

На правах рукописи

КАРАЛКИНА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

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

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (**директор - академик РАН, профессор Солодкий В.А.**)

Научные руководители:

- академик РАН, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**;
- доктор медицинских наук **Фомин Дмитрий Кириллович**.

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Румянцев Павел Олегович**, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заместитель директора Центра по инновационному развитию, отдел радионуклидной диагностики и терапии, заведующий отделом;
- доктор медицинских наук **Томашевский Игорь Остапович**, НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 имени Н.А.Семашко» ОАО «РЖД», лаборатория радиоизотопной диагностики, заведующий лабораторией.

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Защита диссертации состоится 27 февраля 2017 года в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, г.Москва, ул.Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86).

Автореферат разослан «__» января 2017 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

З.С. Цаллагова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является распространенным и социально значимым заболеванием с неуклонной тенденцией к росту частоты встречаемости. В мире каждый год регистрируется более 140 тысяч новых случаев РЩЖ (Румянцев П.О., 2009). По современным данным РЩЖ составляет около 2% от всех впервые выявленных злокачественных заболеваний (Бубнов А.Н., 2007). Летальность больных в течение года с момента установления диагноза за 2015 год составила 4,0% (Каприн А.Д., 2015). В целом, прогноз для пациентов с РЩЖ является одним из лучших в сравнении с другими локализациями злокачественных опухолей. По этой причине сложно достоверно оценить отдаленные результаты диагностических или лечебных действий, так как практически нет данных о долгосрочных, рандомизированных клинических исследованиях; большинство имеющихся данных об эффективности различных методов лечения основаны на ретроспективных исследованиях (Durante С., 2006; Nay I., 2013; Biersack H., 2005; Hundahl S., 2000; Clayman G., 2011).

При дифференцированном раке щитовидной железы (ДРЩЖ), как правило, применяется комбинированное лечение, состоящее из хирургического вмешательства с последующим выполнением радиоiodтерапии. В настоящее время планарная сцинтиграфия всего тела в сочетании с оценкой уровня тиреоглобулина в крови остается золотым стандартом оценки распространенности ДРЩЖ после терапии радиоактивным йодом (Spanu A., 2009). Тем не менее, возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов приводит к снижению достоверности интерпретации результатов исследования (Shapiro B., 2000). Активно внедряемая в последние годы гибридная технология получения трехмерных изображений посредством совмещенной однофотонной эмиссионной и рентгенологической компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) имеет большой потенциал,

поскольку дает информацию не только об анатомических, но и о функциональных особенностях исследуемых областей. При выявлении регионарного метастазирования после радиойодтерапии пациенту может быть предложено хирургическое лечение или повторный курс лечения радиоактивным йодом. Однако, в настоящее время отсутствуют четкие критерии выбора тактики, в том числе возможности проведения единственного курса радиойодтерапии при регионарных метастазах, что позволило бы уменьшить экономические затраты и снизить общую лучевую нагрузку на пациента.

Встречающиеся в литературе данные об эффективности использования ОФЭКТ-КТ с ^{131}I у пациентов с ДРЦЖ относятся к результатам первого курса РЙТ. Отсутствие данных о влиянии результатов гибридного исследования на тактику дальнейшего лечения, а также сведений о применении ОФЭКТ-КТ у пациентов, прошедших РЙТ повторно, послужило посылком к выполнению данного исследования.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

3. Разработать критерии прогноза эффективности комбинированного лечения на основе данных комплексного обследования: УЗИ, сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом, посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I , ОФЭКТ-КТ, уровней биохимических маркеров.

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

Научная новизна исследования

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

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

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

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

Практическая значимость

Полученные результаты исследования могут найти применение в онкологии, лучевой диагностике, лучевой терапии. Рекомендуется применение гибридного исследования у пациентов с сомнительными данными посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I для оценки морфологии

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

Положения, выносимые на защиту

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

Внедрение результатов работы

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

Апробация диссертационной работы

Материалы диссертационной работы доложены на заседании Московского объединения медицинских радиологов 19.09.2013г., на заседании научно-практической конференции ФГБУ «Российского Научного Центра Рентгенорадиологии» Минздрава России 06.06.2016г., а также представлены в виде стендового доклада в рамках конгресса европейского общества радиологов – Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine в октябре 2014 года.

