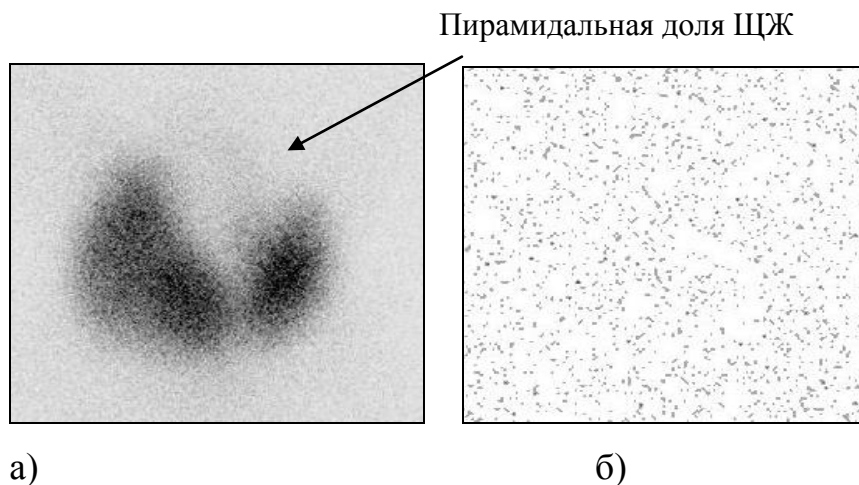
Процедура интраоперационного сканирования радиоактивности осуществлялась путем медленного перемещения зонда в ложе удаленной ЩЖ со скоростью 1 – 2 сантиметра в секунду. При этом, основными зонами интереса являлись проекции верхних и нижних полюсов, перешейка ЩЖ и загрудинное пространство при соответствующих данных предоперационного сцинтиграфического изображения. При статистически значимом превышении порога подсчета регистрируемых гамма-квантов в зоне исследования (в 2 раза и более) над мягкотканым фоновым излучением звучал звуковой сигнал, указывающий на целевую тиреоидную ткань. Кроме звуковой индикации повышения скорости счета импульсов осуществлялся и визуальный цифровой контроль регистрируемой радиоактивности на дисплее консоли детектируемой гамма-системы (рисунок 22).



**Рисунок 22.** Радионавигационное интраоперационное исследование полноты удаления тиреоидной ткани с помощью щупа гамма-зонда

Эффективная доза для пациента при применении методики РЙН составила от 0,221 до 0,481 мЗв. Данное значение было получено как произведение дозового коэффициента, равного, согласно инструкции по применению РФП, 0,013 мЗв/МБк, на количество вводимой активности (17 – 37 МБк). Эффективная доза для контактирующего медицинского персонала рассчитывалась по результатам измерения мощности дозы от поверхности тела каждого больного и во всех случаях не превышала 0,01 мЗв, что с учетом максимально возможного количества ассистирований в год была многократно ниже действующих нормативов.

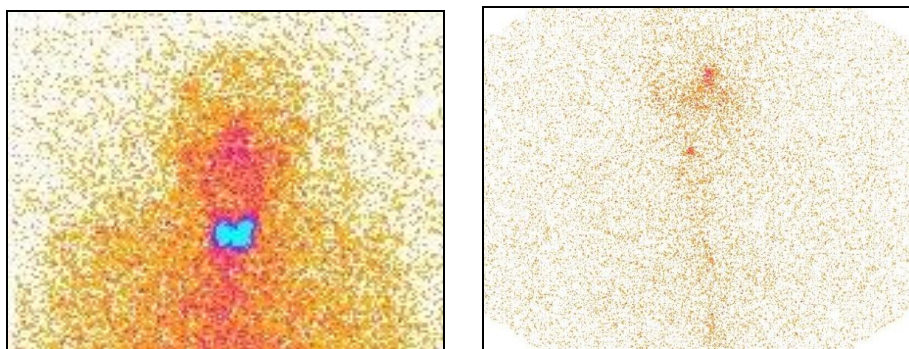
РЙН на этапе хирургического лечения была выполнена всем пациентам основной группы. На сцинтиграммах мягких тканей шеи в передней проекции, выполненных перед операцией, у двух больных были выявлены абберантные доли, не визуализируемые по данным УЗИ. На послеоперационных сканах у 29 пациентов основной группы фиксации  $^{123}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ не определялось (рисунок 23).



**Рисунок 23.** Сцинтиграммы мягких тканей шеи в передней проекции с  $^{123}\text{I}$ : а) предоперационное изображение: у медиального контура верхней половины левой доли ЩЖ отмечается наличие пирамидальной доли; б) отсутствие накопления радиоиндикатора в проекции ложа ЩЖ после выполнения ТЭ с радионавигационным исследованием.

В четырех случаях (12,1%) отмечалось низкоинтенсивное накопление радиометки – очаговое (n=1) или диффузно-очаговое (n=3) (рисунок 24).





а)

б)

**Рисунок 24.** Сцинтиграммы мягких тканей шеи в передней проекции с  $^{123}\text{I}$ : а) до операции; б) после радикального хирургического лечения с применением РЙН визуализируется низкоинтенсивное очаговое накопление радиометки в проекции ложа ЩЖ справа от срединной линии шеи

### **Результаты планового морфологического исследования послеоперационного материала**

Согласно результатам гистологического исследования послеоперационного материала в основной группе преобладал папиллярный тип ДРЩЖ (97% больных,  $n=28$ ). Фолликулярная карцинома была диагностирована в одном наблюдении (3%). Солитарный опухолевый очаг в ткани ЩЖ был выявлен в 81,8% случаев. Мультифокальный рост опухоли отмечался у 6 пациентов (18,2%) основной группы, сочетаясь у одного больного с инвазивным ростом за пределы капсулы ЩЖ. Инвазия или прорастание в толщу капсулы ЩЖ были зафиксированы у 33% больных. Билобарный характер поражения выявлен в 9% наблюдений в группе II. Такое распределение пациентов соответствует мировым данным о частоте встречаемости гистологических вариантов ДРЩЖ. Размеры опухолевых очагов в основной группе варьировали от 0,2 см до 2,4 см, составив в среднем  $0,9 \pm 0,6$  см. Характер роста, морфологическая структура и размеры первичной опухоли у пациентов обеих групп были сопоставимы.

Все пациенты основной группы были распределены согласно классификации pTNM/UICC 2009 года, 7-й редакции, что отражено в таблице 5.

**Таблица 5. Распределение больных группы II, классификация pTNM.**

Т	N	Основная группа (n=33)	
		Количество пациентов	% от группы
T1	N0	10	48,5
	N1	6	
T2	N0	1	9,0
	N1	2	
T3	N0	7	42,5
	N1	7	

Из данных таблицы 5 следует, что в основной группе фокусы рака, ограниченные тканью ЩЖ, были выявлены у 19 больных (57,5%), при этом размер первичной опухоли в большинстве случаев не превышал 2 см. Инвазивный характер роста ДРЩЖ был выявлен в 11 случаях (33%), из которых только в одном случае размеры узла были более 2 см (2,1 см). Таким образом, больные в обеих группах были сопоставимы по характеристикам первичных опухолевых очагов – преобладали стадии T1-T2.

По результатам патогистологического исследования пациенты основной группы были распределены согласно наиболее неблагоприятным факторам прогноза следующим образом: 1) инвазия капсулы ЩЖ – 33%, 2) мультифокальный рост опухоли – 18,2%, 3) двустороннее поражение – 9%. Сочетание двух и более неблагоприятных факторов выявлено в 6 наблюдениях (18,1%). При сравнении двух групп морфологическая картина была сопоставима по всем рассматриваемым показателям: инвазивный рост в тиреоидную капсулу в I и II группах был выявлен в 27 и 33% случаев, мультифокальность поражения – в 26 и 18,2%, билобарный процесс – в 11 и 9%, сочетание неблагоприятных факторов прогноза – в 15 и 18,1%, соответственно.

### **Осложнения хирургического лечения**

Осложнения после оперативного вмешательства в группе II были выявлены у 4 больных (12,1%). При этом были диагностированы

клинические проявления гипопаратиреоза – в трех случаях (9,1%) и одностороннего пареза возвратного гортанного нерва – в одном наблюдении (3%). Все указанные проявления носили временный характер и не потребовали длительного лечения пациентов. Так, послеоперационная гипокальциемия вследствие транзиторного гипопаратиреоза во всех трех случаях протекала без клинических проявлений и не определялась к концу второй недели после ТЭ. Оценивая технику выполнения операции у больного с временным односторонним парезом гортани, было выявлено, что имела место анатомическая особенность топографии возвратного гортанного нерва, который отходил от блуждающего нерва напрямую на уровне перстневидного хряща.

По субъективным оценкам хирургов, применяющих методику РЙН, интраоперационное исследование полноты удаления ткани ЩЖ позволяло уменьшить травматизацию окружающих тканей в области операции. В то же время, меньшая частота осложнений у больных в основной группе по сравнению с контрольной ( $p=0,05$ ) могла быть связана с высоким качеством хирургической техники, что требует проверки на большем клиническом материале. Таким образом, осложнения хирургического лечения в группе с применением РЙН носили транзиторный характер и не потребовали длительной терапии, не превышая 2-ю степень осложнений по классификации Clavien-Dindo.

### **3.2.2 Результаты оценки функциональных и анатомических характеристик тиреоидного остатка у пациентов основной группы перед проведением радионуклидного лечения**

Помимо разработанной методики интраоперационного контроля в основной группе для оценки полноты удаления ткани ЩЖ оценивались результаты сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом, послеоперационного УЗИ мягких тканей шеи и данные биохимических показателей перед выполнением РЙТ.

## **Результаты сцинтиграфии мягких тканей шеи с $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом в основной группе**

Всем пациентам рассматриваемой группы выполнялась СМТШ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом для оценки радикальности проведенной операции и выявления функционирующего ТО. У 27 больных (81,8%) фиксация радиометки в проекции ложа ЩЖ отсутствовала. В 6 случаях (18,2%) определялись низкоинтенсивные очаги накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции шеи (от 0,2 до 0,4% от интенсивности захвата всем телом), соответствующие резидуальной тиреоидной ткани. По данным сцинтиграмм очагов включения технециевой метки средней и относительно высокой интенсивности (0,5-1,0% от всего тела) в проекции ложа ЩЖ в группе II выявлено не было. Кроме того, обнаруженная гиперфиксация РФП во всех наблюдениях была представлена единичными очагами.

### **Данные ультразвукового исследования мягких тканей шеи у пациентов основной группы перед проведением радиойодоблации**

В основной группе всем пациентам была выполнена эхография в сроки от 1 до 9 месяцев после оперативного лечения. УЗ-признаков ТО во всех 33 наблюдениях выявлено не было. У одного больного при проведении сонографии через 3 недели над мышцами по ходу операционного доступа визуализировалось аваскулярное образование неправильной формы до 4,5 мл<sup>3</sup>, которое через 5 недель при контрольном исследовании обнаружено не было. Описанные изменения по результатам УЗИ были нами расценены как скопление небольшого количества жидкости в толще клетчатки шеи и не соответствовали ТО. При эхографии в 32 (96,9%) случаях патологически измененных регионарных ЛУ выявлено не было. У одного пациента определялись два ЛУ боковой клетчатки шеи с нечеткой кортикомедуллярной дифференцировкой и незначительно увеличенным аксиальным размером (до 12 мм).

Учитывая методику проведения оперативного лечения с интраоперационным радионавигационным исследованием, значительного

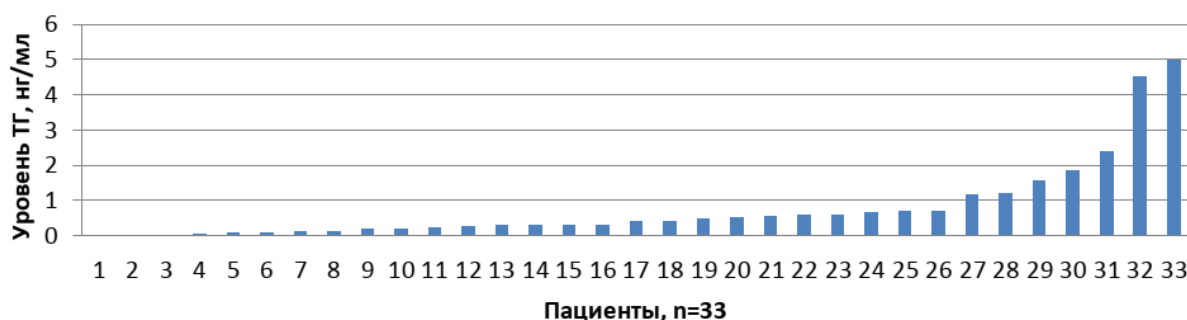
объема резидуальной ткани у больных основной группы не предполагалось, что подтверждалось результатами УЗИ.

### **Оценка уровней биохимических показателей пациентов группы II перед проведением радиойодабляции**

В основной группе, как и в контрольной, была проведена оценка биохимических показателей сыворотки крови перед выполнением РЙТ на фоне отмены левотироксина и низкожировой диеты продолжительностью не менее трех недель.

**Уровень ТТГ** в группе II варьировал от 31,92 до 138,3 мМЕ/л (Med = 83,6, Q1-Q3 = 66,2 – 100). Показатель ТТГ у всех больных основной группы превышал 30 мМЕ/л, свидетельствуя о незначительном ТО и полноценной подготовке к проведению РЙТ. При этом рекомендуемые показатели ТТГ для выполнения РЙТ у 75,8% (n=25) пациентов наступали раньше окончания четырехнедельной подготовки.

**Значения ТГ** в сыворотке крови перед радионуклидным лечением у больных основной группы находились в пределах от 0,07 до 5 нг/мл (Med = 0,42, Q1-Q3 = 0,2 – 1,19). При этом, уровень ТГ не превышал 2,0 нг/мл в 90,9% случаев (n=30) (рисунок 25).

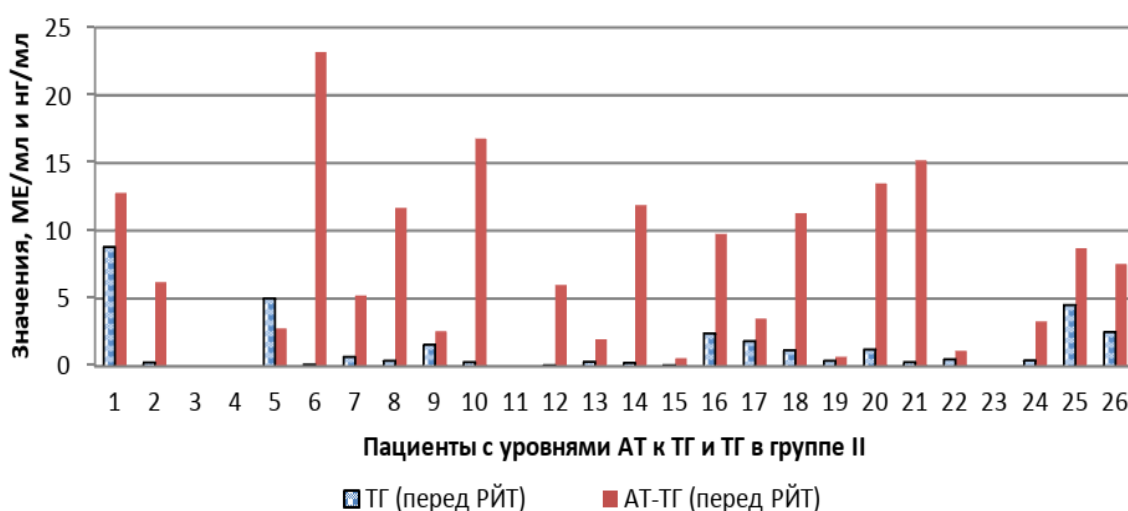


**Рисунок 25.** Уровень ТГ перед радиойодабляцией у пациентов основной группы

Как видно из рисунка 25, значений ТГ более 10 нг/мл перед РЙА в группе II выявлено не было. У всех больных группы II сроки после ТЭ превышали 28 дней, в среднем составив  $2,8 \pm 1,8$  месяцев, что позволило

объективно оценить истинный уровень ТГ, без учета посттравматического высвобождения ТГ в результате операции. Таким образом, отсутствие высоких показателей ТГ в основной группе могло свидетельствовать о незначительном ТО после оперативного лечения с применением РЙН.

