

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

На правах рукописи

Авилов Олег Николаевич

**Роль и место молекулярно-генетических исследований в диагностике и
лечении йодрезистентного рака щитовидной железы**

14.01.12 – онкология

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

академик РАН, профессор

Солодкий Владимир Алексеевич

Москва – 2019

Оглавление

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ:	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РАДИОЙОДРЕЗИСТЕНТНЫМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	11
1.1 Патогенез йодрезистентности.....	13
1.2 Лабораторная диагностика.....	19
1.2.1 Тиреоглобулин (ТГ).....	19
1.3.2 Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.....	24
1.3.3 Компьютерная томография (КТ).....	25
1.3.4 Магнитно-резонансная томография.	27
1.3.5 Позитронно-эмиссионная томография.	28
1.4 Радионуклидные методы диагностики.	30
1.4.1 Планарная сцинтиграфия с изотопами йода.	30
1.4.2 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ).	32
1.4.3 Остеосцинтиграфия.	33
1.5 Лечение рецидивов ДРЩЖ.	34
1.5.1 Радиойодтерапия.	34
1.5.2 Хирургическое лечение.....	36
1.5.3 Гормонотерапия.	38
1.5.4 Лучевая терапия.	39
1.5.5 Системная радионуклидная терапия (РНТ) метастазов в кости.	39
1.5.6 Основные подходы к системной лекарственной терапии йодрезистентного РЩЖ.....	40
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	46
2.1 Общая характеристика клинического материала.....	46
2.2 Методы исследования.	51
2.3 Сбор анамнеза и клинический осмотр.....	51
2.4 Лабораторные методы исследования.....	52
2.5 Морфологические методы исследований.	53
2.6 Анализ уровня экспрессии генов методом полимеразной цепной реакции в «реальном времени» (РВ-ПЦР) в операционном материале, метастатических лимфатических узлах при раке щитовидной железы.	54
2.7 Краткая характеристика исследуемых генов.	56
2.8 Определение мутации V600E в гене BRAF, методом цифровой капельной ПЦР (ddPCR).	56

2.9 Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи.....	57
2.10 Рентгенологические методы исследования.....	57
2.11 Радионуклидные методы исследований.....	58
2.11.1 Посттерапевтическая планарная сцинтиграфия всего тела с ¹³¹ I.....	58
2.11.2 ОФЭКТ-КТ с ¹³¹ I.....	59
2.12 Оценка клинического ответа.....	60
2.13 Методы статистического анализа.....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ	
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	63
3.1. Результаты лечения больных с регионарными метастазами дифференцированного рака щитовидной железы.....	63
3.1.1 Анализ пациентов I группы с диагностированными регионарными метастазами ДРЩЖ.....	63
3.1.2. Результаты обследования пациентов I группы перед проведением повторного хирургического вмешательства.....	65
3.1.3 Результаты повторного хирургического вмешательства у пациентов I группы.....	71
3.1.4 Результаты анализа уровня экспрессии генов и мутации V600E в метастатических лимфоузлах пациентов I группы.....	75
3.2 Анализ результатов лечения II группы с диагностированными отдаленными йоднегативными метастазами ДРЩЖ.....	83
3.2.1. Побочные реакции при терапии сорафенибом пациентам II группы.....	89
3.2.2. Результаты проведения лечения сорафенибом пациентам II группы.....	95
3.2.3. Оценка уровня биохимических маркеров.....	99
3.2.4. Результаты проведения радиойодтерапии после лечения сорафенибом пациентам II группы.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

АТ-ТГ - антитела к тиреоглобулину

ГБк - гигабеккерель

гемиТЭ - гемитиреоидэктомия

ДРЩЖ - дифференцированный рак щитовидной железы

ИРМА - иммунорадиометрический анализ

КТ - компьютерная томография

ЛАП - лимфаденопатия

ЛУ - лимфатический узел

МРТ - магнитно-резонансная томография

МРТ-ДВИ - магнитно-резонансная томография с применением
диффузионно-взвешенных изображений

МКИ - мультикиназные ингибиторы

мКи – милли Кюри

ОГК - органы грудной клетки

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

ПРЩЖ - папиллярный рак щитовидной железы

ПСГ - планарная сцинтиграфия

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

РИА - радиоиммунный анализ

РЙТ - радиойодтерапия

РНК - рибонуклеиновая кислота

РФП - радиофармпрепарат

РчТТГ - рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон

РЩЖ - рак щитовидной железы

СВТ - сцинтиграфия всего тела

ТАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТТГ - тиреотропный гормон

ТЭ - тиреоидэктомия

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ФФЛАЭ - футлярно-фасциальная лимфаденэктомия

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

ЦЛД - центральная лимфодиссекция

ЩЖ - щитовидная железа

АКТ - protein kinase B alpha - семейство протеинкиназ B

BRAF - ген, кодирующий белок B-Raf

ERBB2 - ген, кодирующий белок HER2/Neu

KRT - цитокератин

MAPK - mitogen-activated protein kinase - митоген-активируемая
протеинкиназа

mTOR - mammalian target of rapamycin – внутриклеточный белок

NIS – sodium (Na)-iodide symporter – натрий-йодный симпортер

PI3K - фосфоинозитид-3-киназа

SLC5A5 - ген, кодирующий NIS

TERT - telomerase reverse transcriptase - теломеразная обратная
транскриптаза.

TG– ген, кодирующий белок тиреоглобулин

ТРО - тиреоидная пероксидаза

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность исследования:

Распространенность дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) составляет 90-95% всех злокачественных новообразований данного органа [23]. Выявляемость в мире высокодифференцированных форм рака щитовидной железы (РЩЖ) (папиллярного и фолликулярного гистологических типов) за последнее десятилетие выросла в среднем почти в 1,3 раза; при этом показатель 5-летней выживаемости составляет 85-95% при условии обнаружения заболевания на ранних стадиях и резко снижается при распространенных формах опухоли [5]. В настоящее время у больных группы промежуточного и высокого риска используется комбинированное лечение ДРЩЖ, включающее в себя хирургический этап и радиоiodотерапию. Терапия радиоактивным йодом является также наиболее востребованной и эффективной при наличии отдаленных метастазов. Однако, от 18 до 25% дифференцированных карцином щитовидной железы исходно лишены способности к захвату ^{131}I , еще 35-50% больных теряют чувствительность к лечению в процессе радионуклидной терапии [214]. Ввиду того, что существующие схемы противоопухолевого лечения показали малую эффективность у больных с метастазами йодрезистентного тиреоидного рака, пациенты, лишенные системного воздействия на отдаленные метастазы, в 90% умирают в течении 10 лет с момента выявления заболевания [68]. Число больных с йоднегативным ДРЩЖ достаточно велико, при этом не существует четко обоснованной тактики их лечения.

В последние годы, определенные надежды в повышении эффективности лечения йоднегативного ДРЩЖ ряд исследователей связали с применением таргетных препаратов и, в частности, мультикиназных ингибиторов [47, 56, 161, 224]. В настоящее время, в РФ стали доступны два ингибитора тирозинкиназы – сорафениб и ленватиниб, однако, анализ эффективности их применения в РФ не выходит до сих пор за пределы экспертных оценок

собственных малочисленных наблюдений и не подвергался научному анализу.

Перечисленные обстоятельства диктуют необходимость поиска путей улучшения результатов лечения йоднегативного ДРЩЖ на основе своевременной его диагностики, профилактики вторичной резистентности и оптимизации лечебной тактики.

Цель исследования:

Улучшение качества диагностики и лечения больных йодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы.

Задачи исследования:

1. Оценить значение экспрессии TERT (ингибитор апоптоза), TG (тиреоглобулин), SLC5A5 (ген, кодирующий NIS), KRT 19 (цитокератин 19), KRT 5 (цитокератин 5), ERBB2 (ген, кодирующий белок HER2/Neu) и количества мутаций BRAF V600E в прогнозе радиойодрезистентности у больных дифференцированным раком щитовидной железы.
2. Уточнить показания к проведению совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ) и объем сканирования при подозрении на распространенный йодрезистентный рак щитовидной железы.
3. Определить показания к профилактической центральной шейной лимфодиссекции у больных с неблагоприятными прогностическими факторами радиойодрезистентности.
4. Провести анализ непосредственных результатов лечения мультикиназными ингибиторами больных с диагностированными отдаленными йоднегативными метастазами ДРЩЖ.

Научная новизна:

Определено значение экспрессии генов TERT, TG, SLC5A5, KRT 19, KRT 5, ERBB2 и количества мутаций BRAF V600E в прогнозе радиойодрезистентности у больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ). Достоверно доказано отсутствие корреляции между наличием мутации BRAF V600 и уровнем экспрессии SLC5A5, что диктует необходимость совместного определения BRAF мутации и уровня экспрессии SLC5A5.

Определены показания к проведению посттерапевтической ОФЭКТ-КТ - при распространенном радиойодрезистентном раке щитовидной железы после радиойодтерапии скintiграфия всего тела (CBT) должна дополняться совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ\КТ).

Показано, что определение экспрессии генов - SLC5A5, KRT5, ERBB2, концентрации BRAF дикого типа, отношения количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа позволяет выделить группу пациентов изначально рефрактерных к РЙТ. Эти больные в перспективе должны избегать направления на радиойодтерапию, а объем хирургического лечения у них может быть максимально расширен за счет выполнения профилактической лимфодиссекции. Сохранение активности радиойода в регионарных метастазах у больных дифференцированным раком щитовидной железы после повторного курса РЙТ является показанием к хирургическому вмешательству.

Проведен анализ результатов применения сорафениба у больных, не подлежащих радионуклидному лечению. Установлена его эффективность у больных йоднегативным ДРЩЖ при приемлемой выраженности побочных эффектов - частичный ответ и стабилизация у 28 (59,6%) пациентов; 44 (93,6%) больным проведено лечение стандартными дозами на фоне поддерживающей терапии, из них у 21 (44,6%) пациента было снижение или временная отмена препарата.

Практическая значимость работы:

В исследовании проанализирована прогностическая значимость определения уровня экспрессии SLC5A5 и BRAF статуса опухоли в формировании группы пациентов высокого риска радиойодрефрактерности высокодифференцированного рака щитовидной железы, установлено что в группе больных с радиойодрезистентностью отношение количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа выше по сравнению с группой без радиойодрезистентностью, а уровень экспрессии SLC5A5 ниже.

На основании этого разработаны рекомендации по определению BRAF мутаций и уровня экспрессии SLC5A5 с целью индивидуализации объема хирургического лечения. У больных с независимыми предикторами радиойодрефрактерности (отношение количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа и низкий уровень экспрессии SLC5A5) необходимо рассмотрение вопроса о возможности профилактической лимфаденэктомии ввиду бесперспективности радиойодаблации.

Положения, выносимые на защиту:

1 Проведение молекулярно-генетического исследования у больных дифференцированным раком щитовидной железы позволяет выделить группу пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами развития радиойодрезистентности. Этим пациентам целесообразно сократить количество сеансов РИТ и расширить объем хирургического вмешательства.

2 После повторного курса РИТ сохранение активности радиойода в регионарных метастазах является показанием к очередному хирургическому лечению.

3 При проведении РИТ после терапии сорафенибом у больных йодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы не отмечается повышения накопления ^{131}I в метастатических очагах.

Апробация работы:

Основные положения работы доложены на научно-практической конференции ФГБУ «Российского Научного Центра Рентгенорадиологии» Минздрава России 02.04.2018г., на конгрессе Российского Общества Рентгенологов и Радиологов 08.11.2018г., на межрегиональном научно-практическом форуме «Актуальные вопросы ядерной медицины в регионах РФ» 27 мая 2019 года, на V Российском конгрессе лабораторной медицины 12 сентября 2019 года.

Апробация работы состоялась 27.06.2018г. на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ. Работа рекомендована к защите по специальности: 14.01.12 - онкология.

Внедрение результатов исследований:

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, включая 4 статьи в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура работы:

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 245 ссылок (37 отечественных и 208 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 39 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РАДИОЙОДРЕЗИСТЕНТНЫМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является одной из наиболее распространенных опухолей органов эндокринной системы. Заболеваемость РЩЖ в мире неуклонно растет в течение последних трех десятилетий [160].

В России за 10 лет (с 2005 по 2015гг) количество больных с впервые установленным диагнозом РЩЖ выросло в 1,3 раза (с 8505 до 11301 в год) [10]. Это обусловлено как улучшением методов диагностики, так и нарастающим воздействием неблагоприятных факторов внешней среды. [9, 13, 108]. Дифференцированный рак (ДРЩЖ) составляет до 90-95% от всех типов опухолей щитовидной железы [23]. Несмотря на то, что большинство случаев ДРЩЖ поддаются лечению, резистентная к радиоактивному йоду местно-распространенная или метастатическая форма заболевания является более сложной для лечения.

Использование радиоактивного йода является терапией выбора в случае распространенного ДРЩЖ [95]. Радиойодтерапия (РЙТ) основана на способности опухолевых клеток к захвату и избирательному накоплению радиойода, что имеет место примерно в 2/3 случаев [214]. Как правило, контроль заболевания возможен у 60-70% пациентов с небольшими метастатическими очагами ДРЩЖ, у которых отмечалась высокая степень накопления радиофармпрепарата (РФП) в первичной опухоли. Молодой возраст и небольшие размеры метастазов положительные факторы в прогнозе заболевания [68]. У остальных пациентов развивается радиойодрезистентность.

Развитие резистентности к радиойодтерапии (РЙТ) значительно ухудшает прогноз. Пятилетняя болезнь-специфическая выживаемость для таких пациентов составляет 66% [137], а десятилетняя выживаемость не превышает 10% [5, 9]. По результатам различных исследований средняя

продолжительность жизни больных радиойодрезистентным РЩЖ составляет от 2,5 до 3,5 лет с момента постановки диагноза [55, 151].

При констатации развития резистентности к радиойодтерапии (при условии полноценно проведенной тиреоидэктомии) рекомендуется принимать во внимание тот факт, что снижение накопления йода может быть связано с нарушением безйодной диеты или недостаточной стимуляцией тиреотропного гормона (ТТГ) [172]. После того, как эти причины исключены, развитие резистентности возможно отследить по следующим критериям:

- больные с метастазами РЩЖ, не накапливающими ^{131}I . В эту группу входят пациенты со структурно выраженными признаками опухоли без накопления йода при диагностической сцинтиграфии всего тела (СВТ) или это накопление недостаточно высокое, чтобы вызвать терапевтическую пользу. Для данной категории пациентов радиойодтерапия не является эффективной [171]. Sabra M.M. и соавт. провели ретроспективную оценку ответа на РЙТ у 27 пациентов с метастатическим раком щитовидной железы без накопления радиойода (РЙ) при диагностической СВТ. В 56% случаев отмечена прогрессия метастатических очагов, и не было ни одного случая регрессии метастатических очагов.
- снижение активности накопления РФП в очаге после ранее проведенных курсов радиойодтерапии при сохранении титров ТГ, АТ-ТГ. Часто подобная ситуация наблюдается в случае множественных метастатических очагов большого размера. Вероятно, это связано с уничтожением более дифференцированных клеток и замещением их менее дифференцированными клонами [180].
- сохранение накопления ^{131}I в одних очагах и снижение в других. Данная ситуация часто наблюдается в случае метастатических очагов большого размера. Прогрессирование заболевания происходит именно из этих очагов, особенно в случае высокой активности накопления ими фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) [192, 230].

- прогрессирование болезни, несмотря на значительное поглощение ^{131}I ; когда прогрессирование происходит через 12-16 месяцев после адекватного лечения РЙТ, последующая РЙТ, даже при более высокой активности, будет неэффективной [223].

- отсутствие полного ответа после достижения кумулятивной дозы ^{131}I 600 милликюри. Как правило, у пациентов сохраняются видимые на сцинтиграммах очаги накопления радиоактивного йода, однако после нескольких курсов терапии полного контроля заболевания достичь не удастся. В этом случае продолжение радиотерапии связано с высоким риском развития нежелательных явлений при сомнительной эффективности. Решение о продолжении терапии должно приниматься с учетом эффекта от ранее проведенных курсов, степени накопления РФП и 18-ФДГ в патологических очагах и наличия нежелательных явлений [178].

- высокая активность накопления 18-ФДГ в опухолевых очагах по результатам ПЭТ-КТ. Вероятность достижения полного ответа на терапию отрицательно коррелирует с активностью накопления 18-ФДГ в опухолевых очагах. Тем не менее, решение о прекращении РЙТ не должно основываться только на данных о наличии или интенсивности захвата 18-ФДГ [64, 170, 176].

Таким образом, существует несколько вариантов развития резистентности к терапии радиоактивным йодом, что, безусловно, предполагает изменение тактики лечения данной категории больных.

1.1 Патогенез йодрезистентности.

Развитие методов молекулярной биологии позволило детально проанализировать механизмы развития йодрезистентности и выявить мишени для системной терапии.

Транспорт йода в тиреоциты происходит против градиента концентрации, путем активации натрий-йодного симпортера (NIS). Снижение экспрессии NIS, а также снижение количества NIS на мембране клеток опухоли,

приводит к снижению его функциональной активности, оба этих механизма считаются ключевыми факторами развития резистентности к РИТ [68, 213, 215].

В течение последнего десятилетия детально анализировались генетические и эпигенетические механизмы канцерогенеза при раке щитовидной железы. В настоящее время считается, что активация MAPK-сигнального пути является центральным звеном патогенеза РЩЖ, в частности, папиллярного типа. Триггерами активации являются мутации генов BRAF и RAS, а также генные перестройки с образованием химерного гена RET-PTC [96, 237, 238]. Активация MAPK-сигнального пути также приводит к эпигенетическим изменениям, в частности, гиперметилованию ряда генов и деацетилированию гистонов, что приводит к ремоделированию экспрессии генов-супрессоров опухоли и синтезу белков, участвующих в патогенезе РЩЖ [237, 239].

Клонирование и детальный анализ гена SLC5A5 [62, 200, 201, 215] позволили описать механизмы инактивации гена и разработать возможные новые подходы к терапии. Ген SLC5A5 был клонирован в 1996 году, он кодирует мембранный гликопротеин NIS (Sodium (Na)-iodide symporter), селективно экспрессируемый тиреоцитами и контролирующий ток ионов йода из циркуляторного русла в тиреоциты для синтеза гормонов ЩЖ [101, 213, 215]. Дальнейший транспорт йода в апикальную часть клетки контролируется механизмом, суть которого не до конца ясна, возможно, в нем участвуют пендрин, хлорные каналы или натрий монокарбоксилат симпортер. Затем йод депонируется в коллоидной внутриклеточной среде, подвергается окислению, катализируется пероксидазой щитовидной железы и связывается с остатками тиреоглобулина. Основным регулятором экспрессии NIS является тиреотропный гормон (ТТГ). ТТГ регулирует активность транспорта йода, а также экспрессию гена и белка NIS через цАМФ. Посттрансляционная регуляция NIS ТТГ обеспечивает правильное

распределение симпортеров в мембране тиреоцита, что является критически важным для обеспечения транспорта йода [168, 189].

С момента первого применения в 1946 году радиойодтерапия стала одним из ключевых компонентов лечения дифференцированного рака щитовидной железы [231]. Функциональная активность NIS в клетках рака щитовидной железы позволяет в послеоперационном периоде не только проводить абляцию и поиск остаточных очагов щитовидной железы, но и метастазов рака щитовидной железы. Послеоперационная сцинтиграфия с ^{131}I позволяет локализовать метастатические очаги РЩЖ и провести стадирование заболевания для последующей терапии радиоактивным йодом. Таким образом, NIS представляет собой наиболее перспективную мишень для молекулярной визуализации и таргетной терапии [199].

Приблизительно у 70% пациентов с метастатическим РЩЖ отмечается высокий уровень аккумуляции йода в метастатических очагах. Однако, активность депонирования йода постепенно снижается по сравнению с нормальной тканью щитовидной железы. Поэтому для оптимизации диагностических и терапевтических подходов применяется ТТГ стимуляция захвата йода (путем индукции гипотиреоза после прекращения заместительной гормонотерапии или при использовании рекомбинантного ТТГ) [68, 166].

В связи с последними исследованиями в области молекулярной биологии РЩЖ появляется все больше доказательств нарушения функционирования NIS в связи с активацией MAPK-сигнального каскада. Ряд генов (SLC5A5, контролирующий синтез NIS, ген тиреоидной пероксидазы (TPO); ген тироглобулина (TG)), необходимых для синтеза гормонов щитовидной железы, демонстрируют чувствительность к MAPK [69, 162, 228]. Активация RET-PTC1 или RET-PTC3 через MAPK опосредованную активацию SHC-RAS пути приводит к снижению уровня экспрессии NIS, TPO и тироглобулина. Повышение экспрессии HRAS или постоянная активация MEK1 также приводят к снижению ТТГ-индуцированной экспрессии

тиреоглобулина и NIS, однако уровень экспрессии последних восстанавливался при проведении таргетной терапии ингибиторами MEK1 [121].

В образцах резистентного к радиойодтерапии папиллярного РЩЖ часто наблюдается мутация BRAFV600E, что является одним из основных механизмов активации MAPK-сигнального пути [74, 167] и приводит к снижению уровня захвата йода и, соответственно, снижению чувствительности к радиойодтерапии [79]. Доксидиклин-индуцированная экспрессия BRAFV600E в клетках рака щитовидной железы мыши подавляла активность генов метаболизма гормонов щитовидной железы, в частности NIS. Использование ингибиторов MEK или подавление экспрессии BRAFV600E приводило к восстановлению активности этих генов [134, 149]. Применение MEK ингибиторов или нокаут гена BRAF малыми ядерными РНК также приводили к восстановлению экспрессии NIS в BRAF V600E-позитивных клетках папиллярного рака щитовидной железы [134]. Таким образом, снижение уровня экспрессии NIS при активации медиаторов MAPK-сигнального пути может быть одной из причин нарушения функции натрий-йодного симпортера.

Мутация BRAF V600E, в результате изменения трансверсии нуклеотидной T1799A в BRAF гене, была обнаружена в папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) впервые в 2003 году [60]. Другие исследования показали, что среди различных видов рака щитовидной железы эта мутация специфична для папиллярного рака щитовидной железы и встречается в среднем примерно в 45% случаев [235]. Клинико-патологическая роль мутации BRAF V600E в ПРЩЖ заключается в сверхактивации MAPK пути. В нескольких исследованиях показана связь мутации BRAF V600E с экстракраниальным распространением опухоли, метастазами в лимфатические узлы, рецидивами заболевания и высокой смертностью [116, 236].

Предположение о том, что мутация BRAF V600E может быть вторым генетическим событием в генезе ПРЩЖ, впервые было высказано Vasko с

соавторами. В своей работе они продемонстрировали, что мутация BRAF V600E была обнаружена в метастазах лимфатических узлов из первичных опухолей, которые не содержали эту мутацию [225]. С другой стороны, онкогенность BRAF V600E была хорошо продемонстрирована в клеточной линии и опухолевых ксенотрансплантатах [135] и на трансгенных мышах [54, 122]. В последнем случае развитие и агрессивное прогрессирование ПРЦЖ можно было инициировать только экспрессией BRAF V600E в мышечных щитовидных железах. Эти данные показывают, что BRAF V600E в качестве одного генетического события способен инициировать онкогенез и развитие ПРЦЖ.

В отличие от применения методов, которые в основном проверяют присутствие BRAF V600E во всей опухоли, Guerra с соавт. использовали пиросеквенирование ПЦР для количественного анализа аллельного процента BRAF V600E в опухолях ПРЦЖ. Благодаря этому подходу авторы смогли продемонстрировать, что BRAF V600E присутствовали в 41 из 72 случаев ПРЦЖ (56,9%) в диапазоне от 44,7 до 5,1% от общего количества аллелей BRAF. В четырех образцах мутантные BRAF аллели составляли около 50%, поэтому были совместимы с клональной гетерозиготной мутацией. В 27 образцах аллели BRAF V600E находились в диапазоне от 25 до 5,1%. Одновременные субклональные мутации BRAF и KRAS были продемонстрированы в двух случаях ПРЦЖ [91].

Другой возможной причиной развития радиойодрезистентности является нарушение механизмов локализации симпортера на мембране клеток РЦЖ. У большинства пациентов наблюдается снижение плотности симпортера на мембранах клеток, даже при высоком уровне экспрессии соответствующих генов [175, 203, 217]. РТТГ и РБФ ингибируют активность промотера гена NIS [46]. В экспериментах, когда РБФ и NIS коэкспрессировались в клетках COS-7 и FRTL-5 наблюдалось значительное перераспределение симпортера с мембраны клеток на внутриклеточные органеллы, что может

свидетельствовать о формировании связи между PBF и NIS, приводящей к подобным изменениям и снижению активности транспорта йода [201, 202].

Активация PI3K-AKT сигнального пути является одним из классических механизмов канцерогенеза при раке щитовидной железы, что приводит к снижению скорости метаболизма гормонов щитовидной железы. PI3K подавляет индуцированную IGF1 экспрессию NIS [82]. Ингибирование PI3K-AKT вызывает значительное повышение активности захвата йода клетками и уровня экспрессии NIS, что было продемонстрировано в экспериментах как на модифицированных линиях тиреоцитов, так и в клетках РЩЖ [123, 138]. Сигнальные реакции PI3K активируют медиатор mTOR, серин-треониновую протеинкиназу. Ингибирование непосредственно mTOR или опосредовано, через ингибирование PI3K также способствует повышению захвата йода [207].

Кроме того, причинами нарушения работы натрий-йодного симпортера могут быть эпигенетические нарушения: гиперметилирование промоторов и деацетилирование гистонов. Абберантное метилирование и угнетение экспрессии NIS было обнаружено в линиях клеток РЩЖ, применение деметилирующих агентов, таких как азацитидин и бутират натрия, приводило к восстановлению экспрессии [226, 234]. Более того, добавление ингибитора гистондеацетилаз (HDACi) ромидеписина к культурам опухолевых клеток низко дифференцированного и анапластического РЩЖ приводило к повышению уровня экспрессии мРНК и белка NIS с последующим восстановлением активности захвата йода [80, 118], что может быть опосредовано повышением активности промотора NIS [163].

Вышеприведенные факты свидетельствуют о конвергенции нескольких сигнальных путей при развитии резистентности к радиойодтерапии. Эффективность применения MEK ингибитора RDEA119, mTOR ингибитора эверолимуса и AKT ингибитора перифосина по отдельности или в различных комбинациях с ингибитором гистондеацетилаз (HDACi) вориностатом была оценена на большой выборке линий клеток РЩЖ, полученных от низко

дифференцированных или недифференцированных опухолей. Отмечалось также значительное повышение экспрессии NIS, повышение плотности локализации симпортера на мембране клеток и повышение скорости захвата йода [106].

Подводя общий итог анализа механизмов развития резистентности клеток рака щитовидной железы к радиоактивному йоду, можно сказать, что основными причинами данного феномена являются изменение уровня экспрессии гена SLC5A5 и/или снижение количества симпортера на мембране клеток вследствие внутриклеточного перераспределения.

1.2 Лабораторная диагностика.

1.2.1 Тиреоглобулин (ТГ).

Тиреоглобулин (ТГ) – высокомолекулярный гликопротеин, запасаемый в коллоиде фолликулов щитовидной железы. Синтезируется тиреоцитами, а также опухолями, происходящими из фолликулярных клеток.

Современные методы позволяют количественно определять достаточно низкую концентрацию ТГ – менее 1 нг/мл, с шагом 0,1 нг/мл, этого более чем достаточно в рутинной практике. Рекомендуется использовать один и тот же метод измерения ТГ, и лучше одного производителя. Даже при использовании единого стандарта (CRM-457, рекомендованного в качестве референсного препарата ТГ), уровень ТГ, определенный у одного и того же больного наборами разных производителей, может отличаться в 4 раза [19].

Методы радиоиммунного анализа (РИА) и иммунорадиометрического анализа (ИРМА) в разной степени искажают результат ТГ. ИРМА приводит к его занижению, так как часто при данном методе подсчитывается уровень только свободного, не связанного с антителами тиреоглобулина. Метод РИА может завышать или занижать истинный результат ТГ, но обычно он всегда выше, чем определяемый ИРМА при наличии интерферирующих антител. Это вызвано тем, что РИА учитывает не только свободный, но и связанный с антителами ТГ. В исследовании 2007 года проведенного во Франции, у 944

пациентов сравнивались уровни сывороточного ТГ для выявления рецидива РЩЖ с использованием семи различных методик и были показаны большие различия измерений в пробах [78, 179].

При использовании ИРМА может возникнуть «Hook»-эффект, который заключается в получении искаженно заниженных результатов у больных с очень высоким уровнем ТГ (>1000 мкг/л (нг/мл) в сыворотке. Происходит это в тех случаях, когда количество ТГ превышает связывающую способность антител, что приводит к получению низкого результата. Для того чтобы подтвердить наличие «Hook»-эффекта, необходимо развести образец (обычно 1/10). Когда результат ТГ в разведенном образце выше, чем в неразведенном, предполагается «Hook»-эффект [19].

Непосредственно после хирургического лечения РЩЖ уровень ТГ может составлять до 100 нг/мл и определяться в сыворотке крови еще около 4 недель. После адекватного комбинированного лечения – тотальной или субтотальной тиреоидэктомии (ТЭ) с последующей абляцией радиоактивным йодом, должны полностью отсутствовать клетки, продуцирующие ТГ. Поэтому любой определяемый уровень (более 1 нг/мл), а особенно рост показателей ТГ в сыворотке свидетельствует о недостигнутой ремиссии или рецидиве заболевания [99, 157]. Согласно данным П.О. Румянцева, если показатели уровня ТГ превышают 30 нг/мл через 7-10 дней после ТЭ, но до начала приема левотироксина, то в 60–70% из этих случаев заболевание будет иметь рецидивирующий характер [23].

В некоторых случаях низкие показатели ТГ могут быть обусловлены наличием микрометастазов. Показано, что 1 грамм опухолевой ткани РЩЖ повышает уровень сывороточного ТГ на 0,5-1 нг/мл во время приема левотироксина и на 5-10 нг/мл и более после отмены. Таким образом, даже мелкие метастатические лимфоузлы до 2-3 мм в диаметре могут продуцировать ТГ, не вызывая подозрение по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [44, 210].

У 20% больных с изолированными метастазами в лимфоузлы шеи и у 5% больных с отдаленными микрометастазами ТГ не определяется на фоне супрессивной терапии левотироксином. Стимуляция ТТГ значительно повышает чувствительность определения ТГ, но почти у 5% больных с регионарными метастазами биохимический маркер остается неопределяемым. Поэтому, при повышении стимулированного уровня ТГ более 2 нг/мл в первую очередь необходим поиск структурных изменений в лимфоузлах шеи. В нескольких исследованиях показано, что при нормальных данных УЗИ шеи достаточно одного-двух тестов с отменой левотироксина. Отрицательная прогностическая значимость безрецидивной выживаемости составляет 98% после первой и 100% после второй отмены левотироксина [142, 210].

1.2.2. Антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

У клеток РЩЖ сохраняется способность к экспрессии специфичных протеинов, таких как рецепторы к ТТГ, тиреопероксидаза и тиреоглобулин. Данные белки служат мишенью при аутоиммунных реакциях организма, что приводит к выработке антител. Особое клиническое значение имеют АТ-ТГ, которые встречаются у 15% – 25% пациентов с РЩЖ, чаще при папиллярном типе опухоли [145, 211].

Присутствие в сыворотке крови даже минимальной концентрации антител может искажать результат ТГ, особенно в тех случаях, когда измерение проводится ИМА-методами. В таких случаях рекомендовано использовать исключительно РИА-методы. Качественный анализ АТ-ТГ позволяет исключить риск погрешности измерений ТГ, тогда как количественный анализ АТ-ТГ позволяет в некоторых случаях использовать их в качестве дополнительного опухолевого маркера [190, 212].

Повышение титра АТ-ТГ указывает на наличие связанного ТГ, но не существует линейной зависимости, позволяющей определить точный уровень опухолевого маркера в крови. Кроме того, различные методы

определения АТ-ТГ сильно различаются по чувствительности, специфичности и числовым значениям [179, 210].