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

Публикации по материалам диссертации

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

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Характеристика материала и методов исследования.

Исследование проведено в группе из 108 пациентов с ДРЩЖ, 77 (71,3%) женщин и 31 (28,7%) мужчина, в возрасте от 14 до 79 лет, в среднем $48,5 \pm 14,6$ лет, которые находились на стационарном лечении в клинике ядерной медицины ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ за период с 2011 по 2014 гг. и проходили неоднократные курсы радиойодтерапии в рамках комбинированного лечения.

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

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

Через 3-5 суток после РЙТ пациентам выполнялась посттерапевтическая сцинтиграфия в режиме Whole Body с использованием коллиматоров высоких энергий (HEGP) и ОФЭКТ-КТ шеи и ОГК. Все радионуклидные и гибридные исследования выполнялись на системе Philips Precedence, оснащенной гамма-камерой и 16-срезовой конфигурацией КТ. Использовались следующие параметры компьютерной томографии: коллимация – $16 \times 0,75$, толщина среза 2 мм, шаг спирали – 1 мм; при ОФЭКТ

- матрица 128 x 128, 32 угла, время записи одной проекции составляло 30-40 секунд.

У всех больных методом ОФЭКТ-КТ выявлены одиночные или множественные ЛУ, накапливающие радиометку, что трактовалось как метастазы и обозначалось целевыми очагами. Всем пациентам в связи с выявлением регионарных метастазов была назначена повторная РЙТ: от 2 до 6 курсов, после которых оценивали изменение размеров целевых очагов согласно международным критериям RECIST 1.1. Одновременно изучалась динамика изменений уровней биохимических маркеров (ТГ, АТ-ТГ). По совокупности роста или уменьшения биохимических показателей крови, анатомических размеров целевых очагов, уровня накопления ^{131}I в целевых очагах, проводилась оценка клинического ответа для данной временной точки.

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

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

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

При сравнительном анализе результатов лабораторных, инструментальных методов обследования, данных планарных и гибридных исследований для каждой группы рассчитывались показатели информативности. Формирование базы данных и статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «StatSoft STATISTICA 8.0», «GraphPad». При этом соблюдались рекомендации для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

При анализе групп не выявлено статистически значимых различий по следующим показателям: возраст пациента, изначальный объем лимфодиссекции. Основные характеристики групп перед проведением второго этапа комбинированного лечения (РЙТ) показаны в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика групп с ремиссией, частичным ответом или стабилизацией, прогрессированием при регионарных метастазах ДРЦЖ

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

Выявлено различие II и III групп с неполной элиминацией опухолевой ткани по сравнению с I группой по следующим показателям: объем оперативного вмешательства (изначальное выполнение тотальной ТЭ), количество многоэтапных операций, сроки проведения РЙТ после хирургического этапа. Также показано отличие группы прогрессирования от ремиссии по большей частоте мультифокальных карцином и степени инвазии опухолью капсулы ЦЖ. В целом, вышеперечисленные параметры свидетельствуют об изначальном более распространенном процессе, а также длительном и нерадикальном лечении ДРЦЖ, что привело к дальнейшему росту метастазов и более высокой опухолевой нагрузке уже к моменту проведения первого курса РЙТ. В качестве предикторов эффективности терапии, возможно обладающих прогностической ценностью в процессе лечения, мы рассмотрели лабораторные и лучевые диагностические параметры.

При анализе уровня ТГ с построением ROC-кривой (рис.1) выявлен предиктор достижения ремиссии – ТГ менее 28,5 нг/мл (чувствительность 73%, специфичность 86%), и независимый фактор риска прогрессирования – ТГ выше 91 нг/мл (чувствительность 50%, специфичность – 100%).