**Показатель АТ-ТГ** в сыворотке крови у больных основной группы не превышал 23,2 МЕ/мл, медиана распределения составила 8,7 МЕ/мл (Q1-Q3 = 3,51 – 12,8). Значение показателя АТ-ТГ перед проведением радионуклидной абляции оценивалось у всех пациентов в сочетании с уровнем ТГ (рисунок 26).



**Рисунок 26.** Показатели АТ-ТГ и ТГ в сыворотке крови у пациентов основной группы перед радионуклидным лечением

Из данных рисунка 26 следует, что в группе с применением РЙН у большинства пациентов (93,9%) было выявлено сочетание низких уровней АТ-ТГ (менее 29 мМЕ/л) и ТГ (менее 5 нг/мл) перед РЙА. Показатели ТГ более 2,0 нг/мл (2,4-5 нг/мл) были выявлены в 3-х наблюдениях в основной группе, при этом АТ-ТГ у этих больных не превышали референсных значений нормы. Выявленные невысокие уровни как ТГ, так и АТ-ТГ в основной группе указывали на незначительный объем ТО.

### 3.2.3 Радиойодтерапия персонализированными активностями и результаты посттерапевтической планарной сцинтиграфии всего тела у пациентов основной группы

Всем больным основной группы после хирургического лечения проводилась РЙТ в сроки 1-9 месяцев ( $2,8 \pm 1,8$ ). Ни у одного пациента не был превышен годовой период ожидания второго этапа комбинированного лечения, что позволяло характеризовать обнаруженную в процессе обследования перед РЙТ ткань ЩЖ, как неизмененную остаточную, а не рецидивную. Статистически значимых различий в исследуемых группах по временному интервалу проведения радионуклидной терапии выявлено не было ( $p=0,3$ ).

РЙТ выполнялась активностями от 1,8 до 3,7 ГБк, медиана распределения составила 2,0 ГБк ( $Q1-Q3 = 2 - 2,5$ ) (рисунок 27).



**Рисунок 27.** Персонализированная терапевтическая активность  $^{131}\text{I}$  у больных основной группы

Как следует из рисунка 27, у 69,7% ( $n=23$ ) пациентов группы II применялись сниженные активности  $^{131}\text{I}$  – от 1,8 до 2,5 ГБк. У 10 больных (30,3% случаев) использовались более высокие терапевтические активности вследствие выявления у них сочетания неблагоприятных факторов: 1) УЗ-картина ЛАП и отсутствие четкой кортико-медуллярной дифференцировки

регионарных ЛУ; 2) выявление при послеоперационном гистологическом исследовании инвазии капсулы ЩЖ с изменением клинической стадии с Т1-2 на Т3 и метастатически измененных регионарных ЛУ центральной группы; 3) наличие захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ на сцинтиграммах. При этом необходимая аблятивная активность  $^{131}\text{I}$  рассчитывалась на основании индивидуального дозиметрического планирования, разработанного в нашей клинике.

С целью персонализации расчета терапевтической активности для больных ДРЩЖ после ТЭ мы использовали модель, учитывающую индивидуальные особенности кинетики радиоактивного йода в ТО и опухолевую ткань, с прохождением через желудочно-кишечный тракт, кровь, мягкие ткани.

Методика определения кинетики йода заключалась в пероральном приеме капсулы  $^{131}\text{I}$  с активностью 6-9 МБк и дальнейшей сцинтиграфии всего тела через 40 минут, 2 часа, 24 часа и 72 часа с использованием коллиматоров высоких энергий общего профиля на скорости 80 см/мин. Для биометрической оценки дозы мы определяли процент захвата йода остаточной тиреоидной тканью по отношению к введенной активности. На третьей неделе подготовки к радионуклидному лечению проводилась оценка захвата  $^{131}\text{I}$  и сопоставление его с уровнями ТТГ, ТГ и данными сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом.

В основу **индивидуального подбора активности  $^{131}\text{I}$**  легла формула кумулятивной поглощенной очаговой дозы, создаваемая введенной активностью ( $D = \frac{E}{m}$ ). На основе опыта отделения мы изучили влияние значений таких показателей как экспрессия ТТГ, ТГ и захват  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата для определения функционального объема ТО и вывели поправочные коэффициенты функций ( $Q_{\text{перс.}}$ ).



По литературным данным для достаточной РЙА остатка ЩЖ необходимо подвести дозу равную 300 Гр. Из формулы  $D = \frac{E}{m}$  можно оценить начальную активность ( $A_0$ ), где

$D$  - поглощенная доза органом-мишенью,

$E$  – энергия, поглощенная в органе-мишени,

$m$  - масса ТО (масса не визуализируемой остаточной ткани ЩЖ составляет не более 3 г).

Расчет энергии, выделившейся при распаде радиоактивного йода, осуществлялся по формуле:

$$E = E_{1\text{расп}} \cdot N_{\text{расп}} \cdot Q_{\text{перс.}}$$

где  $E_{1\text{расп}}$  – энергия одного распада йода с учетом особенностей поглощения в тканях,

$N_{\text{расп}}$  – суммарное количество распадов за время нахождения  $^{131}\text{I}$  в органе-мишени,

$Q_{\text{перс.}}$  – персонализированный коэффициент, учитывающий влияние значений уровней ТГ, ТТГ и величины захвата/выведения йода щитовидной железой, специфичный для каждого человека, который вычисляется по формуле:

$$Q_{\text{перс.}} = (a \cdot q_{\text{ТТГ}} + b \cdot q_{\text{ТГ}} + c \cdot q_{\text{захв}}),$$

где  $a = 0.46$ ;  $b = 0.29$ ,  $c = 0.25$  – поправочные коэффициенты функций  $q$ , найденные на основе эмпирических данных с учетом потерь при прохождении по организму.

$q_{\text{ТТГ}} = (1 - e^{-[\text{ТТГ}]})$  – функция влияния значения ТТГ [ТТГ] на способность захвата йода тироидной тканью,

$q_{ТГ} = e^{\left(1 - \frac{[ТГ]}{4.2}\right)}$  – функция влияния значения ТГ [ТГ] на способность захвата йода тироидной тканью,

$q_{захв} = (0.006 + 0.994 * U)$  – функция влияния величины захвата  $U$  с учетом поправочного коэффициента.

Суммарное количество распадов вычислялось по формуле:

$$N_{расп} = \int_2^{72} A_0 \cdot 2^{-\frac{t}{T_{1/2}}} dt,$$

Где  $A_0$  – начальная активность в капсуле,

$T_{1/2}$  – период полураспада  $^{131}\text{I}$ , равный 8,02 суток.

Границы интеграла взяты от 2 часов, так как терапевтическое действие радиоактивного йода начинается после попадания в кровь и в среднем занимает от 2 до 72 часов. Решив интеграл, мы получили:

$$N_{расп} = A_0 \cdot \left[ \frac{1}{\frac{\ln(2)}{T_{1/2}}} \cdot \left( 2^{-\frac{72}{T_{1/2}}} - 2^{-\frac{2}{T_{1/2}}} \right) \right] = A_0 \cdot [c_1],$$

где  $c_1$  – числовая константа.

Таким образом, энергию можно вычислить по формуле:

$$E = E_{1расп} \cdot A_0 \cdot c_1 \cdot Q_{перс.}$$

Если представить произведение  $E_{1расп} \cdot c_1$  в виде нормировочного коэффициента  $R$ , получим:

$$E = A_0 \cdot R \cdot Q_{перс.}$$

Выразив из представленной формулы энергию и приравняв ее к энергии, полученной выше, мы получили:

$$E = D \cdot m = A_0 \cdot R \cdot Q_{перс.}$$

Таким образом, активность вычисляется по формуле:

$$A_0 = \frac{D \cdot m}{R \cdot Q_{\text{перс.}}} = \frac{D \cdot m}{R \cdot (a \cdot q_{\text{ТТГ}} + b \cdot q_{\text{ТГ}} + c \cdot q_{\text{захв}})}$$

Подставив значения персонализированных функций, мы получили конечную формулу расчета необходимой эффективной терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ :

$$A_0 = \frac{D \cdot m}{R \cdot (a \cdot (1 - e^{-[\text{ТТГ}]}) + b \cdot e^{\left(1 - \frac{[\text{ТГ}]}{4.2}\right)} + c \cdot (0.006 + 0.994 \cdot U))}$$

Подставив значения необходимой дозы, массу предполагаемого ТО и поправочные коэффициенты функций, найденные эмпирически (в том числе коэффициент  $R$ ), мы получили итоговую формулу расчета персонализированной активности с тремя неизвестными, являющимися для каждого пациента индивидуальными: ТТГ, ТГ, захват тестовой дозы йода с корреляционным коэффициентом для  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата:

$$A_0 = \frac{300 \cdot 3}{600 \cdot (0.46 \cdot (1 - e^{-[\text{ТТГ}]}) + 0.29 \cdot e^{\left(1 - \frac{[\text{ТГ}]}{4.2}\right)} + 0.25 \cdot (0.006 + 0.994 \cdot U))}$$

Для удобства расчета, разработана автоматизированная система в общедоступной программе MS Office Excel, в которую для расчета персонализированной активности необходимо подставить три значения: уровни ТГ, ТТГ и захват  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата (от 0 до 1%).

После проведения радионуклидного лечения на 2-6-е сутки ( $\text{Med} = 2$ ) всем пациентам основной группы выполнялась пПСГ. По результатам сцинтиграфии захват  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ, боковых отделов шеи и нижней трети шеи отсутствовал у **45,5% (n=15)**, что свидетельствовало о полном удалении всей тиреоидной ткани и пораженных ЛУ при выполнении хирургического вмешательства с применением РЙН. Отсутствие накопления радиометки в проекции ТО подтверждалось данными СМТШ.

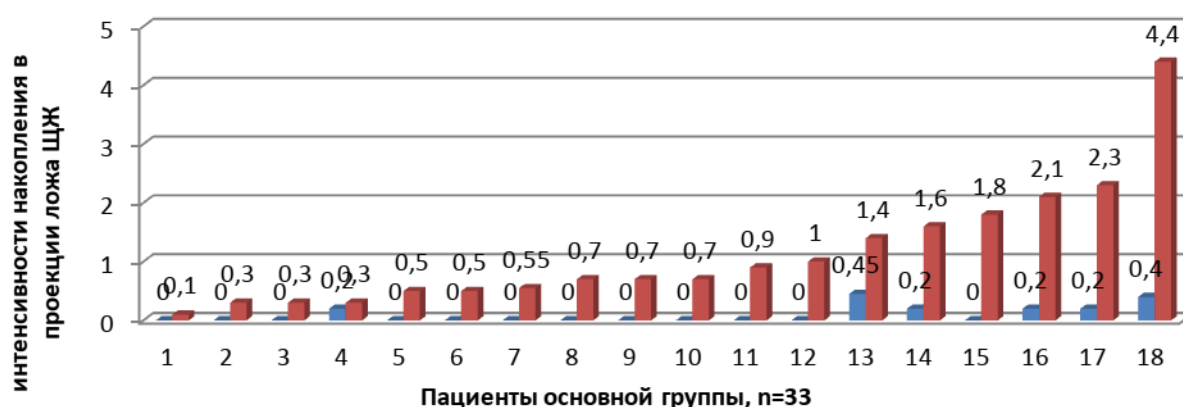
Включение  $^{131}\text{I}$  на посттерапевтических изображениях было выявлено в 18 наблюдениях (54,5%): в 15 случаях – изолированно в проекции ложа ЩЖ, в двух сопровождалось гиперфиксацией в боковых отделах шеи, в одном – сочеталось с накоплением метки в проекции верхних отделов средостения. Указанным трем пациентам с заподозренными метастатическими регионарными ЛУ было выполнено гибридное исследование. У двух пациентов очаги фиксации радиометки на пПСГ соответствовали остаточной тиреоидной ткани, у одного больного было выявлено интенсивное включение  $^{131}\text{I}$  в проекции структурно неизменного, не увеличенного (5x6x5 мм) ниже-яремного ЛУ. При этом по данным предтерапевтического УЗИ изменений эхо-структуры, нарушения кровотока в указанном ЛУ выявлено не было. Период между операцией и радионуклидной абляцией у данного пациента составлял 2 месяца, показатели ТГ и АТ-ТГ были в пределах референсных значений нормы, что свидетельствовало о первичном регионарном распространении в зону боковой клетчатки шеи, а не о прогрессировании ДРЩЖ. В соответствии с подходом, разработанным в нашем Центре [62, 70], с учетом высокоинтенсивного накопления радиометки по сцинтиграфическим данным и отсутствием признаков нарушения структуры ЛУ по результатам УЗИ и МСКТ, было принято решение о динамическом наблюдении больного. При выполнении стимуляционного теста через 12 месяцев, дополненного сцинтиграфией с  $^{123}\text{I}$ , признаков прогрессирования ДРЩЖ выявлено не было, при этом ниже-яремный ЛУ уменьшился в размерах до 4x3x5 мм, гиперфиксации РФП и нарушения кортико-медуллярной дифференцировки в нем отмечено не было.

Таким образом, проведение радикального хирургического вмешательства с применением РЙН в основной группе позволило назначить большинству пациентов сниженные активности  $^{131}\text{I}$  с целью абляции ТО и не потребовало проведения повторного курса РЙТ.

Интенсивность накопления  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ варьировала от 0 до 4,4% от захвата всем телом, составив в среднем  $0,6\pm 0,95\%$ .

## Результаты оценки информативности предтерапевтических диагностических исследований в выявлении ТО с учетом данных посттерапевтической планарной сцинтиграфии в основной группе

На рисунке 28 представлены показатели интенсивности накопления  $^{131}\text{I}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата в остаточной тиреоидной ткани у 18 пациентов с выявленным включением радиометки после РЙТ в группе II.



**Рисунок 28.** Интенсивность захвата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата и  $^{131}\text{I}$  в основной группе

Согласно данным, представленным на рисунке 28, у 12 больных группы II с захватом радиоактивного йода в проекции ложа ЩЖ накопления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата на предтерапевтическом изображении выявлено не было. При этом интенсивность накопления  $^{131}\text{I}$  на сцинтиграммах варьировала от 0,2 до 4,4% (Med=0,6). Низкое значение медианы интенсивности захвата РФП после РЙА в сочетании с отсутствием очагов накопления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата на предтерапевтических сканах, свидетельствовало о незначительном объеме ТО.

У 6 пациентов из 18 с очагами фиксации  $^{131}\text{I}$  наблюдалось накопление технециевой метки по данным СМТШ. Интенсивность включения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ составила 0,2-0,45%, а захват радиоактивного йода составлял в среднем 2% от всего тела. Только у одного

пациента основной группы отмечалась среднеинтенсивная очаговая гиперфиксация радиойода в ТО (4,4%). Таким образом, в 97% случаев накопление радиоактивного йода в проекции ложа ЩЖ либо не определялось, либо было низкоинтенсивным (до 2,3% от захвата всем телом).