АТ-ТГ продолжают вырабатываться в течение нескольких недель и даже месяцев после хирургического лечения РЩЖ, что может проявляться ростом маркера в сыворотке. Также рост АТ-ТГ может наблюдаться в течение 6-12 месяцев после РЙТ. Во многих исследованиях показано, что практически у всех пациентов с ремиссией РЩЖ титр АТ-ТГ постепенно снижается, полностью исчезая через 2-3 года. Однако антитела могут расти или обнаруживаться заново при повторных операциях на ЩЖ или повторных курсах РЙТ. Более длительное сохранение или рост уровня АТ-ТГ является поводом для долгосрочного мониторинга, с использованием чувствительного метода. Клинически значимым считается рост АТ-ТГ не менее чем на 15% в интервале наблюдения 6-12 месяцев [26, 65, 210].

Таким образом, с повышением титра АТ-ТГ уровень сывороточного ТГ не является достоверным маркером рецидива, поэтому необходимо проведение ультразвукового исследования, компьютерной томографии шеи и органов грудной клетки с контрастированием или позитронно-эмиссионной томографии совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), особенно у пациентов из группы высокого риска [66, 169].

1.3 Лучевая диагностика регионарного распространения дифференцированного рака щитовидной железы.

1.3.1 Ультразвуковое исследование (УЗИ).

Работы по применению УЗИ с целью выявления метастазов в ЛУ шеи велись с начала 1970-х годов. Широкое применение в клинической практике ультразвук нашел в 1990-е годы. В настоящее время УЗИ включено в стандартные схемы послеоперационного ведения пациентов с ДРЩЖ. Метастазы в регионарные лимфатические узлы являются наиболее частыми метастазами при ДРЩЖ. Высокая чувствительность и специфичность УЗИ, в сочетании с низкой стоимостью, хорошей переносимостью, доступностью,

отсутствием специальной подготовки к исследованию, возможностью одновременного выполнения ТАБ, обосновывает рутинное использование данного метода в ведении пациентов с ДРЦЖ [43, 68, 71, 127].

Использование при УЗИ шеи высокочастотного датчика (7,5-12 МГц) позволяет повысить чувствительность исследования и определять даже мелкие лимфоузлы размерами до 2-3 мм. Метод показывает большую точность при диагностике поверхностно и латерально расположенных лимфоузлов; ограничением является расположение их ретротрахеально, или за грудиной [132].

По данным разных авторов чувствительность УЗИ в выявлении метастатически измененных лимфоузлов составляет от 41% до 83%, специфичность – от 69% до 97,7%, точность 74–87 % [39, 110, 125, 218]. При этом чувствительность, специфичность и точность выше при диагностике боковых уровней, чем центральных – 65%, 82%, 71% против 55%, 69%, 60% соответственно [40].

Увеличение размера лимфоузла встречается достаточно часто, однако существуют критерии, позволяющие заподозрить вторичное поражение [127]. В работе Leboulleux S. с соавт. предпринята попытка определить чувствительность и специфичность различных характеристик лимфатического узла при УЗИ. Исследование коррелировало сонографические признаки за 4 дня до операции с гистологией 56 лимфоузлов, выявленных у 19 пациентов с ДРЦЖ.

Окончательный статус лимфоузла подтверждается только гистологически после проведения лимфодиссекции, однако отсутствие измененных узлов по данным УЗИ является сильным прогностическим фактором безрецидивного течения у пациентов с РЦЖ [70].

Сохранение атипичных ультразвуковых критериев лимфатического узла при повторном исследовании через 1 месяц подозрительно в отношении метастазов. Риск рецидива возрастает с количеством, размером, а также появлением ранее не определяемых измененных лимфоузлов [127].

При анализе данных УЗИ учитывается уровень ТГ, так как при неопределяемых уровнях ТГ риск рецидива не превышает 1-2%, тогда как при уровне ТГ более 1 нг/мл риск составляет 26-29% [204].

Учитывается и локализация сомнительных лимфоузлов, которые обычно находятся в III, IV и VI уровнях, реже во II уровне клетчатки шеи (за исключением локализации опухоли в верхнем полюсе), I и V уровнях. Сомнительные лимфоузлы с наименьшим размером ≥ 8 мм в центральной клетчатке шеи, или ≥ 10 мм в боковых пространствах пунктируются под контролем УЗИ с последующим измерением уровня ТГ в смыве из иглы [88, 158, 205].

Некоторые авторы отмечают, более высокую чувствительность УЗИ в выявлении метастазов в шейные лимфатические узлы по сравнению с определением стимулированного уровня ТГ и диагностической сцинтиграфией с ^{123}I . Так, в работе Torlontano с соавт. исследовано 456 пациентов, из них 335 пациентов с РЩЖ и неопределяемо низким уровнем ТГ после проведения теста со стимуляцией ТТГ через 1 год после комбинированного лечения. Проведение УЗИ позволило выявить шейные метастазы у 38 пациентов, т.е. в 8 % случаев (31 пациент с определяемым уровнем ТГ и 7 пациентов с неопределяемым уровнем ТГ). Тогда как диагностическая сцинтиграфия выявила только 13 пациентов; они же вошли и в группу выявленных при УЗИ [221].

1.3.2 Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Существует несколько методов диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ: рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки, сцинтиграфия всего тела с ^{131}I , ПЭТ-КТ с 18-ФДГ. Рентгенография органов грудной клетки обладает существенным недостатком – редко выявляет метастазы в легкие менее 1 см. Большую роль в выявлении метастазов в легкие ДРЩЖ играет СВТ с ^{131}I . У большинства пациентов метастазы в легкие выявляются одновременно по данным и рентгенографии органов

грудной клетки, и СВТ с ^{131}I [53, 183]. Однако, примерно в 30–50 % случаев легочные метастазы, выявляемые по данным СВТ с ^{131}I , не выявляются рентгенологически [177].

1.3.3 Компьютерная томография (КТ).

Первые публикации об использовании КТ для диагностики РЩЖ встречаются с 1978 года. КТ может дополнить данные УЗИ при диагностике метастазов, расположенных в центральной клетчатке шеи и средостении, а также ретротрахеально, так как эти области плохо доступны для УЗИ, и является чувствительным методом для обнаружения мелких метастазов в легких [40, 191].

Чувствительность и специфичность КТ сравнима с УЗИ при исследовании латеральной клетчатки шеи, и достоверно выше при исследовании центральной клетчатки. Диагностическая точность данного метода увеличивается при высоких уровнях ТГ [40]. Диагностическая точность КТ с контрастированием в выявлении регионарных метастазов варьирует в широких пределах и составляет от 52% до 84%, специфичность – от 95% до 97% [40, 111].

КТ шеи не является методом исследования первой линии из-за необходимости применения йодсодержащего контрастного вещества, которое применяется для оценки взаимоотношения локального рецидива и крупных сосудов. Это важно для пациентов, которым планируется РЙТ. Введение контрастного препарата снижает захват радиоактивного йода, поэтому проведение РЙТ возможно через 4-8 недель после КТ с контрастированием [40, 136, 154]. Перспективным является метод спектральной КТ, при котором детектор одновременно различает фотоны рентгеновского излучения высокого и низкого уровня энергий, что позволяет оценивать не только анатомические, но и структурные особенности тканей [137].

Метастазирование РЩЖ в легкие имеет свои особенности, которые затрудняют диагностику. Чаще всего это множественные очаги средних и маленьких размеров, которые рентгенологически напоминают картину милиарного диссеминированного туберкулеза. Метастатические очаги растут медленно, длительное время не сопровождаются дыхательными расстройствами, кровохарканьем, редко сопровождаются выпотом в плевральную полость и, как правило, являются рентгенологической находкой [5, 33].

Основная цель КТ ОГК у пациентов с ДРЩЖ – это выявление отдаленных метастазов после комбинированного лечения (тиреоидэктомии и РЙТ) у больных с негативными данными СВТ, но с сохраняющимся высоким уровнем ТГ. КТ ОГК способна выявить мелкие метастазы в легкие, которые не визуализируются по данным СВТ [117]. Но в своем исследовании Кусик О.Н. с соавт. показали, что КТ может быть негативной у немногочисленной группы пациентов с позитивными СВТ-данными. В исследовании легочные метастазы были выявлены у 32 пациентов из 583 с ДРЩЖ, при этом при СВТ выявлен 31 пациент из 32, а при КТ только 29 из 32 [126].

Легочные метастазы размером от 1 до 3 мм чаще выявляются по данным лишь КТ грудной клетки. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) имеет низкую чувствительность в отношении таких мелких узлов [67]. И хотя сейчас используется комбинированный метод ПЭТ-КТ, некоторые авторы считают, что мультиспиральная КТ должна быть выполнена до ПЭТ-КТ, аргументируя это тем, что если по данным УЗИ выявляются регионарные метастазы, а по КТ грудной клетки нет отдаленных метастазов, то такие пациенты могут быть прооперированы без выполнения дорогостоящей ПЭТ; а если по данным КТ грудной клетки выявляются метастазы в легкие, то планирование РЙТ на 1-м этапе, может осуществляться и без проведения ПЭТ [93].

1.3.4 Магнитно-резонансная томография.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет получить изображение с наибольшей контрастностью. Практически в 90% случаев обеспечивает точную оценку местной распространенности опухолевых процессов в отношении как первичного очага в щитовидной железе, так и регионарных метастазов. С помощью МРТ можно определить объемные образования размером вплоть до 1-2 мм, оценить его контуры, наличие капсулы и её состояние, определить, прорастает ли это образование в соседние ткани, не смещает ли оно рядом расположенные органы. По сравнению с другими методами лучевой диагностики, МРТ позволяет оценить состояние гортани, трахеи, отношение опухоли к магистральным сосудам. МРТ позволяет выявить метастатические лимфатические узлы, располагающиеся ретротрахеально, за грудиной, вдоль сосудисто-нервного пучка. Специфичность метода при диагностике регионарных метастазов 89%, точность 91%, чувствительность 93% [32].

Из-за отсутствия синхронизации с дыханием, техническими особенностями выполнения протокола исследования распространения МРТ легких не получила. Хотя есть работы, в которых предприняты попытки оптимизировать методику МРТ легких с контрастным усилением, благодаря режимам записи изображений в условиях синхронизации с дыханием и ЭКГ. Авторы отмечают что данная методика позволяет уверенно визуализировать опухолевые поражения лимфоузлов средостения при размере более 1 см за счет интенсивной аккумуляции контрастного препарата в толще опухоли, а также новообразования легких при их размерах более 1,5 см [15].

Практическое значение получает использование мультимодальной МРТ, при которой визуальные изображения дополняются методиками, предоставляющими количественную информацию: диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), и динамическое контрастное усиление, которые имеют потенциал и в диагностике костных метастазов.

Есть сравнительные исследования МРТ-ДВИ, КТ и остеосцинтиграфии в выявлении костных метастазов. Однако выводы разных авторов разнятся. Stecco et al. указывают на равную информативность методов [216]; Qu et al. на преобладание радионуклидных методов перед МРТ-ДВИ [164], а Yang et al. и Gandage et. al. на большую диагностическую ценность МРТ-ДВИ перед сцинтиграфией [81, 242].

Недостатками МРТ в оценке костной системы является сложность выявления истинно деструктивных процессов, определение характера метастатического поражения, плохая визуализация некоторых зон (лицевые кости черепа, ребра). Так же ограничением МРТ является наличие металлических имплантов, мио- и кардиостимуляторов, клаустрофобия, выраженный болевой синдром.

1.3.5 Позитронно-эмиссионная томография.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – представляет собой комбинированный метод одномоментной функциональной и структурно-анатомической диагностики, позволяющий количественно определить накопление биологически активных молекул с позитронным типом распада в органах и тканях.

Первое сообщение о применении ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) при ДРЦЖ относится к 1987г. Радиологи из Финляндии описали 3 клинических случая больных с ДРЦЖ с множественными отдаленными метастазами. Выводы, которые они сделали: метастазы могут накапливать только ФДГ, только ^{131}I и одновременно ФДГ и ^{131}I ; накопление ФДГ в метастазах увеличивается параллельно с их прогрессией; метастазы, накапливающие ФДГ, но не накапливающие ^{131}I , могут вести себя более агрессивно, чем метастазы, накапливающие ^{131}I , а не ФДГ [112].

U. Feine в своей работе 1996г. показал, что имеется обратная связь между активностью обмена глюкоза в клетках и их дифференцировкой. Так называемый феномен «flip-flop» – высокий захват 18-ФДГ йодрезистентной

опухолью, и, напротив, низкая аккумуляция 18-ФДГ в клетках ДРЩЖ, способных к захвату ^{131}I . Высокий уровень захвата 18-ФДГ в очагах коррелирует с плохим ответом опухоли на РИТ и неблагоприятным прогнозом в общем [77].

Основным показанием к проведению ПЭТ (ПЭТ-КТ) являются состояния с повышением уровня ТГ и негативными данными СВТ.

Проведено несколько исследований, сравнивающих ПЭТ и комбинированный метод ПЭТ-КТ. Во всех этих исследованиях показано преимущество ПЭТ-КТ перед ПЭТ за счет выявления маленьких метастатических очагов, негативных в режиме ПЭТ. М. Zoller и соавт. проанализировали данные 47 ПЭТ-КТ-исследований у больных ДРЩЖ с повышением уровня ТГ и негативными данными СВТ. В 77% исследований диагноз по ПЭТ был изменен благодаря данным КТ. В 23% случаев патологического ПЭТ-КТ была изменена лечебная тактика больного [245]. С. Nanni и соавт. указывают на преимущество ПЭТ-КТ перед ПЭТ, главным образом за счет лучшей и более точной анатомической локализации гиперметаболических метастатических очагов [152]. Диагностическая точность ПЭТ, отдельно ПЭТ и КТ, совмещенного метода ПЭТ-КТ составила 78%, 85% и 93% соответственно [159].

Некоторыми авторами отмечается небольшое увеличение чувствительности метода после инъекций рЧТТГ [111, 128, 130]. F. Grunwald и соавт. не смогли выявить значительных различий в результатах ПЭТ от стимуляции или супрессии ТТГ [90].

В исследовании В. Schlüter с соавт. показано, что результат ПЭТ связан с увеличивающимся уровнем ТГ. Результаты ПЭТ были достоверно положительными у 11%, 50% и 93% пациентов с уровнем ТГ <10, 10-20 и >100 мкг/л соответственно [184]. F. Bertagna и соавт., проведя обзор литературы по поводу связи ПЭТ-КТ с уровнем ТГ, пришли к выводу, что уровень среза ТГ в 10 нг/мл является обоснованным, отражаясь в высокой

точности метода с точки зрения хорошего сочетания чувствительности и специфичности [45].

Положительные данные ПЭТ-КТ с ФДГ при повышенном ТГ или негативной СВТ могут поменять тактику ведения пациентов в 20–40 % случаев [84].

1.4 Радионуклидные методы диагностики.

1.4.1 Планарная сцинтиграфия с изотопами йода.

В настоящее время, при проведении радионуклидных исследований у пациентов с ДРЩЖ применяют два изотопа йода – ^{131}I и ^{123}I . Радиоактивный йод, также, как и стабильный, захватывается тиреоцитами или клетками ДРЩЖ, при этом гамма-камерой может регистрироваться испускаемое длинноволновое γ -излучение.

Для данного исследования проводится подготовка пациента в виде отмены гормональной терапии препаратами L-T4 и соблюдения низкойодной диеты в течение четырех недель до исследования [20]. Это необходимо для выведения из организма свободного йода, что приводит к так называемому «йодному голоданию». При отмене L-T4 происходит значительное повышение уровня ТТГ в крови. ТТГ стимулирует все фазы метаболизма йода, особенно повышает экспрессию гена SLC5A5, кодирующего структуру натрий-йодного симпортера (NIS), тем самым увеличивая его функциональную активность, что потенцирует захват ^{131}I нормальными тиреоцитами или опухолевыми клетками [23]. Проведение СВТ при значении ТТГ менее 30 мМЕ/л считается малоинформативным, поскольку накопление радиометки будет снижено [42, 100]. Наличие γ -излучения у радиоактивного йода позволяет локализовать его накопление в организме больного [75]. После введения диагностических или терапевтических активностей ^{131}I определяется его физиологическое накопление в проекции: слюнных и молочных желез, ЩЖ, желудка, мочевого пузыря и по ходу кишечника. Накопление изотопов йода в других

областях – например, в проекции легких или костей скелета, оценивается как патологическое [35, 129].

После хирургического лечения ДРЩЖ с целью выявления остаточной тиреоидной ткани возможно проведение диагностической СВТ с ^{131}I активностью от 2 до 5 милликюри (мКи) [20, 23, 94]. Но проведение данного исследования перед РЙТ приводит к ухудшению эффективности последующего лечения за счет «эффекта оглушения». Это происходит из-за снижения органификации йода в случаях его повторного введения в ближайшие два месяца [227]. Однако в работах указывается, что соблюдение временного интервала между диагностикой и РЙТ более 72 часов позволяет избежать «эффекта оглушения», поскольку за это время происходит восстановление работы NIS [87, 98].

После введения терапевтической активности ^{131}I СВТ рекомендуется проводить на 3-4 сутки [30]. В исследовании Thomas и соавт. у 53 пациентов сравнивались результаты послеоперационного сканирования с ^{123}I и сканирования с ^{131}I , проведенного на 7-е сутки после РЙТ. При посттерапевтическом сканировании показано меньшее количество выявляемых очагов в поздние сроки после РЙТ [220].

Сцинтиграфия всего тела (СВТ), проведенная после РЙТ, позволяет выявлять метастазы ДРЩЖ [8]. Так, при выполнении посттерапевтической СВТ в 20% случаев могут выявляться скрытые очаги опухоли, что является показанием для повторного хирургического лечения или продолжения РЙТ [30]. В тех случаях, когда опухолевые очаги хорошо накапливают йод, предпочтительно используется РЙТ [25]. При этом однофотонная эмиссионная компьютерная томография с рентгенологической компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ) имеет преимущества перед планарной СВТ. Ряд работ показал, что выполнение ОФЭКТ-КТ после диагностического или терапевтического введения радиоiodа (РЙ) связано с увеличением числа пациентов с диагнозом метастатического поражения лимфатических узлов и снижением частоты двусмысленных выводов [41, 89, 124]. Кроме того,

ОФЭКТ-КТ исключает необходимость дальнейшего поперечного анализа изображения, т.е. выполнения КТ или МРТ.

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

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с одномоментным проведением рентгенологической компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) – это гибридная технология получения трехмерного изображения. Проведено множество исследований, результаты которых свидетельствуют об эффективности использования ОФЭКТ-КТ у больных ДРЩЖ, чаще всего после курса РЙТ [55, 208, 219, 229, 241].

Преимущество проведения ОФЭКТ-КТ после СВТ заключается в более точной анатомической локализации очагов накопления ^{131}I в области шеи, а также в отдаленных метастазах, позволяет определить их принадлежность к определенному органу или ткани, а также размер и анатомическую структуру [124, 185, 208].

К недостаткам ОФЭКТ-КТ относят дополнительное время исследования, дополнительная лучевая нагрузка (1-4 мЗв), ОФЭКТ-КТ могут быть не обнаружены микрометастазы в лимфатические узлы, не позволяет отличить оставшуюся после операции нормальную ткань щитовидной железы от остаточной опухоли. Также возможность ОФЭКТ-КТ снижается при развитии резистентности к РЙТ [131, 148, 150, 180].

В работе приведены конкретные тактические решения по результатам ОФЭКТ-КТ. Если после первого курса РЙТ при объеме метастаза менее 0,6 мл с интенсивным накоплением ^{131}I - не менее 1,4%, отсутствии значимого тиреоидного остатка, структурных изменений по данным УЗИ, в сочетании с показателями уровня ТГ менее 28,5 нг/мл, пациенту может быть рекомендовано динамическое наблюдение. При суммарном объеме метастазов более 1,8 мл или формировании конгломерата, включения

кальцинов, а также уровне ТГ более 91 нг/мл показано хирургическое лечение [11, 12, 28].

Чувствительность ОФЭКТ-КТ составляет 75-94%, а специфичность, по мнению ряда авторов, приближается к 100% [151, 153, 186, 208, 219, 240, 241].

1.4.3 Остеосцинтиграфия.

Остеосцинтиграфия продолжает оставаться наиболее широко используемым методом для определения метастазов в кости, прежде всего из-за доступности и возможности визуализации всего скелета. Дополнительное преимущество связано с высокой чувствительностью остеосцинтиграфии, которая обеспечивает раннее обнаружение костных метастазов. Чувствительность и специфичность остеосцинтиграфии для обнаружения костных метастазов составляет 78% и 48%, соответственно [155]. Есть исследования, которые показывают, что уже 5%-10%-ое изменение поражения по отношению к нормальной кости достаточно для проявления патологического накопления РФП при остеосцинтиграфии. В результате остеосклеротические метастазы могут быть обнаружены при остеосцинтиграфии до 18 месяцев раньше, чем при рентгенографии [59].

Остеосцинтиграфия имеет низкую специфичность и множественные доброкачественные костные поражения, такие как эозинофильная гранулема, фиброзная дисплазия и энхондрома, могут привести к ложноположительному диагнозу метастатического поражения [165, 244].

Выполнение ОФЭКТ-КТ повышает специфичность остеосцинтиграфии. ОФЭКТ-КТ наряду с ПЭТ-КТ, диффузно-взвешенной МРТ обладает высокой чувствительностью 76, 90, 71% и точностью 92, 97, 91% в обнаружении костных метастазов [85, 109].

При сравнительном исследовании возможностей остеосцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии всего тела в диагностике костных метастазов показано преимущество МРТ всего тела над остеосцинтиграфией

(чувствительность 95,2%, специфичность – 75%, против 85,7% и 62,5% соответственно). Однако сами авторы подчеркивают, что МРТ всего тела сложнее технически и может быть выполнена не на всех томографах, что ведет к увеличению стоимости исследования [27].

1.5 Лечение рецидивов ДРЩЖ.

1.5.1 Радиойодтерапия.

РЙТ является методом выбора при лечении отдаленных метастазов ДРЩЖ и успешность этого лечения зависит от накопления радиоiodа в метастазах. Для этого, после тиреоидэктомии создается дефицит йода в организме. Исключаются из употребления за 4 недели продукты и лекарственные средства, содержащие йод, бром; а также создаются условия для эндогенной стимуляции тиреотропного гормона (концентрация в сыворотки которого должна составлять более 30мкМЕ/мл), отменяя тиреоидные гормоны за 4 недели при приеме тироксина, или за 2 недели трийодтиронина. В последние годы для проведения диагностических исследований с йодом-131 используется рекомбинантный ТТГ (рТТГ); он позволяет проводить исследование без длительной подготовки и пребывания в состоянии гипотиреоза. Использование рТТГ также может быть полезно и при РЙТ у отдельных больных.

РЙТ после тиреоидэктомии уничтожает остатки тиреоидной ткани, и позволяет более корректно использовать определение ТГ в сыворотки крови в качестве маркера рецидива. Оказывает положительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость, теоретически уничтожая подозреваемые, но недоказанные очаги болезни, особенно у пациентов с повышенным риском возникновения рецидива заболевания. Позволяет проводить лечение больных с метастазами, которые накапливают радиоактивный йод. Наиболее благоприятным сроком для проведения первого курса РЙТ считается 4-6 неделя после хирургического лечения [16, 21].

Существует несколько методик выбора активности ^{131}I . Ряд авторов рекомендуют применение стандартных активностей для абляции остаточной ткани щитовидной железы от 25 до 100 мКи. При поражении регионарных лимфатических узлов активность повышается до 150 мКи, в случае выявленных отдаленных метастазов активность ^{131}I составляет 200 мКи [49, 146]. Также существует методика «высокодозной» РЙТ, разовая активность при которой достигает 300 мКи (11 ГБк) [115]. В некоторых клиниках применяется методика «малых доз», при которой однократно дается 30 мКи ^{131}I [113].

В двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности применения высокой (3,7 ГБк) и низкой (1,1 ГБк) активностей ^{131}I после ТЭ Fallahi В. с соавторами показали, что применение ^{131}I активностью 3,7 ГБк приводит к лучшим результатам. В группе пациентов, которым проведена низкодозная РЙТ, повторное лечение потребовалось на 13% чаще и возросла суммарная активность ^{131}I : 4810 МБк против 3700 МБк [76].

При методике индивидуального подбора вычисляется максимально допустимый предел активности ^{131}I по показателям йодзахватывающей способности остаточной ткани ЩЖ [21, 141, 193]. В зависимости от полученного накопления йодной радиометки в проекции ложа ЩЖ назначаются следующие активности: при включении менее 2% – 1,1 ГБк, от 2 до 8% - 3,7 ГБк, если накопление более 8% — 4,8 ГБк [103]. Такой же подход применяют другие исследователи [57, 133, 206]. Однако, необходимость проведения диагностического сканирования с радиоактивным йодом может вызвать эффект «оглушения» и как результат – возможное снижения эффективности терапии ^{131}I .

РЙТ практически не имеет альтернативы при отдаленных, чаще всего легочных и костных метастазах ДРЩЖ. После проведенного комбинированного лечения и обнаружении метастатических регионарных лимфатических узлов имеются разные мнения в отношении проведения повторных курсов терапии радиоактивным йодом. По данным ряда авторов

допускается проведение повторной РЙТ, но отмечается низкая эффективность лечения при значительном объеме лимфоузла [22, 186]. Другие авторы при выявлении поражения лимфатических узлов указывают на необходимость повторного хирургического лечения [28, 83, 147].

Эффективность РЙТ зависит от величины поглощенной дозы в очагах накопления. Абляция остаточной ткани ЩЖ достигается при поглощенной дозе около 300Гр. Разрушение метастазов ВДРЩЖ отмечается при дозах 80-140Гр. Не наблюдается эффекта при поглощенной дозе менее 35Гр. Повторно РЙТ проводится при выявлении очагов гиперфиксации до их полного исчезновения [8].

Ведется поиск препаратов, применение которых вызывало редифференцировку клеток РЩЖ и восстановление способности захвата йода. Терапия аналогами ретиноидной кислоты (изотретиноин, роаккутан) редко восстанавливает способность накопления радиоактивного йода в метастазах до уровня достаточного для проведения эффективной РЙТ. Лишь в единичных случаях зарегистрирована регрессия метастазов при РЙТ после редифференцировки после приема аналогов ретиноидной кислоты [198].

Сообщается о восстановлении йод-накопительной функции метастазами при использовании отдельных мультикиназных ингибиторов (селуметиниб), что предоставляет возможность для продолжения РЙТ [102].

В исследовании D. Mu с соавторами показывают увеличение поглощение радиоактивного йода в 6,1-7,4 раза после трансформации гена человека TTF-1 Pax-8 в клетки карциномы щитовидной железы человека (K1 и F133) рекомбинантным аденовирусом AdTTF-1 AdPax-8 [150].

1.5.2 Хирургическое лечение.

После проведения пациентам с ДРЩЖ только хирургического лечения без РЙТ, у 7,9-35% больных в дальнейшем возникает местный или регионарный рецидива [4, 98, 144]. По данным разных авторов медиана рецидива заболевания находится в диапазоне 12-36 месяцев с момента первой

операции [2, 63]. Некоторые авторы считают, что одним из основных факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, является сохранение центральной клетчатки шеи при первичной операции [222].

Выбор лечебной тактики у больных с рецидивами РЩЖ должен быть осуществлен с учетом ряда факторов. При оценке показаний к повторному вмешательству необходимо учитывать прогностические факторы: пол, возраст, объем предшествующей операции, гистологическое строение опухоли, а также данные объективного обследования. Нередко причиной рецидива является выполнение органосохраняющей операции. Следовательно, профилактикой рецидивов может быть адекватное по объему первое оперативное вмешательство, во время которой необходимо осуществлять тщательную ревизию зон регионарного метастазирования (паратрахеальные области, загрудинное пространство, области сосудисто-нервных пучков) [2].

По данным ряда авторов, сочетание ТЭ с центральной шейной лимфаденэктомией на первом этапе лечения ДРЩЖ позволяет выявить до 40% регионарных метастазов, не диагностированных до операции, и на 26,7% сократить частоту оставления значимого остатка тиреоидной ткани. Вследствие чего на треть (36,7%) снижается необходимость в повторной РЙТ [7, 29].

Выполнение профилактической центральной шейной лимфодиссекции позволяет провести рестадирование при выявлении метастазов, уменьшить развитие рецидивов на 2–7%, позволяет избежать повторных хирургических вмешательств и увеличивает выживаемость на 3–9% [143, 243].

Проведение повторных операций при рецидивах РЩЖ технически сложнее и сопряжено с осложнениями, в том числе кровотечениями, травмой возвратного гортанного нерва, отеком голосовых связок [72, 107, 194].

В одной из работ проводится сравнение низкодозной РЙТ и повторных операций на остатке ЩЖ после нерадикального хирургического лечения больных с ДРЩЖ. Авторами сделан вывод, что две данные методики

равноэффективны: ремиссия достигнута в 35 (70%) и 31 (62%) случае соответственно. А общее количество осложнений комбинированного лечения ДРЩЖ в группе, прошедшей низкодозную радиойодоблацию, было в два раза меньше, чем в группе после завершающей тиреоидэктомии: 13 (26%) и 26 (52%) наблюдений соответственно [6, 31].

1.5.3 Гормонотерапия.

Важной частью лечения пациентов с ДРЩЖ является терапия левотироксином, которая после хирургического этапа может проводиться в двух режимах: заместительном и супрессивном.

Супрессивная терапия применяется для подавления ТТГ-зависимого роста опухолевых клеток. Пороговое значение ТТГ при этом составляет от 0,1 мМЕ/л и менее при нормальных значениях свободного Т4 [16, 23]. При данном режиме левотироксин применяется у больных уже на следующий день после операции или через 72 часа после РЙТ. Дозировка при полном отсутствии ткани ЩЖ рассчитывается исходя от массы тела: у детей 2,8-3,4 мкг/кг, у молодых пациентов - 2,4-2,8 мкг/кг, в возрасте 30-50 лет - 2-2,4 мкг/кг, у пожилых пациентов - 1,8-2,0 мкг/кг [158, 182].

Заместительная терапия показана для коррекции гипотироксинемии вследствие удаления ЩЖ. Данный режим рекомендуется больным ДРЩЖ групп низкого и промежуточного риска при подтвержденной ремиссии заболевания, пациентам с сопутствующей кардиологической патологией или прогрессирующим остеопорозом, а также в случаях высокого риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания после 3–5 лет супрессивной терапии [3, 209]. Суточная дозировка левотироксина рассчитывается посредством умножения коэффициента 1,6-1,8 на массу тела пациента, при этом целевыми значениями ТТГ являются 0,2–1,0 мМЕ/л. Многими авторами отмечено, что нарушение супрессивного режима гормонотерапии является провоцирующим фактором рецидива ДРЩЖ [1, 3, 5, 24, 34, 94, 114].

При выборе одномоментной методики с целью контроля эффективности гормонального лечения через 6 недель от ее начала проводится измерение уровня 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.

1.5.4 Лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) не показана при ВДРЩЖ, кроме случаев заведомо позитивного края резекции (R2). ДЛТ, проведенная на область шеи может способствовать формированию радиойодрефрактерности и ухудшить результаты РЙТ. Поэтому предпочтительными являются хирургическое лечение и РЙТ [23]. ДЛТ проводится в качестве паллиативного лечения болевого синдрома при костных метастазах. Литературные данные свидетельствуют о высокой (около 85%) эффективности ДЛТ. Лучшие результаты достигаются при единичных метастазах, при диссеминированных поражениях возможности метода снижаются пропорционально количеству и распространенности метастатических очагов. В основном это связано с усилением побочных эффектов [18].

1.5.5 Системная радионуклидная терапия (РНТ) метастазов в кости.

Внутреннее облучение бета-частицами позволяет достигать редукции опухолевой инфильтрации и стойкого подавления болевого синдрома. Используемые в России РФП - ^{89}Sr хлорид ($T_{1/2}$ 50 суток) и ^{153}Sm -Оксабифор ($T_{1/2}$ 48 часов). ^{89}Sr хлорид применяется, когда количество метастатических очагов менее 10, его удобно перевозить и хранить, имеет фиксированную дозировку, но у него высокая и плохо предсказуемая миелотоксичность [14]. ^{153}Sm -Оксабифор можно применять при обширном метастатическом поражении скелета, у него относительно низкая и хорошо

предсказуемая миелотоксичность, есть возможность визуализации; но при этом высокая стоимость и необходимость быстрой доставки и использования. Стандартные задачи радионуклидной терапии (РНТ) при метастазах в кости - стойкое подавление болевого синдрома и улучшение качества жизни. Эффективность РНТ отмечается у 60-80% пациентов [37]. Также в клинических исследованиях применяются новые препараты - ^{188}Re Фосфорен, ^{188}Re Золен (T_{1/2} 17 часов).