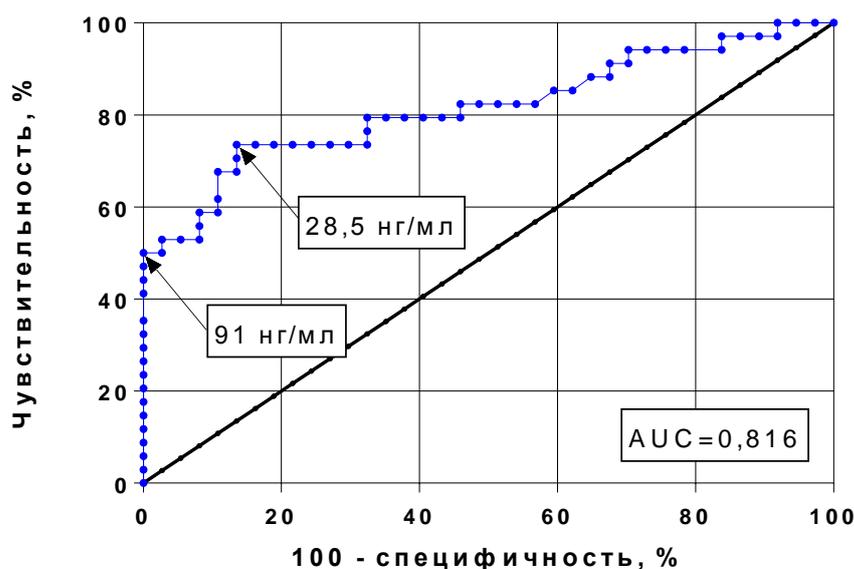


Рисунок 1. ROC-кривая для инициального уровня ТГ, нг/мл у пациентов с ремиссией и прогрессированием заболевания. Стрелками указаны точки отсечения – 28,5 нг/мл и 91 нг/мл.

Таким образом, оценка уровня ТГ имеет прогностическую ценность и может влиять на тактику ведения пациентов, в том числе при определении биохимического маркера в динамике. При сохранении повышенных значений стимулированного ТГ более чем перед двумя курсами РЙТ, показана низкая эффективность дальнейшего лучевого лечения и требуется пересмотр тактики.

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

При УЗИ у 71% ($n=77$) пациентов данные были ложноотрицательными, выявленные при ОФЭКТ-КТ регионарные метастазы не лоцировались при эхографии перед первым курсом РЙТ. Выявление лимфаденопатии при УЗИ является фактором риска неэффективности РЙТ (чувствительность 41%, специфичность 94,6%), что свидетельствует о необходимости проведения у таких пациентов адъювантной высокодозной РЙТ.

При анализе данных сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом показано, что у 92% ($n=34$) пациентов с ремиссией накопление РФП в ложе было невысоким или отсутствовало совсем, тогда как у больных II и III групп выявлено значительное накопление радиометки, более 1,1% от СВТ – у 38% ($n=13$) и 46% ($n=17$), в сравнении с I группой - $p=0,016$ и $p=0,0056$ соответственно. Схожие данные получены при первой посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I : различий среди пациентов с частичным ответом и прогрессированием не выявлено ($p=0,704$), интенсивность накопления радиометки в ложе ЩЖ превышала 10% от СВТ у 56% ($n=19$) и 35% ($n=13$) пациентов соответственно, тогда как при ремиссии – только у 5% ($n=2$), $p=0,002$ и $p=0,001$ при сравнении со II и III группами соответственно. Показана прямая корреляционная зависимость между интенсивностью накопления тиреоидным остатком радиометки при СВТ с ^{99m}Tc -пертехнетатом и ^{131}I : $r=0,71$.