**Результаты оценки информативности радионавигационного исследования с  $^{123}\text{I}$  в выявлении тиреоидного остатка с учетом данных посттерапевтической планарной сцинтиграфии в основной группе**

При выполнении послеоперационной сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$  в четырех наблюдениях (12%) были выявлены низкоинтенсивные зоны накопления радиометки диффузно-очагового или низкоинтенсивного очагового характера (0,3-2,1% от захвата всем телом). Из них у одного больного на предтерапевтической сцинтиграмме с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом определялся низкоинтенсивный очаг накопления радиометки в проекции ложа ЩЖ (0,2% от счета над всем телом), а у трех – включения метки отмечено не было. После радионуклидного лечения интенсивность фиксации РФП в проекции ложа ЩЖ варьировала от 0,3 до 2,1% от всего тела, в среднем составив  $1,0 \pm 0,8\%$ . Полученные данные свидетельствовали о наличии ТО. Однако низкая интенсивность очагов накопления радиойода на посттерапевтических изображениях подтверждала функционально незначимое количество резидуальной тиреоидной ткани после выполнения ТЭ с применением РЙН.

На сцинтиграммах в ранний послеоперационный период у четырех пациентов (12%) было выявлено низкоинтенсивное включение  $^{123}\text{I}$  диффузного или диффузно-очагового характера. При этом, учитывая характер и интенсивность фиксации радиометки, количество оставленной ткани ЩЖ было незначительным и могло быть обусловлено неспецифическим накоплением  $^{123}\text{I}$  вследствие остаточной инфильтрации мягких тканей шеи в ранний послеоперационный период.

При этом в 15 случаях (45,5%) отсутствовал захват  $^{131}\text{I}$  после выполнения лучевого этапа лечения. Таким образом, у 45,5% хирургическое

вмешательство с применением РЙН позволило полностью удалить ткань ЩЖ и провести радионуклидное лечение сниженными активностями.

### **3.2.4 Анализ сроков пребывания пациентов основной группы в специализированном отделении радионуклидной терапии**

Длительность пребывания больных основной группы в отделении радионуклидной терапии составила от 2 до 4 суток (Med=2, Q1-Q3 = 2 – 2,5). Период нахождения пациента в «закрытом» режиме определялся согласно результатам дозиметрического контроля. Мощность дозы на третьи сутки пребывания в отделении в основной группе варьировала от 3,1 до 19 мкЗв/ч на расстоянии 1 метра от поверхности тела, в среднем составляя  $13,9 \pm 5,5$  мкЗв/ч.

Следует отметить, что дозиметрическое исследование в основной группе проводилось также как и в группе контроля – на третьи сутки после приема  $^{131}\text{I}$ , с периодичностью один раз в сутки. Учитывая, что в группе с использованием навигации в 69,7% случаев применялась РЙТ сниженными активностями (до 2,5 ГБк), показатели мощности излучения на третьи сутки были существенно меньше 20 мЗв/ч – от 3,1 до 12,2 мЗв/ч на расстоянии 1 м. Именно у таких больных можно было проводить дозиметрический контроль ранее 48 часов после приема  $^{131}\text{I}$ , что позволило бы увеличить пропускную способность отделения радионуклидной терапии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности применения более ранней дозиметрии у больных, оперированных с радионавигационным контролем полноты ТЭ, и, вследствие этого получивших лечение сниженными активностями  $^{131}\text{I}$ .

### **3.2.5 Лучевые реакции после проведения радиоiodтерапии у пациентов основной группы**

Проведение радионуклидной терапии сниженными активностями не вызвало лучевых реакций у большинства пациентов основной группы.

Проявлений лучевого тиреоидита в виде отечности и болезненности мягких тканей шеи не было отмечено ни в одном случае.

У трех больных (9%) основной группы были зафиксированы изолированные клинические проявления сиалоаденита в виде отечности или болезненности в области околоушных слюнных желез, которые купировались на этапе пребывания пациентов в отделении (от двух до трех дней), то есть носили транзиторный характер и не влияли на план дальнейшего лечения. У одного пациента (3%) были выявлены жалобы на тошноту и изжогу после приема пищи на фоне хронического гастрита, что вероятнее всего было обусловлено обострением сопутствующего заболевания.

Проявления транзиторного сиалоаденита отмечались с равной частотой как у пациентов с отсутствием накопления радиойода, так и с низкоинтенсивным захватом РФП в проекции шеи. Данное обстоятельство можно объяснить применением сниженных активностей при РЙТ вследствие незначительного количества остаточной тиреоидной ткани после применения РЙН в противоположность контрольной группе, где лучевой сиалоаденит отмечался в 2,3 раза чаще.

У всех 33 больных основной группы поздних лучевых реакций, выявлено не было. Таким образом, в группе с применением интраоперационной радионавигации отмечалась низкая частота развития и преходящий характер ранних осложнений радионуклидного лечения.

### **3.2.6 Динамическое наблюдение за пациентами основной группы после радиойодтерапии**

У всех больных группы II в течение первого года после РЙТ осуществлялся динамический контроль биохимических показателей крови на фоне приема супрессивных дозировок препаратов левотироксина. Уровень ТТГ варьировал от 0,001 до 0,1 мМЕ/л, что было сопоставимо с рекомендованными значениями (0,05–0,1 мМЕ/л). Повышение показателей ТГ или АТ-ТГ по сравнению с инициальными уровнями среди пациентов



основной группы на фоне супрессивной терапии левотироксином за весь срок наблюдения выявлено не было.

Кроме того, всем больным через год от проведения радионуклидной терапии был выполнен тест с эндогенной стимуляцией ТТГ, дополненный сцинтиграфией всего тела с  $^{123}\text{I}$ . Во всех случаях при выполнении стимуляционного теста уровень ТГ не превышал 2,0 нг/мл: в 81,8% наблюдений (n=27) (от 0 до 1,0 нг/мл, среднее  $0,4\pm 0,3$ ), что свидетельствовало об отсутствии биохимического прогрессирования и ремиссии ДРЦЖ. В 18,2% случаев (n=6) было выявлено незначительное повышение значений стимулированного ТГ в интервале от 1,2 до 1,7 нг/мл (среднее  $1,36\pm 0,2$ ), что послужило основанием для выполнения ОФЭКТ-КТ. По результатам гибридного исследования у одного пациента с ТГ 1,5 нг/мл (3% от группы) был обнаружен увеличенный ниже-яремный ЛУ (до 12 мм) с нечеткой дифференцировкой жировых ворот. После выполнения ТАБ под контролем УЗИ атипичных клеток и повышения концентрации ТГ в смыве из иглы выявлено не было. Пациенту было рекомендовано возобновление гормонотерапии в супрессивных дозировках и дальнейшее динамическое наблюдение с повторным тестом стимуляции ТТГ через 9-12 месяцев.

## Заключение

Распространенность рака щитовидной железы на территории Российской Федерации составляет 4,4% от всех злокачественных образований и неуклонно возрастает в последнее десятилетие, преимущественно за счет папиллярных и фолликулярных микрокарцином [26]. При этом, продолжительность жизни большинства пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы не отличается от общей популяции при адекватно выбранной полноте лечения [213, 214].

Комбинированный терапевтический подход включает хирургическое вмешательство, абляцию тиреоидного остатка и микрометастазов радиоактивным йодом с последующей супрессивной гормонотерапией [135, 191, 213]. Ряд авторов высказывается о возможности отказа от радиойодтерапии при минимальных размерах первичной опухоли без признаков экстратиреоидного распространения. Однако частота выявления микрометастазов в регионарных лимфатических узлах даже при папиллярных микрокарциномах достигает 50% [214]. Для достижения оптимального эффекта радионуклидного лечения и минимизации осложнений необходимо учитывать не только распространенность опухолевого процесса, но и количество резидуальной ткани ЩЖ после тиреоидэктомии [140, 258]. Существующие методы оценки полноты элиминации тиреоидной ткани не позволяют объективно судить о радикальности оперативного этапа лечения. Применяемые методы выбора необходимой терапевтической активности  $^{131}\text{I}$  не учитывают особенности перераспределения радиойода при наличии и отсутствии остаточной тиреоидной ткани.

Исходя из вышесказанного, была сформулирована цель и определены задачи исследования.

Целью исследования являлось улучшение результатов комбинированного лечения больных дифференцированным раком

щитовидной железы на основе использования интраоперационной радионавигации и последующей персонализированной радиоiodтерапии.

В задачи исследования входило:

- усовершенствовать методику сцинтиграфии мягких тканей шеи с  $^{123}\text{I}$  для применения ее в целях контроля полноты хирургического удаления тиреоидной ткани;
- провести анализ результатов посттерапевтической сцинтиграфии у больных дифференцированным раком щитовидной железы после традиционной тиреоидэктомии с визуальным контролем полноты операции и радикальным удалением ткани щитовидной железы с применением интраоперационного радиологического пособия;
- изучить возможности применения индивидуального дозиметрического планирования радионуклидной терапии у пациентов с объективно полноценной тиреоидэктомией;
- оценить результаты лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы с использованием традиционного и персонализированного дозиметрического подходов при радиоiodтерапии.

Для решения поставленных цели и задач был проведен анализ результатов обследования и лечения 133 больных ДРЩЖ, разделенных на группы в зависимости от способа ревизии ложа ЩЖ при тиреоидэктомии. На этапе набора пациентов, по возрасту, полу, гистотипу, размерам и характеру роста первичной карциномы в ЩЖ, по вовлечению регионарных лимфоузлов в опухолевый процесс, группы были сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Сравнивая количество послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах было выявлено статистически значимое различие по данному показателю ( $p = 0,04$ ). В группе контроля у 17% больных были выявлены клинические признаки гипокальциемии в результате повреждения околощитовидных желез и у 9% – нарушение иннервации мышц гортани. Послеоперационные осложнения в основной группе были выявлены в 12,1%

наблюдений (n=4). В трех случаях (9,1%) были диагностированы клинические проявления гипопаратиреоза и в одном наблюдении (3%) – нарушение фонации вследствие травмы возвратного гортанного нерва. Осложнения хирургического лечения в группе контроля носили более выраженный характер и требовали длительной терапии (степень 3 по классификации Clavien-Dindo) по сравнению с проявлениями в основной группе (степень 1-2). Таким образом, интраоперационная РЙН позволяла хирургам избежать излишней травматизации окружающих при ревизии ложа ЩЖ за счет прицельного удаления ТО. В то же время, меньшая частота осложнений могла быть связана с качеством хирургической техники.

По результатам исследования перед радионуклидным лечением в основной группе с применением РЙН на этапе ТЭ, в отличие от контрольной, не было выявлено признаков функционально значимого ТО. По данным СМТШ у 81,8% (n=27) больных основной группы фиксация радиометки в проекции ложа ЩЖ отсутствовала. В остальных 6 случаях была низкоинтенсивной (от 0,2 до 0,4% от захвата всем телом). Таким образом, в основной группе не отмечалось интенсивной гиперфиксации  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата (0,5-1,0% от всего тела) в проекции ложа ЩЖ. Обнаруженная гиперфиксация РФП во всех наблюдениях была представлена единичными очагами, в отличие от группы контроля, в которой у 24% больных определялось более двух участков включения  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в проекции ложа ЩЖ. В среднем значение захвата технециевой радиометки в очагах в проекции ложа ЩЖ составило  $0,4 \pm 0,3\%$ , варьируя от 0 до 1,0% от счета над всем телом. Высокоинтенсивное накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата от 0,9 до 1,0% было выявлено у 11% (n=11) больных, несмотря на предполагаемую радикальность ТЭ.

По данным УЗИ в группе I ТО визуализировался в 4% случаев, в группе II – отсутствовал. Сонография в гораздо меньшей степени (3%), чем сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом (60,9%) позволяла выявить

резидуальную ткань ЩЖ перед радионуклидным лечением, оказываясь малоинформативной.

Показатель ТТГ у всех больных основной группы превышал 30 мМЕ/л, свидетельствуя о незначительном ТО и полноценной индукции гипотиреоза для выполнения РЙТ, находясь в пределах от 31,92 до 138,3 мМЕ/л (Med = 83,6, Q1-Q3 = 66,2 – 100). Уровень ТТГ в сыворотке крови в группе контроля варьировал от 24,5 до 143,0 мМЕ/л (Med = 63,7, Q1-Q3 = 46,9 – 92,4). В четырех случаях отмечались значения ТТГ менее 30 мМЕ/л (24,5-28,1). Оптимальный уровень ТТГ в основной группе к четвертой неделе подготовки в среднем был выше по сравнению с контрольной группой ( $p=0,014$ ), что свидетельствовало о меньшем количестве остаточной тиреоидной ткани и более раннем наступлении гипотиреоза. Таким образом, у пациентов с применением РЙН как способа контроля полноты ТЭ, длительность индукции гипотиреоза перед радиоiodтерапией может быть сокращена до трех недель при условии регулярного мониторинга уровня ТТГ с 14-го дня отмены супрессивной гормонотерапии, что улучшит переносимость подготовки к РЙТ.

Значения инициального ТГ у пациентов основной группы находились в пределах от 0,07 до 5 нг/мл (Med = 0,42, Q1-Q3 = 0,2 – 1,19). При этом, уровни ТГ не превышали 2,0 нг/мл в 90,9% случаев ( $n=30$ ). В контрольной группе показатели ТГ варьировали от 0 до 27,7 нг/мл (Med = 2,13, Q1-Q3 = 0,52 – 6,63), различия были статистически значимыми,  $p=0,00007$ ). У всех пациентов основной группы показатели инициального ТГ не превышали 10 нг/мл, с преобладанием субнормальных значений (до 2 нг/мл). При этом в группе контроля значение ТГ менее 10 нг/мл был выявлен лишь в 84% наблюдений. Согласно данным литературы низкие показатели ТГ в основной группе свидетельствовали об отсутствии функционально активной резидуальной тиреоидной ткани после оперативного лечения с применением РЙН [195, 232].

Всем больным основной группы проводилось радионуклидное лечение через 1-9 месяцев после хирургического вмешательства. РЙТ сниженными активностями 1,8-2,5 ГБк была проведена у 69,7% (n=23) пациентов основной группы. В 30,3% наблюдений использовались стандартные терапевтические активности  $^{131}\text{I}$  вследствие выявления у больных сочетания неблагоприятных факторов: 1) УЗ-картина лимфаденопатии; 2) изменение клинической стадии с T1-T2 на T3 и с N0 на N1; 3) наличие захвата в проекции ложа ЩЖ на сцинтиграммах  $^{123}\text{I}$  через 3-4 часа после операции и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата перед РЙТ. В целом для группы использованные активности находились в пределах от 1,8 до 3,7 ГБк, медиана распределения составила 2,0 ГБк (Q1-Q3 = 2 – 2,5). Необходимая аблятивная активность  $^{131}\text{I}$  рассчитывалась на основании индивидуального дозиметрического планирования и разработанной в нашей клинике формулы расчета необходимой эффективной терапевтической активности. В основу предложенной нами формулы легла пятикамерная модель кинетики радиойода и формула кумулятивной поглощенной очаговой дозы:

$$A_0 = \frac{D \cdot m}{R \cdot (a \cdot (1 - e^{-[TТГ]}) + b \cdot e^{\left(1 - \frac{[ТГ]}{4.2}\right)} + c \cdot (0.006 + 0.994 \cdot U))}, \text{ где}$$

$A_0$  – начальная (персонализированная) активность для абляции ТО;

300 Грей – поглощенная доза, необходимая для успешной абляции ТО;

3 – максимальная масса возможного ТО;

600 – нормировочный коэффициент, учитывающий особенности поглощения энергии, которую испускает изотоп йода при распаде в ткани;

0,46; 0,29; 0,25 – поправочные коэффициенты для ТТГ, ТГ и влияния захвата  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата ТО, соответственно;

$0,006 + 0,994 \cdot U$  – функция зависимости влияния захвата на активность  $^{131}\text{I}$ .

В основной группе срок пребывания пациентов в условиях «закрытого режима» составлял от 2 до 4 суток (Med = 2, Q1-Q3 = 2 – 2,5). Мощность

дозы в день выписки варьировала от 3,1 до 19 мкЗв/ч на расстоянии 1 метра от поверхности тела, в среднем составляя  $13,9 \pm 5,5$  мкЗв/ч.