1.5.6 Основные подходы к системной лекарственной терапии йодрезистентного РЩЖ.

Первым препаратом, используемым для системной цитотоксической терапии йодрезистентного РЩЖ, стал доксорубицин [61, 86], однако, последующие исследования продемонстрировали низкую чувствительность опухолей при значительной токсичности лекарственного препарата [140, 197].

В течение нескольких последних десятилетий достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов канцерогенеза и таргетной терапии различных онкологических заболеваний. Действие таргетной терапии при йодорезистентном РЩЖ в основном направлено на подавление ангиогенеза и пролиферативной активности клеток [233].

Подавление ангиогенеза теоретически является эффективным методом, т.к. опухоли щитовидной железы обильно васкуляризируются. Высокий уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в ткани РЩЖ положительно коррелирует с размером опухоли и является негативным фактором прогноза [50, 119]. Другим фактором активации ангиогенеза, действующим совместно с VEGF, является PDGF (фактор роста тромбоцитов) [105]. Препараты таргетной терапии в большинстве своем представляют мультикиназные ингибиторы, подавляющие активность VEGF, PDGF и других факторов роста.

Как уже было сказано выше, одним из основных механизмов активации пролиферации в клетках йодрезистентного РЩЖ является PI3K-AKT сигнальный путь. Мультимолекулярные комплексы этого каскада также являются мишенями для таргетной терапии [173, 174].

Наиболее детально изученными препаратами таргетной терапии йодрезистентного РЩЖ являются сорафениб и ленватиниб. Сорафениб является тирозинкиназным ингибитором RAF, рецепторов VEGF 1-3, рецептора PDGF и RET [232]. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что сорафениб блокирует рост опухоли, подавляя как механизмы пролиферации клеток, так и неоангиогенез [120]. Ленватиниб ингибирует рецепторы VEGF 1-3, рецепторы фактора роста фибробластов 1-4, RET, c-KIT и рецептор PDGF [140, 156].

Сорафениб был первым препаратом таргетной терапии, продемонстрировавшим эффективность в отношении йодрезистентного РЩЖ. Также препарат используется для терапии распространенного почечноклеточного рака и нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака. Безопасность и эффективность сорафениба для терапии йодрезистентного РЩЖ была подтверждена в ряде клинических исследований фазы II, включающих более 150 пациентов [92, 104, 120].

В 2014 году, Shen с соавт. опубликовал первый мета-анализ лечения сорафенибом больных с йодрезистентным РЩЖ [195]. Семь исследований включали 211 пациентов. У этой группы пациентов показатель частичный ответ составил 22% (диапазон 15% -33%), стабилизация заболевания 52% (от 41% до 82%), выживаемость без прогрессирования 12,4 месяца (диапазон 4,5-19,6 месяца) и общая выживаемость от 10 месяцев до 37,5 месяцев. Табл. 1.

Таблица 1. Эффективность сорафениба у пациентов с раком щитовидной железы, по данным клинических исследований.

Исследование	Количество пациентов (из них с ВДРЩЖ)	Клиническая выгода (частичный ответ + стабильное заболевание > 6 месяцев) (%)	Частичный ответ (%)	Стабильное заболевание (%)	Прогрессирование заболевания (%)	Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцы)
Gupta-Abramson et al [92]	30 (27)	77	23,3	53,3	7	18
Kloos et al [120]	41 (41)	56	15	41	44	15
Hoftijzer et al [104]	31 (31)	59	25	34	22	14,5
Marotta et al [139]	17 (17)	71	30	41	18	9
Schneider et al [187]	31 (31)	73	31	42	27	18
Ahmed et al.[38]	34 (19)	-	18	-	-	-
Capdevila et al [52]	34 (16)	69	19	50	25	13.3

В исследовании DECISION (n=417) медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, принимавших сорафениб, составила 10,8 месяцев (95% ДИ 9,1-12,9 месяцев) и 5,8 месяцев у принимавших плацебо (95% ДИ 5,3-7,8 месяцев; $p<0,001$). Уровень контроля заболевания, определяемый как полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания в течение последних шести месяцев составляла 54% в группе сорафениба и 34% в группе плацебо ($p<0,0001$) с частотой частичного ответа 12,2% в группе активной терапии по сравнению с 0,5% в группе плацебо ($p<0,0001$) [48].

Результаты терапии Ленватинибом также продемонстрировали высокую активность в отношении йодрезистентного РЦЖ. В клиническом исследовании фазы II у 50% пациентов был отмечен частичный ответ, а безрецидивная выживаемость составила 12,5 месяцев [51]. Нежелательные явления 3 степени были отмечены у 5% пациентов. Основными проявлениями были диарея, общая слабость, протеинурия, повышение артериального давления. У 9% пациентов также отмечались нежелательные явления 4 степени. В другом мультицентровом исследовании фазы III медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, принимавших ленватиниб, составила 18,7 месяцев (95% ДИ: от 16,4) и 3,6 (95% ДИ: 2,1-5,3) месяцев в группе пациентов, получавших плацебо, соотношение рисков (HR) 0.2 [0.14-0.27] [181].

Кроме того, был проведен ряд исследований по оценке эффективности комбинации таргетных препаратов у больных с радиойодрезистентным РЦЖ. В частности, потенциально эффективной оказалась комбинация сорафениба и ингибиторов mTOR. В несравнительном исследовании фазы II [идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01141309] была проведена оценка эффективности комбинации сорафениба и эверолимуса у больных йодрезистентным РЦЖ, у которых было отмечено прогрессирование заболевания. Частичный ответ был получен у 19 (53%) пациентов, стабилизация заболевания достигнута у 15 (42%) из 36 включенных в исследование пациентов. Из 19 пациентов с дифференцированным РЦЖ частичный ответ был получен у 11 (58%) пациентов, стабилизация заболевания достигнута у 7 (37%) (108). Эффективность другого ингибитора mTOR, темсиrolимуса, была изучена в несравнительном исследовании фазы II [идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01025453] с участием пациентов с прогрессирующим/рецидивирующим или метастатическим немедулярным РЦЖ. В исследовании частичный ответ был достигнут у 8 (22%) пациентов, включая трех больных с анапластическим/низко

дифференцированным РЩЖ, а стабилизация заболевания достигнута у 21 (57%) из 37 пациентов [196].

Принципиально другой подход был использован Но с соавторами [102]. Известно, что активация MAPK/ERK сигнального пути ингибирует экспрессию генов биосинтеза гормонов щитовидной железы, включая натрий-йодный симпортер и тиреопироксидазу, необходимые для захвата и метаболизма йода. Селуметиниб, ингибитор MAPK/ERK сигнального пути, назначался пациентам, соответствующим одному из следующих критериев [идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT00970359]: не накапливающий йод очаг РЩЖ; метастаз РЩЖ, резистентный к радиоiodтерапии в течение 6 месяцев; очаг РЩЖ, накапливающий ФДГ. По результатам исследования у 12 из 20 пациентов (60%) было отмечено повышение накопления I-131 в патологических очагах, а у 8 был достигнут дозиметрический порог накопления РФП, что может свидетельствовать об эффективности селуметиниба в реактивации механизмов депонирования йода.

Таким образом, в течение последних десятилетий достигнут значительный прогресс в системной терапии йодрезистентного РЩЖ. Использование цитостатиков, таких как доксорубицин, продемонстрировало низкую эффективность при высокой токсичности. С другой стороны, анализ молекулярного патогенеза йодрезистентного РЩЖ позволил разработать терапевтические агенты, воздействующие на конкретные патогенетические мишени с целью ингибирования пролиферации, ангиогенеза или реактивации механизмов захвата и депонирования радиоактивного йода. Использование комбинаций таргетных препаратов позволяет реализовать модель симультантного мультитаргетного воздействия на опухоль.

Прогрессирование йодчувствительных очагов может отмечаться в процессе радиоiodтерапии, т.е., по сути, эти очаги являются резистентными. С другой стороны, существуют примеры, когда, патологические очаги накапливают радиоактивный йод не прогрессируют, тем не менее, положительного терапевтического эффекта также не наблюдается, даже

после неоднократных курсов радиойодтерапии [233]. В связи с такой гетерогенностью заболевания определение радиойод резистентности является нетривиальной задачей. Тем не менее, важнейшей задачей является определить момент времени, когда терапия радиоактивным йодом не является более эффективной и необходима смена тактики терапии. Более того, длительное использование ^{131}I связано с повышенным риском развития вторичных опухолей и лейкозов [38, 172].

Необходимо также отметить, что в большинстве случаев йодрезистентные опухоли бессимптомны и пациенты не нуждаются в экстренной терапии. К примеру, в исследовании DECISION у 17% пациентов, получавших плацебо, безрецидивная выживаемость была более одного года. Также, у группы пациентов, у которых отсутствовало накопление ФДГ при ПЭТ, медиана общей выживаемости без системной терапии составляла 41 месяц [188]. Таким образом, при принятии решения о начале терапии необходимо учитывать еще и такие факторы как размер опухоли, риск прогрессирования, симптомы и локализацию. Согласно рекомендациям Консенсуса панели экспертов [180] системная терапия показана пациентам с йодрезистентным РЩЖ в случае большого размера опухоли (более 3 см) или при наличии нескольких очагов более 1 см или при увеличении размера. В случае размера опухоли менее 1 см, при медленном увеличении размеров опухоли (отсутствие прогрессирования в течение 12-14 месяцев) системная терапия, как правило, не показана. Необходимость системной терапии у пациентов в случае быстро прогрессирующей опухоли (увеличение размера более чем в два раза в течение 6-12 месяцев) или при большом размере очага, прогрессирующем медленно, остается недоказанной.

Таким образом, на сегодняшний день не разработано однозначных критериев для определения резистентности к терапии радиоактивным йодом, как и тактики, а также критериев для начала проведения системной терапии в случае развития резистентности.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

2.1 Общая характеристика клинического материала.

Исследование проведено на основе клинического материала, собранного в клинике ФГБУ РНЦРР в период с 2014г. по 2017г. Всего в исследование было включено 98 больных ДРЦЖ, у которых после проведенного комбинированного лечения выявлено прогрессирование заболевания.

В зависимости от наличия отдаленных или регионарных метастазов, больные были разделены на 2 группы.

В I группу включен 51 больной с диагностированными метастазами ДРЦЖ в регионарные лимфатические узлы после проведенного комбинированного лечения. У данных пациентов после проведенной РЙТ по результатам контрольной посттерапевтической сцинтиграфии, ОФЭКТ-КТ, УЗИ шеи, показателей биохимических маркеров (ТГ, АТ к ТГ) были выявлены признаки регионарного метастазирования. Этим пациентам было проведено повторное хирургическое лечение.

По данным посттерапевтической ОФЭКТ/КТ пациенты I группы были пациенты с накоплением I в лимфатических узлах (йодпозитивные) и без накопления I в лимфатических узлах (йоднегативные). Это позволило нам выделить подгруппы с йоднегативными и йодпозитивными регионарными метастазами и произвести сравнительный анализ между выделенными подгруппами.

II группа состояла из 47 больного с отдаленными метастазами ДРЦЖ, у которых после проведенного комбинированного лечения была установлена йодрефрактерность. Этим пациентам проводилось лечение мультикиназными ингибиторами.

Оценка общего состояния пациентов осуществлялась при помощи шкалы ECOG. Необходимо отметить, что в исследование включены пациенты, у которых статус по шкале ECOG составил 0-3. При этом, у большинства

пациентов значение показателей по шкале ECOG было 0 и 1 (88 пациента 89,8%) (таблица 2).

Таблица 2. Распределение пациентов с ДРЦЖ по шкале ECOG.

ECOG	Количество больных	Процент %	Валидный процент %	Накопленный процент %
0	55	56,1	56,1	56,1
1	33	33,7	33,7	89,8
2	8	8,2	8,2	98,0
3	2	2,0	2,0	100,0
Итого	98	100,0	100,0	

Медиана наблюдения составила 46,45 месяцев. Среди исследуемых пациентов женщин было больше (63 пациента – 64,2%), чем мужчин (35 пациентов – 35,8%), распределение пациентов по возрасту в основном было от 50 до 70 лет. В целом, средний возраст больных составил 54,54 (+/- 13,303) лет, а медиана возраста – 56,5 лет (рисунок 1).

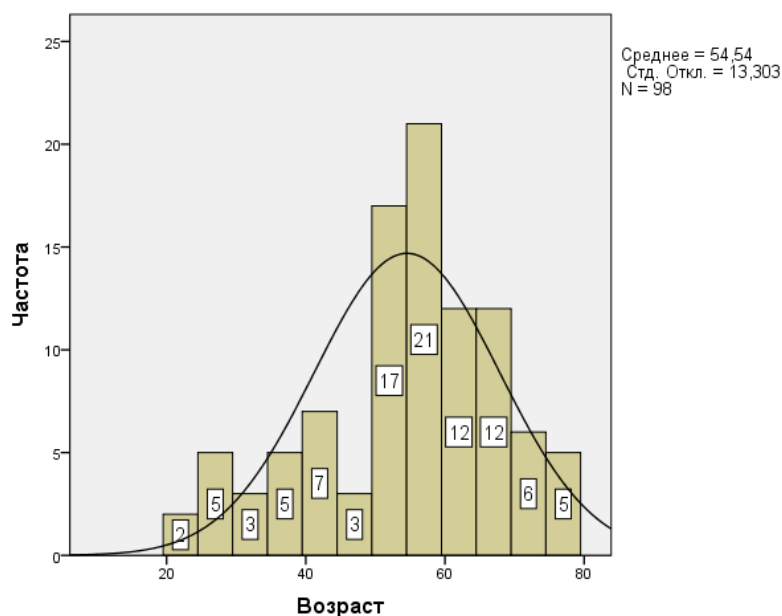


Рисунок 1. Распределение пациентов с ДРЦЖ по возрасту.

На первом этапе всем пациентам проведено хирургическое лечение. При этом необходимо отметить, что 30 пациентам (30,6%) выполнялись повторные операции с разными объемами лимфаденэктомии (ЛАЭ). Первоначальный объем хирургического вмешательства определялся по данным медицинской документации (таблица 3).

Таблица 3. Распределение пациентов с ДРЦЖ по объему первичного хирургического вмешательства.

Объем оперативного вмешательства	Количество больных	Процент %	Валидный процент %	Накопленный процент %
ГемитЭ с последующей завершающей ТЭ, ЛАЭ	23	31,9	31,9	31,9
Тиреоидэктомия	18	14,9	14,9	46,8
Тиреоидэктомия с лимфаденэктомией	55	48,9	48,9	95,7
Тиреоидэктомия с ЛАЭ и резекцией трахеи	2	4,3	4,3	100,0
Итого	98	100,0	100,0	

У всех пациентов диагноз ДРЦЖ был подтвержден гистологическим исследованием после проведенного хирургического лечения. При этом у 85 человек (86,7%) был выявлен папиллярный рак, а у 13 (13,3%) – фолликулярный (рисунок 2).

На втором этапе комбинированного лечения всем пациентам проведена РЙТ, при этом у большинства (53,1%) РЙТ была более одного раза. Через 3-5 суток после РЙТ пациентам выполнялась посттерапевтическая сцинтиграфия и ОФЭКТ-КТ.

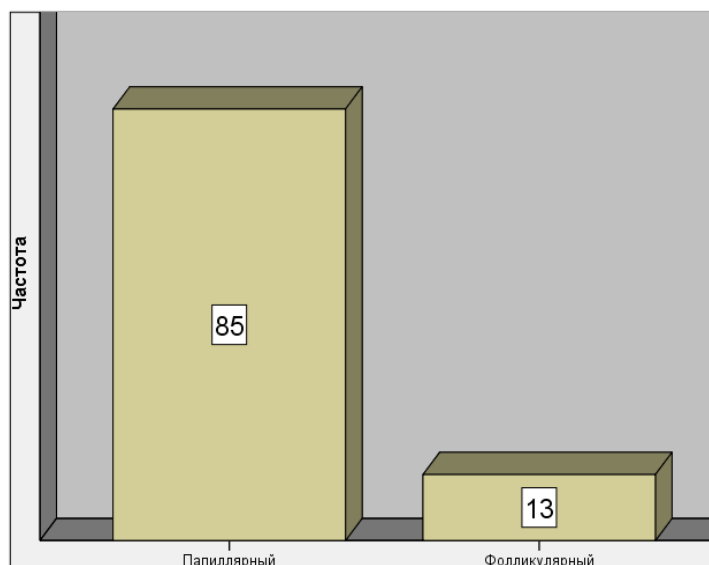


Рисунок 2. Распределение 98 пациентов с ДРЩЖ по гистологическому типу.

Пациенты поступали в отделение радионуклидной терапии не ранее, чем через 4 недели после отмены L-T4. У 11 человек интервал между операции и РЙТ составил менее двух месяцев и гормонозаместительная терапия не проводилась.

Интервал от хирургического этапа лечения до курса РЙТ, после которого была отмечена радиойодрезистентность варьировал в пределах от 1 месяца до 20 лет, медиана распределения составила 8,3 месяцев. Распределение пациентов по срокам от хирургического лечения до установки радиойодрезистентности представлено на рисунке 3.

Как видно на рисунке 3, большинству пациентов 62 (62,85%) лечение радиоактивным йодом выполнено в течении года после хирургического вмешательства, а 36 (37,15%) человек – в сроки более года после гистологического подтверждения ДРЩЖ.

Стоит обратить внимание, что у больных с большими интервалами (до 20 лет) от хирургического лечения до установки радиойодрезистентности, во-первых, отмечался достаточно большой период без рецидива болезни, а во-вторых, на протяжении длительного времени проводились многократные сеансы РЙТ и факт радиойодрезистентности устанавливался после

достижения кумулятивных доз ^{131}I выше 600 милликюри.

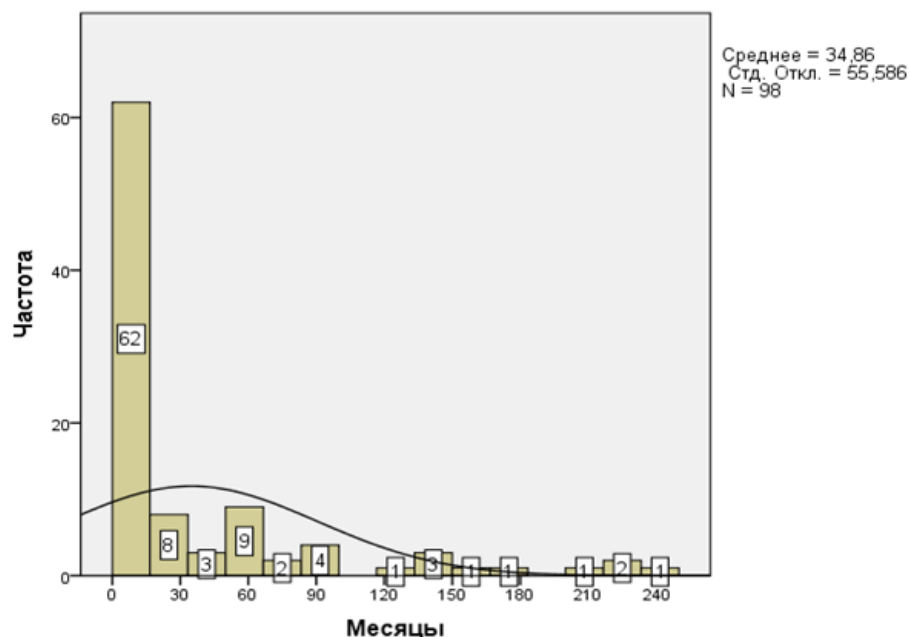


Рисунок 3. Распределение 98 пациентов с ДРЦЖ от хирургического лечения до установки радиойодрезистентности

Всем пациентам исследуемых групп проводилась РЙТ различными активностями, от 0,85 ГБк до 7,5 ГБк водного раствора $\text{Na-}^{131}\text{I}$. Через 48 часов проводилась дозиметрия, необходимым условием для выведения пациента из «закрытого» режима является регистрация мощности дозы от тела менее 19 мЗв/час, согласно нормам радиационной безопасности (НРБ-99/2009). В случае превышения мощности проводилась повторная дозиметрия через сутки.

У больных, включенных в исследование, определялись одиночные или множественные очаги, которые по определенным критериям были отнесены к йодрезистентным.

У 46 (46,9%) пациента общей группы после однократного лечения ^{131}I были выявлены очаги опухоли без накопления йода при ОФЭКТ-КТ или это накопление было недостаточно высокое для реализации терапевтического эффекта.

У 12 пациентов (12,2%) выявлено прогрессирование болезни через 12-16

месяцев после очередного адекватного курса РЙТ, несмотря на поглощение ^{131}I целевыми очагами.

У 29 пациентов (29,6%) отмечено снижение активности накопления РФП в очагах после ранее проведенных адекватных курсов РЙТ или снижение накопления ^{131}I в одних очагах при сохранении накопления в других.

У 11 пациентов (11,2%) суммарная доза ^{131}I достигла или превысила 600 мКи при отсутствии полного эффекта.

Целевые очаги оценивались по общепринятым критериям RECIST 1.1. Также изучался уровень биохимических маркеров (ТГ, АТ-ТГ).

2.2 Методы исследования.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, УЗИ мягких тканей шеи, КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастирования (КТ ОГК), анализ лабораторных данных (ТТГ, ТГ, АТ-ТГ).

2.3 Сбор анамнеза и клинический осмотр.

В первую очередь, при сборе анамнеза учитывалось, соблюдал ли пациент безйодную диету, интервал отмены L-T4, проводились ли обследования с использованием йодсодержащих контрастных препаратов. При клиническом осмотре оценивалось общее состояние пациента, отека, онемения в руках, появление запоров. Накануне госпитализации в отделение с «закрытым» режимом проводился сбор данных обо всех принимаемых пациентом лекарственных средств, а также уточнялось наличие или отсутствие аллергических реакций. Осмотр пациента включал в себя осмотр области послеоперационного рубца, оценку его состоятельности, пальпацию ложа ЩЖ и лимфатических узлов шеи, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений,

аускультацию легких и сердца.

В настоящее время для оценки соматического статуса онкологических больных применяется шкала ECOG или индекс Карновского. (Табл.4)

Таблица 4. Индекс Карновского (0-100%) и Шкала ECOG-ВОЗ (0-4 балла)

Индекс Карновского	Активность, %	Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лёжа	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20		
Умирающий	10		

2.4 Лабораторные методы исследования.

У всех больных определялся уровень ТТГ и опухолевых маркеров - ТГ,

АТ-ТГ в сыворотке крови. Для исследования образцов сыворотки использовался автоматический гамма-счетчик «Wizard 1470», Perkin Elmer Life Sciences, Wallac Oy, Финляндия. Уровень ТТГ в сыворотке крови определялся коммерческим набором TSH (^{125}I) IRMA KIT, (аналитическая чувствительность 0,04 мМЕ/л; функциональная – 0,141 мМЕ/л; рекомендованный диапазон нормальных значений: 0,25 мМЕ/л – 4,0 мМЕ/л, диапазон определений от аналитической чувствительности до значения наивысшей калибровочной пробы: 0,04 до приблизительно 50 мМЕ/л, калиброван по международному стандарту), фирмы Beckman Coulter, Чехия. Уровень ТГ в сыворотке устанавливался коммерческим набором hTg (^{125}I) IRMA KIT (аналитическая чувствительность 0,022 нг/мл; функциональная – 0,1 нг/мл; предел определения: 0 нг/мл – 20000 нг/мл, рекомендованный диапазон нормальных значений: 2 нг/мл - 70 нг/мл), фирмы Institute of isotopes Co. Ltd, Венгрия.

Для определения концентрации АТ-ТГ использовался коммерческий набор Anti-hTG IRMA KIT (функциональная чувствительность 5 МЕ/мл; предел определения: 5–3000 МЕ/мл, рекомендованный диапазон нормальных значений 0–20 МЕ/мл), фирмы Beckman Coulter, Чехия.

2.5 Морфологические методы исследований.

Патоморфологические препараты, полученные после хирургического удаления опухоли, являлись субстратом для гистологического исследования. Всей группе исследуемых пациентов в обязательном порядке выполнялось повторное гистологическое исследование материала в патологоанатомическом отделении РНЦРР для подтверждения принадлежности опухоли к ДРЦЖ.

2.6 Анализ уровня экспрессии генов методом полимеразной цепной реакции в «реальном времени» (РВ-ПЦР) в операционном материале, метастатических лимфатических узлах при раке щитовидной железы.

Процедура от момента получения образца ткани до получения результатов состояла из трех этапов: выделение мРНК из образца ткани; проведение обратной транскрипции; РВ-ПЦР (ПЦР в «реальном времени» или количественная ПЦР)

Для выделения РНК использовались коммерческие наборы RNeasy производства Qiagen USA. Обработка исследуемого материала проводилась в соответствии с протоколом компании-производителя. Объем конечного раствора составлял 50 мкл со средней концентрацией РНК в нем 35-40 мкг/мл.

Этап обратной транскрипции. Реакцию ставили, используя наборы «НПФ ДНК Технологии» согласно инструкции. Исследование проводили при температуре 40°C в течение 30 минут, с последующей инактивацией обратной транскриптазы при 95°C в течение 5 минут. Полученный раствор кДНК использовали для ОТ-ПЦР.

Контроль отсутствия реакции на геномной ДНК ставили с образцами, не прошедшими реакцию обратной транскрипции. ДНК-зонды, использовавшиеся для детекции продуктов амплификации исследуемых и нормировочных генов, были помечены флюорисцентным красителем FAM. Реакции амплификации генов ставили в разных пробирках в двух повторах. Амплификацию осуществляли в режиме “реального времени” в объеме 12 мкл по следующей программе: 15 циклов: 80 °C - 5 сек и 94 °C - 5 сек; 1 цикл: 94 °C - 5 минут; 50 циклов: 94 °C - 10 сек и 64°C - 20 сек; 10,0 °C - хранение. Использовали прибор “DTprime5” производства фирмы ЗАО “НПФ ДНК-Технология”. Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле при температуре 64°C.

Уровень экспрессии мРНК измеряли в относительных единицах, определяемых методом сравнения индикаторных циклов (Cp) согласно методу, описанному в работе Bourmenskaya O. (2012), используя следующие формулы:

$$[C_i] = 2^{C_{pi} - C_{pi \min}} \text{ (формула 1),}$$

где C_i– уровень экспрессии гена без учета количества материала,

C_{pi} - значение индикаторного цикла в исследуемом образце,

C_{pi min}- значение индикаторного цикла в образце с максимальным уровнем экспрессии,

2 – эффективность амплификации.

$$NF_{HKG1} = 2^{C_{p \text{ hkg1}} - C_{p \text{ hkg1 min}}} \text{ (формула 2)}$$

где NF_{HKG1}- нормировочный фактор для одного нормировочного гена/HouseKeepingGene,

C_{p hkg1} - значение индикаторного цикла в нормировочном образце1,

C_{p hkg1 min}- значение индикаторного цикла в образце с максимальным уровнем экспрессии нормировочного гена 1,

2 – эффективность амплификации.

$$NF = \sqrt[n]{NF_{hkg1} \times NF_{hkg2} \times \dots \times NF_{hkg n}} \text{ (формула 3)}$$

где NF- нормировочный фактор с учетом всех нормировочных генов, рассчитывается как среднее геометрическое,

NF_{HKG1}- нормировочный фактор для одного нормировочного гена,

n – число нормировочных генов, в нашем случае n=5.

$$[C_{NF}] = [C_i] / NF \text{ (формула 4),}$$

где C_{NF}– уровень экспрессии гена с учетом нормировочного фактора,

C_i– уровень экспрессии гена без учета количества материала,

NF- нормировочный фактор с учетом всех нормировочных генов.

Фактически уровень экспрессии приравнивается к 1 в образце с минимальным уровнем экспрессии. В остальных образцах данный показатель (уровень экспрессии) отражает во сколько раз экспрессия гена выше по отношению к данному образцу.

2.7 Краткая характеристика исследуемых генов.

Для каждого образца анализировалась экспрессия 8 генов (6 функциональных генов и 2 референсных). Функциональные гены включали ингибитор апоптоза TERT, тиреоглобулин TG, ген SLC5A5, кодирующий белок натрий-йод-симпортёр (NIS), отвечающий за транспорт йода из кровотока в фолликулярные клетки, цитокератины KR19 и KR5, ERBB2 кодирующий белок HER2/Neu. В качестве референсных использовали гены GUSB и B2M.

2.8 Определение мутации V600E в гене BRAF, методом цифровой капельной ПЦР (ddPCR).

Для постановки ddPCR применяли реактивы фирмы «BioRad». ДНК-зонды, использовавшиеся для детекции продуктов амплификации исследуемых и нормировочных генов, были помечены флюорисцентными красителями FAM и HEX. Реакции амплификации ставили в разных пробирках в двух повторах. Амплификацию проводили в реакционном объеме 20 мкл на капельной цифровой ПЦР-системе QX100 (Bio-Rad). Смесь 35 мкл ПЦР состояла из 10 мкл Bio-Rad Super mix TaqMan, 1 мкл каждого праймера, и 4 мкл ДНК. ПЦР смесь помещали в генератор капель, где в каждой пробирке образуется до 20000 капель объемом 1 нл. По распределению Пуассона в каплю либо попадает одна матричная цепь, либо не попадает ни одной. Из генератора капель образцы переносили в амплификатор. Амплификацию осуществляли в режиме “реального времени” в объеме 20 мкл по следующей программе: 95°C - 10 минут; 40 циклов: 94°C - 30 сек и 55°C - 1 мин; 98°C - 10 минут. Результаты были проанализированы в программе QuantaSoft v.1.3.2 (Bio-Rad). После амплификации планшет помещали в прибор «BIO-RAD QX 100TM DROPLET READER», где происходило считывание сигнала от флюоресцентных меток. Учет

результатов производился в программе «Quanta Self 16», поставляемой с прибором. Средние значения данных переносились из таблицы программы «Quanta Self 16» в таблицу Excel для дальнейшей статистической обработки.

2.9 Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи.

Для ультразвукового исследования мягких тканей шеи использовался линейный датчик с частотой 7,5-10 МГц. Специальной подготовки не требовалось. Пациент лежал на спине, под лопатки подкладывали валик, что обеспечивает наиболее лучшую визуализацию мягких тканей шеи. Оценивалось наличие остаточной тироидной ткани, а также регионарные лимфатические узлы, учитывались их размеры, неоднородность, неровность или прерывистость капсулы, проводилось измерение кровотока с помощью доплеровского датчика. Методика позволила неинвазивно определить анатомическое строение, функциональное состояние сосудов, степень, характер и особенности нарушения кровотока исследуемой области. Это было особенно информативно при малых размерах и глубоко расположенных непальпируемых узлах. К ультразвуковым признакам метастатического поражения лимфоузла относили: размер более 1см, снижение отношения длина/ширина менее 1,8, неоднородность структуры с нарушением корково-мозгового соотношения, прерывистость капсулы лимфоузла, наличие включений кальция [36].

2.10 Рентгенологические методы исследования.

Всем больным проводилась КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастирования (КТ ОГК), в первую очередь для оценки состояния легких и выявления метастазов в них, а также паратрахеальных лимфоузлов и лимфоузлов средостения. Ряду пациентов КТ органов грудной клетки выполнялось по месту жительства, на аппаратах с различными характеристиками, однако все КТ-снимки были пересмотрены в РНЦРР. При

выявлении очагов в легких оценивали их размеры, контуры, количество, локализацию, плотность по Хаунсфилду. При оценке лимфоузлов шеи и средостения подозрительными на метастатические считали узлы размерами более 1 см, нарушением внутренней структуры, наличием кальцинатов, с локализацией паратрахеально и в верхнем средостении. [17].

2.11 Радионуклидные методы исследований.

Перед первым сеансом РЙТ выполнялась планарная сцинтиграфия (ПСГ) с ^{99m}Tc -пертехнетатом. Для оценки остаточной тироидной ткани всем пациентам на 3-5 сутки после РЙТ проводилось планарное исследование для оценки распределения ^{131}I в организме. Если появлялись показания или неоднозначность результатов ПСГ дополнялась ОФЭКТ-КТ. Исследования проводились на однофотонных эмиссионных томографах Siemens Simbia (Германия), Nucline DH-I Spirit (Венгрия), и гибридной системе Philips Precedence (Нидерланды).