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

После проведения РИТ в рамках комбинированного лечения ДРЦЖ пациентам проводилась сцинтиграфия всего тела. Далее, согласно критериям, применяемым в нашей клинике (Фомин Д.К. и соавт, 2012, 2013), всем пациентам выполнялось ОФЭКТ-КТ: при наличии на планарных посттерапевтических сканах множественных очагов накопления ^{131}I , в том числе различной интенсивности (рисунок 2А), атипичном расположении очагов вне ложа ЩЖ (рисунок 2Б), а также при накоплении радиометки в проекции шеи после повторных курсов РИТ (рисунок 2В),

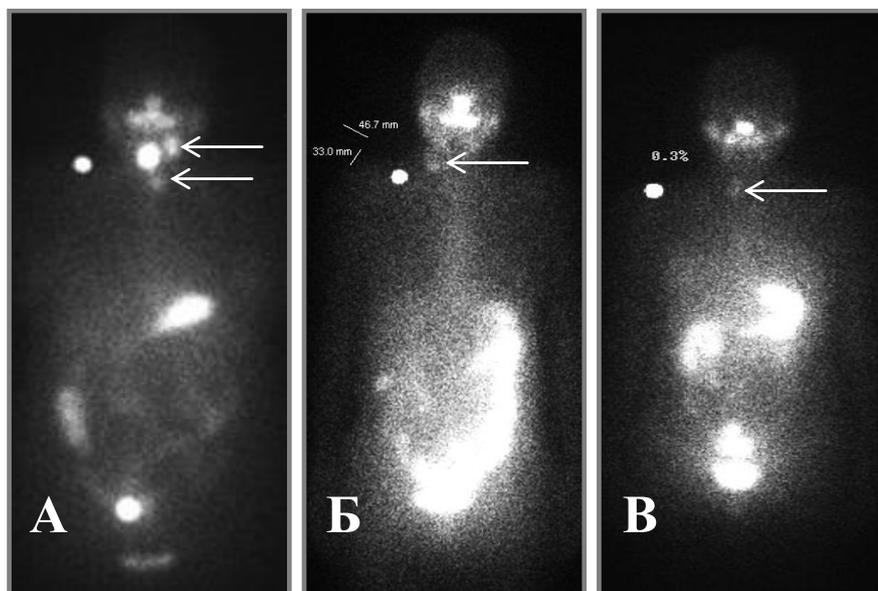


Рисунок 2. Примеры сцинтиграмм пациентов, отобранных для выполнения гибридного исследования. В проекции правой ключицы у всех пациентов – анатомический маркер. А – множественные очаги накопления радиометки, Б – очаг накопления расположен у правой латеральной линии шеи, В – неинтенсивный очаг накопления в ложе ЩЖ у пациента после второго курса РИТ.

Выполнение гибридного исследования согласно описанным критериям позволяет выявить абсолютное большинство йодопозитивных регионарных метастазов и, в то же время, не выполнять трудоемкое гибридное исследование абсолютно всем пациентам – например, при типичном неинтенсивном накоплении радиометки в проекции ложа ЩЖ, что соответствует остаточной тиреоидной ткани.

В исследуемой выборке 23% всех атипично расположенных очагов накопления ^{131}I соответствовали тиреоидному остатку, остальные – лимфоузлам с накоплением радиометки, числом от 1 до 8, всего 164 метастаза различных размеров и структуры. Интенсивность накопления радиометки в ЛУ у пациентов с ремиссией составила 2,8% [1,4%; 4,2%] после 1 курса РЙТ, тогда как у больных со стабилизацией или частичным ответом – 1,4% [0,5%; 2,3%] после 1 РЙТ ($p < 0,005$), а далее захват снижался, медианы составили: 0,5% (2 курс РЙТ), 0,5% (3 курс), 0,4% (4 курс), 0,3% (5 курс).

Наиболее достоверным отражением опухолевой нагрузки явился суммарный объем всех регионарных метастазов для каждого пациента. Выявлены статистические различия данного показателя между всеми тремя группами ($p = 0,047$ при сравнении I и II групп, p стремится к нулю – между I и III, II и III группами). Анализ прогностической эффективности объема ЛУ проводился с построением ROC-кривой (рис. 3).