В группе контроля РИТ выполнялась через 1,5-11 месяцев. Активность  $^{131}\text{I}$  при проведении РИА варьировала от 3,0 до 4,0 ГБк (Med = 3,5 ГБк, Q1-Q3 = 3 – 3,5). В 95% (n=95) наблюдений применялась стандартная активность (3,0 – 3,7 ГБк), в 5% – была повышена до 3,8 – 4,0 ГБк на основании выявленных факторов неблагоприятного прогноза. Пациенты пребывали в «закрытом режиме» терапевтического отделения от 2 до 6 суток (Med = 3) после первого курса лечения. У 39 пациентов на основании результатов посттерапевтических исследований была назначена повторная РИТ в сроки от 6 до 13 месяцев, активностью от 3,0 до 4,2 ГБк (Med = 3,5, Q1-Q3 = 3,5 – 3,7). Суммарная активность двух курсов радионуклидного лечения варьировала от 6,0 до 8,0 ГБк (Med = 7, Q1-Q3 = 6,5 – 7,4). Срок пребывания в специализированном стационаре увеличился в целом до 10 суток (Med = 5). В группе контроля сроки нахождения в стационаре были существенно больше, преимущественно из-за повторного курса РИТ. По данному показателю группы статистически значимо различались ( $p=0,05$ ). Мощность дозы излучения на третьи сутки в контрольной группе после первой РИТ составила  $24,3 \pm 6,7$  мкЗв/ч, при повторном курсе – 12-30 мкЗв/ч (среднее –  $22 \pm 4,1$ ) на расстоянии 1 метра от поверхности тела пациента. Статистически значимых различий по данному показателю между группами I и II получено не было ( $p>0,05$ ). Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о возможности применения более ранней дозиметрии у больных, оперированных с радионавигационным контролем полноты ТЭ и получивших лечение сниженными активностями  $^{131}\text{I}$ . Применение интраоперационной РИН позволяло статистически значимо снизить применяемые активности  $^{131}\text{I}$  ( $p<0,00001$ ).

Проведение радионуклидного лечения у большинства пациентов обеих групп лучевых реакция не вызвало. Применение радионуклидной терапии сниженными активностями в основной группе позволило избежать лучевых

реакций у 88% (n=29) пациентов как во время пребывания в стационаре, так и при дальнейшем наблюдении. У четырех больных (12%) были зафиксированы изолированные ранние клинические проявления воздействия РЙТ: отечность или болезненность в области околоушных слюнных желез (три случая) и тошнота после приема пищи (одно наблюдение). Все выявленные признаки носили транзиторный характер и не влияли на план дальнейшего лечения. Проведение РЙА фиксированными активностями у пациентов контрольной группы в 17% случаев (n=17) вызвало клинические проявления таких ранних лучевых реакций, как: сиалоаденит (7%), отек мягких тканей шеи (6%), гастрит (4%). Постлучевые реакции имели транзиторный характер и купировались у всех больных контрольной группы во время пребывания в специализированном отделении. Учитывая тяжесть симптомов у двух пациентов (2%) с клиническими проявлениями лучевого тиреоидита со второго дня пребывания в специализированном отделении были назначены глюкокортикостероидные препараты с последующей отменой в течение трех суток. При выполнении второго курса РЙТ развития ранних лучевых эффектов не отмечалось, но у двух пациентов (2%) были отмечены поздние лучевые осложнения в виде поражения околоушных слюнных желез с развитием ксеростомии.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по количеству ранних лучевых реакций (12% и 17%, соответственно). Однако в основной группе не было случаев развития постлучевого тиреоидита, что подтверждало отсутствие функционально значимого ТО после выполнения ТЭ с применением РЙН.

В основной группе захват  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа ЩЖ составлял от 0% до 4,4% от всего тела (Med = 0,3, Q1-Q3 = 0 – 0,7). Обнаруженные значения включения РФП на посттерапевтической сцинтиграмме позволили назначить большинству пациентов сниженные активности радиоiodа с целью абляции ТО. При проведении радикального хирургического вмешательства с применением РЙН в основной группе гиперфиксация  $^{131}\text{I}$  в проекции ложа



ЩЖ отсутствовала у 45,5% больных. В группе II ни в одном случае не потребовалось назначение повторного курса РЙТ. В группе контроля в 94% случаев было выявлено накопление РФП в проекции мягких тканей шеи или верхнего средостения, интенсивностью от 0% до 22,6% над всем телом (Med = 4,65, Q1-Q3 = 1,85 – 12,33). Несмотря на формально радикальное оперативное лечение, согласно данным медицинской документации, в 32% наблюдений интенсивность включения радиойода превышала 10% от всего тела, что послужило основанием к назначению повторного курса РЙТ. В группе применения РЙН захват  $^{131}\text{I}$  остаточной тиреоидной тканью на посттерапевтических сцинтиграммах был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,00001$ ), свидетельствуя о более полном удалении ткани ЩЖ.

Отсутствие очагов накопления  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата на предтерапевтических сканах и низкое значение медианы интенсивности захвата  $^{131}\text{I}$  после РЙА в основной группе указывало на функционально незначимый ГО при выполнении оперативного лечения с применением радионавигации. Применение интраоперационной РЙН позволило полностью удалить ткань ЩЖ в 45,5% случаев и провести радионуклидное лечение сниженными активностями в 69,7% больных основной группы.

В группе с применением радионавигации наблюдалось достижение субнормальных уровней ТГ и АТ-ТГ (менее 1 нг/мл) на фоне приема препаратов левотироксина и достижения целевых значений ТТГ. На фоне стимуляционного теста с отменой препаратов левотироксина уровень ТГ не превышал 1,7 нг/мл, при этом в 81,8% наблюдений ( $n=27$ ) находился в пределах от 0 до 1,0 нг/мл (среднее  $0,4 \pm 0,3$ ). В 18,2% случаев ( $n=6$ ) было выявлено незначительное повышение значений стимулированного ТГ в интервале от 1,2 до 1,7 нг/мл (среднее  $1,36 \pm 0,2$ ). По результатам ОФЭКТ-КТ в этих случаях у одного пациента был обнаружен увеличенный нижне-яремный ЛУ (до 12 мм по короткой оси) с нечеткой дифференцировкой жировых ворот. По результатам ТАБ со смывом из иглы на ТГ

метастатического поражения выявлено не было. Таким образом, в основной группе во всех случаях применение как стандартных, так и сниженных активностей приводило к достижению ремиссии ДРЦЖ.

В контрольной группе уровень ТГ на фоне приема супрессивных доз левотироксина в 91% случаев не превышал 2 нг/мл. У 9% пациентов, получивших ранее один курс РЙТ, были выявлены признаки прогрессирования опухолевого процесса при проведении теста стимуляции ТТГ, сцинтиграфического и гибридного исследований с  $^{123}\text{I}$ . В четырех наблюдениях было выявлено повышение значений стимулированного ТГ до 5,1-13,2 нг/мл без признаков структурной перестройки ЛУ, накопления радиойода в ЛУ и проекции ложа ЩЖ, деструктивных изменений в костях, очагов в легких, что расценивалось как биохимический рецидив. В 5% случаев помимо повышения значений стимулированного ТГ (3,3-22,1 нг/мл) визуализировалось накопление  $^{123}\text{I}$  в проекции регионарных ЛУ. По данным ОФЭКТ-КТ йодпозитивные ЛУ характеризовались отсутствием грубой структурной перестройки и высокоинтенсивным накоплением РФП. Полученные в этих случаях данные являлись показанием к проведению дополнительного курса РЙТ. У всех больных с ранее проведенным повторным курсом вследствие функционально значимого ТО или йодпозитивными метастазами на пПСГ (n=39) признаков рецидива или прогрессирования обнаружено не было, что, вероятнее всего, обусловлено своевременно назначенным радионуклидным лечением. Данные последующих стимуляционных тестов в группе контроля свидетельствовали о стойкой ремиссии ДРЦЖ в периоде от 2 до 6 лет.

Сравнивая ближайшие результаты лечения больных основной и контрольной групп, по данным обследования через год после радикальной РЙТ, полная абляция тиреоидной и опухолевой ткани подтвердилась в 33 (100%) и 91 (91%) наблюдениях соответственно, что указывало на ремиссию заболевания. РЙТ сниженными и стандартными активностями в основной группе приводила к ремиссии ДРЦЖ на протяжении не менее года.

Выполнение второго курса лучевого лечения у пациентов с функционально значимой резидуальной тиреоидной тканью в контрольной группе было обосновано и эффективно.

Однократное введение минимальной диагностической активности  $^{123}\text{I}$  у пациентов основной группы позволяло выполнить обследование на всех этапах хирургического лечения: перед, во время и после операции, контролируя и улучшая результаты ТЭ у больных ДРЦЖ. Применение РЙН обеспечивало интраоперационный контроль объема выполненной ТЭ при минимальной травматизации окружающих мягких тканей.

Особенность нашей работы заключалась в том, что мы изучали влияние методики интраоперационной РЙН на всех этапах лечения – как на хирургическом, так и лучевом. Это позволило нам достигнуть радикальности ТЭ почти у половины больных (45,5%), реализовать индивидуальный подход к назначению терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ , снизить применяемые активности не менее чем в 2 раза без ущерба для эффективности. Кроме того, применение РЙН позволяло выявлять больных ДРЦЖ с отсутствием факторов риска прогрессирования, у которых можно отказаться от радионуклидного этапа лечения в пользу динамического наблюдения.

## Выводы

1. Предложенная методика интраоперационной радионавигации с использованием семидневного ограничения пищевого йода, введением 17-37 МБк активности  $^{123}\text{I}$  и радиометрией ложа щитовидной железы, позволяет достоверно установить наличие или отсутствие в ране остаточной тиреоидной ткани.

2. При анализе посттерапевтических планарных сцинтиграфии у больных дифференцированным раком щитовидной железы отсутствие тиреоидной ткани после хирургического лечения с применением радионавигации было достигнуто в 45,5% случаев, с применением визуального контроля ложа щитовидной железы – в 6% наблюдений ( $p < 0,0001$ ); большой объем тиреоидной ткани ( $>10\%$  от всего тела) наблюдался у 32% больных при традиционной методике выполнения тиреоидэктомии и отсутствовал при использовании радионуклидного пособия ( $p = 0,018$ ). Таким образом, у 45,5% пациентов в перспективе можно обсуждать отказ от радиойодабляции в пользу динамического наблюдения.

3. Применение биодозиметрии позволяет в 1,75 раза снизить терапевтическую активность (Med=2,0 ГБк) при проведении радиойодтерапии за счет отсутствия эффекта перераспределения  $^{131}\text{I}$  в тиреоидный остаток и избежать повторного курса лечения вследствие нерадикального воздействия на предполагаемую остаточную опухоль ( $p = 0,0004$ ).

4. Применение радионавигации позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений более, чем в 2 раза ( $p = 0,05$ ), а последующее лечение сниженными активностями позволяет избежать как острых лучевых реакций, так и сократить срок пребывания в специализированном отделении в 1,5 раза (Med=2 суток).

### Практические рекомендации

1. При использовании в целях радионавигации радиофармпрепарата  $^{123}\text{I}$  натрия йодида изотонического активностью 17 МБк, регистрируемые значения излучения 300 и более распадов в секунду соответствуют тиреоидному остатку и требуют дополнительной санации операционной раны. При меньших значениях детектируемого излучения от мягких тканей ревизию ложа щитовидной железы с целью поиска тиреоидного остатка можно завершить.

2. Радиойоднавигация должна быть проведена всем пациентам с дифференцированным раком щитовидной железы, имеющим показания к органосохраняющему лечению с целью снижения вероятности осложнений хирургического этапа и создания оптимальных условий для последующей радиойодтерапии.

3. При использовании радионавигации последующее радионуклидное лечение может быть проведено средними активностями не более 2 ГБк даже в отсутствие возможности индивидуальной биодозиметрии.

4. Возможность низкодозной радиойодабляции у больных с объективно отсутствующим тиреоидным остатком позволяет прогнозировать сокращение периода пребывания на «закрытом режиме» и оптимизировать, таким образом, пропускную способность отделения радионуклидной терапии.

### Список литературы

1. Абдулхалимова М. М. Диагностика узловых образований щитовидной железы с использованием современных методов исследования / М.М. Абдулхалимова, В.В. Митьков, В.О. Бондаренко // Ультразвуковая диагностика. 2002. № 2. С. 7–15.
2. Ахмедова Ф. Б. Лучевая диагностика рака щитовидной железы / Ф. Б. Ахмедова, А. А. Филатов //Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2003. – Т. 48. – №. 3. – С. 41-48.
3. Барчук А. С. Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы / А. С. Барчук //Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – №. 1-2007. – С. 35.
4. Батаева Р. С. Значение метода трехмерной эхографии в оценке объема щитовидной железы : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Р.С. Батаева; М., 2004. – 119 с.
5. Берштейн Л. М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза / Л. М. Берштейн //Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – №. 1. – С. 1-8.
6. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. – 3-е изд. / Е. А. Валдина – СПб.: Питер, 2006. – 368 с.
7. Ванушко В. Э. Комментарий к европейскому консенсусу по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы / В. Э. Ванушко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т.2, №3. – С. 8–9.
8. Ванушко В. Э. Рак щитовидной железы / В.Э. Ванушко, Н. С. Кузнецов, П. И. Гарбузов и соавт. // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 52, № 4. – С. 43–53.
9. Василенко Е. И. Сравнительная оценка эффективности повторного хирургического лечения и радиойодоблации низкими активностями у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед

- проведением радикальной радиойодтерапии: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Е. И. Василенко, 2017 – 166 с.
10. Васильева Е. Б. Опыт применения таргетной терапии у больных с радиойодрезистентными формами рака щитовидной железы в челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины / Е. Б. Васильева, А. В. Важенин, Т. М. Гелиашвили, Н. В. Фадеева, А. В. Гарев, А. О. Гузь // Опухоли головы и шеи. 2018. №1.
  11. Галушко Д. А. Клиническая анатомия и особенности невозвратного гортанного нерва в хирургии щитовидной железы. Клинический случай / Д. А. Галушко, А. Г. Асмарян, М. А. Пасько // КЭТ. 2016. №3.
  12. Галушко Д. А. Роль гибридных методов исследований в оптимизации диагностики и тактики лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Д.А. Галушко; М., 2013. – 157 с.
  13. Гарбузов П. И. Радиойодтерапия рака щитовидной железы / П. И. Гарбузов, Б. Я. Дроздовский, А. А. Родичев, О. В. Тимохина, Н. В. Подольхова // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – №. 1-2007. – С. 42.
  14. Гарькавцева Р. Ф. Генетические аспекты рака щитовидной железы / Р. Ф. Гарькавцева, Т. П. Казубская, И. Е. Леснянский // Пробл. эндокринологии. – 2002. – Т. 48. – №. 4. – С. 16-20.
  15. Гелиашвили Т. М. Метастазы в легкие дифференцированного рака щитовидной железы: сложности диагностики / Т. М. Гелиашвили, А. В. Важенин, Е. Б. Васильева, Н. Г. Афанасьева // Человек. Спорт. Медицина. 2014. №4.
  16. Гелиашвили Т. М. Основы применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой при дифференцированном раке щитовидной железы после первичного лечения / Т. М. Гелиашвили, А. В. Важенин, Н. Г. Афанасьева // Опухоли головы и шеи. 2017. №1.