2.11.1 Посттерапевтическая планарная сцинтиграфия всего тела с ^{131}I .

Непосредственно перед проведением ПСГ пациент переодевался в чистую одежду, принимал душ, опорожнялся. Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине с максимально запрокинутой головой, под голову подкладывалась невысокая подушка. Получение сцинтиграфического изображения всего тела проводилось в режиме Whole Body, с помощью гаммакамеры одномоментно в двух проекциях: передней и задней. В среднем продолжительность исследования составляла 15 -20 минут.

При описании полученного изображения оценивались локализация очагов гиперфиксации РФП, их размеры, рассчитывался суммарный захват радиометки в них относительно накопления во всем теле. Физиологической

считалась транзиторная фиксация радиойода в слюнных железах, по ходу желудочно-кишечного тракта, в мочевыводящих путях, молочных железах у женщин.

2.11.2 ОФЭКТ-КТ с ^{131}I .

Исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ-КТ системе Philips Precedence с 16-срезовой конфигурацией КТ (рисунок 4), в положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой и руками вдоль тела. Сначала проводилась запись компьютерной томографии шеи и органов грудной клетки, при которой использовались следующие параметры: коллимация – 16 x 0,75, толщина среза 2 мм, шаг спирали – 2 мм. Затем выполнялась ОФЭКТ указанной области с помощью коллиматоров высоких энергий: матрица 128 x 128, 32 угла, время записи одной проекции составляло 30–40 секунд. Продолжительность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии составляла 10–15 минут. Общая длительность исследования составляла 20–25 минут. После завершения записи ОФЭКТ-КТ проводилось совмещение сцинтиграфического изображения с соответствующими анатомическими структурами, полученными в КТ режиме.

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

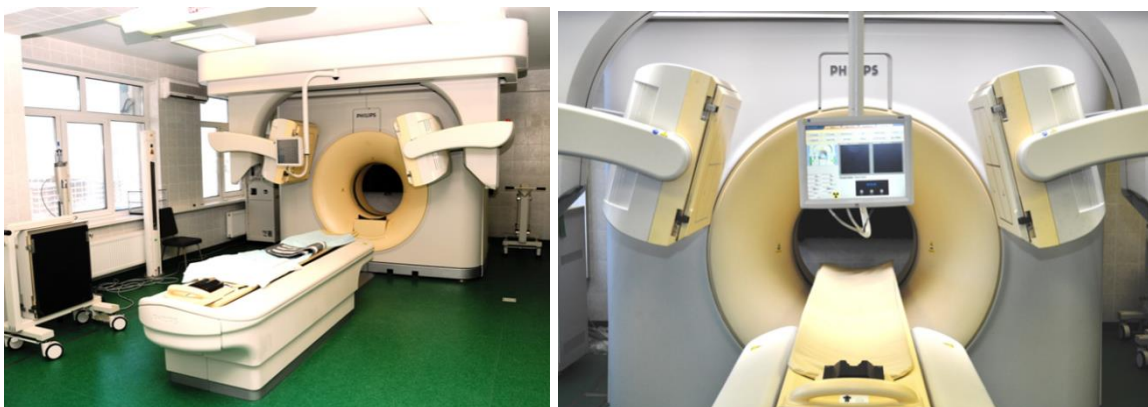


Рис. 4. Комбинированная ОФЭКТ/КТ система PHILIPS PRECEDENCE, оснащенная гамма-камерой и 16-ти срезовым компьютерным томографом.

При анализе ОФЭКТ оценивали наличие очагов накопления в ложе щитовидной железы, регионарных зонах, отдаленных органах, размеры этих очагов, интенсивность захвата ^{131}I , а также физиологическое накопление РФП в органах и тканях. Согласно топическим ориентирам выявленных очагов анализировали анатомические изменения в органах и тканях по данным КТ. Локализация очагов захвата в ложе щитовидной железы трактовалась как остаточная тиреоидная ткань, а локализация очагов накопления в области регионарных лимфоузлов и отдаленных органах - как метастатическое поражение. Накопление в слюнных железах, желудочно-кишечном тракте, мочевыделительной системе, молочных железах у женщин характеризовалась как физиологическое.

2.12 Оценка клинического ответа.

Стоит отметить, что после получения заключения патоморфологического исследования и данных КТ ОГК, стадию заболевания определяли по системе TNM, утвержденной Международным противораковым союзом (UICC) 7-й редакции.

Для оценки эффективности лечения использовали критерии общепринятые RECIST, версия 1.1 (таблица 5).[73]

Таблица 5. Критерии RECIST (1.1)

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

Ремиссия или полный ответ — это полное исчезновение целевых очагов или сохранение анатомического отображения лимфатического узла с размером менее 10 мм по малой оси. Основным условием для констатации полного ответа считалось отсутствие патологического накопления РФП ^{131}I на последнем посттерапевтическом скане, а также низкие показатели биохимических маркеров – ТГ менее 0,1 нг/мл, отсутствие роста АТ-ТГ в течение всего периода наблюдения за пациентом.

К прогрессированию заболевания относили появление новых метастазов, в том числе дистанционных; рост уровней биохимических маркеров после проведения высокодозной РИТ.

После проведения исследования пациенты обсуждались на консилиуме, в том числе с участием хирургов, где решался вопрос о дальнейшей тактике ведения пациентов с метастазами в лимфатические узлы после неоднократных курсов РИТ и выявлении признаков йодрезистентности дифференцированного рака щитовидной железы.

2.13 Методы статистического анализа.

Статистической обработке подвергались данные анамнеза, лабораторные, и цитогенетические, включая, результаты исследования экспрессия 8 генов (6 функциональных генов и 2 референсных), количество мутаций V600E в гене BRAF, инструментальных методов обследования. Результаты лечения оценивались по показателям беспрогрессивной выживаемости (progression-free survival, PFS) и общей выживаемости (overall survival, OS). Для сравнения выживаемости в группах при проведении однофакторного анализа применялся статистический критерий log rank, а также критерий Breslow, при наличии малой выборки в группах сравнения. Для выбора пороговых значений количественных параметров диагностических методов использовали построение ROC-кривых и анализ данных с выделением точки отсечения. Достоверность различий между сопоставляемыми группами оценивали с помощью К-критерий для двух независимых выборок (значимость Монте-Карло). Статистическая обработка анализируемых данных и вычисление непосредственных результатов выполнялось с помощью специализированного программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 20.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

3.1. Результаты лечения больных с регионарными метастазами дифференцированного рака щитовидной железы.

3.1.1 Анализ пациентов I группы с диагностированными регионарными метастазами ДРЩЖ.

В I группу были включены 51 пациент, у которых по результатам контрольной посттерапевтической сцинтиграфии, УЗИ шеи, а также по показателям биохимических маркеров (ТГ, АТ к ТГ) были выявлены признаки регионарного метастазирования. Им было проведено повторное хирургическое лечение.

Женщин в I группе с ДРЩЖ оказалось больше 32 (63%), чем мужчин 19 (37%). Возраст пациентов варьировал от 22 до 72 лет и составил в среднем 51,9 (-/+ 14,055),

Объем первичного оперативного вмешательства, согласно представленной медицинской документации у пациентов I группы приведен в таблице 6.

Таблица 6. Распределение пациентов I группы с дифференцированным раком щитовидной железы по объему первичного хирургического вмешательства.

Объем оперативного вмешательства	Количество больных	Процент %	Валидный процент %	Накоплен ный процент %
ГемитЭ с последующей завершающей ТЭ, ЛАЭ	8	15,7	15,7	15,7
Тиреоидэктомия (ТЭ)	11	21,6	21,6	37,3
Тиреоидэктомия с ЛАЭ	32	62,7	62,7	100,0
Итого	51	100,0	100,0	

Как видно из представленных данных, пациентам с ДРЩЖ в 62,7% случаев была выполнена тиреоидэктомия с различными объемами

лимфодиссекции. У 8 пациентов проведено двухэтапное хирургическое лечение - на первом этапе выполнена гемитиреоидэктомия (гемиТЭ), по данным гистологического исследования подтвержден папиллярный РЩЖ. На втором этапе - завершающая тиреоидэктомия с центральной шейной лимфаденэктомией.

После выполненного хирургического лечения всем пациентам была проведено плановое гистологическое исследование у 49 пациентов (96,0%) выявлен папиллярный рак ЩЖ и у 2 пациентов (4,0%) выявлен фолликулярный рак.

Распределение пациентов по стадиям TNM/UICC 2009 года (7-ая редакция), представлено на рисунке 5.

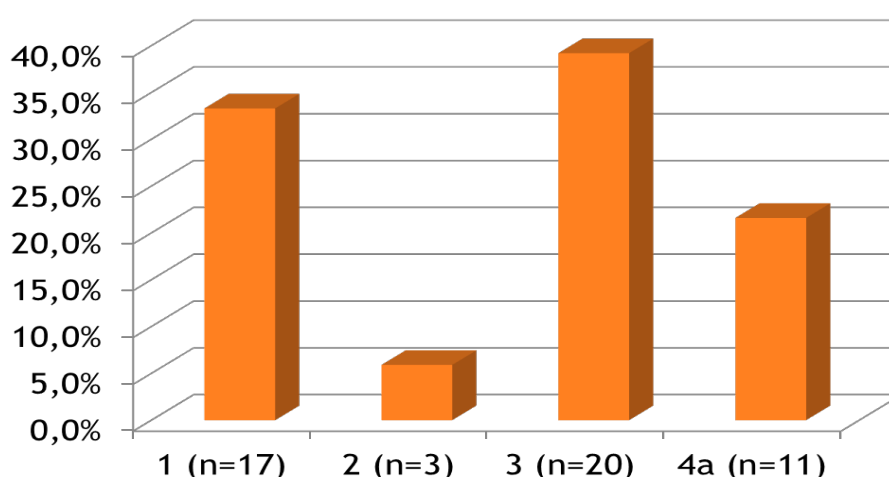


Рисунок 5. Распределение больных I группы с ДРЩЖ по стадиям заболевания.

Согласно приведенным данным, в группе преобладали пациенты с распространенностью опухоли T1 и T3. У всех 51 пациентов, в том числе по данным ОФЭКТ-КТ было отмечено поражение лимфатических узлов шеи, что являлось признаком регионарного метастазирования и потребовало дальнейшего лечения.

3.1.2. Результаты обследования пациентов I группы перед проведением повторного хирургического вмешательства.

У 42 (82,4 %) пациентов первой группы метастатические лимфоузлы определялись при УЗИ, еще 4 (7,8%) пациентам при УЗИ установлен диагноз лимфаденопатия, а у 5 (9,8%) патологии не выявлено.

У 16 (35,2%) по данным посттерапевтической ОФЭКТ-КТ выявлено накопление РФП в лимфатических узлах.

Дооперационная морфологическая верификация выполнена 46 (90,2%) пациентам. Только цитологическое исследование выполнялось 32 (62,7%) больным. Цитологическое исследование и определение ТГ в смыве из иглы произведено 14 (27,4%) пациентам, из которых в 3 (5,9%) случаях цитологическое заключение было сомнительным и диагноз был установлен на основании высоких показателей ТГ в смыве из иглы.

Данные распределения пациентов по сроку от первого хирургического лечения до второго у больных I группы приведены на рисунке 6.

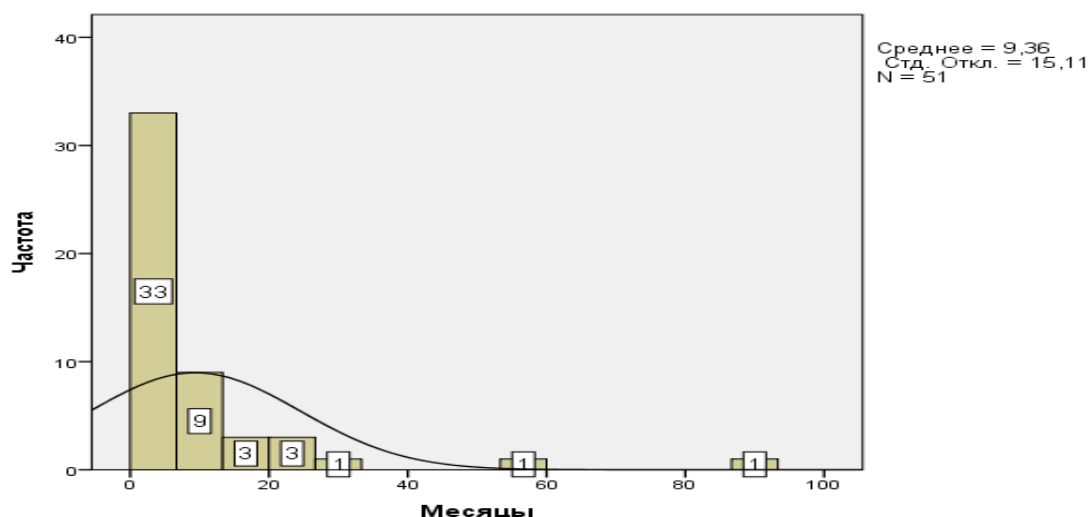


Рисунок 6. Распределение пациентов I группы по сроку от первого хирургического лечения до второго.

Интервал от первой операции до второй варьировал в пределах от 1 месяца до 5 лет. В среднем повторная операция проводилась через 9,36 месяцев (-/+15,11). У 35 (68,6%) пациентов повторное оперативное

вмешательство проводилось в срок до 12 месяцев, у 16 (31,4%) больных более чем через год, двум (3,9%) пациентам через 5 лет после первой операции.

3.1.2.1. Оценка уровня биохимических маркеров.

Референсный интервал уровня ТГ для здоровой популяции в настоящее время составляет от 1.4 до 78.0 нг/мл. После хирургического лечения, согласно литературным данным, ТГ может определяться в сыворотке крови еще около 4 недель. Повышенный уровень ТГ в сыворотке спустя месяц после тиреоидэктомии, свидетельствует о прогрессировании или рецидиве заболевания. [58, 99]

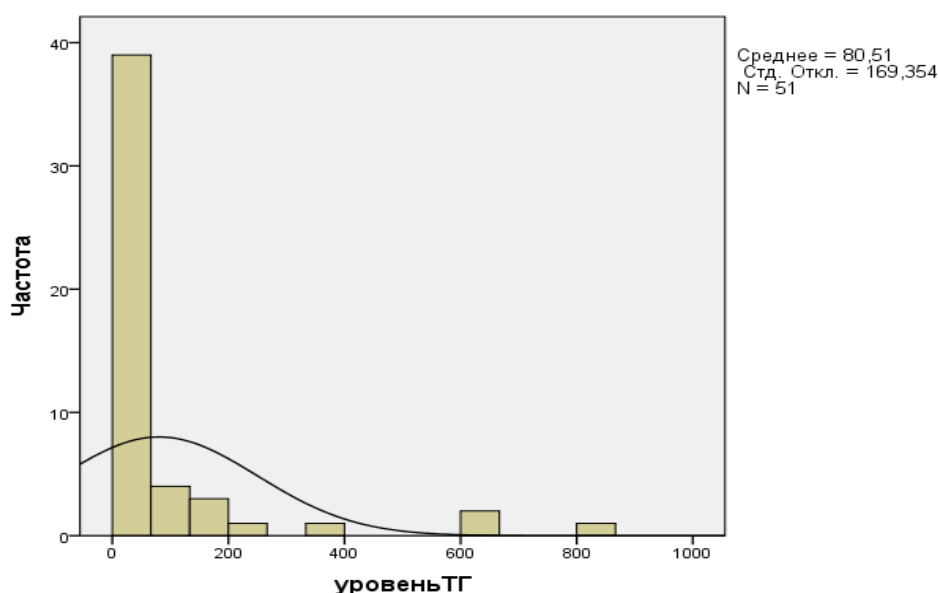


Рисунок 7. Распределение пациентов I группы по уровню ТГ перед проведением второго хирургического вмешательства.

У пациентов I группы перед проведением второго хирургического вмешательства уровень ТГ варьировал в пределах от 0 МЕ/мл до 814 нг/мл и в среднем составил 80,51 (-/+169,34) нг/мл (рисунок 7).

Следует отметить, что у четырех больных с очень высокими показателями ТГ (353-814 нг\мл) при обследовании и дальнейшем наблюдении отдаленного метастазирования не выявлено; а после проведенного

хирургического лечения уровень ТГ снизился до нормальных величин.

Такие высокие показатели у данных пациентов мы связываем с большим объемом метастатических масс: у трех пациентов из четырех было большое количество метастатических лимфоузлов (17, 24 и 26 соответственно) и было прорастание капсулы лимфоузлов, а у еще одного пациента было 5 метастазов большого размера (30-42мм).

У 8 больных показатель ТГ был менее 1,0 нг/мл, и только у 2-х при уровне АТ-ТГ в рамках референсных значений (0 - 20,0 МЕ/мл). Однако по результатам УЗИ и ОФЭКТ-КТ у этих больных были выявлены метастатические регионарные лимфоузлы. Параметр ТГ рассматривался с учетом уровня АТ-ТГ, так как, только в совокупности они свидетельствуют о рецидиве заболевания.[65, 211]

При анализе показателей АТ-ТГ у пациентов исследуемой I группы перед проведением повторного хирургического вмешательства уровень АТ-ТГ в среднем составил 39,87 (-/+91,84) МЕ/мл, у 32 (42,8%) больных не превышал референсных значений от 0 до 20 МЕ/мл, данные представлены на рис. 8

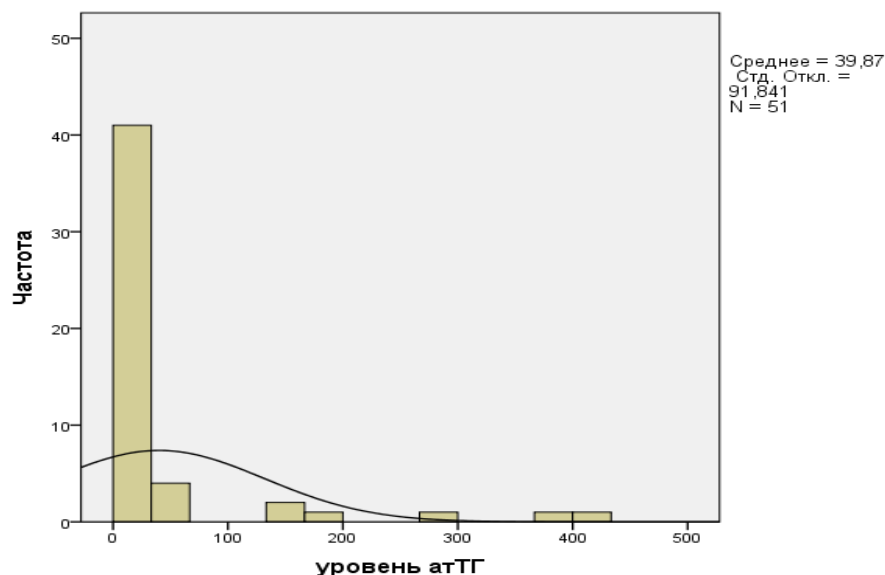


Рисунок 8. Распределение пациентов I группы по уровню АТ-ТГ перед проведением второго хирургического вмешательства.

До повторного хирургического лечения повышение АТ-ТГ было выявлено

у 19 человек (37,2%). В этой группе пациентов без отдаленных метастазов более чем в половине наблюдений (у 12 из 19 (63,1%)) уровень АТ-ТГ нормализовался через 3–21 мес, в среднем через 9,3 мес после повторной операции, что сопровождалось синхронным снижением концентрации ТГ. Только в одном случае при снижении АТ-ТГ со 137 до 30 МЕ/мл через 9 месяцев после повторной операции наблюдалось повышение уровня ТГ с 4 до 98 нг/мл; в дальнейшем у данной пациентки выявлены отдаленные метастазы в легкие и была рекомендована терапия мультикиназными ингибиторами (МКИ).

3.1.2.2. Результаты УЗИ при оценке состояния регионарных шейных лимфатических узлов у пациентов I группы перед проведением второго хирургического вмешательства.

В настоящее время, ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи является одним из основных методов выявления регионарных метастазов ДРЩЖ. Однако в среднем в 22-31% исследований не выявляются регионарные метастазы, что свидетельствует об ограниченных возможностях ультрасонографии мягких тканей шеи. Некоторые авторы отмечают, что даже качественно выполненное сонографическое исследование позволяет выявить пре- и паратрахеальные метастазы только у половины больных, в остальных случаях они обнаруживаются только при гистологическом исследовании.[110, 125]

Результаты УЗИ шеи пациентов I группы перед проведением второго хирургического вмешательства представлены в таблице 7.

В I группе у 42 (82,4%) пациентов по данным УЗИ перед повторным хирургическим лечением визуализировались метастатические лимфатические узлы бобовидной или удлинено-эллипсоидной формы, с нечеткой корково-мозговой дифференцировкой, увеличенные в размерах.

Таблица 7. Данные УЗИ шеи пациентов I группы проведением второго хирургического вмешательства.

Данные УЗИ	Количество пациентов	Процент %	Валидный процент %	Накопленный процент %
Метастатически измененные лимфоузлы	42	82,4	82,4	82,4
Лимфаденопатия	4	7,8	7,8	90,2
Без патологии	5	9,8	9,8	100,0
Остаточная тиреоидная ткань	0	0	0	100,0
Итого	51	100,0	100,0	

У 5 (9,8%) пациентов по данным УЗИ не было выявлено лимфаденопатии, размер лимфатического узла в наибольшем сечении не превышал 12мм. При выполнении ОФЭКТ-КТ у этих пациентов выявлено поражение шейных лимфатических узлов. У 4 (7,8%) больных по описанию ультразвукографии отмечалась реактивная лимфаденопатия шеи, вероятно, она являлась следствием оперативного вмешательства, так как срок от первого хирургического лечения до второго у этих пациентов составил не более 6 месяцев, в среднем $2 \pm 1,34$ месяцев. Следует отметить, что при ОФЭКТ-КТ у одного пациента выявлены верхне-яремные лимфатические узлы, размерами до 12х9мм и 10х8мм, с накоплением РФП, у второго отмечены близкорасположенные дорсальные лимфатические узлы размерами до 9х8мм и 7х5мм, при этом описанные при ультразвукографии изменения не соответствовали метастатическим лимфатическим узлам шеи.

Таким образом, данные УЗИ перед вторым хирургическим вмешательством у некоторых больных не позволяют убедительно предположить метастатическое поражение лимфоузлов. Так как в первые

месяцы после хирургического лечения реактивная лимфаденопатия не может достоверно свидетельствовать о вторичных изменениях. Как правило, гиперплазированные лимфатические узлы не превышают размеров 20х12мм, с сохранением четких ровных контуров. В связи с чем, все подозрительные лимфатические узлы нужно верифицировать.

3.1.2.3. Результаты ОФЭКТ-КТ при оценке состояния регионарных шейных лимфатических узлов у пациентов I группы перед проведением второго хирургического вмешательства.

Всем пациентам данной группы проводилась РЙТ. У них выявлено накопление радиометки различной интенсивности и выполнено гибридное исследование. У 16 (35,2%) по данным посттерапевтической сцинтиграфии выявлено накопление РФП вне ложа щитовидной железы, что по данным ОФЭКТ-КТ соответствовало накоплению радиометки в различных лимфатических узлах. У 35 (64,8%) больных выявлено увеличение лимфатических узлов по данным ОФЭКТ-КТ без накопления ^{131}I . Из этого следует, что при сомнительных результатах планарной сцинтиграфии в оценке распространенности заболевания, следует обязательно использовать современную технологию ОФЭКТ-КТ.

По результатам данного исследования мы выделили подгруппы с йоднегативными и йодпозитивными регионарными метастазами. В дальнейшем производился сравнительный анализ между выделенными подгруппами.

На рисунке 9 приведен пример гиперфиксации РФП в очаге размером 40х27х45 мм, справа от трахеи, оттесняется трахея влево.

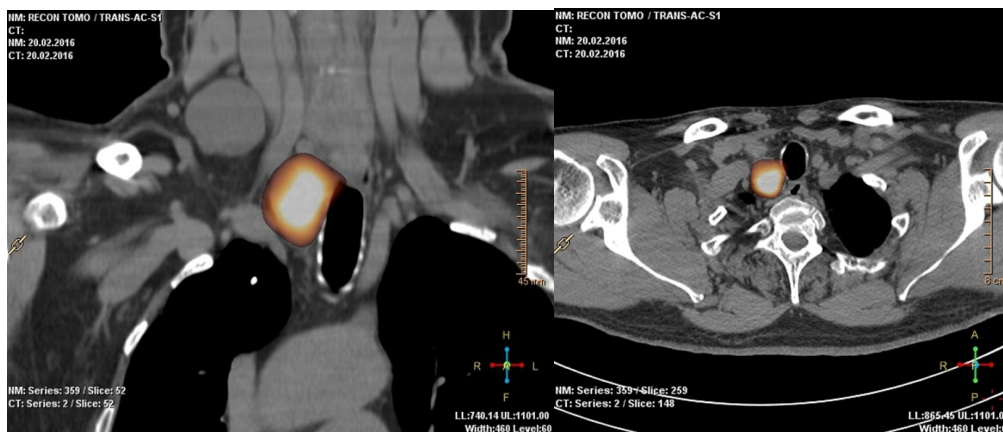


Рис. 9. Результат посттерапевтической ОФЭКТ-КТ пациента I группы.

3.1.3 Результаты повторного хирургического вмешательства у пациентов I группы.

Всем пациентам I группы после выявления регионарных метастазов проведено хирургическое лечение. Объем хирургического вмешательства определялся характером метастазирования и проведенным ранее хирургическим лечением. Трем больным хирургическое лечение (двусторонняя футлярно-фасциальная лимфаденэктомия (ФФЛАЭ)) проведено в два этапа, четырем — выполнено одномоментно.

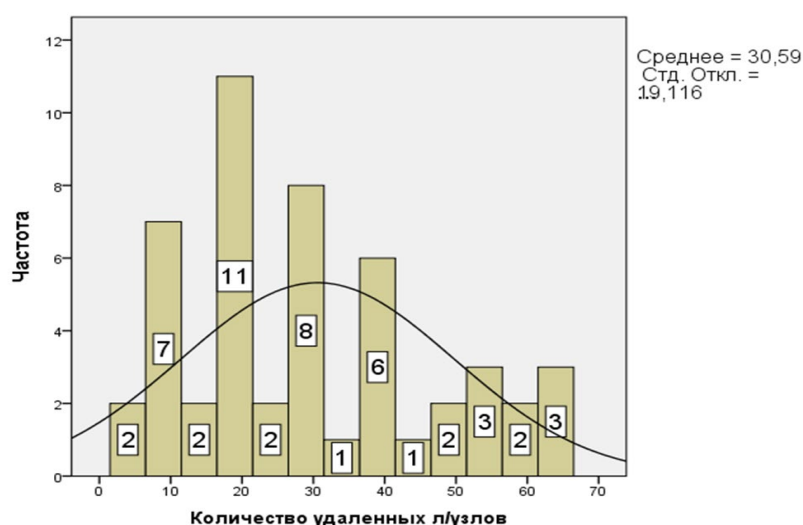


Рис. 10. Количество удаленных лимфатических узлов при повторном хирургическом вмешательстве у пациентов I группы.

Количество удаленных лимфатических узлов при повторном

хирургическом вмешательстве представлено на рисунке 10. Из представленных данных следует, что количество удаленных при повторном хирургическом лечении лимфатических узлов составило от 4-х до 63-х (в среднем 30,59).

Следует отметить, что по данным постоперационного планового гистологического исследования метастатическое поражение выявлено в 1-м - 34-х лимфатических узлах (в среднем 11,67). (рисунок 11).



Рис. 11. Количество удаленных метастатических лимфатических узлов при повторном хирургическом вмешательстве пациентов I группы.

В исследовании проводилась оценка наибольшего размера удаленных метастатических лимфатических узлов. При этом средний размер составил 16,65мм (от 3мм до 45мм). (рисунок 12).

При детальном анализе патоморфологического послеоперационного материала выявлено у 21 пациента (41,18%) прорастание капсулы лимфатического узла или тотальное замещение опухолевыми массами, а у 30 (58,82%) капсулы лимфатических узлов были не поражены.

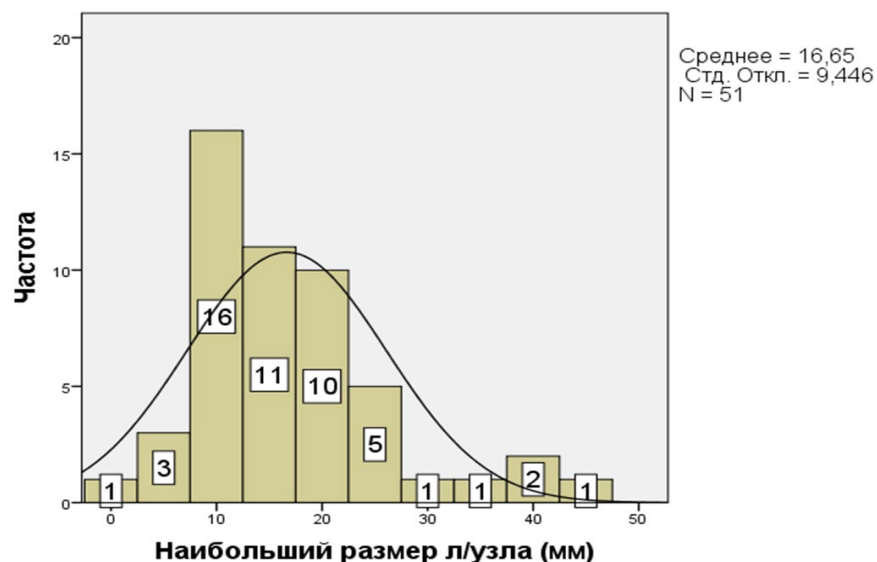


Рис. 12. Диаметр метастатически пораженных лимфатических узлов при повторном хирургическом вмешательстве пациентов I группы.

Послеоперационные осложнения после повторных операций были как общими – кровотечения у 2 (3,9%) больных, так и специфическими. Парез гортани наблюдался у 2 (3,9%) больных; у одного (1,9%) пациента длительная хилорея потребовала еще одной операции с целью перевязки крупного лимфатического протока; в одном (1,9%) случае было повреждение краевой ветви лицевого нерва; у 1 (1,9%) больного развился синдром Горнера.

Время наблюдения за больными данной группы составило от 10 месяцев до 40 месяцев (медиана наблюдения - 25,7 месяца).

У 2 (3,9%) пациентов за время наблюдения выявлены метастатические контрлатеральные лимфоузлы, не диагностированные до повторного хирургического вмешательства. Еще у 2 (3,9%) выявлено метастатическое поражение верхних медиастинальных лимфоузлов. У 1 (1,9%) больного был имплантационный метастаз в рубце. Все эти пациенты были прооперированы. У двух (3,9%) пациентов за время наблюдения на фоне повышения ТГ и АТ-ТГ выявлено метастатическое поражение легких, этим пациентам рекомендована терапия мультикиназными ингибиторами (МКИ).

У 3 (5,8%) наблюдаемых пациентов отмечается повышение ТГ и АТ-ТГ, при обследовании (УЗИ шеи, КТ ОГК, ПЭТ-КТ) данных за рецидив не получено.

Показатели биохимических маркеров до и после повторного хирургического лечения представлены на рисунках 13 и 14.