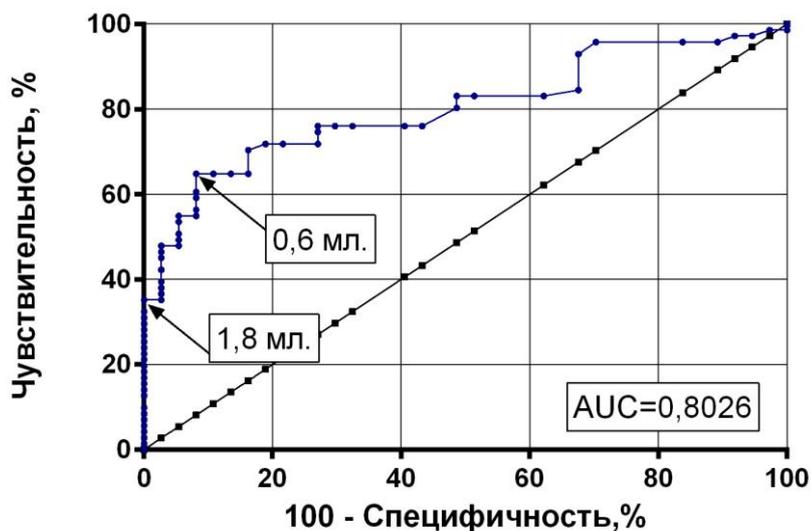


Рисунок 3. ROC-кривая для объема регионарных метастазов при ОФЭКТ-КТ (вероятность ремиссии). Стрелками указаны точки отсечения – 0,6 мл и 1,8 мл.

После обработки полученных данных выявлено: объем ЛУ менее 0,6 мл является предиктором ремиссии после РЙТ (чувствительность 61%, специфичность 92%). Суммарный объем метастазов более 1,8 мл - независимый прогностический фактор неэффективности РЙТ (чувствительность 35%, специфичность 100%).

Также изучены остальные ОФЭКТ-КТ показатели состояния ЛУ в качестве предикторов ремиссии: общее число метастазов не более трех (чувствительность 100%, специфичность 27%), аксиальный размер менее 8 мм (чувствительность 87%, специфичность 81%) или менее 10 мм (чувствительность 95%, специфичность 60%), отсутствие структурных изменений, кальцинатов (чувствительность 100%, специфичность 24,3%); и суммарно все перечисленные характеристики ЛУ при ОФЭКТ-КТ (чувствительность 94,6%, специфичность 84,5% и положительная прогностическая значимость 76,1%, отрицательная прогностическая значимость 96,8%). Сводные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Диагностическая ценность данных ОФЭКТ-КТ у пациентов с регионарными метастазами ДРЦЖ

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

Менее ясна ситуация для пациентов с низкими показателями уровня ТГ и видимым поглощением ^{131}I во всех очагах, которые не излечиваются, несмотря на несколько курсов лечения, но при этом не прогрессируют в соответствии с критериями RECIST. Показано, что больные со стабилизацией или частичным ответом являются наиболее проблематичными в плане прогноза исхода заболевания. Внутри группы были выявлены как пациенты с признаками прогрессирования (наличие кальцинатов у 26%, значительный объем ЛУ у 15%), так и с ремиссией: суммарный объем метастазов менее 0,6 мл у 71% больных, аксиальный размер узла менее 10 мм – у 68%, отсутствие структурных изменений при КТ – у 74%, у всех (100%) пациентов - менее трех ЛУ с накоплением радиометки. Также в группе с частичным ответом по сравнению с группой ремиссии получено статистически значимое повышение интенсивности накопления в ложе ЩЖ по данным сцинтиграфии с ^{99}Tc -пертехнетатом и посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I - $p=0,016$ и $p=0,0019$. Большой тиреоидный остаток и, следовательно, эффект перераспределения активности повлиял на результат лечения при изначально небольших метастазах, что позволяет выделить это как значимый дополнительный фактор риска неэффективности РЙТ. К тому же, интенсивная засветка создает артефакт перенасыщения потоком ионизирующего излучения детектора, что значительно затрудняет дифференцировку метастазов по данным ОФЭКТ-КТ. Считать ли таких пациентов рефрактерными к терапии радиоактивным йодом - является сложным вопросом. Нами сделан вывод, что при отсутствии эффективности после двух и более курсов РЙТ необходимо изменение тактики ведения в сторону хирургического иссечения выявляемых метастазов или динамического наблюдения при отсутствии четкого их анатомического отображения и низконормальных показателях уровня ТГ.