17. Гинзбург Г. А. О необходимости превентивного удаления паратрахеальной клетчатки при дифференцированном раке щитовидной железы / Г. А. Гинзбург // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – С. 32.
18. Дедов И. И. Эндокринология: национальное руководство / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко – Москва, ГЭОТАР-Медиа – 2009.
19. Джужа Д. А. Объем остаточной тиреоидной ткани и эффективность постоперационной радиоiodтерапии больных с дифференцированными формами рака щитовидной железы / Д. А. Джужа, А. С. Ларин, С. М. Черенко, М. Б. Горобейко // Онкология. – 2002. – Т. 4. – С. 3.
20. Заболотская Н. В. Применение ультразвукового исследования для оценки состояния поверхностных групп лимфатических узлов / Н. В. Заболотская // Sonoace International. – 1999. – Т. 5. – С. 42-45.
21. Зубовский Г. А. Микросцинтиграфия в диагностике опухолей щитовидной железы / Г. А. Зубовский, О. Б. Тарарухина, А. А. Назаров // Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ядерной медицины и радиофармацевтики». – Дубна, 2004. - С. 126-128.
22. Ионова Е. А. Диагностическая значимость ультразвукового исследования у больных раком щитовидной железы / Е. А. Ионова Е. А., Тамбовцева Н. М. // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5 (59) // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – М., 2007. – С. 173.
23. Камачо П. Доказательная эндокринология. 2-е изд / П. Камачо // М: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – С. 114-116.
24. Каприн А. Д. Основные показатели состояния онкологической помощи населению Российской Федерации в 2013 г / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова // М: ФГБУ «МНИОИ им. ПА Герцена» Минздрава России. – 2014.



- 25.Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)/ А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, – 2016. – С. 14
- 26.Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г.В. Петрова // Москва, – 2018.
- 27.Каралкина М. А. Рестадирирование дифференцированного рака щитовидной железы по данным ОФЭКТ-КТ после радиойодтерапии / М. А. Каралкина, Е. И. Василенко, Д. К. Фомин, Д. А. Галушко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – №11(3). – С. 17–23.
- 28.Китаев С. В. Динамическая МРТ – новый метод диагностики рака простаты / С. В. Китаев, Р. В. Круглина, С. Н. Нестеров // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2009. – Т. 4, – № 1. – С. 63–67.
- 29.Кондратьева Т. Т. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы / Т. Т. Кондратьева, А. И. Павловская, Е. А. Врублевская // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, – № 1. – С. 9–16.
- 30.Котляров П. М. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. — 2-е изд., перераб. и доп. / П. М. Котляров и др. — М.: Видар-М, – 2009. — 239 с.
- 31.Кубарко А. И. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / А. И. Кубарко, S. Yamashita. – Минск; Нагасаки. – 1998. – 368 с.
- 32.Кузнецов Н. С. Предикторы послеоперационного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии и методы его лечения / Н. С. Кузнецов, О. В. Симакина, И. В. Ким //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8. – №. 2.
- 33.Лишманова Ю. Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под. ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. – В 2-х т. – Томск : STT, 2010. – Т. 2. – 418 с.

34. Любаев В. Л. К вопросу о тактике лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы / В. Л. Любаев, В. Ж. Бржезовский, Г. Ю. Волкова // Практическая онкология, Т8. – 2007. – №. 1. – С. 26.
35. Макарьин В. А. Интраоперационный нейромониторинг при оперативных вмешательствах на щитовидной и околощитовидных железах: показания к проведению, методика выполнения / В.А. Макарьин, А. А. Успенская, М. А. Алексеев, Н. А. Горская, И. В. Слепцов, Р. А. Черников, Ю. Н. Федотов, Н. И. Тимофеева, А. А. Семенов, Ю. Н. Малюгов, А. Н. Бубнов // Эндокринная хирургия. – 2016. – №2 – С. 5–16.
36. Маколина Н. П. Современная парадигма послеоперационного ведения больных с дифференцированным раком щитовидной железы / Н. П. Маколина, Н. М. Платонова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7. – №. 3.
37. Маркова Е. Н. Современные возможности ультразвукового исследования в предоперационной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы / Е. Н. Маркова, В. П. Башилов // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., – 2007. – С. 178.
38. Мельниченко Г. А. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом съезде и IV Всероссийском тиреоидологическом конгрессе / Г. А. Мельниченко, В. Э. Ванушко, В. В. Фадеев и др. // Эндокринная хирургия. – 2008. - №1. – С. 3-6.
39. Мельниченко Г. А. Практическая эндокринология / Г.А. Мельниченко. – М.: Практическая медицина, – 2009. – 352 с.
40. Михеева Н. В. Ультразвуковое исследование и сцинтиграфия в диагностике очаговых поражений щитовидной железы различного

- происхождения / Н. В. Михеева //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2008. – Т. 1. – №. 8.
41. Павлова Т. В. Клинико-морфологические аспекты рака щитовидной железы / Т.В. Павлова, И. А. Павлов //Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 4. – №. 13.
42. Павлова Т. В. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности рака щитовидной железы / Т. В. Павлова, Е. А. Смирнова, Л. Е. Гуревич //Архив патологии. – 2008. – Т. 70. – №. 4. – С. 10-13.
43. Паршков Е. М. Опухолевые маркеры в диагностике, оценке эффективности лечения и послеоперационном мониторинге больных раком щитовидной железы: Аналитический обзор. [Электронный ресурс]. / Е. М. Паршков, И. В. Чеботарева, Н. В. Северская // URL: <http://www.rosoncweb.ru/library/radiology/006.pdf>, свободный (дата обращения 27.12.2016).
44. Пачес А. И. Рак щитовидной железы / А. И. Пачес // Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 2000. – С. 379–407.
45. Паша С. П. Радионуклидная диагностика / С. П. Паша, С. К. Терновой //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008.
46. Ребеко В. Я. Осложнения и отдаленные последствия радиойодтерапии рака щитовидной железы / В. Я. Ребеко, И. В. Ребеко // Медицинские новости. – 2000. – №6. – С. 17–19.
47. Решетов И. В. Рак щитовидной железы. Способ интраоперационного изучения состояния регионарных лимфатических узлов / И. В Решетов, Л. З. Вельшер, Д. Н. Решетов, И. Г. Асиновсков, И. О. Томашевский // Сибирский онкологический журнал. – 2006 – № S1. – С. 98-99.
48. Родичев А. А. Применение радиоактивного йода при лечении дифференцированного рака щитовидной железы [Электронный ресурс]. / А. А. Родичев // Журнал Тиронет. – 2003. – № 4. URL: <http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2003g/4/Primen>

- enie\_radioaktivnogo\_ioda\_pri\_lechenii\_differencirovannogo\_raka\_schitovidnoi\_jelezy.html.
49. Романчишен А. Ф. Клинико-патогенетические варианты новообразований щитовидной железы / А. Ф. Романчишек — СПб.: Наука, 1992. — 258 с.
  50. Романчишин А. Ф. Клиническое обоснование показаний к оперативному лечению заболеваний щитовидной железы / А. Ф. Романчишек // Вестник хирургии. — 1994. — №12. — С. 3–6.
  51. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, Г. А. Мельниченко, А. М. Мудунов, П. О. Румянцев, И. В. Слепцов — 2016.
  52. Румянцев П. О. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом / П. О. Румянцев, Д. К. Фомин, У. В. Румянцева // Опухоли головы и шеи. — 2014. — №. 3.
  53. Румянцев П. О. Рак щитовидной железы / П. О. Румянцев, А. А. Ильин, У. В. Румянцева, В. А. Саенко // М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2009. — С. 448.
  54. Румянцев П. О. Рефрактерность высоко дифференцированного рака щитовидной железы к лечению радиоактивным йодом / П. О. Румянцев // Опухоли головы и шеи. — 2013. — Т. 3. — С. 11-5.
  55. Савенок Э. В. Методология анализа и принятия рациональных решений при диагностике и лечении узловых форм заболеваний щитовидной железы: автореф. дис. д-ра мед. наук : 05.13.01 / Э. В. Савенок; Воронеж, 2006. — 36 с.
  56. Семенова Д. Ю. Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы / Д. Ю. Семенова и др. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2015. — Т. 11. — №. 1.

57. Сенча А. Н. Ультразвуковая визуализация злокачественных опухолей щитовидной железы / А. Н. Сенча // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – №. 2. – С. 20-29.
58. Сенча А. Н. Место ультразвукового исследования в комплексной лучевой диагностике рака щитовидной железы / А. Н. Сенча, В. М. Буйлов, А. Л. Бахтин и др // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М. – 2007. – С. 184.
59. Серегин С. С. Оптимизация диагностики узловых образований щитовидной железы на этапе специализированной амбулаторной помощи: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / С.С. Серегин; Курск, 2014. – 166 с.
60. Серов А. С. Значение тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии под контролем УЗИ в диагностике очаговых образований щитовидной железы / А. С. Серов, Н. А. Попова, Л. Н. Жогова // Материалы XXI межрегиональной науч.-практ. конф. Липецк. – 2008. – С. 158-160.
61. Собин Л. Х. TNM. Классификация злокачественных опухолей / Л. Х. Собин – Logobook.ru, – 2011, – С. 47-50.
62. Солодкий В. А. Гибридное исследование всего тела (ОФЭКТ-КТ) после радиойодтерапии, влияние на дальнейшую тактику лечения / В. А. Солодкий, Д. К. Фомин, Д. А. Галушко // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 4. – №. 13
63. Солодкий В. А. Опыт применения двухэтапной радиойодтерапии при высокодифференцированном раке щитовидной железы после нерадикального хирургического вмешательства на первом этапе лечения / В. А. Солодкий, Д. К. Фомин, Д. А. Галушко // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 4. – №. 13.

64. Томашевский И. О. Комплексная лучевая диагностика рака щитовидной железы / И. О. Томашевский, Л. Д. Сошин // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46. – №. 4. – С. 3-5.
65. Третьяков Ю. Д. Неорганическая химия, тт. 1, 2. / Ю. Д. Третьяков, Л. И. Мартыненко, А. Н. Григорьев, А. Ю. Цивадзе – М. : «Химия», – 2001
66. Усовик О. А. Возможности дооперационной диагностики непальпируемого рака щитовидной железы / О. А. Усовик, С. О. Подвязников, В. Н. Шолохов // Сибирский онкологический вестник. — 2010. — № 4. — С. 15-19.
67. Усовик О. А. Роль дооперационного УЗИ и оптимизация объема хирургического вмешательства при микрокарциноме щитовидной железы / О. А. Усовик, С. О. Подвязников, В. Н. Шолохов // Опухоли головы и шеи. – 2011. – №. 1.
68. Фомин Д. К. Диагностика обструктивных уропатий у детей методом ядерной медицины: диссертация доктора медицинских наук: 14.00.19/ Д. К. Фомин; [Место защиты: ФГУ "Российский научный центр рентгенодиагностики"]. — Москва, 2009. — 180 с.: 32 ил.
69. Фомин Д. К. Радиоизотопное сканирование в выявлении гипертиреоза / Д. К. Фомин, О. Б. Тарарухина, Е. Ф. Халиль, А. Г. Зубовская // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. – 2012. – Т. 4. – №. 12.
70. Фомин Д.К. Маркерный рецидив дифференцированного рака щитовидной железы после комбинированного лечения и результаты его повторной терапии / Д. К. Фомин, Е. И. Василенко, М. А. Каралкина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – №10(4). – С. 55–60.
71. Фролова И. Г. Диагностика рака щитовидной железы с применением высокопольной магнитно-резонансной томографии / И.Г. Фролова и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №. 4 (58).

72. Харченко В. П. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / В. П. Харченко, П. М. Котляров, М. С. Могутов и др. – М.: Видар, – 2007. – 227 с.
73. Харченко В. П. Ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике очаговых поражений щитовидной железы различного происхождения / В. П. Харченко, З. С. Цаллагова, П. М. Котляров, Н. В. Михеева // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2007. – №1. – С. 25–30.
74. Хмельницкий О. К. Гистологическая диагностика неопухолевых заболеваний щитовидной железы: пособие для врачей / О. К. Хмельницкий – СПб: ГПАБ. – 1999.
75. Цыб А. Ф. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / А. Ф. Цыб, В. С. Парши, Г. В. Нестайко и др. – М.: Медицина, – 1997. – 332 с.
76. Шулутко А. М. Непальпируемые узловые образования щитовидной железы / А. М. Шулутко, В. И. Семиков, П. С. Ветшев – М.: Профиль-2С. — 2011. — 144 с.
77. Abend M. Iodine-131 dose dependent gene expression in thyroid cancers and corresponding normal tissues following the chernobyl accident / M. Abend, R. M. Pfeiffer, C. Ruf, M. Hatch, T. I. Bogdanova, M. D. Tronko, A. Riecke, J. Hartmann, V. Meineke, H. Boukheris, A. J. Sigurdson, K. Mabuchi, A. V. Brenner // PLoS One – 2012. – Т. 7 – № 7 – e39103с.
78. Abonowara A. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer / A. Abonowara, A. Quraishi, J. L. Sapp, M. H. Alqambar, A. Saric, C. M. O'Connell, S. A. Imran // Clinical & Investigative Medicine. – 2012. – Т. 35. – №. 3. – 152-156с.
79. Achong D. M. Change in I-123 uptake by a hyperfunctioning thyroid nodule in a patient with multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism / D. M. Achong // Clin. Nucl. Med. – 2010. – Т. 35 – № 6 – 440–442с.

80. Adam M. A. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer / M. A. Adam, J. Pura, P. Goffredo, M. A. Dinan, S. D. Reed, R. P. Scheri, T. Hyslop, S. A. Roman, J. A. Sosa // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – T. 33 – № 21 – 2370–2375c.
81. Amin A. Differentiated thyroid carcinoma: An analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution / A. Amin, A. Badwey, S. El-Fatah // *Clin. Nucl. Med.* – 2014. – T. 39 – № 2 – 142–146c.
82. Amit M. Defining the outcome of patients with delayed diagnosis of differentiated thyroid cancer / M. Amit, Y. Rudnicki, Y. Binenbaum, L. Trejo-Leider, J. T. Cohen, Z. Gil // *Laryngoscope* – 2014. – T. 124 – № 12 – 2837–2840c.
83. Aschebrook-Kilfoy B. Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States by Histologic Type, 1992–2006 / B. Aschebrook-Kilfoy, M. H. Ward, M. M. Sabra, S. S. Devesa // *Thyroid* – 2011. – T. 21 – № 2 – 125–134c.
84. Aschebrook-Kilfoy B. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence / B. Aschebrook-Kilfoy, R. B. Schechter, Y. C. T. Shih, E. L. Kaplan, B. C.-H. Chiu, P. Angelos, R. H. Grogan // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2013. – T. 22 – № 7 – 1252–1259c.
85. Auffermann W. Recurrent thyroid carcinoma: characteristics on MR images. / W. Auffermann, O. H. Clark, S. Thurnher, M. Galante, C. B. Higgins // *Radiology* – 1988. – T. 168 – № 3 – 753–757c.
86. Avram A. M. Radioiodine Scintigraphy with SPECT/CT: An Important Diagnostic Tool for Thyroid Cancer Staging and Risk Stratification / A. M. Avram // *J. Nucl. Med. Technol.* – 2014. – T. 42 – № 3 – 170–180c.
87. Aydin F. Role of Tc-99m pertechnetate for remnant scintigraphy, post-thyroidectomy, and serum thyroglobulin and antithyroglobulin antibody levels in the patients with differentiated thyroid cancer / F. Aydin, M.