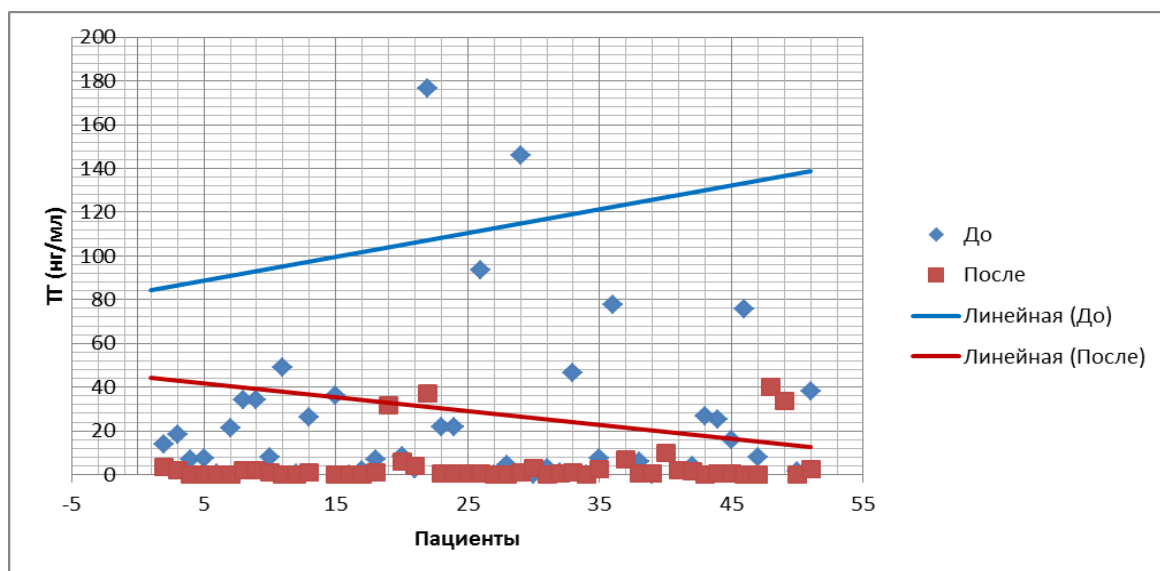


Рис. 13. Показатели ТГ пациентов I группы до и после повторного хирургического вмешательства.

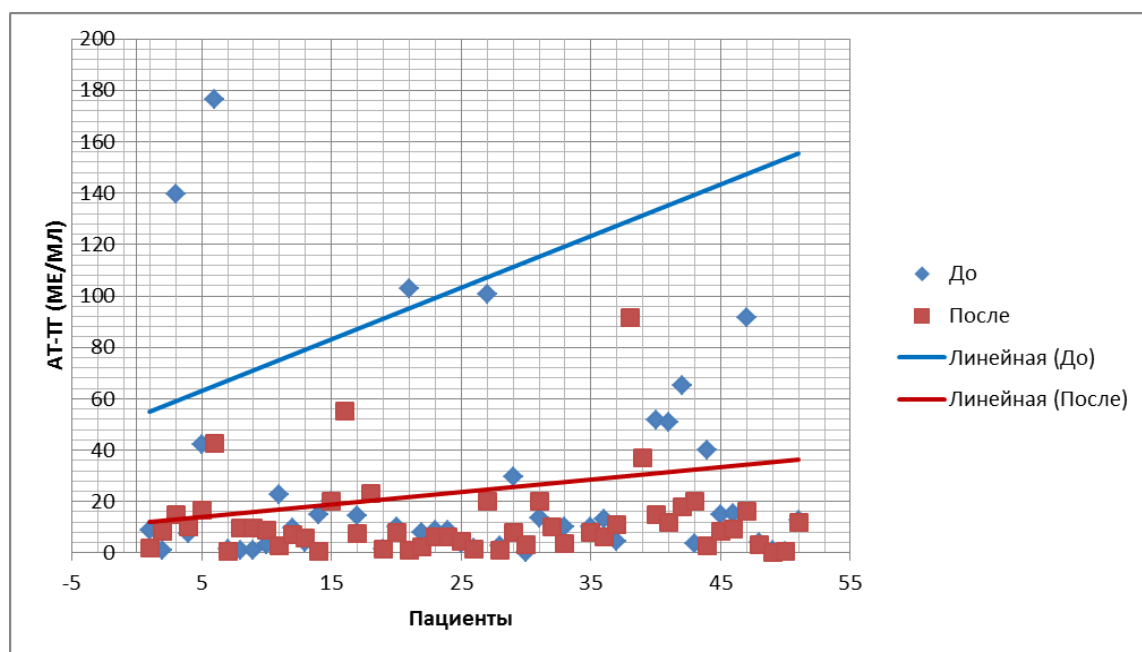


Рис. 14. Показатели АТ-ТГ пациентов I группы до и после повторного хирургического вмешательства.

3.1.4 Результаты анализа уровня экспрессии генов и мутации V600E в метастатических лимфоузлах пациентов I группы.

В работе исследовалась экспрессия 8 генов, из них - 6 функциональных и 2 референсных гена. В качестве функциональных генов анализированы гены TERT, TG, ген SLC5A5 (кодирующий NIS), KRT 19, KRT 5, ERBB 2. Референсными были гены GUSB и B2M.

Также проводилось определение мутации V600E в гене BRAF, методом цифровой капельной ПЦР (ddPCR). Мутации BRAF V600E выявлены у 39 (74,5%) пациентов данной группы.

Учет результатов производился в программе «Quanta Self 16», поставляемой с прибором. Средние значения данных переносились из таблицы программы «Quanta Self 16» в таблицу Excel для дальнейшей статистической обработки.

Значение средних величин и стандартное отклонение для уровня экспрессии генов и отношения мутации V600E к немутантным ДНК гена BRAF в метастатических лимфатических узлах пациентов I группы представлены в таблице 8.

Таблица 8. Средние уровни экспрессии генов (условные единицы) и концентрации ДНК гена BRAF дикого типа и BRAF V600E (Ед/мкл) в ткани метастатических лимфоузлов пациентов I группы.

	Среднее	Средне кв. отклонение	N
TG	7,65	2,67	51
SLC5A5 (NIS)	4,19	5,69	51
KRT 19	7,88	3,23	51
KRT 5	7,96	9,73	51
ERBB 2	3,39	1,10	51
TERT	7,38	11,56	51
BRAF дикого типа	484,06	495,93	51
BRAF V600E	24,55	62,35	38
BRAF V600E /BRAF дикого типа	0,08	0,14	38

Для проверки нормальности распределения полученных данных

произведена проверка нулевой гипотезы (Таблица 9).

Таблица 9. Результаты проверки нулевой гипотезы.

Итоги по проверке гипотезы				
	Нулевая гипотеза	Критерий	Знач.	Решение
1	Категории TG появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	1,000	Нулевая гипотеза принимается.
2	Категории NIS появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	1,000	Нулевая гипотеза принимается.
3	Категории KRT19 появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	1,000	Нулевая гипотеза принимается.
4	Категории KRT5 появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	,523	Нулевая гипотеза принимается.
5	Категории ERBB2 появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	1,000	Нулевая гипотеза принимается.
6	Категории TERT появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	,523	Нулевая гипотеза принимается.
7	Категории BRAF_V появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	1,000	Нулевая гипотеза принимается.
8	Категории BRAF появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	1,000	Нулевая гипотеза принимается.
9	Категории BRAF_V_BRAF появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	1,000	Нулевая гипотеза принимается.
10	Категории всего_удаленных появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	1,000	Нулевая гипотеза принимается.
11	Категории всего_метастатических появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	,925	Нулевая гипотеза принимается.
12	Категории размер появляются с равными вероятностями.	Одновыборочный критерий хи-квадрат	,792	Нулевая гипотеза принимается.
13	Категории прораствание = 1 и 0 появляются с вероятностями 0,5 и 0,5.	Одновыборочный биномиальный критерий	,074	Нулевая гипотеза принимается.

Выводятся асимптотические значимости. Уровень значимости равен ,05.

Как видно из таблицы 9, исследуемые показатели являются сопоставимыми и могут подвергаться сравнительному анализу.

По данным посттерапевтической ОФЭКТ/КТ пациенты I группы были

пациенты с накоплением I в лимфатических узлах (йодпозитивные) и без накопления I в лимфатических узлах (йоднегативные). (Рисунок 15)

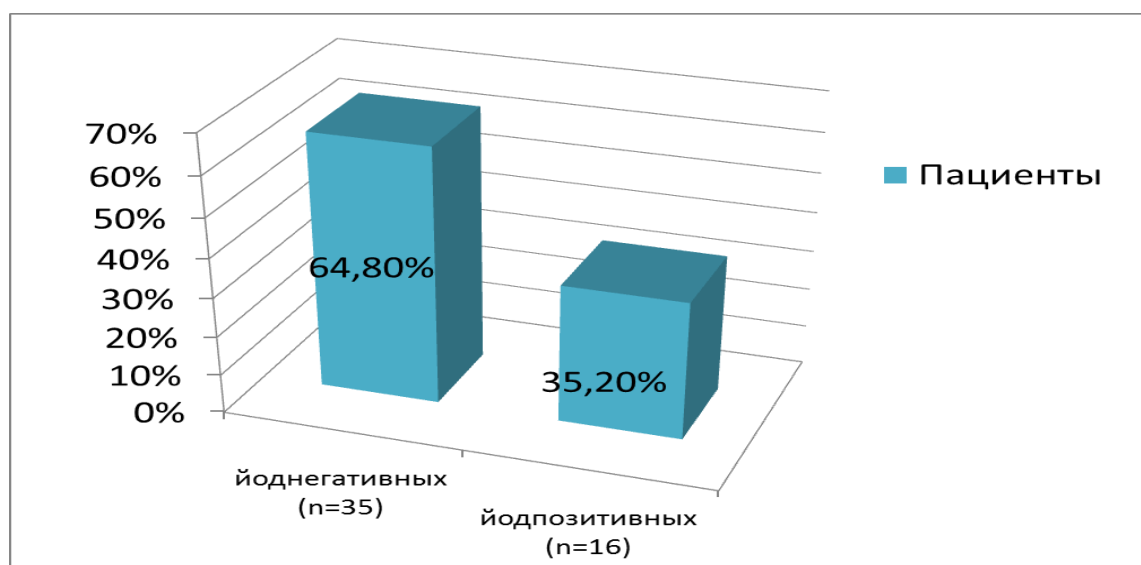


Рис. 15 Распределение пациентов I группы по данным ОФЭКТ/КТ.

У 16 (35,2%) больных по данным посттерапевтической сцинтиграфии выявлено накопление РФП в лимфатических узлах. По данным ОФЭКТ-КТ у 35 (64,8%) больных выявлены метастатические лимфатические узлы без накопления ^{131}I . Это позволило нам выделить подгруппы с йоднегативными и йодпозитивными регионарными метастазами. В дальнейшем производился сравнительный анализ между выделенными подгруппами. Распределение средних величин экспрессии генов и мутации генов BRAF в подгруппах представлено в таблице 10.

Таблица 10. Сравнительная оценка средних величин уровня экспрессии генов (условные единицы) и концентрации ДНК гена BRAF дикого типа и BRAF V600E (Ед/мкл) в подгруппах с йоднегативными и йодпозитивными регионарными метастазами.

	0- йоднегати вные 1- йодпозит ивные	N	Среднее	Среднекв. отклонение	Среднекв. ошибка
TG	0 1	35 16	7,2086 8,4313	2,57989 2,47385	0,43608 0,61846
SLC5A5 (NIS)	0 1	35 16	3,3579 6,9781	2,39522 8,95143	0,40487 2,23786
KRT19	0 1	35 16	7,7671 7,9812	3,11341 2,96911	0,52626 0,74228
KRT5	0 1	35 16	7,4714 11,0078	10,04774 13,01987	1,69838 3,25497
ERBB2	0 1	35 16	3,1193 3,6859	1,31546 1,21946	0,22235 0,30486
TERT	0 1	35 16	7,5329 6,5453	12,42236 10,07906	2,09976 2,51976
BRAF V600E	0 1	35 16	26,7766 6,5147	55,40711 16,29670	9,36551 4,20779
BRAF дикого типа	0 1	35 16	427,3686 595,7667	791,01093 496,96386	133,70525 128,31552
BRAF V600E/BRAF дт	0 1	35 16	0,0974 0,0211	0,13999 0,05207	0,02366 0,01344
всего_метастатическ их л\у	0 1	35 16	11,00 13,13	9,604 14,737	1,623 3,684
Размер л\у	0 1	35 16	14,66 21,00	6,898 12,654	1,166 3,164
Прорастание капсулы л\у	0 1	35 16	0,34 0,56	0,482 0,512	0,081 0,128

Мутация V600E в гене BRAF выявлена у 26 (74,2%) из 35 пациентов йодпозитивной подгруппы и у 12 (75%) из 16 пациентов йоднегативной подгруппы. При этом концентрация мутантной ДНК BRAF V600E в ткани метастатических лимфоузлов в подгруппе с йоднегативными метастазами

оказалась выше почти в 4 раза по сравнению с подгруппой йодопозитивных пораженных лимфоузлов ($p=0,14$).

Для анализа значимости связи исследованных характеристик с признаком накопления или отсутствия накопления ^{131}I в метастатических лимфоузлах нами был проведен дисперсионный анализ (Табл.11).

Таблица 11. Результаты дисперсионного анализа для исследованных характеристик.

	F	p	95% доверительный интервал для разности	
			Нижняя	Верхняя
TG	0,117	0,734	-2,76785 -2,76748	0,32250 0,32213
SLC5A5 (NIS)	5,977	0,018	-6,85839 -8,44156	-0,38215 1,20103
KRT19	0,063	0,802	-2,07589 -2,07117	1,64767 1,64296
KRT5	1,499	0,227	-10,23334 -11,12217	3,16057 4,04940
ERBB2	0,104	0,748	-1,34705 -1,33594	0,21375 0,20264
TERT	0,235	0,630	-6,14112 -5,66773	8,11621 7,64282
BRAF V600E	2,227	0,142	-9,18390 -0,42155	49,70771 40,94536
BRAF дикого типа	0,107	0,745	-613,78963 -542,65038	276,99344 205,85419
BRAF V600E/BRAF дт	3,885	0,047	0,00114 0,02156	0,15146 0,13104
всего_метастатических л\у	0,635	0,429	-9,052 -10,497	4,802 6,247
Размер л\у	9,745	0,003	-11,836 -13,395	-0,850 0,709
Прорастание капсулы л\у	1,107	0,298	-0,518 -0,531	0,078 0,091

По результатам проведенного анализа (F-критерий Фишера) наиболее значимы уровни экспрессии гена SLC5A5 (кодирующий NIS) ($p=0,018$), а

также отношение количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа ($p=0,047$) и размер лимфатического узла ($p=0,003$).

Таблица 12. Результаты дисперсионного анализа ANOVA (Analysis of Variation).

		Сумма квадратов	Средний квадрат	F	Значимость
TG	Между группами	16,415	16,415	2,529	0,118
	Внутри групп	318,098	6,492		
	Всего	334,513			
SLC5A5 (NIS)	Между группами	143,913	143,913	5,048	0,029
	Внутри групп	1396,983	28,510		
	Всего	1540,896			
KRT19	Между группами	0,503	0,503	0,053	0,818
	Внутри групп	461,808	9,425		
	Всего	462,311			
KRT5	Между группами	137,321	137,321	1,126	0,294
	Внутри групп	5975,300	121,945		
	Всего	6112,621			
ERBB2	Между группами	3,526	3,526	2,129	0,151
	Внутри групп	81,141	1,656		
	Всего	84,667			
TERT	Между группами	10,709	10,709	0,078	0,782
	Внутри групп	6770,519	138,174		
	Всего	6781,227			
BRAF V600E	Между группами	4310,720	4310,720	1,914	0,173
	Внутри групп	108096,368	2252,008		
	Всего	112407,089			
BRAF дикого типа	Между группами	297758,144	297758,144	0,578	0,451
	Внутри групп	24731364,929	515236,769		
	Всего	25029123,073			
BRAF V600E / BRAF дТ	Между группами	0,061	0,061	4,166	0,047
	Внутри групп	0,704	0,015		
	Всего	0,765			
всего_метастатичес ких лѳу	Между группами	49,583	49,583	,380	0,540
	Внутри групп	6393,750	130,485		
	Всего	6443,333			
Размер лѳу	Между группами	441,761	441,761	5,385	0,025
	Внутри групп	4019,886	82,038		
	Всего	4461,647			
Прорастание капсулы лѳу	Между группами	0,530	0,530	2,195	0,145
	Внутри групп	11,823	0,241		
	Всего	12,353			

Следует заметить, что концентрация BRAF дикого типа составил 427,36 (Ед/мкл) в подгруппе с йоднегативными метастазами, а в подгруппе с йодпозитивными 595,76 (Ед/мкл) и достоверно не различалась ($p=0,745$). Также нет достоверного различия в абсолютном количестве (концентрации) мутантной ДНК V600E гена BRAF ($p=0,142$). Достоверное различие получено для относительного содержания соотношение ДНК с мутацией V600E и без нее.

Показатели экспрессии генов TG, KRT19, KRT5, ERBB2, TERT, количество пораженных лимфатических узлов и прорастания капсулы лимфатического узла оказались не значимы.

Вышеуказанные результаты подтверждаются при проверке значимости различия между средними в группах пациентов с йоднегативными и йодпозитивными метастатическими лимфоузлами с помощью сравнения дисперсий этих групп. При проведении анализа ANOVA (Analysis of Variation) достоверно различаются в группы по экспрессии гена SLC5A5 ($p=0,029$), отношению количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа ($p=0,047$), размеру лимфатического узла ($p=0,025$) (Таблица 12).

Далее мы исследовали возможность использования молекулярно-генетических показателей для прогнозирования накопления или отсутствия накопления ^{131}I в метастатических лимфоузлах.

Были применены различные алгоритмы дискриминантного анализа – общий, а также с включением и исключением переменных. Наилучший результат дифференцировки по признаку накопления ^{131}I получен при использовании пяти показателей, представленных в таблице 13.

Таблица 13. Модель для прогноза накопления ^{131}I .

	Результаты дискриминантного анализа групп: йоднегативные йодпозитивные метастазы.					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F- remove (1,43)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
SLC5A5 (NIS)	0,661397	0,999401	0,025768	0,031219	0,732956	0,267044
KRT5	0,682341	0,968726	1,388218	0,245186	0,708233	0,291767
ERBB2	0,745834	0,886258	5,518625	0,083479	0,555589	0,444412
BRAF дикого типа	0,794582	0,831666	8,689774	0,166154	0,792465	0,207535
BRAF V600/BRAF дикого типа	0,809710	0,816343	9,673914	0,003313	0,611502	0,388498

Как следует из таблиц 13 и 14 определение экспрессии генов - SLC5A5, KRT5, ERBB2, концентрация BRAF дикого типа, отношению количества мутаций BRAF V600 к количеству BRAF дикого типа в метастатических лимфатических узлах позволяет предсказать вероятность накопления или ненакопления лимфатическими узлами ^{131}I в 85,7% случаев. При этом разработанная модель может предсказать йодрезистентность в 90,9% случаев, а накопление ^{131}I в лимфоузлах в 75,0% случаев.

Таблица 14. Результат прогноза накопления ^{131}I .

Группы	Матрица классификации		
	Строки: наблюдаемые классификации		
	Столбцы: предсказанные классификации		
	% правильно классифицированных	Группа йоднегативных	Группа йодпозитивных
Группа йоднегативных	90,90909	31	4
Группа йодпозитивных	75,00000	4	12
Всего	85,71429	35	16

Стоит отметить, что в данной прогностической модели основной вклад вносит значение уровня экспрессии гена SLC5A5 и отношение количества мутаций BRAF V600 к количеству BRAF дикого типа ($p=0,031$ и $p=0,003$).

3.2 Анализ результатов лечения II группы с диагностированными отдаленными йоднегативными метастазами ДРЩЖ.

В II группу были включены 47 пациента с диагностированными отдаленными йоднегативными метастазами ДРЩЖ после проведенного комбинированного лечения, которым проводилось лечение сорафенибом.

У 7 (14,8%) пациентов этой группы после однократного лечения ^{131}I при ОФЭКТ-КТ были выявлены отдаленные метастазы без накопления йода.

У 3 (6,4%) пациентов после снижения активности накопления РФП в очагах после очередного курса РЙТ, и повышении уровня ТГ была выполнена ПЭТ-КТ, по результатам которой выявлена высокая активность накопления 18-

ФДГ.

У 12 (25,5%) пациентов II группы прогрессирование болезни выявлено при контрольном обследовании (КТ) через 12-16 месяцев после очередного адекватного курса РЙТ при котором отмечалось поглощение ^{131}I целевыми очагами.

У 14 пациентов (29,7%) отмечено снижение активности накопления РФП в очагах после ранее проведенных курсов РЙТ или снижение накопления ^{131}I в одних очагах при сохранении накопления в других.

У 11 (23,4%) пациентов йодрезистентность установлена после неоднократных сеансов РЙТ по превышении суммарной дозы ^{131}I в 600 мКи.

Женщин в II группе с ДРЦЖ оказалось больше 31 (65,95%), чем мужчин 16 (34,05%). Возраст пациентов варьировал от 28 до 77 лет, и составил в среднем 58,3 (-/+ 12,034). (Рисунок 16).

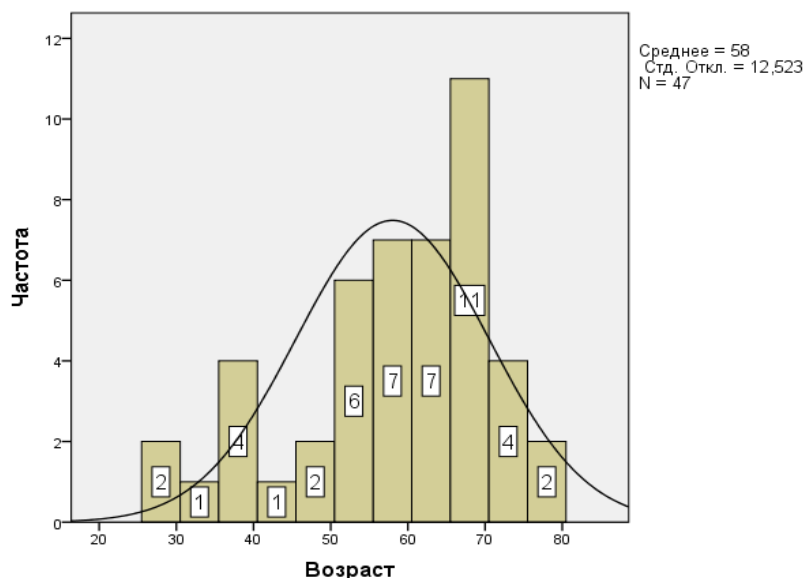


Рисунок 16. Распределение 47 пациентов II группы с ДРЦЖ по возрасту.

Распределение всех пациентов II группы, согласно общепринятой классификации злокачественных опухолей TNM представлено в таблице 14.

Таблица 15. Распределение больных ДРЩЖ II группы согласно классификации TNM.

TNM					
Стадия		Количество больных	Процент %	Валидный процент %	Накопленный процент %
	T1N0M1	1	2,12	2,12	2,12
	T1N1M1	1	2,12	2,12	4,24
	T2N0M1	1	2,12	2,12	6,46
	T2N1M1	4	8,51	8,51	14,97
	T3N0M1	3	6,38	6,38	21,35
	T3N1M1	24	51,07	51,07	72,42
	T4N1M0	1	2,12	2,12	74,59
	T4N1M1	11	23,41	23,41	100
	Всего	47	100,0	100,0	

Как следует из таблицы 15 все пациенты II группы, кроме одного, у которого было верифицировано местное неоперабельное прогрессирование болезни, были с отдаленными метастазами (M1). Метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи выявлены у 42 пациентов (89,4%) (N1), у 5 пациентов (10,6%) при гистологическом исследовании центральной клетчатки шеи данных за регионарное поражение не обнаружено (N0), и при дальнейшем обследовании данных за поражение лимфоузлов не выявлено. У почти половины пациентов 24 (51,0%) была стадия T3N1M1.

В нашей работе оценка функционального состояния пациента проводилась по шкале ECOG, рекомендованной ВОЗ, данные представлены на рисунке 17.

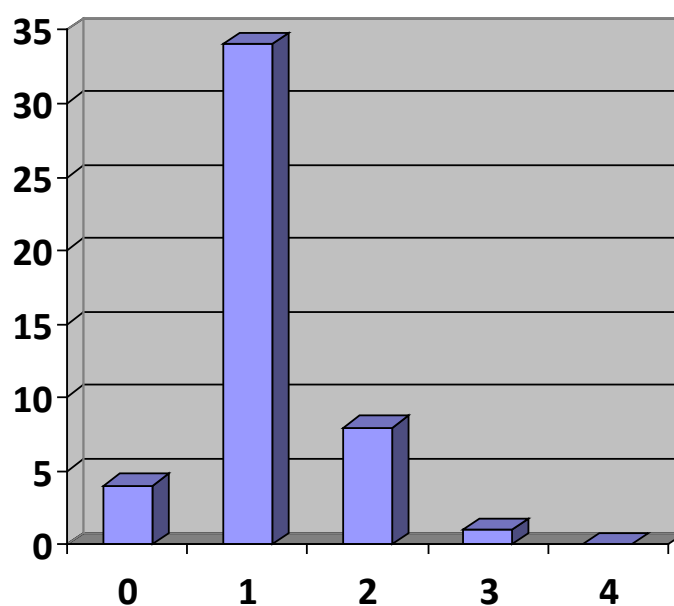


Рисунок 17. Распределение пациентов II группы по функциональному статусу ECOG-BO3 (0-4 балла).

Из представленных данных (рисунок 17) следует, что у 38 (80,8%) пациентов отмечалась нормальная активность и состояние при наличии симптомов онкологического заболевания, что соответствует 0-1 баллу шкалы ECOG. 9 (19,2%) пациентов нуждались в помощи, но могли самостоятельно себя обслуживать, по шкале ECOG 2 - 3 балл.

На первом этапе всем пациентам II группы было выполнено хирургическое лечение в других медицинских учреждениях, объем оперативного вмешательства определялся согласно представленной медицинской документации. Стоит отметить, что 23 (48,9%) больным выполнялись повторные операции. У 3 (6,4%) человек была трахеостома в связи с двусторонним парезом гортани.

Таблица 16. Распределение 47 пациентов II группы с отдаленными метастазами по объему первичного хирургического вмешательства.

Объем оперативного вмешательства	Количество больных	Процент %	Валидный процент %	Накопленный процент %
гемиТЭ с последующей завершающей тиреоидэктомией, лимфаденэктомией	15	31,9	31,9	31,9
Тиреоидэктомия	7	14,9	14,9	46,8
Тиреоидэктомия с лимфаденэктомией	23	48,9	48,9	95,7
Тиреоидэктомия с лимфаденэктомией и резекцией трахеи	2	4,3	4,3	100,0
Итого	47	100,0	100,0	

Как видно из представленных данных, 40 (85,1%) пациентам было выполнено хирургическое лечение, включающее в себя ТЭ в сочетании с иссечением клетчаточных пространств шеи. У 2 (4,3%) пациентов выполнена ТЭ в сочетании с резекцией трахеи. У 15 (31,9%) пациентов проведено двухэтапное хирургическое лечение - на первом этапе выполнена гемиТЭ, на втором этапе - завершающая ТЭ с ЛАЭ.

У 11 (23,4%) больных была дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), из них у 2-х предоперационный курс ДЛТ. 4-м (8,5%) пациентам проводилась послеоперационная химиотерапия.

37 (78,7%) пациентам начальные курсы РЙТ были в других медицинских учреждениях, при этом, у 17 больных РЙТ проводилась дозами ниже 3ГБк. Нарушение режима безйодной диеты отмечены у 4-х (8,5%) человек, 3 (6,4%) больных отмечали прием преднизолона во время подготовки к начальным курсам РЙТ. Прием преднизолона приводит к уменьшению периода биологического полувыведения РФП, ввиду увеличения его клиренса

почками. Что приводит к более быстрому выведению I-131 из организма, и меньшему периоду воздействия на тиреоциты [97]. Вышеперечисленное может способствовать развитию радиойодрезистентности.

Гистологические препараты были консультированы в РНЦРР (рисунок 18).

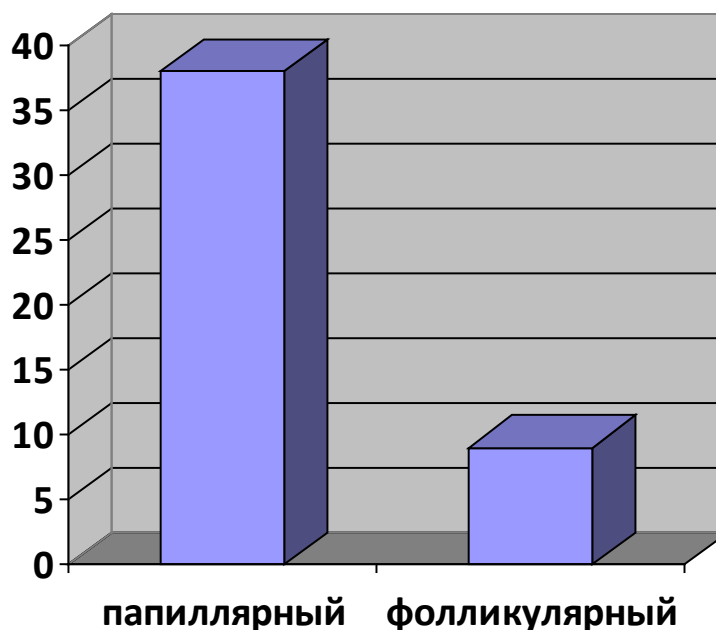


Рисунок 18. Распределение пациентов II группы по гистологическому типу.

Как видно из рисунка 18, у 38 пациентов (80,8%) выявлен папиллярный рак ЩЖ, а у 9 пациентов (19,2%) выявлен фолликулярный рак.

Всем пациентам данной группы проводилась РЙТ. При этом у 7 (14,9%) пациентов данное лечение состояло из одного курса, йодрезистентность установлена после первого курса РЙТ.

У остальных 40 больных (85,1%) курсы РЙТ были многократными, а у 11 (23,4%) кумулятивная доза ^{131}I достигла или превысила 600 мКи.

Таблица 17. Распределение больных ДРЦЖ II группы с отдаленными метастазами по локализации метастазов.

Локализация	Количество больных	Процент %
Легкие	30	63,8%
Кости	3	6,3%
Легкие и кости	14	29,9%
Всего	47	100%

Как видно из таблицы 17, у 30 (63,8%) пациентов было метастатическое поражение легких, у 3 (6,3%) имелось поражение костей скелета и у 14 (29,9%) больных сочетание поражения легких и костей скелета.

3.2.1. Побочные реакции при терапии сорафенибом пациентам II группы.

После проведения диагностических процедур и установки йодрезистентности пациентам II группы проводилась терапия мултикиназным ингибитором сорафенибом. Пациенты принимали сорафениб по 400 мг перорально два раза в день (либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира). Кровяное давление контролировали не реже одного раза в неделю до стабилизации или, по крайней мере в течении первых 4 недель. Пациентов наблюдали каждые 4 недели в течение 1 года и каждые 12 недель после, если они были стабильными. В случае побочных реакций 3-й степени или рецидивирующих 2-ой степени, поддерживающая терапия проводилась до тех пор, пока токсичность не снижалась до ≤ 1 . Доза уменьшилась до 600 мг/сут или 400 мг/сут, с повторной эскалацией дозы до 800 мг/сут. Терапию сорафенибом продолжали до прогрессирования заболевания, или, когда

больной не принимал сорафениб по какой-либо причине дольше, чем 21 день подряд.

Лечение начиналось в среднем через 3,86 месяца после установки йодрезистентности. Распределение пациентов II группы по времени начала таргетной терапии представлено на рисунке 19.

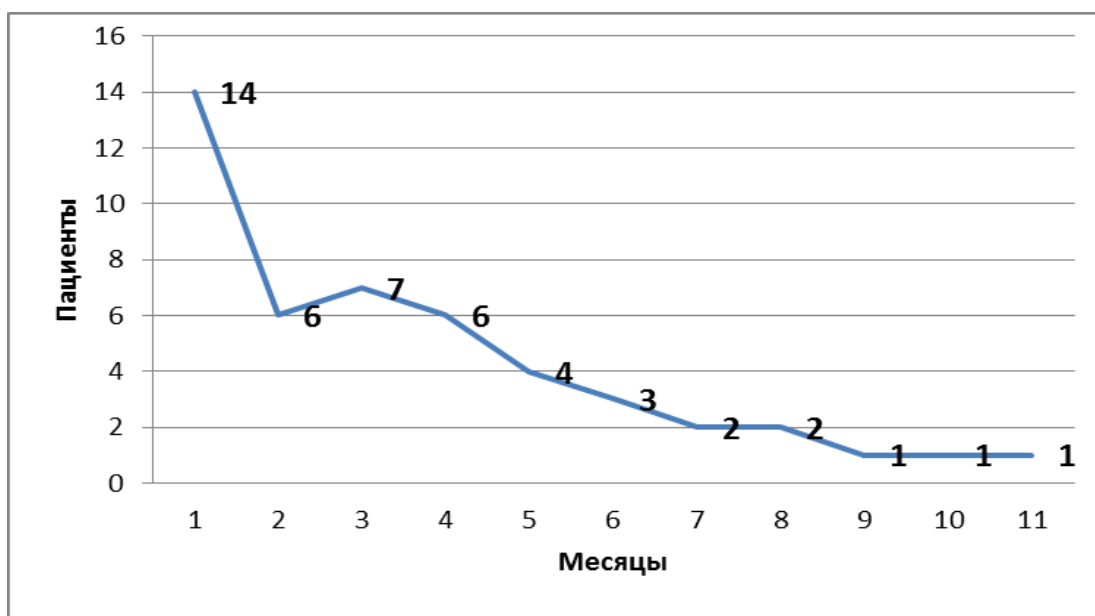


Рисунок 19. Распределение больных ДРЦЖ II группы по времени начала таргетной терапии.

37 (78,7%) пациентам лечение сорафенибом было начато в течении 6 месяцев после установки йодрезистентности.

Продолжительность терапии сорафенибом варьировала в пределах от 1 месяца до 30, среднее значение 10,65 месяцев, медиана 10 месяцев (-/+5,43). Распределение пациентов по длительности лекарственного лечения представлено на рисунке 20.

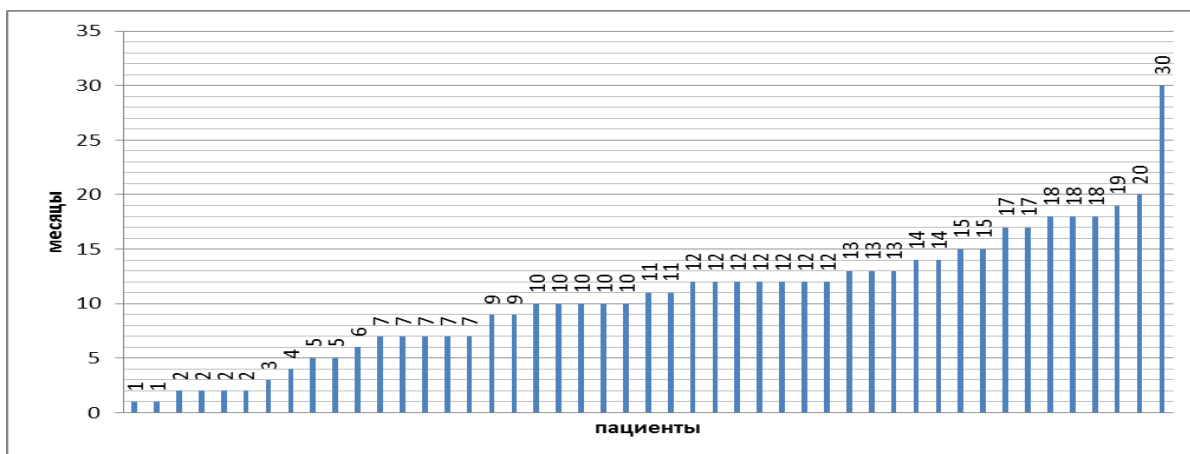


Рисунок 20. Распределение больных ДРЦЖ II группы по длительности терапии сорафенибом.

Следует отметить, что 29 (61,7%) пациентам II группы лекарственное лечение проводилось более 10 месяцев. В большинстве случаев прекращение лечения было связано с дальнейшим прогрессированием заболевания.

3 (6,4%) пациентам лечение было завершено в связи с развившимися осложнениями.

В нашем исследовании применение сорафениба сопровождалось следующими побочными эффектами: артериальная гипертензия (44,7%), ладонно-подошвенная кожная реакция (ладонно-подошвенная эритродизестезия) (78,7%), кожная сыпь (57,4%), аллопеция (63,8%), диарея (51,0%), гипокальциемия (23,4%).

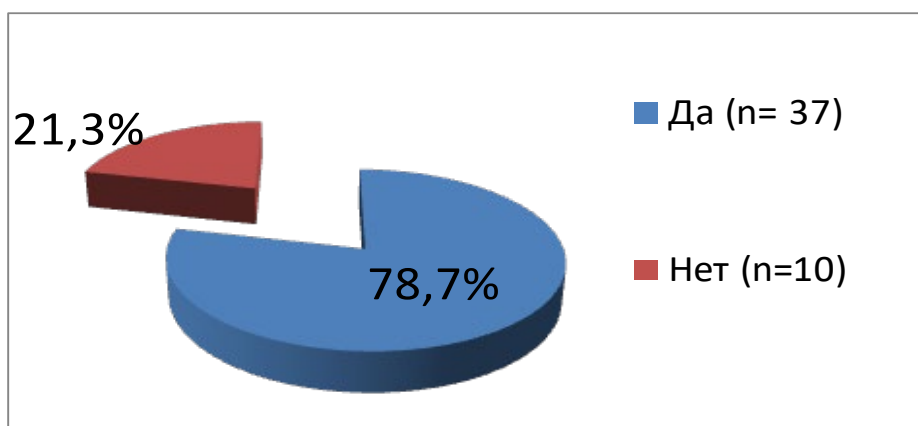


Рисунок 21 Распределение пациентов II группы в зависимости от наличия ладонно-подошвенного синдрома.

При проведении системной таргетной терапии у 10 (21,3%) пациентов не отмечалось ладонно-подошвенного синдрома, а у 37 (78,7%) были проявления. При этом у 9 (19,1%) человек ладонно-подошвенные реакции потребовали снижение дозы или временного перерыва в лечении.

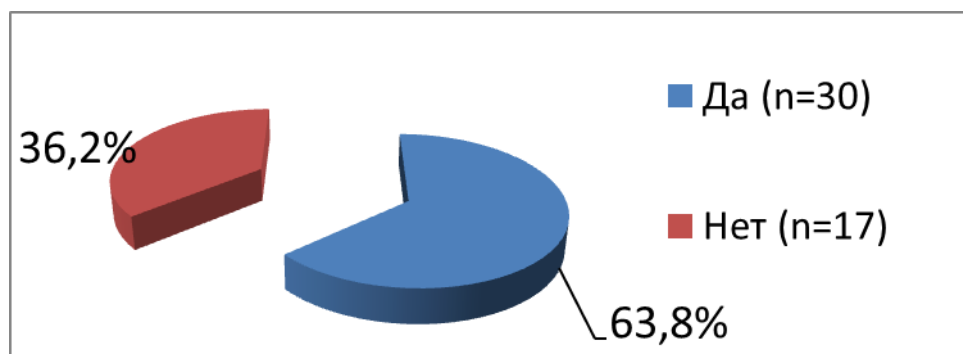


Рисунок 22 Распределение пациентов II группы в зависимости от наличия временной алопеции.

У 30 (63,8%) человек после проведения терапией МКИ проявилась временная алопеция, с последующим восстановлением роста волос.

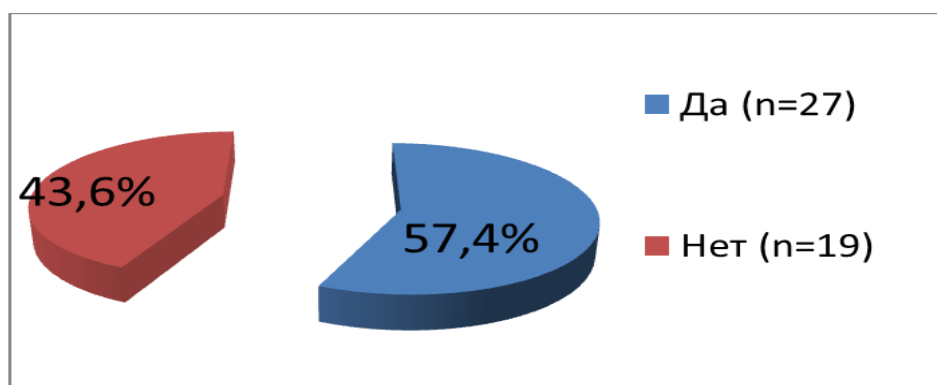


Рисунок 23 Распределение пациентов II группы в зависимости от наличия сыпи и шелушение кожных покровов.

Сыпь и шелушение кожных покровов в процессе проведения терапией МКИ зафиксировано у 27 (57,4%) пациентов. Всем пациентам рекомендовалось пользоваться увлажняющими кремами без отдушек и спирта, ношение свободной одежды, избегание солнечных лучей. При возникновении зудящей сыпи применялись средства против зуда, в ряде

случаев проводилась местная противовоспалительная и антигистаминная терапия с положительным эффектом. У 2 (4,2%) пациентов было снижение дозы или временный перерыв в лечении.

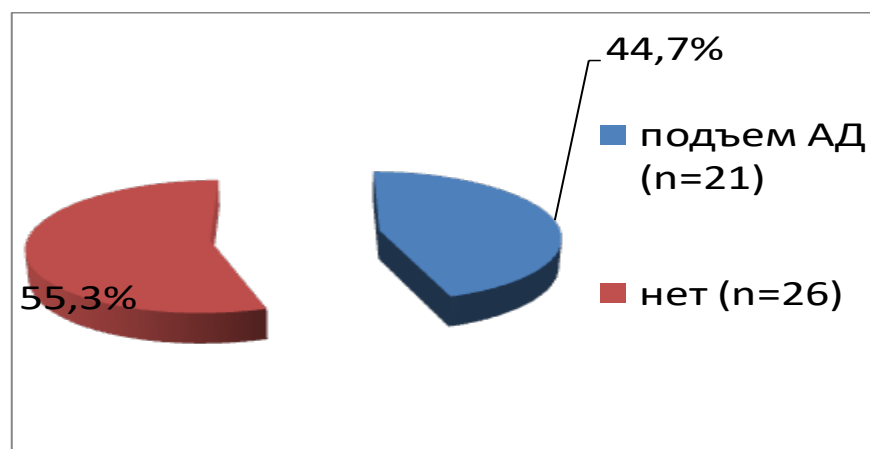


Рисунок 24 Распределение пациентов II группы в зависимости от кардиальных осложнений (артериальная гипертензия).

Артериальная гипертензия наблюдалась у 21 (44,7%) пациентов. При необходимости пациентам назначалась адекватная антигипертензивная терапия, при этом у 15 (31,9%) было снижение дозы сорафениба, а у 5 (10,6%) потребовалось временное прекращение приема препарата.

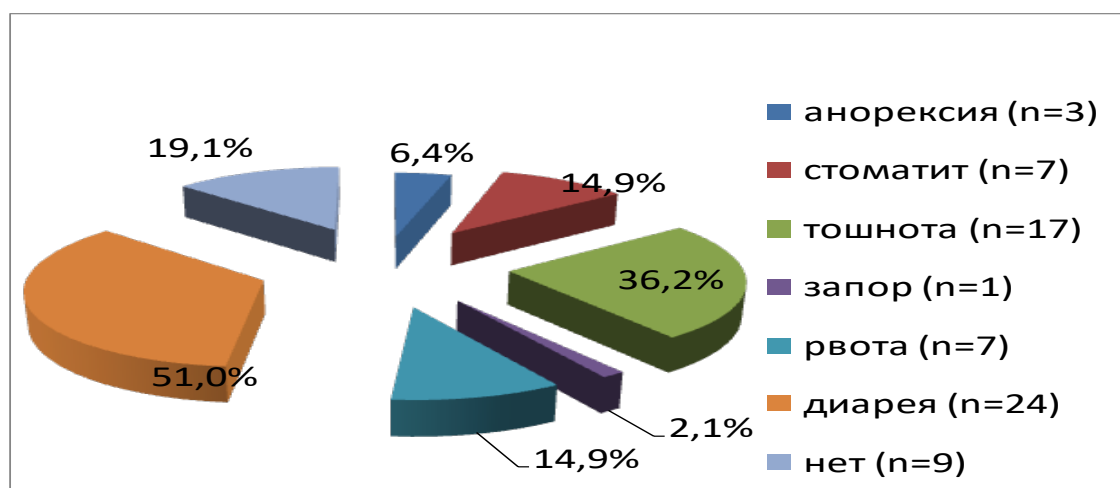


Рисунок 25 Распределение пациентов II группы в зависимости от желудочно-кишечных симптомов.

Со стороны желудочно-кишечного тракта чаще всего наблюдались диарея у 24 (51,0%) пациентов и тошнота у 17 (36,2%) пациентов. У 20 (42,5%)

пациентов с диареей было временное снижение препарата и назначение лоперамида, а у 4 (8,5%) пациентов диарея потребовала временной отмены сорафениба. У 9 (19,1%) пациентов осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта не было.

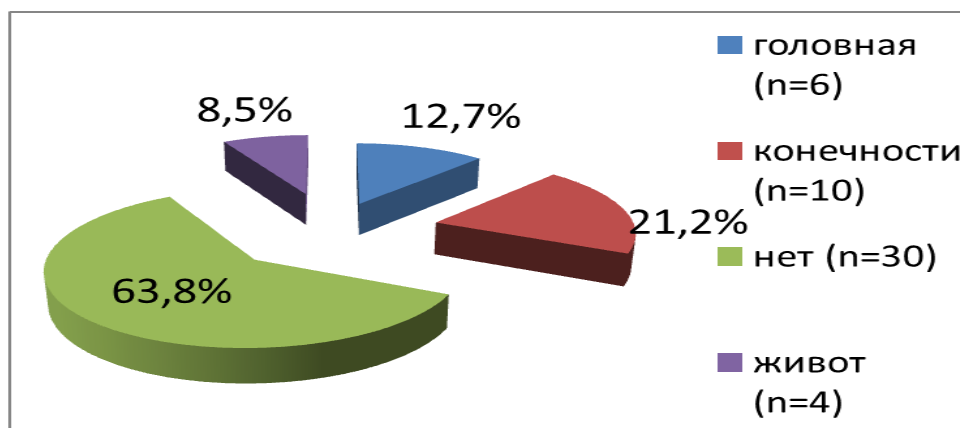


Рисунок 26 Распределение пациентов II группы в зависимости от локализации болевого синдрома.

Боль в конечностях при терапии сорафенибом отмечали 10 (21,2%) пациента, головную боль 6 (12,7%) пациента, боль в животе 4 (8,5%) пациента. Болевой синдром купировался приемом анальгетиков и не требовал коррекции или отмены препарата.

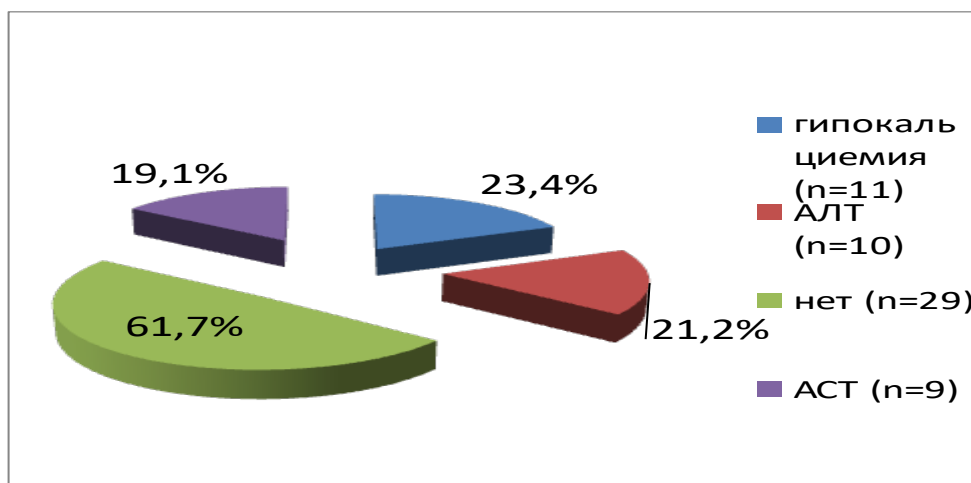


Рисунок 27 Распределение пациентов II группы в зависимости от типа метаболических нарушений.

Метаболические нарушения наблюдались у 18 (38,3%) пациентов: гипокальциемия у 11 (23,4%), повышенный уровень АЛТ у 10 (21,2%), повышенный уровень АСТ у 9 (19,1%). Выраженных метаболических нарушений не было отмечено.

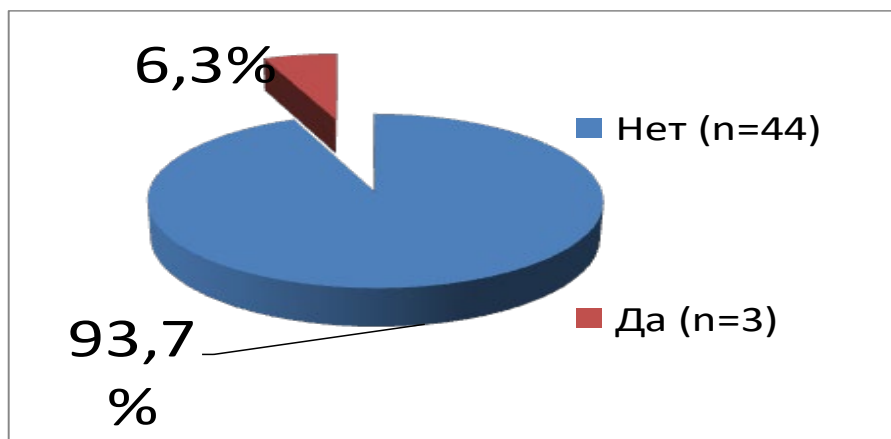


Рисунок 28 Распределение пациентов II группы в зависимости от сенсорной нейропатии.

Сенсорная нейропатия была у 3 (6,3%) пациентов, при этом выраженных проявлений (3-й степени) отмечено не было. Отмены и снижение дозы препарата данное осложнение не потребовало.

3.2.2. Результаты проведения лечения сорафенибом пациентам II группы.

23 пациентам (48,9%) лечение проведено стандартными дозами (400мг 2 раза в сутки) без снижения дозы или временной отмены препарата. Временное или постоянное снижение дозы препарата сорафениб, а также отмена из-за непереносимости были более чем у половины пациентов 51,1%. В большинстве случаев доза препарата снижалась до 400мг\сутки, что соответствовало рекомендуемому уровню -2. Отмена препарата у 3-х пациентов связана с плохой переносимостью. Из них у 2-х пациентов после 3-го эпизода проявлений кожной токсичности 3-й степени. У одной пациентки после 3-х недель приема сорафениба на фоне подъема

артериального давления возникли клинические проявления нарушения мозгового кровообращения.

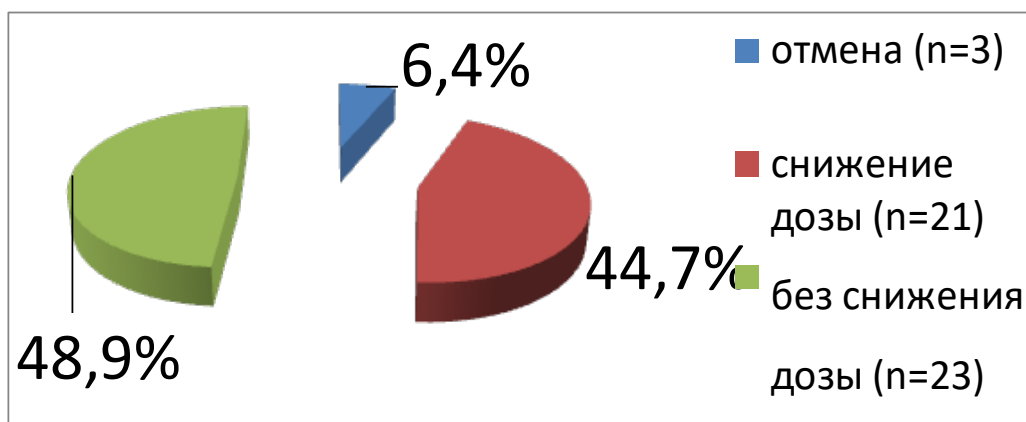


Рисунок 29 Распределение пациентов II группы в зависимости от коррекции дозы препарата (сорафениб).

При оценке эффективности лечения пациентов II группы использовались критерии RECIST (1.1). (Рисунок 30).

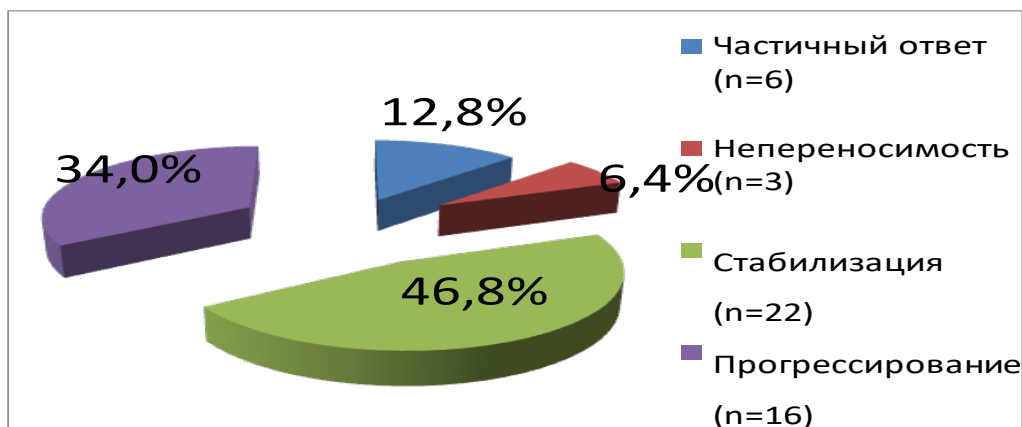


Рисунок 30. Результат лечения сорафенибом пациентов II группы.

Полного ответа в данной группе зафиксировано не было. У 6 пациентов (12,8%) со средней продолжительностью лечения 11,5 месяцев зафиксирован частичный ответ.

22 пациента (46,8%) после приема препарата в течении 10 месяцев продолжают наблюдение без значительного уменьшения целевых очагов, и

без значительного их увеличения. Таким образом, отмечена стабилизация онкологического процесса.

Прогрессирование заболевания зафиксировано у 16 (34,0%) пациентов. Из которых 3 (6,4%) пациента через 12, 13 и 15 месяцев после установки диагноза йодрезистентности умерли от прогрессирования РЩЖ. 13 (27,6%) пациентам после установки факта прогрессирования рекомендован прием ленвантиниба.

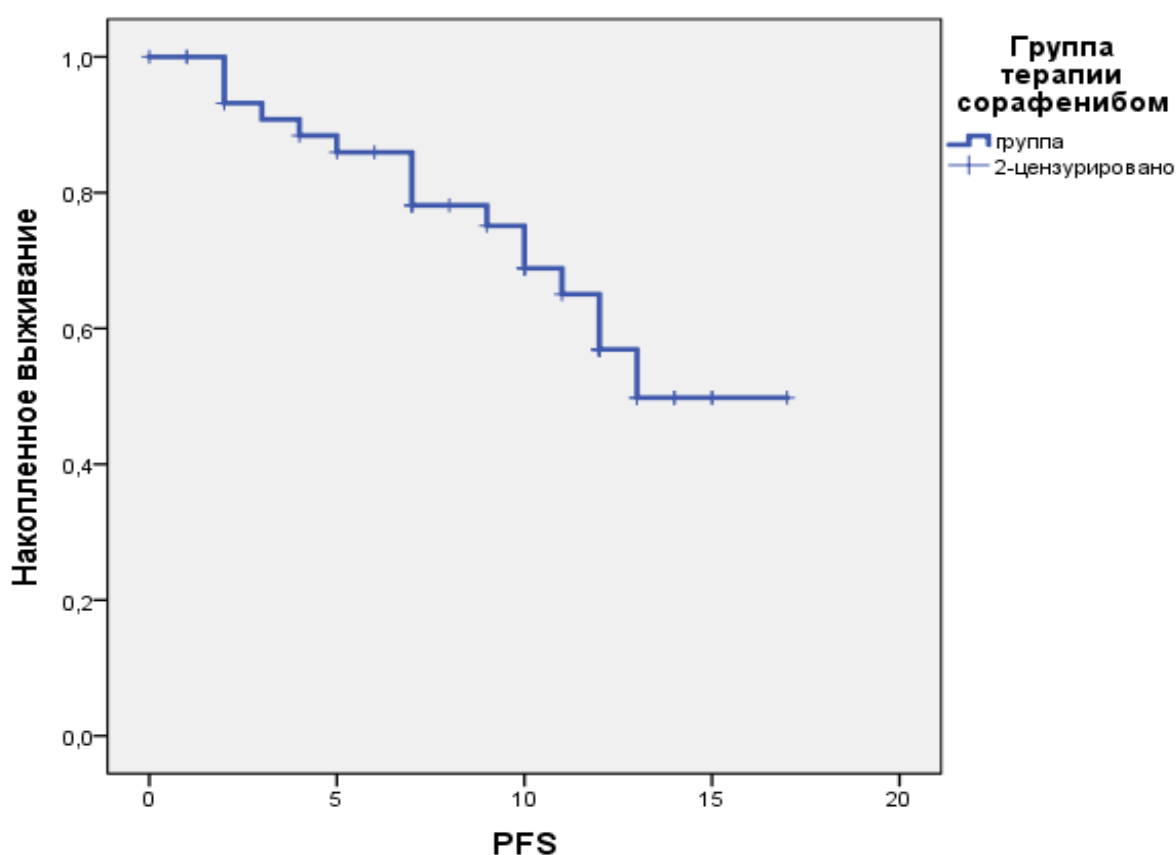


Рисунок 31. Показатель безрецидивной выживаемости больных 2 группы в процессе проведения терапии сорафенибом.

Нами проведен анализ безрецидивной выживаемости (Каплана-Мейера анализ).

На рис. 31 показана кривая Каплана-Мейера безрецидивной выживаемости для всех пациентов, которым проводилась терапия сорафенибом. Средняя PFS составляла 12,657 месяцев (95% доверительный интервал: 10,983 до 14,33).

На примере больных с костными и легочными метастазами проведен сравнительный анализ эффективности терапии сорафенибом в зависимости от локализации метастазов. Анализ безрецидивной выживаемости (PFS) пациентов с метастазами в кости и в легкие представлен на рисунке 32.

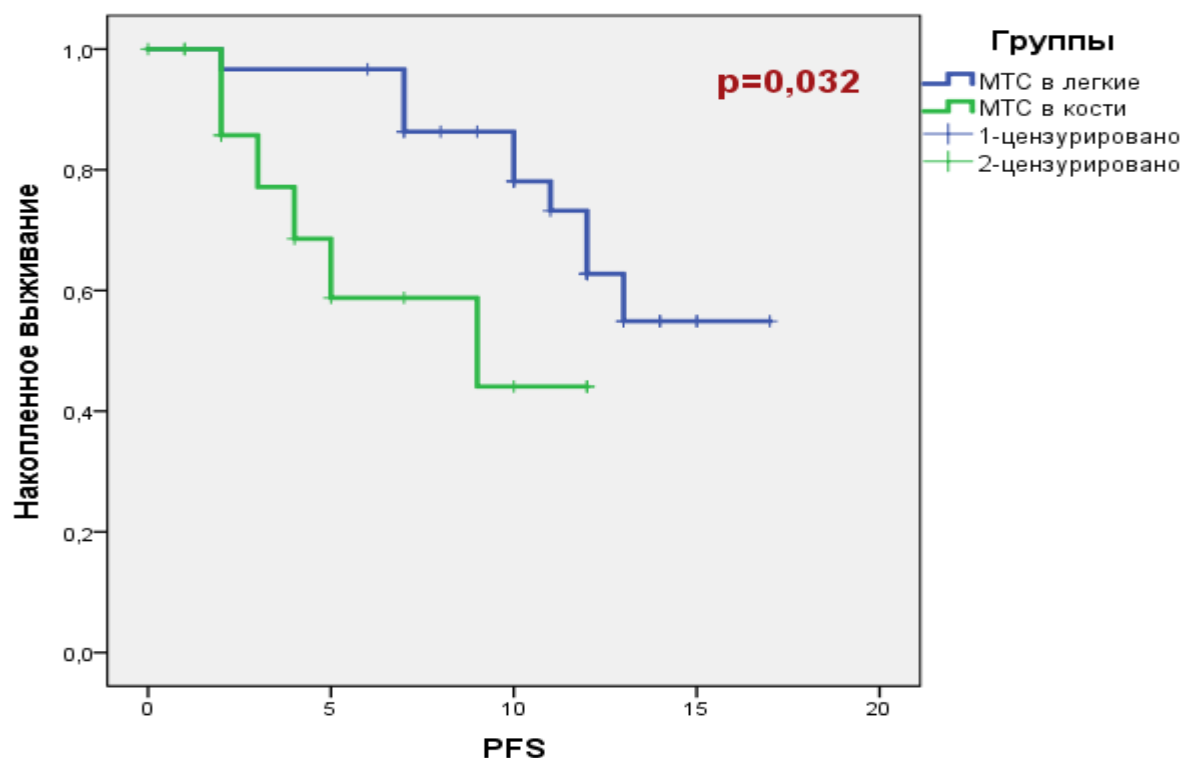


Рисунок 32. Безрецидивная выживаемость больных II группы в процессе проведения терапии сорафенибом в зависимости от локализации метастазов.

Как видно из рис. 32, медиана PFS составляла 12,6 месяцев (95% доверительный интервал: 10,9-14,3). Выявлено достоверное различие по показателю безрецидивной выживаемости в анализируемых группах ($p=0,032$). На него оказало влияние наличие метастазов в кости. PFS составляла 13,7 месяцев (CI: 12,1-15,4) у пациентов без метастазов в кости и 7,9 месяцев (CI: 5,6-10,3) у пациентов с метастазами в кости ($p = 0,032$).

3.2.3. Оценка уровня биохимических маркеров.

Перед началом проведения таргетной терапии по стандарту лечения измерялся уровень ТГ. У пациентов II группы он варьировал в широких пределах - от 8 нг/мл до 31040 нг/мл (медиана распределения 444 нг/мл). У 12 больных уровень ТГ составил менее 70 МЕ/мл, из них у 9 показатели АТ-ТГ были в рамках референсных значений.



Рисунок 33. Показатели ТГ пациентов II группы до терапии сорафенибом.

Следует отметить, что в группе больных с отдаленными метастазами повышение АТ-ТГ было более выраженным (превышение уровня более 1000 МЕ/мл наблюдалось соответственно у 19,1% и 5,8%) по сравнению с больными I группы.

Уровень АТ-ТГ у пациентов из этой группы варьировал в пределах от 0 МЕ/мл до 3000 МЕ/мл (-/+192,31).

Показатели биохимических маркеров до и после терапии сорафенибом представлены на рисунках 34 и 35.

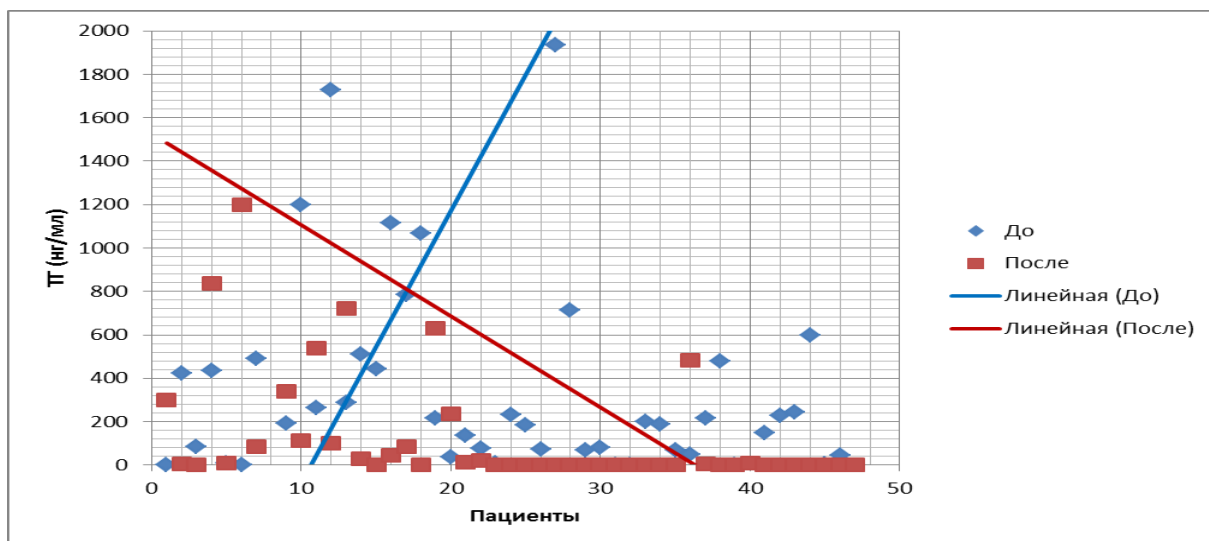


Рисунок 34. Показатели ТГ пациентов II группы до и после терапии мультикиназным ингибитором.