- Sipahi, E. S. Budak, A. O. Oner, S. Demirelli, M. Erkilic, F. Gungor // *Ann. Nucl. Med.* – 2016. – T. 30 – № 1 – 60–67c.
88. Bae J. M. Overdiagnosis: epidemiologic concepts and estimation / J.-M. Bae // *Epidemiol. Health* – 2015. – T. 37 – e2015004c.
89. Bal C. S. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: A randomized clinical trial in 509 patients / C. S. Bal, A. Kumar, G. S. Pant // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – T. 89 – № 4 – 1666–1673c.
90. Barwick T. Single photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography using Iodine-123 in patients with differentiated thyroid cancer: Additional value over whole body planar imaging and SPECT / T. Barwick, I. Murray, H. Megadmi, W. M. Drake, P. N. Plowman, S. A. Akker, S. L. Chew, A. B. Grossman, N. Avril // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – T. 162 – № 6 – 1131–1139c.
91. Baudin E. D. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients / E. Baudin, C. Do Cao, A. F. Cailleux, S. Leboulleux, J. P. Travagli, M. Schlumberger // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – T. 88 – № 3 – 1107–1111c.
92. Ben-David E. Semiquantitative and quantitative analyses of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of thyroid nodules / E. Ben-David, N. Sadeghi, M. K. Rezaei, N. Muradyan, D. Brown, A. Joshi, M. R. Taheri // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2015. – T. 39 – № 6 – 855–859c.
93. Benua R. S. et al. The Relation of Radioiodine Dosimetry to Results and Complications in the Treatment of Metastatic Thyroid Cancer / R. S. Benua, N. R. Cicale, M. Sonenberg, R. W. Rawson // *Am. J. Roentgenol.* – 1962. – T. January – 171–182c.
94. Bernier M. O. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with

- differentiated thyroid cancer. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2005. – T. 32. – № 12. – 1418–21c.
95. Bilimoria K. Y. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. / K. Y. Bilimoria, D. J. Bentrem, C. Y. Ko, A. K. Stewart, D. P. Winchester, M. S. Talamonti, C. Sturgeon // *Ann. Surg.* – 2007. – T. 246 – № 3 – 375-81; discussion 381–4c.
96. Bohinc B. N. Appropriate dosing of adjuvant radioactive iodine for differentiated thyroid cancer / B. N. Bohinc, J. M. Perkins // *Curr. Opin. Oncol.* – 2014. – T. 26 – № 1. – 31–35c.
97. Brose M. S. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial / M. S. Brose, C. M. Nutting, B. Jarzab, R. Elisei, S. Siena, L. Bastholt, C. De La Fouchardiere, F. Pacini, R. Paschke, Y. K. Shong, S. I. Sherman, J. W. A. Smit, J. Chung, C. Kappeler, C. Peña, I. Molnár, M. J. Schlumberger // *Lancet* – 2014. – T. 384 – № 9940 – 319–328c.
98. Brunn J. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound] / J. Brunn, U. Block, G. Ruf, I. Bos, W. P. Kunze, P. C. Scriba // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1981. – T. 106 – № 41 – 1338–40c.
99. Caglar M. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. / M. Caglar, M. Tuncel, R. Alpar // *Clin. Nucl. Med.* – 2002. – T. 27 – № 11 – 767–71c.
100. Cailleux A. F. Is Diagnostic Iodine-131 Scanning Useful after Total Thyroid Ablation for Differentiated Thyroid Cancer? / A. F. Cailleux, E. Baudin, J. P. Travagli, M. Ricard, M. Schlumberger // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – T. 85 – № 1 – 175–178c.
101. Caliskan M. Role of prophylactic ipsilateral central compartment lymph node dissection in papillary thyroid microcarcinoma. / M. Caliskan, J. H. Park, J. S. Jeong, C.-R. Lee, S. K. Park, S.-W. Kang, J. J. Jeong, W. Y. Chung, C. S. Park // *Endocr. J.* – 2012. – T. 59 – № 4 – 305–11c.

102. Calò P. G. Role of prophylactic central neck dissection in clinically node-negative differentiated thyroid cancer: assessment of the risk of regional recurrence / P. G. Calò, C. P. Lombardi, F. Podda, L. Sessa, L. Santini, G. Conzo // *Updates in surgery*. – 2017. – T. 69 – №. 2. – C. 241-248.
103. Carmeci C. Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Masses / C. Carmeci, R. B. Jeffrey, I. R. McDougall, K. W. Nowels, R. J. Weigel // *Thyroid* – 1998. – T. 8 – № 4 – 283–289c.
104. Carneiro-Pla D. Comparison between preconsultation ultrasonography and office surgeon-performed ultrasound in patients with thyroid cancer / D. Carneiro-Pla, S. Amin // *World journal of surgery*. – 2014. – T. 38 – №. 3. – C. 622-627.
105. Chen M. K. The Utility of I-123 Pretherapy Scan in I-131 Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer / M.-K. Chen, M. Yasrebi, J. Samii, L. H. Staib, I. Doddamane, D. W. Cheng // *Thyroid* – 2012. – T. 22 – № 3 – 304–309c.
106. Choi J. S. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: Comparison of ultrasound imaging and CT / J. S. Choi, J. Kim, J. Y. Kwak, M. J. Kim, H. S. Chang, E. K. Kim // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – T. 193 – № 3 – 871–878c.
107. Cohen J. B. Clinical implications of the differences between diagnostic i and post-therapy i scans / J. B. Cohen, J. E. Kalinyak, I. Ross McDougall // *Nucl. Med. Commun.* – 2004. – T. 25 – № 2 – 129–134c.
108. Colonna M., Descriptive analysis of the incidence of thyroid cancer between 1982 and 2012 in France using cancer registries data / M. Colonna, P. Delafosse, A. Guizard // *Bull. Epidemiol. Hebd.* – 2016. – 206–213c.
109. Cooper D. S. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce / D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen, R. T. Kloos, S. L. Lee, S. J. Mandel, E. L. Mazzaferri, B. McIver,

- S. I. Sherman, R. M. Tuttle, American Thyroid Association Guidelines Taskforce // *Thyroid* – 2006. – T. 16 – № 2 – 109–142c.
110. Cooper D. S. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen, R. T. Kloos, S. L. Lee, S. J. Mandel, E. L. Mazzaferri, B. McIver, F. Pacini, M. Schlumberger, S. I. Sherman, D. L. Steward, R. M. Tuttle, D. L. Steward, R. M. Tuttle // *Thyroid* – 2009. – T. 19 – № 11 – 1167–1214c.
111. Davies L, Current Thyroid Cancer Trends in the United States / L. Davies, H. G. Welch // *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.* – 2014. – T. 140 – № 4 – 317c.
112. Dehbi H. M. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial / H. M. Dehbi, U. Mallick, J. Wadsley, K. Newbold, C. Harmer, A. Hackshaw // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2018.
113. Dietlein M. Follow-up of differentiated thyroid cancer: comparison of multiple diagnostic tests. / M. Dietlein, D. Moka, K. Scheidhauer, M. Schmidt, P. Theissen, E. Voth, W. Eschner, H. Schicha // *Nucl. Med. Commun.* – 2000. – T. 21 – № 11 – 991–1000c.
114. Durante C. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. / C. Durante, N. Haddy, E. Baudin, S. Leboulleux, D. Hartl, J. P. Travagli, B. Caillou, M. Ricard, J. D. Lumbroso, F. De Vathaire, M. Schlumberger // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – T. 91 – № 8 – 2892–9c.
115. Durante C. Long-Term Surveillance of Papillary Thyroid Cancer Patients Who Do Not Undergo Postoperative Radioiodine Remnant Ablation: Is There a Role for Serum Thyroglobulin Measurement? / C.

- Durante, T. Montesano, M. Attard, M. Torlontano, F. Monzani, G. Costante, D. Meringolo, M. Ferdeghini, S. Tumino, L. Lamartina, A. Paciaroni, M. Massa, L. Giacomelli, G. Ronga, S. Filetti, PTC Study Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – T. 97 – № 8 – 2748–2753c.
116. Edmonds C. J. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine / C. J. Edmonds, S. Hayes, J. C. Kermode, B. D. Thompson // *Br. J. Radiol.* – 1977. – T. 50 – № 599 – 799–807c.
117. Elgazzar A. H. The pathophysiologic basis of nuclear medicine. / A.H. Elgazzar (ed.). – Springer Science & Business Media, 2006 – 567 c.
118. Esposito G. Initial Radioiodine Administration / G. Esposito // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2014. – T. 43 – № 2 – 385–400c.
119. Fallahi B. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. / B. Fallahi, D. Beiki, A. Takavar, A. Fard-Esfahani, K. A. Gilani, M. Saghari, M. Eftekhari // *Nucl. Med. Commun.* – 2012. – T. 33 – № 3 – 275–82c.
120. Fallahi P. New Therapies for Dedifferentiated Papillary Thyroid Cancer / P. Fallahi, V. Mazzi, R. Vita, S. Ferrari, G. Materazzi, D. Galleri, S. Benvenga, P. Miccoli, A. Antonelli // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – T. 16 – № 12 – 6153–6182c.
121. Feine U. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. / U. Feine, R. Lietzenmayer, J. P. Hanke, J. Held, H. Wöhrle, W. Müller-Schauenburg // *J. Nucl. Med.* – 1996. – T. 37 – № 9 – 1468–72c.
122. Ferri F. F. Thyroid Carcinoma / F.F. Ferri // *Ferri's Clinical Advisor* 2014. – 2014. – Vol.1. – P. 1093–1094.
123. Flower M. A. Radiation dose assessment in radioiodine therapy. 2. Practical implementation using quantitative scanning and PET, with initial results on thyroid carcinoma. / M. A. Flower, T. Schlesinger, P. J. Hinton, I.

- Adam, A. M. Masoomi, M. A. Elbelli, R. J. Ott, V. R. McCready, C. L. Harmer // *Radiother. Oncol.* – 1989. – T. 15 – № 4 – 345–57c.
124. Francis Z. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients / Z. Francis, M. Schlumberger // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – T. 22 – № 6 – 1039–1046c.
125. Frates M. C. Ultrasound in Recurrent Thyroid Disease / M. C. Frates // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2008. – T. 41 – № 6 – 1107–1116c.
126. Frunzac R. W. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the thyroid and parathyroid glands / R. W. Frunzac, M. Richards // *Imaging in Endocrine Disorders.* – Karger Publishers – 2016. – T. 45 – 16–23c.
127. Fujimoto Y. Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. / Y. Fujimoto, A. Oka, R. Omoto, M. Hirose // *Ultrasonics.* – 1967. – T. 5 – 177–80c.
128. Giovanella L. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. / L. Giovanella, L. Ceriani, M. Maffioli // *Head Neck* – 2010. – T. 32 – № 5 – 568–71c.
129. Giovanella L. Postsurgical thyroid remnant estimation by <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate scintigraphy predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid / L. Giovanella, S. Suriano, R. Ricci, L. Ceriani, A. Verburg // *Head & neck.* – 2011. – T. 33 – №. 4. – 552-556c.
130. Giovanella L. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18 F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma / L. Giovanella, P. Trimboli, F. A. Verburg, G. Treglia, A. Piccardo, L. Foppiani, L. Ceriani // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* – 2013. – T. 40 – №. 6. – 874-880c.
131. Giugliano G. Ultrasound dye-assisted surgery (USDAS): a promising diagnostic and therapeutic tool for the treatment of cancer recurrences in the neck. / G. Giugliano, E. DE Fiori, M. Proh, T. Chulam Celestino, E. Grosso,

- A. Cattaneo, B. Gibelli, M. Massaro, M. Ansarin // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* – 2011. – T. 31 – № 4 – 222–7c.
132. Gross N. D. MRI Detection of Cervical Metastasis From Differentiated Thyroid Carcinoma / N. D. Gross, J. L. Weissman, J. M. Talbot, P. E. Andersen, M. K. Wax, J. I. Cohen // *Laryngoscope* – 2001. – T. 111 – № 11 – 1905–1909c.
133. Hamberger B. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. / B. Hamberger, H. Gharib, L. J. Melton, J. R. Goellner, A. R. Zinsmeister // *Am. J. Med.* – 1982. – T. 73 – № 3 – 381–4c.
134. Harari A. Successful localization of recurrent thyroid cancer in reoperative neck surgery using ultrasound-guided methylene blue dye injection / A. Harari, R. S. Sippel, R. Goldstein, S. Aziz, W. Shen, J. Gosnell, O. H. Clark // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2012. – T. 215 – № 4. – 555-561c.
135. Haugen B. R. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / B. R. Haugen, E. K. Alexander, K. C. Bible, G. M. Doherty, S. J. Mandel, Y. E. Nikiforov, F. Pacini, G. W. Randolph, A. M. Sawka, M. Schlumberger, K. G. Schuff, S. I. Sherman, J. A. Sosa, D. L. Steward, R. M. Tuttle, L. Wartofsky // *Thyroid* – 2016. – T. 26 – № 1 – 1–133c.
136. Hay I. D. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. / I. D. Hay, W. M. McConahey, J. R. Goellner // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* – 2002. – T. 113 – 241–60c.
137. Hay I. D. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. / I. D. Hay, M. E. Hutchinson, T. Gonzalez-

- Losada, B. McIver, M. E. Reinalda, C. S. Grant, G. B. Thompson, T. J. Sebo, J. R. Goellner // *Surgery* – 2008. – T. 144 – № 6 – 980-7; discussion 987–8c.
138. Haymart M. R. Use of Radioactive Iodine for Thyroid Cancer / M. R. Haymart, M. Banerjee, A. K. Stewart, R. J. Koenig, J. D. Birkmeyer, J. J. Griggs // *JAMA* – 2011. – T. 306 – № 7 – 721c.
139. Hermann M. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at risk. / M. Hermann, G. Alk, R. Roka, K. Glaser, M. Freissmuth // *Ann. Surg.* – 2002. – T. 235 – № 2 – 261–8c.
140. Holsinger F. C. Measuring the extent of total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma using radioactive iodine imaging: relationship with serum thyroglobulin and clinical outcomes. / F. C. Holsinger, U. Ramaswamy, M. E. Cabanillas, J. Lang, H. Y. Lin, N. L. Busaidy, E. Grubbs, S. Rahim, E. M. Sturgis, J. E. Lee, R. S. Weber, G. L. Clayman, E. M. Rohren // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2014. – T. 140 – № 5 – 410–5c.
141. Hoyes K. P. Differentiated thyroid cancer: radioiodine following lobectomy - a clinical feasibility study. / K. P. Hoyes, S. E. Owens, M. M. Millns, E. Allan // *Nucl. Med. Commun.* – 2004. – T. 25 – № 3 – 245–51c.
142. Hu J. Total thyroidectomy as primary surgical management for thyroid disease: surgical therapy experience from 5559 thyroidectomies in a less-developed region. / J. Hu, N. Zhao, R. Kong, D. Wang, B. Sun, L. Wu // *World J. Surg. Oncol.* – 2016. – T. 14 – № 1 – 20c.
143. Hughes D. T. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. / D. T. Hughes, M. L. White, B. S. Miller, P. G. Gauger, R. E. Burney, G. M. Doherty // *Surgery* – 2010. – T. 148 – № 6 – 1100-6; discussion 1006-7c.



144. Hwang H. S. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer / H. S. Hwang, L. A. Orloff // *Laryngoscope* – 2011. – T. 121 – № 3 – 487–491c.
145. Hyer S. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer / S. Hyer, L. Vini, M. O’Connell, B. Pratt, C. Harmer // *Clinical Endocrinology*. – 2002. – №56(6). – 755–758c.
146. Iacobone M. Multifocal papillary thyroid carcinoma—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) / M. Iacobone, S. Jansson, M. Barczyński, P. Goretzki // *Langenbeck's archives of surgery*. – 2014. – T. 399. – № 2. – 141-154c.
147. Iniguez-Ariza N. M. Salvage Lenvatinib Therapy in Metastatic Anaplastic Thyroid Cancer. / N. M. Iniguez-Ariza, M. M. Ryder, C. R. Hilger, K. C. Bible // *Thyroid* – 2017. – T. 27 – № 7 – 923–927c.
148. Intenzo C. M. Imaging of the Thyroid in Benign and Malignant Disease / C. M. Intenzo, H. Q. Dam, T. A. Manzone, S. M. Kim // *Semin. Nucl. Med.* – 2012. – T. 42 – № 1 – 49–61c.
149. Israel O. SPECT quantitation of iodine-131 concentration in phantoms and human tumors. / O. Israel, G. Iosilevsky, D. Front, L. Bettman, A. Frenkel, S. Ish-Shalom, M. Steiner, M. Ben-Harush, G. M. Kolodny // *J. Nucl. Med.* – 1990. – T. 31 – № 12 – 1945–9c.
150. Jin J. Advances in management of thyroid cancer. / J. Jin, R. Phitayakorn, S. M. Wilhelm, C. R. McHenry // *Curr. Probl. Surg.* – 2013. – T. 50 – № 6 – 241–89c.
151. Kandil E. The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery / E. Kandil, S. I. Noureldine, A. Abbas, R. P. Tufano // *Surgery* – 2013. – T. 154 – № 6 – 1346–1353c.
152. Keizer B. de Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with differentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin. / B. de Keizer, H. P. Koppeschaar, P. M. Zelissen, C. J. Lips,

- P. P. van Rijk, A. van Dijk, J. M. de Klerk // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2001. – T. 28 – № 2 – 198–202c.
153. Kim W. G. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. / W. G. Kim, J. H. Yoon, W. B. Kim, T. Y. Kim, E. Y. Kim, J. M. Kim, J.-S. Ryu, G. Gong, S. J. Hong, Y. K. Shong // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – T. 93 – № 12 – 4683–9c.
154. Kirdak T. Outcomes of Parathyroid Autotransplantation During Total Thyroidectomy: A Comparison with Age- and Sex-Matched Controls. / T. Kirdak, H. Z. Dundar, E. Uysal, G. Ocakoglu, N. Korun // *J. Invest. Surg.* – 2017. – T. 30 – № 3 – 201–209c.
155. Kiriakopoulos A. Multifocal versus solitary papillary thyroid carcinoma / A. Kiriakopoulos, A. Petralias, D. Linos // *World journal of surgery.* – 2016. – T. 40 – № 9. – 2139-2143c.
156. Klein Hesselink E. N. Radioiodine Treatment and Thyroid Hormone Suppression Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Adverse Effects Support the Trend toward Less Aggressive Treatment for Low-Risk Patients. / E. N. Klein Hesselink, T. P. Links // *Eur. Thyroid J.* – 2015. – T. 4 – № 2 – 82–92c.
157. Klerk J. M. Fixed dosage of <sup>131</sup>I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma without pre-ablative diagnostic <sup>131</sup>I scintigraphy. / J. M. de Klerk, B. de Keizer, P. M. Zelissen, C. M. Lips, H. P. Koppeschaar // *Nucl. Med. Commun.* – 2000. – T. 21 – № 6 – 529–32c.
158. Kobaly K. Clinical review: Thyroid cancer mimics on surveillance neck sonography / K. Kobaly, S. J. Mandel, J. E. Langer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2015. – T. 100 – № 2. – 371-375c.
159. Kueh S. S. H. Role of Tc-99m Pertechnetate for Remnant Scintigraphy Post-Thyroidectomy / S. S. H. Kueh, P. J. Roach, G. P. Schembri // *Clin. Nucl. Med.* – 2010. – T. 35 – № 9 – 671–674c.

160. Kutlurk F. The reference intervals of thyroid stimulating hormone in healthy individuals with normal levels of serum free thyroxine and without sonographic pathologies / F. Kutlurk, B. Yildirim, B. Ozturk, H. Ozyurt, U. Bekar, S. Sahin, I. Etikan // *Endocrine research*. – 2014. – T. 39 – №. 2. – 57-61c.
161. Lan W. Negative remnant <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate uptake predicts excellent response to radioactive iodine therapy in low-to intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients who have undergone total thyroidectomy / W. Lan, Z. Gege, L. Ningning, W. Qiang, B. Lin, M. Qingjie, J. Bin // *Annals of nuclear medicine*. – 2018. – 1-7c.
162. Lassmann M. Impact of <sup>131</sup>I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. / M. Lassmann, M. Luster, H. Hänscheid, C. Reiners // *J. Nucl. Med.* – 2004. – T. 45 – № 4 – 619–25c.
163. Leenhardt L. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. / L. Leenhardt, G. Hejblum, B. Franc, L. D. Fediaevsky, T. Delbot, D. Le Guillouzic, F. Ménégaux, C. Guillausseau, C. Hoang, G. Turpin, A. Aurengo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – T. 84 – № 1 – 24–8c.
164. Lesnik D. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients / D. Lesnik, M. E. Cunnane, D. Zurakowski, G. O. Acar, C. Ecevit, A. Mace, G. W. Randolph // *Head & neck*. – 2014. – T. 36 – №. 2. – 191-202c.
165. Li H. Delayed initial radioiodine therapy related to incomplete response in low-to intermediate-risk differentiated thyroid cancer / H. Li, Y. Q. Zhang, C. Wang, X. Zhang, X. Li, Y. S. Lin // *Clinical endocrinology*. – 2018. – T. 88 – №. 4. – 601-606c.
166. Liang J. Is prophylactic central neck dissection necessary for cN0 differentiated thyroid cancer patients at initial treatment? A meta-analysis of

- the literature. / J. Liang, Z. Li, F. Fang, T. Yu, S. Li // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* – 2017. – T. 37 – № 1 – 1–8c.
167. Lirov R. The Treatment of Advanced Thyroid Cancer in the Age of Novel Targeted Therapies. / R. Lirov, F. P. Worden, M. S. Cohen // *Drugs* – 2017. – T. 77 – № 7 – 733–745c.
168. Liu G. Thyroid Remnant Estimation by Diagnostic Dose (131)I Scintigraphy or (99m)TcO<sub>4</sub>(-) Scintigraphy after Thyroidectomy: A Comparison with Therapeutic Dose (131)I Imaging. / G. Liu, N. Li, X. Li, S. Chen, B. Du, Y. Li // *BioMed research international.* – 2016. – T. 2016.
169. Loyo M. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. / M. Loyo, R. P. Tufano, C. G. Gourin // *Laryngoscope* – 2013. – T. 123 – № 8 – 2056–63c.
170. Lu L. et al. Short-term side effects after radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer // *BioMed research international.* – 2016. – T. 2016.
171. Lundgren C.I. Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer / C. I. Lundgren, P. Hall, P. W. Dickman, J. Zedenius // *Br. J. Surg.* – 2007. – T. 94 – № 5 – 571–577c.
172. Lundh C. Radiation-induced thyroid stunning: differential effects of (123)I, (131)I, (99m)Tc, and (211)At on iodide transport and NIS mRNA expression in cultured thyroid cells. / C. Lundh, U. Lindencrona, P. Postgård, T. Carlsson, M. Nilsson, E. Forssell-Aronsson // *J. Nucl. Med.* – 2009. – T. 50 – № 7 – 1161–7c.
173. Ma C. rhTSH-aided low-activity versus high-activity regimens of radioiodine in residual ablation for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. / C. Ma, L. Tang, H. Fu, J. Li, H. Wang // *Nucl. Med. Commun.* – 2013. – T. 34 – № 12 – 1150–6c.
174. Mallick U. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. / U. Mallick, C. Harmer, B. Yap, J. Wadsley, S. Clarke, L.

- Moss, J. Smellie // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – T. 366 – №. 18. – 1674-1685c.
175. Mancuso A. A. CT of cervical lymph node cancer / A. Mancuso, D. Maceri, D. Rice, W. Hanafee // *Am. J. Roentgenol.* – 1981. – T. 136 – № 2 – 381–385c.
176. Matrone A. et al. Postoperative thyroglobulin and neck ultrasound in the risk restratification and decision to perform 131I ablation // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – T. 102. – №. 3. – C. 893-902.
177. Matsuzu K. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. / K. Matsuzu, K. Sugino, K. Masudo, M. Nagahama, W. Kitagawa, H. Shibuya, K. Ohkuwa, T. Uruno, A. Suzuki, S. Magoshi, J. Akaishi, C. Masaki, M. Kawano, N. Sukanuma, Y. Rino, M. Masuda, K. Kameyama, H. Takami, K. Ito // *World J. Surg.* – 2014. – T. 38 – № 1 – 68–79c.
178. Maxon H. R. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. / H. R. Maxon, E. E. Englaro, S. R. Thomas, V. S. Hertzberg, J. D. Hinnefeld, L. S. Chen, H. Smith, D. Cummings, M. D. Aden // *J. Nucl. Med.* – 1992. – T. 33 – № 6 – 1132–6c.
179. Mazzaferri E. L. Is Diagnostic Iodine-131 Scanning with Recombinant Human TSH Useful in the Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer after Thyroid Ablation? / E. L. Mazzaferri, R. T. Kloos // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – T. 87 – № 4 – 1490–1498c.
180. Meerten E. L. Van RECIST revised: Implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline // *Eur. Radiol.* – 2010. – T. 20. – № 6. – 1456–1467c.
181. Melany M. Thyroid Cancer: Ultrasound Imaging and Fine-Needle Aspiration Biopsy / M. Melany, S. Chen // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. – 2017. – T. 46 – №. 3. – 691-711c.

182. Mettler F. Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging E-Book / F. Mettler, M. Guiberteau – 2018.
183. Monteiro R. Importance of surgeon-performed ultrasound in the preoperative nodal assessment of patients with potential thyroid malignancy / R. Monteiro, A. Han, M. Etiwy, A. Swearingen, V. Krishnamurthy, J. Jin, A. E. Siperstein // *Surgery*. – 2018. – T. 163 – №. 1. – 112-117c.
184. Morrison S. The surgical management of thyroid cancer. / S. A. Morrison, H. Suh, R. A. Hodin // *Rambam Maimonides Med. J.* – 2014. – T. 5 – № 2 – e0008c.
185. Nascimento C. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. / C. Nascimento, I. Borget, F. Troalen, A. Al Ghuzlan, D. Deandreis, D. Hartl, J. Lumbroso, C. N. Chougnet, E. Baudin, M. Schlumberger, S. Leboulleux // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – T. 169 – № 5 – 689–93c.
186. Navas-Carrillo D. Familial nonmedullary thyroid cancer: Screening, clinical, molecular and genetic findings / D. Navas-Carrillo, A. Ríos, J. M. Rodríguez, P. Parrilla, E. Orenes-Piñero // *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer* – 2014. – T. 1846 – № 2 – 468–476c.
187. Nimmons G. L. Urinary iodine excretion after contrast computed tomography scan: implications for radioactive iodine use. / G. L. Nimmons, G. F. Funk, M. M. Graham, N. A. Pagedar // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2013. – T. 139 – № 5 – 479–82c.
188. Nixon I. J. The impact of nodal status on outcome in older patients with papillary thyroid cancer. / I. J. Nixon, L. Y. Wang, F. L. Palmer, R. M. Tuttle, A. R. Shaha, J. P. Shah, S. G. Patel, I. Ganly // *Surgery* – 2014. – T. 156 – № 1 – 137–46c.
189. O'Connell M. E. Radiation dose assessment in radioiodine therapy. Dose-response relationships in differentiated thyroid carcinoma using quantitative scanning and PET. / M. E. O'Connell, M. A. Flower, P. J.

- Hinton, C. L. Harmer, V. R. McCready // *Radiother. Oncol.* – 1993. – T. 28 – № 1 – 16–26c.
190. Ozdemir D. The role of postoperative Tc-99m pertechnetate scintigraphy in estimation of remnant mass and prediction of successful ablation in patients with differentiated thyroid cancer / D. Ozdemir, F. N. Cuhaci, E. Ozdemir, C. Aydin, R. Ersoy, S. Turkolmez, B. Cakir // *Nuclear medicine communications.* – 2016. – T. 37 – №. 6. – 640-645c.
191. Pacini F. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Pacini, M. G. Castagna, L. Brillì, G. Pentheroudakis, ESMO Guidelines Working Group // *Ann. Oncol.* – 2012. – T. 23 – № suppl 7 – vii110-vii119c.
192. Pacini F. Outcome of Differentiated Thyroid Cancer with Detectable Serum Tg and Negative Diagnostic <sup>131</sup>I Whole Body Scan: Comparison of Patients Treated with High <sup>131</sup>I Activities Versus Untreated Patients / F. Pacini, L. Agate, R. Elisei, M. Capezzone, C. Ceccarelli, F. Lippi, E. Molinaro, A. Pinchera // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – T. 86 – № 9 – 4092–4097c.
193. Park E. K. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans / E. K. Park, J. K. Chung, I. H. Lim, D. J. Park, D. S. Lee, M. C. Lee, B. Y. Cho // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* – 2009. – T. 36 – №. 2. – 172c.
194. Pellegriti G. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors / G. Pellegriti, F. Frasca, C. Regalbuto, S. Squatrito, R. Vigneri // *J. Cancer Epidemiol.* – 2013. – T. 2013 – 1–10c.
195. Pelttari H. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. / H. Pelttari, M. J. Välimäki, E. Löyttyniemi, C. Schalin-Jäntti // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – T. 163 – № 5 – 757–63c.

196. Perkins J. M. Surveillance of Treated Thyroid Cancer Patients and Thyroid Hormone Replacement and Suppression Cham: Springer International Publishing, 2017. – 331–350c.
197. Perros P. Guidelines for the management of thyroid cancer / P. Perros, K. Boelaert, S. Colley, C. Evans, R. M. Evans, G. Gerrard BA, J. Gilbert, B. Harrison, S. J. Johnson, T. E. Giles, L. Moss, V. Lewington, K. Newbold, J. Taylor, R. V Thakker, J. Watkinson, G. R. Williams, British Thyroid Association // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2014. – T. 81 – 1–122c.
198. Piccardo A. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. / A. Piccardo, F. Arecco, M. Puntoni, L. Foppiani, M. Cabria, S. Corvisieri, A. Arlandini, V. Altrinetti, R. Bandelloni, F. Orlandi // Clin. Nucl. Med. – 2013. – T. 38 – № 1 – 18–24c.
199. Ravera S. The sodium/iodide symporter (NIS): Molecular physiology and preclinical and clinical applications / S. Ravera, A. Reyna-Neyra, G. Ferrandino, L. M. Amzel, N. Carrasco // Annual review of physiology. – 2017. – T. 79. – 261-289c.
200. Robbins R. J. Thyroid Remnant Radioiodine Ablation with Recombinant Human Thyrotropin New York, NY: Springer New York, 2016. – 411–416c.
201. Robbins R. J. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. / R. J. Robbins, Q. Wan, R. K. Grewal, R. Reibke, M. Gonen, H. W. Strauss, R. M. Tuttle, W. Drucker, S. M. Larson // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – T. 91 – № 2 – 498–505c.
202. Rosário P. W. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: An unnecessary cost or a relevant contribution? / P. W. Rosário, A. L. Barroso, L. Lamego Rezende, E. Lanza Padrão, T.