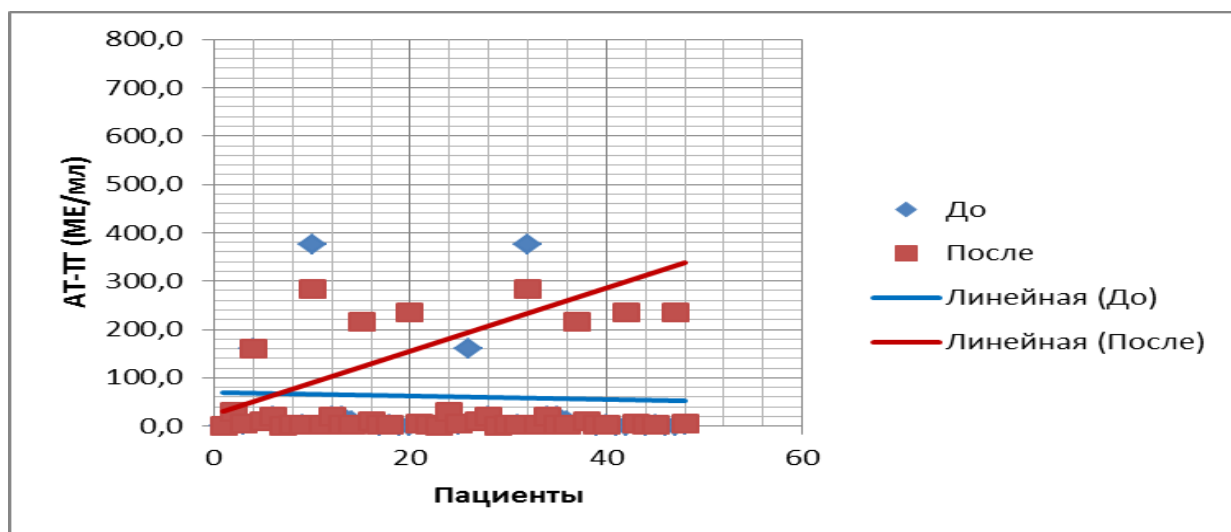


Рисунок 35. Показатели АТ-ТГ пациентов II группы до и после терапии мультикиназным ингибитором.

Проведен анализ динамики уровня ТГ у пациентов в процессе проведения терапии сорафенибом, отмечено, что, в общем, уровень ТГ отражал радиологический ответ, и не было различий между ответами нестимулированных и стимулированных измерений. Медианное изменение ТГ на 22 неделе по сравнению с исходным уровнем составило -42%.

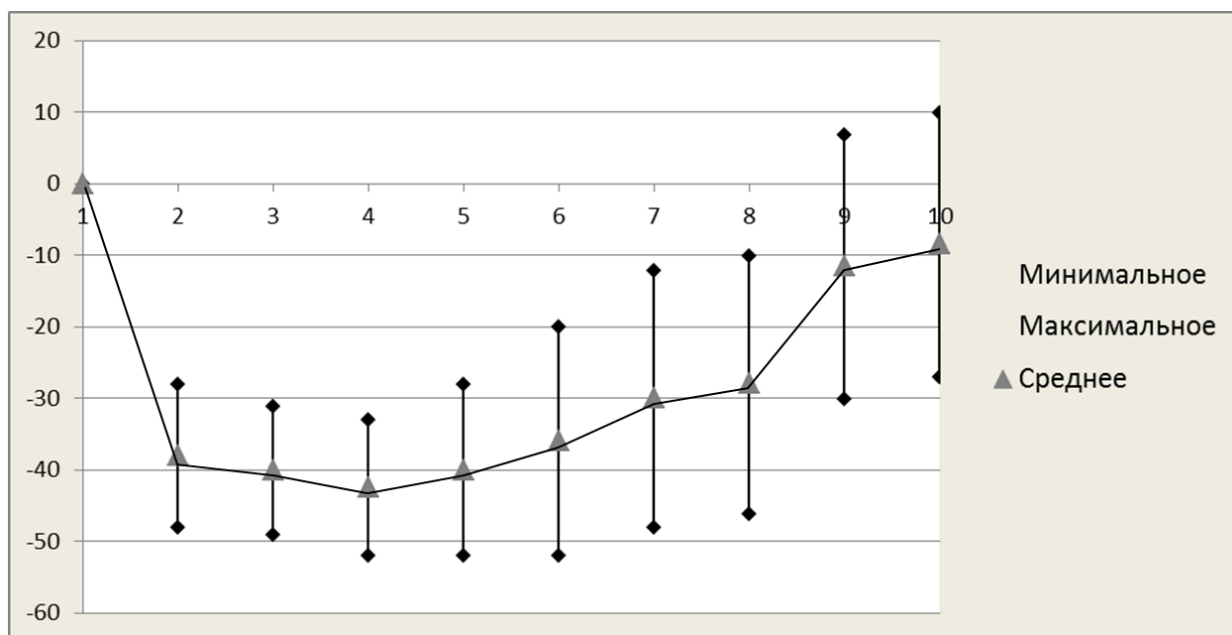


Рисунок 36. Динамика уровня ТГ у пациентов в процессе проведения терапии сорафенибом.

Как видно на рис.36 отмечается тенденция в начале лечения снижение уровня ТГ, а после 4 цикла зафиксирован неуклонный рост показателей ТГ у пациентов II группы.

Исходя из результатов лечения сорафенибом проанализирован уровень ТГ в динамике (Рис.37)

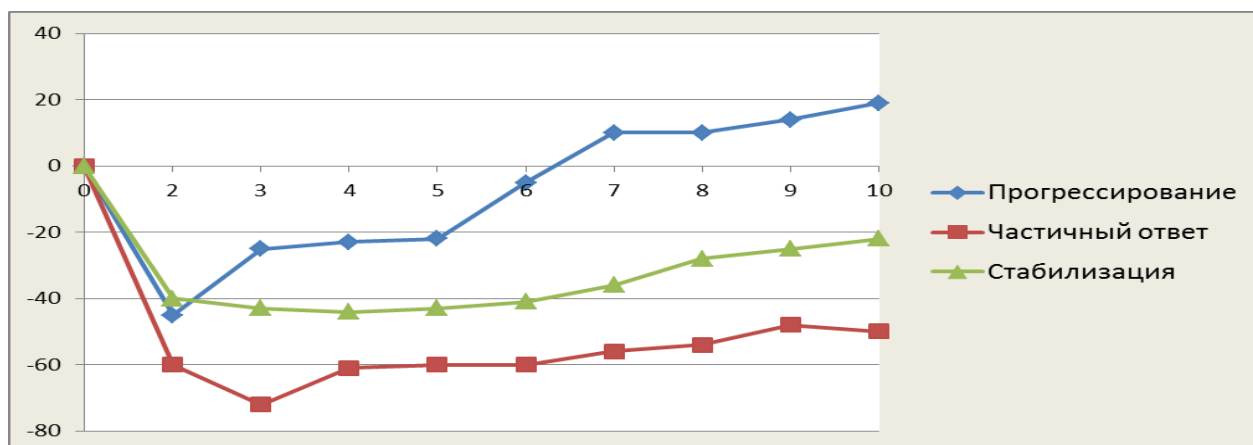


Рисунок 37. Динамика уровня ТГ у пациентов в процессе проведения терапии сорафенибом, в зависимости от результата лечения.

Показано, что к 2-му циклу терапии сорафенибом снижение уровня ТГ происходит у всех больных, а в дальнейшем отмечается разнонаправленная динамика. У пациентов с прогрессированием уровень ТГ на 6-м цикле терапии достиг показателей исходного значения с дальнейшим ростом на

последующих циклах. При частичном ответе уровень ТГ во время проведения терапии сорафенибом после 4-го цикла стабилизируется. Пациентов со стабилизацией после 6-го цикла отмечается повышение показателей ТГ. Определение уровня ТГ в динамике, возможно позволит оптимизировать лечебный процесс данным пациента, в том числе при достижении показателей исходного значения поменять схему лечения.

3.2.4. Результаты проведения радиойодтерапии после лечения сорафенибом пациентам II группы.

У 8 (17%) больных после проведения терапии сорафенибом (2 - 12 месяцев) был проведен очередной курс лечения ^{131}I (2-8 курсы) дозой 5,0 - 6,0 ГБк. При этом не отмечалось повышения накопления ^{131}I в метастатических очагах после терапии сорафенибом. Включение РФП в очаги в процентах от счета над всем телом представлено на рисунке 38.

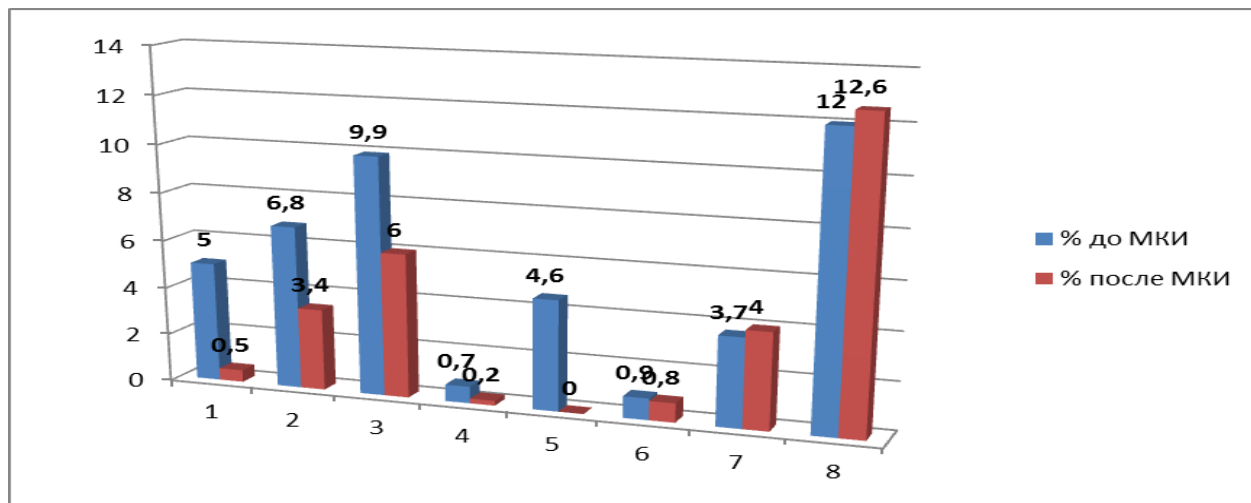


Рисунок 38. Процент накопления РФП до и после терапии сорафенибом.

Из представленных данных следует, что у 5 больных отмечено снижение накопления РФП в метастатических очагах после терапии сорафенибом.

Уровень ТГ до и после терапии сорафенибом у этих больных представлен на рисунке 39.

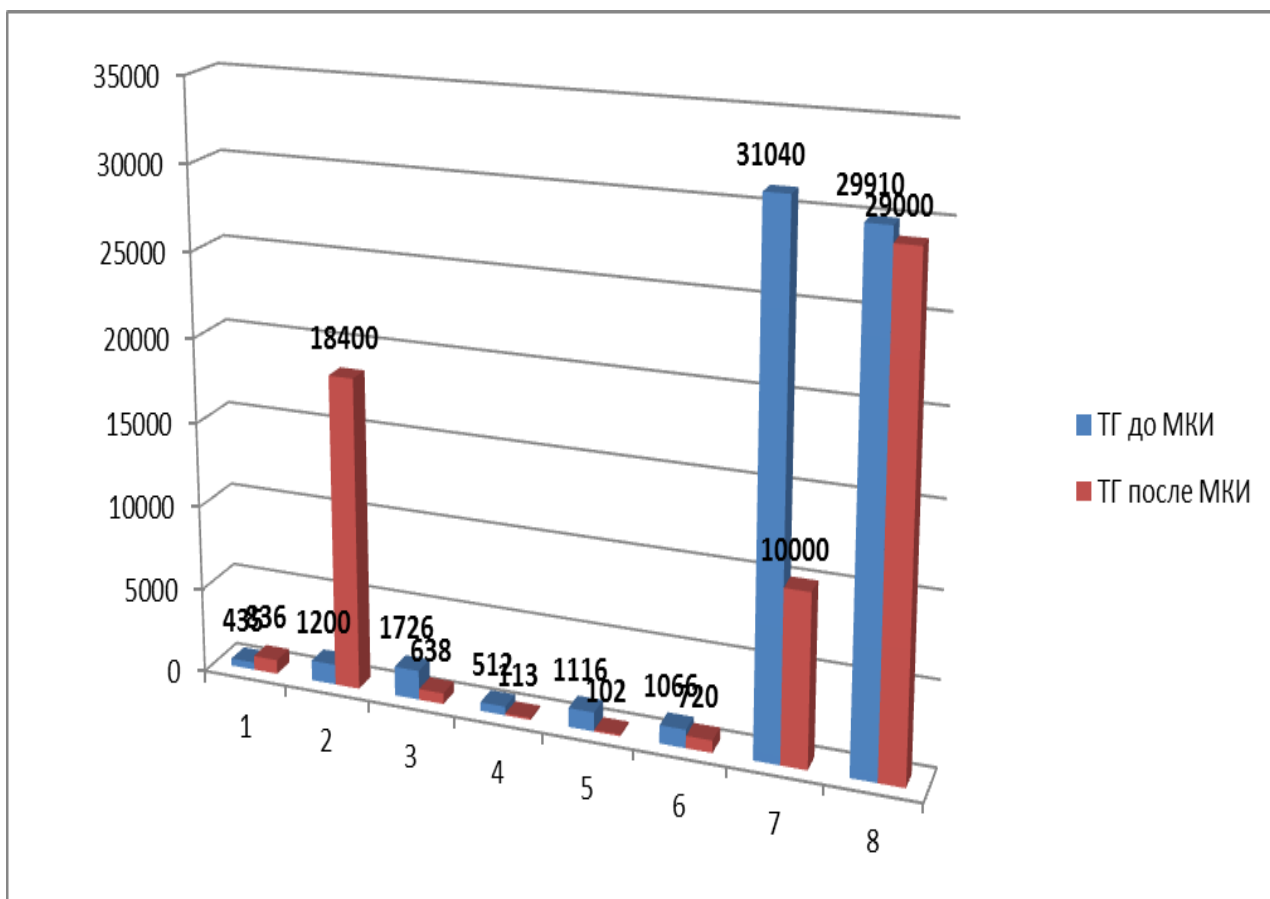


Рисунок 39. Уровень ТГ у пациентов до и после терапии сорафенибом.

У 6 (12,7%) больных отмечалось снижение ТГ во время терапии сорафенибом, а у 2 (4,2%) пациентов было зафиксировано начальное снижение уровня с последующим увеличением показателей ТГ. Таким образом, не выявлено значимого влияния приема сорафениба на уровень ТГ в данной группе больных с отдаленными метастазами ДРЩЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

При дифференцированных формах РЦЖ, как правило, применяется комбинированное лечение, состоящее из хирургического вмешательства с последующим выполнением радиойодтерапии. При этом отмечается медленный биологический рост опухоли и высокая выживаемость. Прогноз значительно ухудшается при развитии радиойодрезистентности. Пятилетняя болезнь-специфическая выживаемость у таких пациентов составляет 66%, а десятилетняя выживаемость не превышает 10%.

У пациентов РЦЖ при развитии радиойодрезистентности в настоящее время применяется терапия мультикиназными ингибиторами. Действие терапии МКИ в основном направлено на подавление ангиогенеза и пролиферативной активности клеток.

Наиболее изученными препаратами таргетной терапии йодрезистентного РЦЖ являются сорафениб и ленватиниб. Сорафениб является тирозинкиназным ингибитором RAF, рецепторов VEGF 1-3, рецептора PDGF и RET. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что сорафениб блокирует рост опухоли, подавляя как механизмы пролиферации клеток, так и неоангиогенез. Ленватиниб ингибирует рецепторы VEGF 1-3, рецепторы фактора роста фибробластов 1-4, RET, c-KIT и рецептор PDGF. Сорафениб был первым препаратом таргетной терапии, продемонстрировавшим эффективность в отношении йодрезистентного РЦЖ.

На основе анализа молекулярного патогенеза йодрезистентного РЦЖ использование комбинаций таргетных препаратов позволяет реализовать модель симультантного мультитаргетного воздействия на опухоль.

Тем не менее, нет четких стандартизированных критериев отбора пациентов для терапии МКИ. Принимая во внимание, что по морфологическим характеристикам и клиническим проявлениям йодрезистентный РЦЖ представляет собой высоко гетерогенную группу. У

части пациентов патологические очаги могут изначально не накапливать ^{131}I , тогда как у других может наблюдаться гетерогенность активности накопления РПФ в различных очагах. Кроме того, резистентность к РЙТ может развиваться в процессе лечения. Прогрессирование йод-чувствительных очагов может отмечаться в процессе РЙТ, т.е., по сути, эти очаги являются резистентными. В связи с такой гетерогенностью заболевания определение йодрезистентности является сложной задачей. Поэтому, важно определить момент времени, когда терапия радиоактивным йодом не является эффективной и целесообразно сменить лечебную тактику.

Необходимо также отметить, что в большинстве случаев йодрезистентные опухоли бессимптомны и пациенты не нуждаются в специальном лечении. У пациентов при отсутствии накопления ФДГ при ПЭТ, медиана общей выживаемости без системной терапии составляет около 4-х лет. Таким образом, при принятии решения о начале терапии МКИ необходимо учитывать размер опухоли, риск прогрессирования, симптомы и локализация.

Вышеизложенное послужило основанием для выполнения нашей работы, целью которой являлось улучшение качества диагностики и лечения больных йодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы. В работе определялось значение экспрессии TERT (ингибитор апоптоза), TG (тиреоглобулин), SLC5A5 (ген, кодирующий NIS), KRT 19 (цитокератин 19), KRT 5 (цитокератин 5), ERBB2 (ген, кодирующий белок HER2/Neu) и количества мутаций BRAF V600E в прогнозе радиойодрезистентности у больных дифференцированным раком щитовидной железы. Уточнялись показания к проведению совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) и объем сканирования при подозрении на распространенный йодрезистентный рак щитовидной железы. Определялись показания к профилактической центральной шейной лимфодиссекции у больных с неблагоприятными прогностическими факторами радиойодрезистентности.

Проводился анализ непосредственных результатов лечения сорафенибом больных с диагностированными отдаленными йоднегативными метастазами ДРЩЖ.

В связи с противоречивым отношением к выполнению профилактических лимфодиссекций, и намечающейся тенденцией к увеличению выполнения органосохраняющих операций нами проведена работа для поиска путей дооперационной диагностики радиойодрезистентности.

В нашей работе случаи йодрезистентности определились по следующим критериям:

Отсутствие накопления РФП после первого курса РЙТ или если накопление было недостаточно высокое для реализации терапевтического эффекта выявлено у 46 пациентов (46,9%).

Прогрессирование болезни через 12-16 месяцев после очередного адекватного курса РЙТ, несмотря на поглощение ^{131}I целевыми очагами отмечено у 12 больных (12,2%).

Снижение активности накопления РФП в очагах после ранее проведенных адекватных курсов РЙТ или снижение накопления ^{131}I в одних очагах при сохранении накопления в других было у 29 пациентов (29,6%).

Достижение кумулятивной дозы 600 милликюри при отсутствии полного эффекта у 11 пациентов (11,2%).

В проведенном исследовании пациенты разделялись на две группы: с регионарными и отдаленными йодрезистентными метастазами.

После установки йодрезистентности пациентам группы с отдаленными метастазами проводилась терапия МКИ. В нашей работе терапия сорафенибом проводилась пациентам при размере целевого очага более 3 см, или при наличии нескольких метастазов более 1 см, а также при подтвержденном увеличении размеров целевых очагов. Медиана периода до начала лечения составила 4,23 месяца (-/+ 1,4). В среднем длительность лечения составила 10,6 месяцев (-/+5,43).

При проведении терапии сорафенибом у 37 (78,7%) отмечены проявления ладонно-подошвенного синдрома. Снижение дозы или временного перерыва в лечении было у 9 человек (19,1%). У 30 больных (63,8%) проявилась временная аллопеция. Сыпь и шелушение кожных покровов у 27 пациентов (57,4%); из них у 2-х (4,2%) потребовалось снижение дозы. Артериальная гипертензия наблюдалась у 21 (44,7%) пациентов, потребовавшее у 15 (31,9%) снижение дозы сорафениба, а у 5 (10,6%) временного прекращения приема препарата. Диарея была у 24 больных (51,0%), тошнота у 17 (36,2%). 20 пациентам с диареей (42,5%) редуцировалась доза, а у 4 (8,5%) потребовало временной отмены МКИ. Гипокальциемия зафиксирована у 11 (23,4%), повышенный уровень АЛТ у 10 (21,2%), повышенный уровень АСТ у 9 (19,1%).

Таким образом, в группе с отдаленными метастазами 23 больным (48,9%) лечение было проведено стандартными дозами (400мг 2 раза в сутки). Более чем у половины пациентов (51,1%) было снижение дозы или временная отмена из-за плохой переносимости. 3-м пациентов прекращение лечения в связи с побочными осложнениями.

Стоит отметить, что полного ответа в группе лечения сорафенибом не было. У 6 пациентов (12,8%) отмечен частичный ответ, у 22 (46,8%) зафиксирована стабилизация. Прогрессирование выявлено у 16 пациентов (34,0%), из них три человека (6,4%) умерло. 13 пациентам после установки факта прогрессирования рекомендован прием ленвантиниба.

По данным постоперационного планового гистологического исследования метастатическое поражение выявлено в 1-м - 34-х лимфоузлах (в среднем 11,67). Проводилась оценка наибольшего диаметра удаленных метастатических лимфоузлов, при этом средний диаметр составил 16,65мм (от 3мм до 45мм). У 26 человек (38,8%) выявлено прорастание капсулы лимфоузла или тотальное замещение лимфоузла опухолевыми массами, а у 41 (61,2%) капсула лимфоузла не была поражена.

После получения морфологического материала проводилось определение уровня экспрессии 8 генов, из них - 6 функциональных и 2 референсных гена. В качестве функциональных генов использовались ингибитор апоптоза TERT, TG, ген SLC5A5 (кодирующий NIS), KRT 19, KRT 5, ERBB2. Референсные были гены GUSB и B2M.

Также нами проводилось определение мутации V600E в гене BRAF, методом цифровой капельной ПЦР (ddPCR). При определении концентрации BRAF дикого типа и BRAF V600E в метастатических лимфоузлах среднее квадратное отклонение было более выражено (495,93 и 62,34).

По данным посттерапевтического ОФЭКТ-КТ и диагностической СВТ пациенты были распределены на две подгруппы – с накоплением РФП в лимфоузлах (йодпозитивные) и без накопления РФП в лимфоузлах (йоднегативные). У 16 (31,4%) по данным посттерапевтической сцинтиграфии и диагностической СВТ выявлено накопление РФП в лимфатических узлах. По данным ОФЭКТ-КТ у 35 (68,6%) больных выявлены метастатические ЛУ без накопления РФП. Вышеуказанное, позволило нам выделить подгруппы с йоднегативными и йодпозитивными регионарными метастазами. В дальнейшем производился анализ между выделенными подгруппами.

Частота мутаций BRAF V600E в подгруппе с йоднегативными метастазами оказалась выше почти в 4 раза по сравнению с подгруппой йодпозитивных пораженных лимфоузлов ($p=0,142$). А концентрация BRAF дикого типа составил 427,36 (Ед/мкл) в подгруппе с йоднегативными метастазами, а в подгруппе с йодпозитивными 595,76 (Ед/мкл) и достоверно не различалась ($p=0,745$). Достоверное различие получено именно в количественном соотношении клеток с мутацией V600E и без нее.

При статистическом анализе средних величин экспрессии генов (TG, TERT, KRT 19, KRT 5, ERBB2) между подгруппами йоднегативных и йодпозитивных метастатических лимфоузлов достоверных различий не выявлено.

По результатам проведенного сравнения (F-критерий Фишера) выборочных дисперсий двух выделенных подгрупп полученные значения средних величин достоверно различались по экспрессии гена SLC5A5 (кодирующий NIS) ($p=0,018$), отношению количества мутаций BRAF V600 к количеству BRAF дикого типа ($p=0,047$), максимальному размеру лимфоузла ($p=0,003$).

На основании проведенного исследования экспрессии генов - SLC5A5 (кодирующий NIS), KRT5, ERBB2, концентрации BRAF дикого типа, отношению количества мутаций BRAF V600 к количеству BRAF дикого типа в метастатических лимфоузлах предложена прогностическая модель. При определении экспрессии генов - SLC5A5, KRT5, ERBB2, концентрации BRAF дикого типа, отношению количества мутаций BRAF V600 к количеству BRAF дикого типа в метастатических лимфоузлах позволяет предсказать вероятность накопления или ненакопления лимфоузлами РФП в 85,7% случаев. При этом йодрезистентность разработанная модель может предсказать в 90,9% случаев, а накопление ^{131}I в лимфоузлах в 75,0% случаев. Стоит отметить, что в данной прогностической модели основной вклад вносит значение уровня экспрессии гена SLC5A5 и отношение количества мутаций BRAF V600 к количеству BRAF дикого типа ($p=0,031$ и $p=0,003$).

ВЫВОДЫ

1. При сравнении результатов молекулярно-генетических исследований (экспрессии генов TERT, TG, SLC5A5 (ген, кодирующий NIS), KRT 19, KRT 5, ERBB2 и количества мутаций BRAF V600E) в ткани лимфоузлов у групп больных с радиоодрефрактерными и радиоодпозитивными метастазами рака щитовидной железы выявлены достоверные различия в уровне экспрессии мРНК гена натрий-йодного симпортера (NIS) ($p=0,018$), соотношения количества ДНК мутантного BRAF V600E и ДНК BRAF дикого типа ($p=0,047$), а значение экспрессии генов TERT, TG, KRT 19 в этих группах достоверно не отличались ($p>0,05$).
2. При подозрении на распространенный радиоодрезистентный рак щитовидной железы (показателях ТГ более 100нг/мл или АТ-ТГ выше референсных значений), сцинтиграфия всего тела после сеанса радиоодтерапии должна дополняться совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографией с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ\КТ) всего тела.
3. Использование молекулярно-генетических факторов – уровни экспрессии генов SLC5A5, KRT5, ERBB2 и отношение количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа в разработанной прогностической модели позволяет с 90% вероятностью предсказать йодрезистентность. Данным больным показано выполнение профилактической центральной шейной лимфодиссекции.
4. При проведении терапии сорафенибом у пациентов с неоперабельными радиоодрезистентными очагами рака щитовидной железы отмечена противоопухолевая эффективность - частичный ответ и стабилизация у 28 (59,6%) пациентов, а также приемлемый профиль токсичности при проведении лечения - 3 (6,38%) пациентам прервано лечение из-за непереносимости препарата, 21 (44,6%) пациенту производилось временное снижение дозы препарата или её коррекция. Показатель безрецидивной

выживаемости составил 12,6 месяцев (95% ДИ: 10,9-14,3). Выявлено достоверное различие по показателю безрецидивной выживаемости в группах больных с метастазами в кости и в легкие, и больных с метастазами только в легкие. Он составил 13,7 месяцев (95% ДИ: 12,1-15,4) у пациентов с метастазами в легкие и 7,9 месяцев (95% ДИ: 5,6-10,3) у пациентов с метастазами в легкие и кости ($p = 0,032$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ДРЦЖ рекомендуется проводить определение экспрессии генов - SLC5, KRT5, ERBB2, концентрации BRAF дикого типа, и определять отношение количества мутаций BRAF V600 к количеству BRAF дикого типа в метастатических лимфоузлах. Это позволит выделить группу пациентов, изначально рефрактерных к РИТ. Определение таких пациентов позволит сократить количество сеансов РИТ и расширить показания к хирургическому вмешательству.
2. Отсутствие корреляции между наличием мутации BRAF V600 и уровнем экспрессии SLC5 диктует необходимость совместного определения BRAF мутации и уровня экспрессии SLC5.
3. При регионарном метастазировании рекомендуется проведение не более двух курсов РИТ, сохранение активности остаточной опухоли после повторного курса РИТ является показанием к хирургическому лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аристархов В.Г. К вопросу о кардиальных осложнениях у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы Т1–Т2, получающих супрессивную и заместительную гормонотерапию. // Международный эндокринологический журнал. 2010. (№1(25)). С. 38–43.
2. Барчук А.С. Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы // Практическая онкология. 2007. № 8 (1). С. 35–41.
3. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Мудунов А.М., Румянцев П.О. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. // Эндокринная хирургия. 2015. (Т.9, №3.). С. 7–14.
4. Валдина Е.А. Повторные операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы // Вопросы онкологии. 1999. № 45 (3). С. 308–311.
5. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство // СПб: Питер, 2006. 368 с.
6. Василенко Е.И. Сравнительная оценка эффективности повторного хирургического лечения и радиойодабляции низкими активностями у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед проведением радикальной радиойодтерапии. дис. канд. мед. наук: 14.01.13 2017.
7. 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 2013.
8. Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А., Тимохина О.В. Радиойодтерапия рака щитовидной железы. // Практическая онкология. 2007. № 8 (1). С. 42–45.
9. Демидчик Ю.Е., Цыб А.Ф. Рак щитовидной железы у детей // Москва: Медицина, 1996. 206 с.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). 2017. 250 с.
11. Каралкина, М.А., Василенко Е.И., Фомин Д.К. Рестадирирование дифференцированного рака щитовидной железы по данным ОФЭКТ-КТ после радиойодтерапии. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. № №3 (11). С. 17–23.
12. Каралкина М.А. Гибридные лучевые методы оценки и прогноза эффективности лечения дифференцированного рака щитовидной железы. дис. канд. мед. наук: 14.00.19 2016.

13. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И. Рак щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Ярославль. 2004. С. 180–184.
14. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Белозерова М.С. Особенности применения различных радиофармпрепаратов в лечении больных с метастазами в кости. // Паллиативная медицина и реабилитация. 2015. (4). С. 26–33.
15. Лукьянёнок П.И., Усов В.Ю., Коломиец С.А., Мочула О.В. Возможности магнитно-резонансной томографии с контрастированием в диагностике рака легкого. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. (№ 11-3). С. 455–459.
16. Мельниченко Г.А. Практическая эндокринология 2009. 352 с.
17. Михнин А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование. // Практическая онкология. 2007. № 7 (1). С. 17–25.
18. Модников О.П., Новиков Г.А. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей. Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным // С. 493–541.
19. Паршков Е.М., Чеботарева И.В. Опухолевые маркеры в диагностике, оценке эффективности лечения и послеоперационном мониторинге больных раком щитовидной железы. [Электронный ресурс]. URL: <https://rosoncoweb.ru/library/radiology/006.pdf>.
20. Ребеко В.Я. Осложнения и отдаленные последствия радиойодтерапии рака щитовидной железы // Медицинские новости. 2000. (6). С. 17–19.
21. Родичев А.А. Родичев А.А. Применение радиоактивного йода при лечении дифференцированного рака щитовидной железы // Журнал Тиронет. – 141 2003. – № 4. [Электронный ресурс]. URL: [http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2003g/4/Primenenie_r](http://thyronet.rusmedserv.com/spetsialistam/zhurnal/archiv/2003g/4/Primenenie_radioaktivno)adioaktivno // Тиронет [Электронный ресурс]. 2003. (4).
22. Родичев А.А. Радиойодтерапия дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков. дис. канд. мед. наук: 14.00.19 2005.
23. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. Рак щитовидной железы, современные подходы к диагностике и лечению // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 448 с.
24. Румянцев П.О., Коренев С.В. Современные принципы терапии левотироксином после операции у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы. // Опухоли головы и шеи. 2013. (Т. 2.). С. 5-8.
25. Румянцев П.О., Фомин Д.К. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии

радиоактивным йодом // Опухоли головы и шеи. 2014. (3). С. 4–9.