- Alvarenga Fagundes, G. Cancela Penna, S. Purisch // *Clin. Nucl. Med.* – 2004. – T. 29 – № 12 – 795–798c.
203. Rosario P. W. Ablative treatment of thyroid cancer with high doses of <sup>131</sup>I without pre-therapy scanning. / P. W. S. Rosário, A. L. Barroso, L. L. Rezende, E. L. Padrão, M. A. R. Borges, T. A. Fagundes, S. Purisch // *Nucl. Med. Commun.* – 2005. – T. 26 – № 2 – 129–32c.
204. Rosario P. W. Outcome of ablation of thyroid remnants with 100 mCi (3.7 GBq) iodine-131 in patients with thyroid cancer. / P. W. S. Rosário, A. L. Barroso, L. L. Rezende, E. L. Padrão, T. A. Fagundes, J. S. Reis, S. Purisch // *Ann. Nucl. Med.* – 2005. – T. 19 – № 3 – 247–50c.
205. Rosario P.W. Efficacy of low and high <sup>131</sup>I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. / P. W. S. Rosário, J. S. Reis, A. L. Barroso, L. L. Rezende, E. L. Padrão, T. A. Fagundes // *Nucl. Med. Commun.* – 2004. – T. 25 – № 11 – 1077–81c.
206. Ross D. S. Recurrence After Treatment of Micropapillary Thyroid Cancer / D. S. Ross, D. Litofsky, K. B. Ain, T. Bigos, J. D. Brierley, D. S. Cooper, B. R. Haugen, J. Jonklaas, P. W. Ladenson, J. Magner, J. Robbins, M. C. Skarulis, D. L. Steward, H. R. Maxon, S. I. Sherman // *Thyroid* – 2009. – T. 19 – № 10 – 1043–1048c.
207. Rubino C. Second primary malignancies in thyroid cancer patients / C. Rubino, F. De Vathaire, M. E., Dottorini, P. Hall, C. Schvartz, J. E. Couette, M. Schlumberger // *British journal of cancer.* – 2003. – T. 89. – №. 9. – 1638c.
208. Saber R. A. Thyroid Stunning After Diagnostic Dose of 185 MBq (5 mCi) Iodine-131 in Patients with Differentiated Thyroidal Cancer. / R. A. Saber // *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.* – 2002. – T. 14 – № 2 – 153-159c.
209. Salvatori M. Are there disadvantages in administering <sup>131</sup>I ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma without a

- preablative diagnostic  $^{131}\text{I}$  whole-body scan? / M. Salvatori, G. Perotti, V. Rufini, M. L. Maussier, M. Dottorini // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2004. – T. 61 – № 6 – 704–10c.
210. Sawka A. M. The rationale of patients with early-stage papillary thyroid cancer for accepting or rejecting radioactive iodine remnant ablation. / A. M. Sawka, H. Rilkoff, R. W. Tsang, J. D. Brierley, L. Rotstein, S. Ezzat, S. L. Asa, P. Segal, C. Kelly, A. Zahedi, A. Gafni, D. P. Goldstein // *Thyroid* – 2013. – T. 23 – № 2 – 246–7c.
211. Schlumberger M. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer / M. Schlumberger, M. Tahara, L. J. Wirth, B. Robinson, M. S. Brose, R. Elisei, M. A. Habra, K. Newbold, M. H. Shah, A. O. Hoff, A. G. Gianoukakis, N. Kiyota, M. H. Taylor, S.-B. Kim, M. K. Krzyzanowska, C. E. Dutcus, B. de las Heras, J. Zhu, S. I. Sherman // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – T. 372 – № 7 – 621–630c.
212. Schlumberger M. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. / M. Schlumberger, B. Catargi, I. Borget, D. Deandreis, S. Zerdoud, B. Bridji, P. Vera // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – T. 366. – №. 18. – 1663-1673c.
213. Schlumberger M. Thyroid tumors. / M. Schlumberger, F. Pacini, R. M. Tuttle // – France. – Estimprim. – 2015. – 400c.
214. Schmidbauer B. Differentiated Thyroid Cancer—Treatment: State of the Art / B. Schmidbauer, K. Menhart, D. Hellwig, J. Grosse // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – T. 18. – № 6. – 1292c.
215. Schmidt A. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation / A. Schmidt, L. Iglesias, M. Klain, F. Pitoia, M. J. Schlumberger // *Archives of endocrinology and metabolism*. – 2017. – T. 61 – №. 1. – 81-89c.
216. Seidlin S. M. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. / S. M. Seidlin, L. D.

- Marinelli, E. Oshry // *Journal of the American Medical Association*. – 1946. – T. 132 – №. 14. – 838-847c.
217. Sgouros G. Lung toxicity in radioiodine therapy of thyroid carcinoma: development of a dose-rate method and dosimetric implications of the 80-mCi rule. / G. Sgouros, H. Song, P. W. Ladenson, R. L. Wahl // *J. Nucl. Med.* – 2006. – T. 47 – № 12 – 1977–84c.
218. Shahrzad M. Anterior mediastinal masses / M. Shahrzad, T. S. M. Le, M. Silva, A. A. Bankier, R. L. Eisenberg // *Am. J. Roentgenol.* – 2014. – T. 203 – № 2 – W128–W138c.
219. Shapiro B. Artifacts, anatomical and physiological variants, and unrelated diseases that might cause false-positive whole-body <sup>131</sup>I scans in patients with thyroid cancer. / B. Shapiro, V. Rufini, A. Jarwan, O. Geatti, K. J. Kearfott, L. M. Fig, I. D. Kirkwood, M. D. Gross // *Semin. Nucl. Med.* – 2000. – T. 30 – № 2 – 115–32c.
220. Silberstein E. B. Comparison of outcomes after <sup>123</sup>I versus <sup>131</sup>I preablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2007. – T. 48 – №. 7. – 1043c.
221. Singh N. Molecular radiotheragnostics in thyroid disease / N. Singh, V. Lewington // *Clinical Medicine*. – 2017. – T. 17 – №. 5. – 453-457c.
222. Sirisalipoch S. Prospective randomized trial for evaluation of efficacy of low versus high dose I-131 for post operative remnant ablation in differentiated thyroid cancer / S. Sirisalipoch, V. Buachum, S. Tepmongkol et al. // *Chula Med. J.* – 2006. – T. 50 – №. 10 – 695-706c.
223. Sitges-Serra A. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy / A. Sitges-Serra, S. Ruiz, M. Girvent, H. Manjón, J. P. Dueñas, J. J. Sancho // *Br. J. Surg.* – 2010. – T. 97 – № 11 – 1687–1695c.
224. Skanse B. [Radioactive iodine in the diagnosis of thyroid disease]. / B. Skanse // *Nord. Med.* – 1950. – T. 43 – № 15 – 649c.
225. Sobral Violante L. C. Low-activity Radioiodine for Remnant Ablation after Surgery for Differentiated Thyroid Cancer-Initial Experience / L.C.

- Sobral Violante, J. Teixeira, I. Sampaio // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2013. – T. 40. – 416c.
226. Spanu A. <sup>131</sup>I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. / A. Spanu, M. E. Solinas, F. Chessa, D. Sanna, S. Nuvoli, G. Madeddu // *J. Nucl. Med.* – 2009. – T. 50 – № 2 – 184–90c.
227. Spencer C. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies / C. Spencer, J. LoPresti, S. Fatemi // *Current opinion in endocrinology, diabetes and obesity*. – 2014. – T. 21. – №. 5. – 394c.
228. Stangierski A. The usefulness of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the detection of recurrence in patients with differentiated thyroid cancer with elevated thyroglobulin and negative radioiodine whole-body scan / A. Stangierski, J. Kaznowski, K. Wolinski, E. Jodlowska, P. Michaliszyn, K. Kubiak, M. Ruchala // *Nuclear medicine communications*. – 2016. – T. 37 – №. 9. – 935-938c.
229. Stevic I. Transient early increase in thyroglobulin levels post-radioiodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer. / I. Stevic, T. C. Dembinski, K. A. Pathak, W. D. Leslie // *Clin. Biochem.* – 2015. – T. 48 – № 10–11 – 658–61c.
230. Sun J. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. / J. Sun, B. Li, C. J. Li, Y. Li, F. Su, Q. H. Gao, F. L. Wu, T. Yu, L. Wu, L. J. Li // *Onco. Targets. Ther.* – 2015. – T. 8 – 1291–313c.
231. Tanpitukpongse T. P. Incidental Thyroid Nodules on CT or MRI: Discordance Between What We Report and What Receives Workup / T. P. Tanpitukpongse, A. T. Grady, J. A. Sosa, J. D. Eastwood, K. R. Choudhury, J. K. Hoang // *Am. J. Roentgenol.* – 2015. – T. 205 – № 6 – 1281–1287c.

232. Thientunyakit T. The correlation of post-operative radioiodine uptake and Tc-99m pertechnetate thyroid scintigraphy and the result of thyroid remnant ablation. / T. Thientunyakit, P. Pusuwan, P. Tuchinda, B. Khiewvan, B. Kiewvan // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2013. – T. 96 – № 9 – 1199–207c.
233. Torres M. R. S. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? / M. R. D. S. Torres, S. H. Nóbrega Neto, R.J. Rosas, A. L. B. Martins, A. L. C. Ramos, T. R. P. da Cruz // *Thyroid.* – 2014. – T. 24 – №. 1. – 7-18c.
234. Trosman S. J. The contemporary utility of intraoperative frozen sections in thyroid surgery / S. J. Trosman, R. Bhargavan, B. L. Prendes, B. B. Burkey, J. Scharpf // *American journal of otolaryngology.* – 2017. – T. 38 – №. 5. – 614-617c.
235. Tsai C. J. Tc-99m imaging in thyroidectomized differentiated thyroid cancer patients immediately before I-131 treatment / C. J. Tsai, C. Y. Cheng, D. H. Y. Shen, S. J. Kuo, L. Y. Wang, C. H. Lee, W.S. Huang // *Nuclear medicine communications.* – 2016. – T. 37 – №. 2. – 182-187c.
236. Urhan M. Iodine-123 as a diagnostic imaging agent in differentiated thyroid carcinoma: a comparison with iodine-131 post-treatment scanning and serum thyroglobulin measurement. / M. Urhan, S. Dadparvar, A. Mavi, M. Houseni, W. Chamroonrat, A. Alavi, S. J. Mandel // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2007. – T. 34 – № 7 – 1012–7c.
237. Vaisman F. Serum positive thyroglobulin antibodies: an old problem with new questions // *Archives of endocrinology and metabolism.* – 2017. – T. 61 – №. 2. – 103-104c.
238. Valerio L. Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art / L. Valerio, L. Pieruzzi, C. Giani, L. Agate, V. Bottici, L. Lorusso, V. Cappagli, L. Puleo, A. Matrone, D. Viola, C. Romei, R. Ciampi, E. Molinaro, R. Elisei // *Clin. Oncol.* – 2017. – T. 29 – № 5 – 316–324c.

239. Vallejo J. A. C. Thyroid remnant ablation success and disease outcome in stage III or IV differentiated thyroid carcinoma: recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal / J. A. C. Vallejo, L. B. Mena, M. M. Gálvez, E. O. Moreno, R. J. Marlowe, F. M. Maza, M. G. Albalá // *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of..* – 2016. – T. 60 – №. 2. – 163-171c.
240. Verkooijen R. B. Radioiodine-131 in differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of an uptake-related ablation strategy. / R. B. T. Verkooijen, M. P. M. Stokkel, J. W. A. Smit, E. K. J. Pauwels // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2004. – T. 31 – № 4 – 499–506c.
241. Vignati A. A planar method to estimate the thyroid volume / A. A. Vignati // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* – 2005. – № 32. – 744c.
242. Vrachimis A. Endogenous TSH levels at the time of 131I ablation do not influence ablation success, recurrence-free survival or differentiated thyroid cancer-related mortality / A. Vrachimis, B. Riemann, U. Mäder, C. Reiners, F. A. Verburg // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2016. – T. 43 – № 2 – 224–231c.
243. Wang H. Comparison of whole-body 18F-FDG SPECT and posttherapeutic 131I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer / H. Wang, H. L. Fu, J. N. Li, R. J. Zhou, Z. Hui Gu, J. C. Wu, G. Huang // *Clin. Imaging* – 2008. – T. 32 – № 1 – 32–37c.
244. Wang S. Differential expression of the Na(+)/I(-) symporter protein in thyroid cancer and adjacent normal and nodular goiter tissues. / S. Wang, J. Liang, Y. Lin, R. Yao // *Oncol. Lett.* – 2013. – T. 5 – № 1 – 368–372c.
245. Wang Y. Association of the T1799A BRAF mutation with tumor extrathyroidal invasion, higher peripheral platelet counts, and over-expression of platelet-derived growth factor-B in papillary thyroid cancer. /

- Y. Wang, M. Ji, W. Wang, Z. Miao, P. Hou, X. Chen, F. Xu, G. Zhu, X. Sun, Y. Li, S. Condouris, D. Liu, S. Yan, J. Pan, M. Xing // *Endocr. Relat. Cancer* – 2008. – T. 15 – № 1 – 183–90c.
246. Welker M. J. Thyroid nodules. / M. J. Welker, D. Orlov // *Am. Fam. Physician* – 2003. – T. 67 – № 3 – 559–66c.
247. Winter J. Patients with high-risk differentiated thyroid cancer have a lower I-131 ablation success rate than low-risk ones in spite of a high ablation activity / J. Winter, M. Winter, T. Krohn, A. Heinzl, F. F. Behrendt, R. M. Tuttle, F. A. Verburg // *Clinical endocrinology*. – 2016. – T. 85 – №. 6. – 926-931c.
248. Witt R. L. Initial Surgical Management of Thyroid Cancer / R. L. Witt // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2008. – T. 17 – № 1 – 71–91c.
249. Wolf B. S. Visualization of the Thyroid Gland with Computed Tomography / B. S. Wolf, H. Nakagawa, H. Yeh // *Radiology* – 1977. – T. 123 – № 2 – 368–368c.
250. Xing M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer / M. Xing, B. R. Haugen, M. Schlumberger // *Lancet* – 2013. – T. 381 – № 9871 – 1058–1069c.
251. Xue Y. L. Value of 131I SPECT/CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. / Y.-L. Xue, Z.-L. Qiu, H.-J. Song, Q.-Y. Luo // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* – 2013. – T. 40 – № 5 – 768–78c.
252. Yap B. K. No Adverse Affect in Clinical Outcome Using Low Preablation Diagnostic 131I Activity in Differentiated Thyroid Cancer: Refuting Thyroid-Stunning Effect / B. K. Yap, B. Murby // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – T. 99 – №. 7. – 2433-2440c.
253. Yeung K. T. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma / K. T. Yeung, E. E. W. Cohen // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – T. 21 – № 24 – 5420–5426c.

254. Yin Y. A quantitative study about thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 74 MBq <sup>131</sup>I in patients with differentiated thyroid carcinoma / Y. Yin, Q. Mao, S. Chen, N. Li, X. Li, Y. Li // The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of... – 2015. – T. 59 – №. 4. – 455-461c.
255. Yoo J. Y. Current Guidelines for Postoperative Treatment and Follow-Up of Well-Differentiated Thyroid Cancer. / J. Y. Yoo, M. T. Stang // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2016. – T. 25 – № 1 – 41–59c.
256. Zahan A. E. Papillary Thyroid Microcarcinomas: a 25 Years Retrospective, Institutional Study of 255 Cases / A. E. Zahan, A. Nechifor Boilă, I. Pașcanu et al. // Acta Medica Marisiensis. – 2016. – T. 62. – №. 1. – 41-46c.
257. Zane M. Normal vs cancer thyroid stem cells: the road to transformation. / M. Zane, E. Scavo, V. Catalano, M. Bonanno, M. Todaro, R. De Maria, G. Stassi // Oncogene – 2016. – T. 35 – № 7 – 805–15c.
258. Zeuren R. RAI thyroid bed uptake after total thyroidectomy: A novel SPECT-CT anatomic classification system / R. Zeuren, A. Biagini, R. K. Grewal, G. W. Randolph, D. Kamani, M. M. Sabra, R. M. Tuttle // The Laryngoscope. – 2015. – T. 125 – №. 10. – 2417-2424c.
259. Zhang Y. Low-dose radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer with macroscopic extrathyroidal extension and low level of preablative-stimulated thyroglobulin. / Y. Zhang, J. Liang, X. Yang, K. Yang, Y. Lin // Nucl. Med. Commun. – 2015. – T. 36 – № 6 – 553–9c.
260. Zhu G. Treatment of patients with advanced cancer following chemotherapy and traditional medicine – long term follow up of 75 cases / G. Zhu // Univers. J. Pharm. Res. – 2018. – T. 3 – № 3 – 10–18c.
261. Zilioli V. Differentiated thyroid carcinoma: Incremental diagnostic value of <sup>131</sup>I SPECT/CT over planar whole body scan after radioiodine



therapy / V. Zilioli, A. Peli, M. B. Panarotto, G. Magri, A. Alkraisheh, C. Wiefels, R. Giubbini // *Endocrine*. – 2017. – T. 56 – №. 3. – 551-559c.