26. Северская Н.В., Чеботарева И.В., Румянцев П.О., Гарбузов П.И. Клиническое значение повышения антител к тиреоглобулину у больных дифференцированным раком щитовидной железы после тиреоидэктомии и радиойодтерапии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. № 9 (3). С. 35–44.

27. Сергеев Н.И., Фомин Д.К., Котляров П.М., Нуднов Н.В. Сравнительное исследование возможностей остеосцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии всего тела в диагностике костных метастазов // Медицинская визуализация. 2014. (4). С. 107–113.

28. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Люгай О.О. Гибридное исследование всего тела (ОФЭКТ-КТ) после радиойодтерапии, влияние на дальнейшую тактику лечения // Вестник РНЦРР. 2013. (13).

29. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А. Предикторы скрытого метастатического поражения лимфатических узлов центральной зоны шеи у больных дифференцированным раком щитовидной железы на ранних стадиях. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018. № №1 (14). С. 19–24.

30. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Подольхова Н.В., Борисова О.А. Радионуклидная терапия у больных дифференцированным раком щитовидной железы группы низкого риска прогрессирования. // Вестник РНЦРР. 2012. (12).

31. Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А. Опыт применения двухэтапной радиойодтерапии при высокодифференцированном раке щитовидной железы после нерадикального хирургического вмешательства на первом этапе лечения. // Вестник РНЦРР. 2013. (13).

32. Тимофеева, Л.А., Диомидова В.Н. Сравнение диагностической ценности лучевых методов визуализации при узловых образованиях щитовидной железы // Медицинский альманах. 2012. № 23 (4). С. 120–123.

33. Тюрин И.Е. Одиночные очаги в легких: возможности лучевой диагностики // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008. (2). С. 15–22.

34. Фомин Д.К., Василенко Е.И. Маркерный рецидив дифференцированного рака щитовидной железы после комбинированного лечения и результаты его повторной терапии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014. (№10(4)). С. 55–60.

35. Фомин Д.К., Люгай О.О. Совмещенное ОФЭКТ-КТ исследование в оценке распространенности заболевания и определении дальнейшей тактики

лечения больных раком щитовидной железы // Вестник РНЦРР. 2012.

36. Харченко В.П., Котляров П.М., Сметанина Л.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. // 1999. 115 с.

37. Цыб А.Ф., Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Карякин О.Б., Бирюков В.А., Медведев В.Н., Смирнова И.А. Радионуклидная терапия самарием оксабиформом, ^{153}Sm при раке молочной и предстательной железы с метастазами в кости // Сибирский онкологический журнал. 2006. (№3 (19)). С. 8–17.

38. Ahmed M. [и др.]. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population // European Journal of Endocrinology. 2011. № 2 (165). С. 315–322.

39. Ahn J.E. [и др.]. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. // World journal of surgery. 2008. № 7 (32). С. 1552–8.

40. Ahn J.E. [и др.]. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. // World journal of surgery. 2008. № 7 (32). С. 1552–8.

41. Aide N. [и др.]. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation (^{131}I) scintigraphy for thyroid cancer. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009. № 6 (94). С. 2075–84.

42. Alzahrani A.S. [и др.]. Diagnostic value of recombinant human thyrotropin-stimulated ^{123}I whole-body scintigraphy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. // Clinical nuclear medicine. 2012. № 3 (37). С. 229–34.

43. Antonelli A. [и др.]. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 1995. № 1 (5). С. 25–8.

44. Bal C., Padhy A. Radioiodine Remnant Ablation: A Critical Review // World Journal of Nuclear Medicine. 2015. № 3 (14). С. 144.

45. Bertagna F. [и др.]. Role of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients affected by differentiated thyroid carcinoma, high thyroglobulin level, and negative ^{131}I scan: review of the literature. // Japanese journal of radiology. 2010. № 9 (28). С. 629–36.

46. Boelaert K. [и др.]. PTTG and PBF repress the human sodium iodide symporter // Oncogene. 2007. № 30 (26). С. 4344–4356.

47. Brose M.S. [и др.]. Rationale and design of decision: a double-blind,

randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid ca // BMC cancer. 2011. (11). C. 349.

48. Brose M.S. [и др.]. Management of Sorafenib-related adverse events: A clinician's perspective // Seminars in Oncology. 2014. № SUPPL. 2 (41). C. S1–S16.

49. Brown A.P. [и др.]. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. // The British journal of radiology. 1984. № 676 (57). C. 323–7.

50. Bunone G. [и др.]. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features // American Journal of Pathology. 1999. № 6 (155). C. 1967–1976.

51. Cabanillas M.E. [и др.]. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. // Cancer. 2015. № 16 (121). C. 2749–56.

52. Capdevila J. [и др.]. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. // Endocrine-related cancer. 2012. № 2 (19). C. 209–16.

53. Casara D. [и др.]. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 1993. № 10 (34). C. 1626–31.

54. Charles R.-P. [и др.]. Mutationally activated BRAF(V600E) elicits papillary thyroid cancer in the adult mouse. // Cancer research. 2011. № 11 (71). C. 3863–71.

55. Chen L. [и др.]. Incremental value of ¹³¹I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2008. № 12 (49). C. 1952–7.

56. Chen L. [и др.]. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2011. № 2 (21). C. 119–24.

57. Chen M.-K. [и др.]. The utility of I-123 pretherapy scan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer. // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2012. № 3 (22). C. 304–9.

58. Chiovato L. [и др.]. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. // Annals of internal medicine. 2003. № 5 Pt 1 (139). C. 346–51.

59. Choi J., Raghavan M. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. // *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2012. № 2 (19). С. 102–12.
60. Cohen Y. [и др.]. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. // *Journal of the National Cancer Institute*. 2003. № 8 (95). С. 625–7.
61. Colevas A.D., Shah M.H. Evaluation of patients with disseminated or locoregionally advanced thyroid cancer: a primer for medical oncologists. // *American Society of Clinical Oncology educational book*. American Society of Clinical Oncology. Meeting. 2012. С. 384–8.
62. Dai G., Levy O., Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter // *Nature*. 1996. № 6564 (379). С. 458–460.
63. Dean D.S., Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. // *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2008. № 6 (22). С. 901–11.
64. Deandreis D. [и др.]. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? // *Endocrine-Related Cancer*. 2011. № 1 (18). С. 159–169.
65. Dewi A.R. [и др.]. Antithyroglobulin Antibody as a Marker of Successful Ablation Therapy in Differentiated Thyroid Cancer. // *World journal of nuclear medicine*. № 1 (16). С. 15–20.
66. Dewi A.R. [и др.]. Antithyroglobulin Antibody as a Marker of Successful Ablation Therapy in Differentiated Thyroid Cancer. // *World journal of nuclear medicine*. № 1 (16). С. 15–20.
67. Dietlein M. [и др.]. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. // *European journal of nuclear medicine*. 1997. № 11 (24). С. 1342–8.
68. Durante C. [и др.]. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. № 8 (91). С. 2892–2899.
69. Durante C. [и др.]. Brief report: BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007. № 7 (92). С. 2840–2843.
70. Durante C., Costante G., Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management. // *Endocrine-related cancer*. 2013. № 4 (20). С. R141-54.

71. Durante C., Filetti S. Management of papillary thyroid cancer patients in absence of postoperative radioiodine remnant ablation: tailoring follow-up by neck sonography. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011. № 10 (96). C. 3059–61.
72. Durante C., Filetti S. Management of papillary thyroid cancer patients in absence of postoperative radioiodine remnant ablation: tailoring follow-up by neck sonography. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011. № 10 (96). C. 3059–61.
73. Eisenhauer E.A. [и др.]. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). // European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2009. № 2 (45). C. 228–47.
74. Elisei R. [и др.]. BRAF^{V600E} Mutation and Outcome of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: A 15-Year Median Follow-Up Study // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008. № 10 (93). C. 3943–3949.
75. Esposito G. Initial radioiodine administration: when to use it and how to select the dose. // Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2014. № 2 (43). C. 385–400.
76. Fallahi B. [и др.]. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. // Nuclear medicine communications. 2012. № 3 (33). C. 275–82.
77. Feine U. [и др.]. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 1996. № 9 (37). C. 1468–72.
78. Feldt-Rasmussen U., Rasmussen A.K. Autoimmunity in differentiated thyroid cancer: significance and related clinical problems. // Hormones (Athens, Greece). № 2 (9). C. 109–17.
79. Franco A.T. [и др.]. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011. № 4 (108). C. 1615–1620.
80. Furuya F. [и др.]. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin // Endocrinology. 2004. № 6 (145). C. 2865–2875.
81. Gandage S. [и др.]. A comparative study of whole body DWIBS MRI versus bone scan for evaluating skeletal metastases. // The Australasian medical journal. 2012. № 12 (5). C. 619–22.
82. García B., Santisteban P. PI3K is involved in the IGF-I inhibition of TSH-

- induced sodium/iodide symporter gene expression. // Molecular endocrinology (Baltimore, Md.). 2002. № 2 (16). C. 342–352.
83. Gemenjäger E. [и др.]. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. // Journal of the American College of Surgeons. 2003. № 2 (197). C. 182–90.
84. Giovanella L. Positron emission tomography/computed tomography in patients treated for differentiated thyroid carcinomas // Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2012. № 1 (7). C. 35–43.
85. Glushkov E.A., Kislichko A.G. SPECT/CT IN DETECTION OF BONE METASTASES IN BREAST AND PROSTATE CANCERS // Siberian journal of oncology. 2016. № 5 (15). C. 82–88.
86. Gottlieb J.A., Hill C.S. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. // The New England journal of medicine. 1974. № 4 (290). C. 193–7.
87. Grant C.S. [и др.]. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? // Surgery. 1988. № 6 (104). C. 954–62.
88. Grebe S.K., Hay I.D. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. // Surgical oncology clinics of North America. 1996. № 1 (5). C. 43–63.
89. Grewal R.K. [и др.]. The effect of posttherapy ¹³¹I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2010. № 9 (51). C. 1361–7.
90. Grünwald F., Biersack H.J. FDG PET in thyroid cancer: thyroxine or not? // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2000. № 12 (41). C. 1996–8.
91. Guerra A. [и др.]. The primary occurrence of BRAF(V600E) is a rare clonal event in papillary thyroid carcinoma. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012. № 2 (97). C. 517–24.
92. Gupta-Abramson V. [и др.]. Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer // Journal of Clinical Oncology. 2008. № 29 (26). C. 4714–4719.
93. Hall N.C., Kloos R.T. PET imaging in differentiated thyroid cancer: where does it fit and how do we use it? // Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2007. № 5 (51). C. 793–805.
94. Haugen B.R. [и др.]. 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 // Thyroid. 2016. № 1 (26). C. 1–133.

95. Haugen B.R. [и др.]. 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 // *Thyroid*. 2016. № 1 (26). С. 1–133.
96. Haugen B.R., Sherman S.I. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer // *Endocrine Reviews*. 2013. № 3 (34). С. 439–455.
97. Hautzel H. [и др.]. Qualitative and quantitative impact of protective glucocorticoid therapy on the effective ¹³¹I half-life in radioiodine therapy for Graves disease. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010. № 12 (51). С. 1917–22.
98. Hay I.D., McConahey W.M., Goellner J.R. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. // *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2002. (113). С. 241–60.
99. Herle A.J., Uller R.P., Matthews N.L. B.J. Van Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum // *Journal of Clinical Investigation*. 1973. № 52 (6). С. 1320.
100. Hilditch T.E. [и др.]. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic ¹³¹I and ¹²³I. // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002. № 6 (29). С. 783–8.
101. Hingorani M. [и др.]. The biology of the sodium iodide symporter and its potential for targeted gene delivery. // *Current cancer drug targets*. 2010. № 2 (10). С. 242–67.
102. Ho A.L. [и др.]. Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer // *New England Journal of Medicine*. 2013. № 7 (368). С. 623–632.
103. Hodgson D.C. [и др.]. Prescribing ¹³¹Iodine based on neck uptake produces effective thyroid ablation and reduced hospital stay. // *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1998. № 3 (47). С. 325–30.
104. Hoftijzer H. [и др.]. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma // *European Journal of Endocrinology*. 2009. № 6 (161). С. 923–931.
105. Homsy J., Daud A.I. Spectrum of Activity and Mechanism of Action of VEGF / PDGF Inhibitors // *Cancer Control*. 2007. № 3 (14). С. 285–294.
106. Hou P., Bojdani E., Xing M. Induction of thyroid gene expression and radioiodine uptake in thyroid cancer cells by targeting major signaling pathways // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010. № 2 (95). С. 820–828.

107. Hundahl S.A. [и др.]. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. // Cancer. 2000. № 1 (89). C. 202–17.
108. Jacob P. [и др.]. Thyroid cancer risk to children calculated // Nature. 1998. (392). C. 31.
109. Jambor I. [и др.]. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. // Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2016. № 1 (55). C. 59–67.
110. Jeong H.-S. [и др.]. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. // Clinical endocrinology. 2006. № 3 (65). C. 402–7.
111. Jeong H.-S. [и др.]. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. // Clinical endocrinology. 2006. № 3 (65). C. 402–7.
112. Joensuu H., Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 1987. № 5 (28). C. 910–4.
113. Johansen K., Woodhouse N.J., Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. // Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 1991. № 2 (32). C. 252–4.
114. Jonklaas J. [и др.]. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2006. № 12 (16). C. 1229–42.
115. Keizer B. de [и др.]. Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with differentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin. // European journal of nuclear medicine. 2001. № 2 (28). C. 198–202.
116. Kim T.H. [и др.]. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. // Cancer. 2012. № 7 (118). C. 1764–73.
117. King A.D. Imaging for staging and management of thyroid cancer. // Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society.

2008. (8). С. 57–69.

118. Kitazono M. [и др.]. Low Concentrations of the Histone Deacetylase Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Cells // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001. № 7 (86). С. 3430–3435.

119. Klein M. [и др.]. Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001. № 2 (86). С. 656–658.

120. Kloos R.T. [и др.]. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009. № 10 (27). С. 1675–84.

121. Knauf J.A. [и др.]. RET/PTC-induced dedifferentiation of thyroid cells is mediated through Y1062 signaling through SHC-RAS-MAP kinase // Oncogene. 2003. № 28 (22). С. 4406–4412.

122. Knauf J.A. [и др.]. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. // Cancer research. 2005. № 10 (65). С. 4238–45.

123. Kogai T. [и др.]. Phosphoinositide-3-kinase inhibition induces sodium/iodide symporter expression in rat thyroid cells and human papillary thyroid cancer cells // Journal of Endocrinology. 2008. № 2 (199). С. 243–252.

124. Kohlfuerst S. [и др.]. Posttherapeutic (131)I SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2009. № 6 (36). С. 886–93.

125. Kouvaraki M.A. [и др.]. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. // Surgery. 2003. № 6 (134). С. 946–54; discussion 954–5.

126. Küçük O.N. [и др.]. Radioiodine whole-body scans, thyroglobulin levels, 99mTc-MIBI scans and computed tomography: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer. // Nuclear medicine communications. 2006. № 3 (27). С. 261–6.

127. Leboulleux S. [и др.]. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007. № 9 (92). С. 3590–3594.

128. Leboulleux S. [и др.]. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009. № 4 (94). С. 1310–6.

129. Leboulleux S. [и др.]. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009. № 4 (94). С. 1310–6.
130. Leboulleux S. [и др.]. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2012. № 8 (22). С. 832–8.
131. Leboulleux S. [и др.]. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2012. № 8 (22). С. 832–8.
132. Leenhardt L. [и др.]. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. // European thyroid journal. 2013. № 3 (2). С. 147–59.
133. Leeper R.D. The effect of 131 I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1973. № 6 (36). С. 1143–52.
134. Liu D. [и др.]. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant // Clinical Cancer Research. 2007. № 4 (13). С. 1341–1349.
135. Liu D. [и др.]. BRAF V600E maintains proliferation, transformation, and tumorigenicity of BRAF-mutant papillary thyroid cancer cells. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007. № 6 (92). С. 2264–71.
136. Liu X. [и др.]. Papillary thyroid cancer: dual-energy spectral CT quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastasis to the cervical lymph nodes. // Radiology. 2015. № 1 (275). С. 167–76.
137. Liu X. [и др.]. Papillary thyroid cancer: dual-energy spectral CT quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastasis to the cervical lymph nodes. // Radiology. 2015. № 1 (275). С. 167–76.
138. Liu Y.Y. [и др.]. Modulation of sodium iodide symporter expression and function by LY294002, Akti-1/2 and Rapamycin in thyroid cells // Endocrine-Related Cancer. 2012. № 3 (19). С. 291–304.
139. Marotta V. [и др.]. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. // Clinical endocrinology. 2013. № 5 (78). С. 760–7.

140. Matuszczyk A. [и др.]. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Hormone and Metabolic Research*. 2008. № 3 (40). С. 210–213.
141. Maxon H.R., Smith H.S. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1990. № 3 (19). С. 685–718.
142. Mazzaferri E.L. [и др.]. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003. № 4 (88). С. 1433–41.
143. Mazzaferri E.L., Doherty G.M., Steward D.L. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. // *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009. № 7 (19). С. 683–9.
144. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. // *The American journal of medicine*. 1994. № 5 (97). С. 418–28.
145. McGrath R.T. [и др.]. Is there a role for an ultrasensitive thyroglobulin assay in patients with serum antithyroglobulin antibodies? A large (Australian) cohort study in differentiated thyroid cancer. // *Clinical endocrinology*. 2015.
146. Menzel C. [и др.]. «High-dose» radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1996. № 9 (37). С. 1496–503.
147. Mercante G. [и др.]. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. // *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009. № 7 (19). С. 707–16.
148. Mian C. [и др.]. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131 I uptake // *Clinical Endocrinology*. 2008. № 1 (68). С. 108–116.
149. Mitsutake N. [и др.]. Conditional BRAFV600E expression induces DNA synthesis, apoptosis, dedifferentiation, and chromosomal instability in thyroid PCCL3 cells // *Cancer Research*. 2005. № 6 (65). С. 2465–2473.
150. Mu D. [и др.]. Combining transfer of TTF-1 and Pax-8 gene: a potential strategy to promote radioiodine therapy of thyroid carcinoma // *Cancer Gene Therapy*. 2012. № 6 (19). С. 402–411.
151. Mustafa M. [и др.]. Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma: a bicentric prospective SPECT/CT study. // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010. № 8 (37). С. 1462–6.

152. Nanni C. [и др.]. Role of ^{18}F -FDG-PET and PET/CT imaging in thyroid cancer. // *Biomedicine & pharmacotherapy* = *Biomedecine & pharmacotherapie*. 2006. № 8 (60). С. 409–13.
153. Nanni C. [и др.]. Role of ^{18}F -FDG-PET and PET/CT imaging in thyroid cancer. // *Biomedicine & pharmacotherapy* = *Biomedecine & pharmacotherapie*. 2006. № 8 (60). С. 409–13.
154. Nygaard B. [и др.]. Iohexol: effects on uptake of radioactive iodine in the thyroid and on thyroid function. // *Academic radiology*. 1998. № 6 (5). С. 409–14.
155. O'Sullivan G.J., Carty F.L., Cronin C.G. Imaging of bone metastasis: An update. // *World journal of radiology*. 2015. № 8 (7). С. 202–11.
156. Okamoto K. [и др.]. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models // *Cancer Letters*. 2013. № 1 (340). С. 97–103.
157. Pacini F. [и др.]. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. // *European journal of endocrinology*. 2006. № 6 (154). С. 787–803.
158. Pacini F. [и др.]. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010. (21 Suppl 5). С. v214-9.
159. Palmedo H. [и др.]. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006. № 4 (47). С. 616–24.
160. Pellegriti G. [и др.]. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors // *Journal of Cancer Epidemiology*. 2013. (2013). С. 965212.
161. Perez C.A. [и др.]. Novel molecular targeted therapies for refractory thyroid cancer. // *Head & neck*. 2012. № 5 (34). С. 736–45.
162. Portella G. [и др.]. Human N-ras, TRK-T1, and RET/PTC3 oncogenes, driven by a thyroglobulin promoter, differently affect the expression of differentiation markers and the proliferation of thyroid epithelial cells // *Oncol Res*. 1999. № 9 (11). С. 421–427.
163. Puppin C. [и др.]. Effects of histone acetylation on NIS promoter and expression of thyroid-specific transcription factors // *Endocrinology*. 2005. № 9 (146). С. 3967–3974.
164. Qu X. [и др.]. A meta-analysis of ^{18}F FDG-PET-CT, ^{18}F FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. //

European journal of radiology. 2012. № 5 (81). C. 1007–15.

165. Rajarubendra N., Bolton D., Lawrentschuk N. Diagnosis of bone metastases in urological malignancies--an update. // Urology. 2010. № 4 (76). C. 782–90.

166. Reiners C. [и др.]. Radioiodine for remnant ablation and therapy of metastatic disease // Nature Reviews Endocrinology. 2011. № 10 (7). C. 589–595.

167. Ricarte-Filho J.C. [и др.]. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1 // Cancer Research. 2009. № 11 (69). C. 4885–4893.

168. Riedel C., Levy O., Carrasco N. Post-transcriptional Regulation of the Sodium/Iodide Symporter by Thyrotropin // Journal of Biological Chemistry. 2001. № 24 (276). C. 21458–21463.

169. Ringel M.D., Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013. № 8 (98). C. 3104–10.

170. Robbins R.J. [и др.]. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006. № 2 (91). C. 498–505.

171. Sabra M.M. [и др.]. Clinical Outcomes Following Empiric Radioiodine Therapy in Patients with Structurally Identifiable Metastatic Follicular Cell–Derived Thyroid Carcinoma with Negative Diagnostic But Positive Post-Therapy ¹³¹I Whole-Body Scans // Thyroid. 2012. № 9 (22). C. 877–883.

172. Sacks W., Braunstein G. Evolving Approaches in Managing Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer // Endocrine Practice. 2014. № 3 (20). C. 263–275.

173. Sacks W., Braunstein G. Evolving Approaches in Managing Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer // Endocrine Practice. 2014. № 3 (20). C. 263–275.

174. Sáez J.M.G. Treatment Directed To Signalling Molecules In Patients With Advanced Differentiated Thyroid Cancer // Anti-cancer agents in medicinal chemistry. 2012. № 3 (13). C. 1–2.

175. Saito T. [и др.]. Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. // The Journal of clinical investigation. 1998. № 7 (101). C. 1296–300.

176. Salvatori M., Biondi B., Rufini V. IMAGING IN ENDOCRINOLOGY: 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed

- tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up // *European Journal of Endocrinology*. 2015. № 3 (173). С. R115–R130.
177. Schlumberger M. [и др.]. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1988. № 11 (29). С. 1790–4.
178. Schlumberger M. [и др.]. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. // *European journal of endocrinology*. 2004. № 2 (150). С. 105–112.
179. Schlumberger M. [и др.]. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007. № 7 (92). С. 2487–2495.
180. Schlumberger M. [и др.]. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2014. № 5 (2). С. 356–358.
181. Schlumberger M. [и др.]. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016. № 1 (22). С. 44–53.
182. Schlumberger M., Sherman S.I. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer // *European Journal of Endocrinology*. 2012. № 1 (166). С. 5–11.
183. Schlumberger M.J. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. // *Journal of endocrinological investigation*. 1999. № 11 Suppl (22). С. 3–7.
184. Schlüter B. [и др.]. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I scan. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001. № 1 (42). С. 71–6.
185. Schmidt D. [и др.]. Impact of ¹³¹I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009. № 1 (50). С. 18–23.
186. Schmidt D. [и др.]. Impact of ¹³¹I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009. № 1 (50). С. 18–23.

187. Schneider T.C. [и др.]. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: Final results of a phase II trial // *European Journal of Endocrinology*. 2012. № 5 (167). С. 643–650.
188. Schreinemakers J.M.J. [и др.]. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan-positive recurrent papillary thyroid cancer and the prognosis and implications for surgical management. // *World journal of surgical oncology*. 2012. (10). С. 192.
189. Seidlin S.M., Marinelli L.D., Oshry E. Radioactive iodine therapy: Effect on Functioning Metastases of Adenocarcinoma of the Thyroid // *Journal of the American Medical Association*. 1946. № 14 (132). С. 838–847.
190. Seo J.H. [и др.]. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: Special emphasis on using 18F-FDG PET/CT // *Clinical Endocrinology*. 2010. № 4 (72). С. 558–563.
191. Seo Y.L. [и др.]. Detection of neck recurrence in patients with differentiated thyroid cancer: comparison of ultrasound, contrast-enhanced CT and (18)F-FDG PET/CT using surgical pathology as a reference standard: (ultrasound vs. CT vs. (18)F-FDG PET/CT in recurrent thyroid // *European radiology*. 2012. № 10 (22). С. 2246–54.
192. Sgouros G. [и др.]. Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. // *J Nucl Med*. 2004. № 8 (45). С. 1366–1372.
193. Sgouros G. [и др.]. Lung toxicity in radioiodine therapy of thyroid carcinoma: development of a dose-rate method and dosimetric implications of the 80-mCi rule. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006. № 12 (47). С. 1977–84.
194. Shah M.D. [и др.]. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. // *The Laryngoscope*. 2003. № 12 (113). С. 2102–7.
195. Shen C.-T., Qiu Z.-L., Luo Q.-Y. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. // *Endocrine-related cancer*. 2014. № 2 (21). С. 253–61.
196. Sherman E.J. [и др.]. Phase 2 study evaluating the combination of sorafenib and temsirolimus in the treatment of radioactive iodine-refractory thyroid cancer // *Cancer*. 2017. № 21 (123). С. 4114–4121.
197. Shimaoka K. [и др.]. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma // *Cancer*. 1985. № 9 (56). С. 2155–2160.
198. Short S.C. [и др.]. A phase II study using retinoids as redifferentiation agents

- to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. // *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2004. № 8 (16). С. 569–74.
199. Silberstein E.B. Radioiodine: The classic theranostic agent // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2012. № 3 (42). С. 164–170.
200. Smanik P.A. [и др.]. Cloning of the human sodium iodide symporter // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996. № 2 (226). С. 339–345.
201. Smanik P.A. [и др.]. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter // *Endocrinology*. 1997. № 8 (138). С. 3555–3558.
202. Smith V.E. [и др.]. A novel mechanism of sodium iodide symporter repression in differentiated thyroid cancer // *Journal of Cell Science*. 2009. № 18 (122). С. 3393–3402.
203. Smith V.E. [и др.]. Manipulation of PBF/PTTG1IP phosphorylation status; a potential new therapeutic strategy for improving radioiodine uptake in thyroid and other tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. № 7 (98). С. 2876–2886.
204. Snozek C.L.H. [и др.]. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007. № 11 (92). С. 4278–81.
205. Snozek C.L.H. [и др.]. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007. № 11 (92). С. 4278–81.
206. Song H. [и др.]. Lung dosimetry for radioiodine treatment planning in the case of diffuse lung metastases. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006. № 12 (47). С. 1985–94.
207. Souza E.C.L. De [и др.]. MTOR downregulates iodide uptake in thyrocytes // *Journal of Endocrinology*. 2010. № 1 (206). С. 113–120.
208. Spanu A. [и др.]. ¹³¹I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009. № 2 (50). С. 184–90.
209. Spencer C.A. [и др.]. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998. № 4 (83). С. 1121–7.

210. Spencer C.A. [и др.]. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005. № 10 (90). С. 5566–5575.
211. Spencer C.A. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011. № 12 (96). С. 3615–27.
212. Spencer C.A. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011. № 12 (96). С. 3615–27.
213. Spitzweg C. [и др.]. The Sodium Iodide Symporter and Its Potential Role in Cancer Therapy // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001. № 7 (86). С. 3327–3335.
214. Spitzweg C. [и др.]. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets // The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2014. № 10 (2). С. 830–842.
215. Spitzweg C., Morris J.C. The sodium iodide symporter: Its pathophysiological and therapeutic implications // Clinical Endocrinology. 2002. № 5 (57). С. 559–574.
216. Stecco A. [и др.]. Diagnostic accuracy and agreement between whole-body diffusion MRI and bone scintigraphy in detecting bone metastases. // La Radiologia medica. 2013. № 3 (118). С. 465–75.
217. Stratford A.L. [и др.]. Pituitary tumor transforming gene binding factor: A novel transforming gene in thyroid tumorigenesis // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005. № 7 (90). С. 4341–4349.
218. Stulak J.M. [и др.]. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. // Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960). 2006. № 5 (141). С. 489-94; discussion 494–6.
219. Tharp K. [и др.]. Impact of ¹³¹I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2004. № 10 (31). С. 1435–42.
220. Thomas D.L., Menda Y., Bushnell D. A comparison between diagnostic I-123 and posttherapy I-131 scans in the detection of remnant and locoregional thyroid disease. // Clinical nuclear medicine. 2009. № 11 (34). С. 745–8.
221. Torlontano M. [и др.]. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. // The

Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004. № 7 (89). C. 3402–7.

222. Tufano R.P., Bishop J., Wu G. Reoperative central compartment dissection for patients with recurrent/persistent papillary thyroid cancer: efficacy, safety, and the association of the BRAF mutation. // The Laryngoscope. 2012. № 7 (122). C. 1634–40.

223. Vaisman F. [и др.]. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2011. № 12 (21). C. 1317–22.

224. Vasilkov S. V. [и др.]. TARGET THERAPY OF HIGH DIFFERENTIATED CARCINOMA RESISTANT TO RADIOIOD THERAPY (REVIEW OF LITERATURE) // Head and neck tumors (HNT). 2017. № 3 (7). C. 96–102.

225. Vasko V. [и др.]. High prevalence and possible de novo formation of BRAF mutation in metastasized papillary thyroid cancer in lymph nodes. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005. № 9 (90). C. 5265–9.

226. Venkataraman G.M. [и др.]. Restoration of Iodide Uptake in Dedifferentiated Thyroid Carcinoma: Relationship to Human Na⁺/I⁻ Symporter Gene Methylation Status¹ // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999. № 7 (84). C. 2449–2457.

227. Verburg F.A. [и др.]. The success of 131I ablation in thyroid cancer patients is significantly reduced after a diagnostic activity of 40 MBq 131I. // Nuklearmedizin. Nuclear medicine. 2009. № 4 (48). C. 138-42; quiz N19–20.

228. Vita G. De [и др.]. Expression of the RET/PTC1 oncogene impairs the activity of TTF-1 and Pax-8 thyroid transcription factors. // Cell growth & differentiation : the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research. 1998. № 1 (9). C. 97–103.

229. Wang H. [и др.]. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography for precise localization of metastases in patients with differentiated thyroid cancer. // Clinical imaging. № 1 (33). C. 49–54.

230. Wang W. [и др.]. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. // Thyroid. 2001. № 12 (11). C. 1169–1175.

231. Wartofsky L., Nostrand D. Van Radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer // Endocrine. 2012. № 3 (42). C. 506–513.

232. Wilhelm S.M. [и др.]. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling // Molecular Cancer Therapeutics. 2008. № 10 (7). C. 3129–3140.

233. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2014. № 6 (6). С. 267–279.
234. Xing M. [и др.]. Methylation of the Thyroid-stimulating Hormone Receptor gene in epithelial thyroid tumors: A marker of malignancy and a cause of gene silencing // *Cancer Research*. 2003. № 9 (63). С. 2316–2321.
235. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. // *Endocrine-related cancer*. 2005. № 2 (12). С. 245–62.
236. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. // *Molecular and cellular endocrinology*. 2010. № 1 (321). С. 86–93.
237. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer // *Nature Reviews Cancer*. 2013. № 3 (13). С. 184–199.
238. Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer // *The Lancet*. 2013. № 9871 (381). С. 1058–1069.
239. Xing M.M. Minireview: Gene methylation in thyroid tumorigenesis // *Endocrinology*. 2007. № 3 (148). С. 948–953.
240. Xue Y.-L. [и др.]. Value of ^{131}I SPECT/CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013. № 5 (40). С. 768–78.
241. Yamamoto Y. [и др.]. Clinical usefulness of fusion of ^{131}I SPECT and CT images in patients with differentiated thyroid carcinoma. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003. № 12 (44). С. 1905–10.
242. Yang H.-L. [и др.]. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ^{18}F FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. // *European radiology*. 2011. № 12 (21). С. 2604–17.
243. Zaydfudim V. [и др.]. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. // *Surgery*. 2008. № 6 (144). С. 1070-7; discussion 1077-8.
244. Zhang Y. [и др.]. Multiple metastasis-like bone lesions in scintigraphic imaging. // *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2012. (2012). С. 957364.
245. Zoller M. [и др.]. Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality? // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007. № 4 (34). С. 487–95.