Таким образом, изолированная оценка только данных гибридного исследования также не позволяет абсолютно точно предсказать клинический

ответ, необходима комплексная оценка всех имеющихся диагностических параметров.

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

При анализе полученных данных выявлены основные предикторы клинических исходов после комбинированного лечения (сводные данные представлены в таблице 3).

Таблица 3. Основные предикторы исхода заболевания при комбинированном лечении регионарных метастазов ДРЦЖ

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

Комплексная оценка всех предикторов позволит не только своевременно прогнозировать низкую эффективность повторных курсов РЙТ и выявлять показания к повторной операции (в нашем исследовании - у 24% больных), но и рекомендовать динамическое наблюдение (в представленной выборке – в 41,7% случаев), что позволит снизить общую лучевую нагрузку на пациентов и уменьшить общую продолжительность комбинированного лечения.

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

При объеме метастаза менее 0,6 мл, отсутствии значимого тиреоидного остатка, структурно измененных ЛУ по данным УЗИ, в сочетании с показателями уровня ТГ менее 28,5 нг/мл пациенту, по нашим данным, может быть рекомендовано динамическое наблюдение, так как проведенное исследование выявило эффективность лучевого лечения и достижение ремиссии ДРЦЖ с положительной предсказательной значимостью в 94,3% случаев. В нашей работе дополнение стандартного алгоритма обследования больных ДРЦЖ после комбинированного лечения данными ОФЭКТ-КТ позволило отказаться от оперативного вмешательства у 41,7% (n=45) человек.

В случаях, когда по данным ОФЭКТ-КТ накоплению радиометки соответствуют ЛУ, суммарным объемом более 1,8 мл и/или с формированием конгломерата, включениями кальцинатов и/или уровнем ТГ более 91 нг/мл, установлена низкая эффективность повторной РЙТ. Таким пациентам показана пункционная биопсия выявленных лимфоузлов с определением уровня ТГ в смыве из иглы. В нашем исследовании, выполнение ОФЭКТ-КТ позволило определить показания к повторной операции у 24% (n=26) пациентов. При неоднозначном гистологическом ответе рекомендовано проведение ПЭТ с целью поиска йоднегативных метастазов. При отсутствии метаболически активных очагов пациенту рекомендуется супрессивная

терапия L-T4 и динамическое наблюдение с определением уровня ТГ и АТ-ТГ каждые 3 месяца, выполнение УЗИ шеи каждые 6 месяцев, а также обязательное проведение теста с отменой L-T4 и диагностической сцинтиграфией с ^{123}I .

У пациентов с регионарными метастазами ДРЦЖ без четких предикторов ремиссии или прогрессирования после первого курса РЙТ возможно проведение повторного курса РЙТ. Также стоит отметить, что при сохранении или росте уровня ТГ при повторном курсе РЙТ у больных с ранее выявляемым захватом радиоактивного йода в ЛУ показано выполнение ОФЭКТ-КТ с целью оценки объема и структуры лимфатических узлов. Внедрение в клиническую практику дифференцированного подхода и изучение прогностической ценности вышеперечисленных критериев поможет оптимизировать лечебную тактику пациентов с регионарным метастазированием ДРЦЖ.

ВЫВОДЫ

1. Общепринятая оценка эффективности комбинированного лечения ДРЩЖ (проведение УЗИ, выполнение сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом, посттерапевтической сцинтиграфии с ^{131}I и определение уровней опухолеассоциированных маркеров - тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину), позволила судить о динамике заболевания у 25,2% больных. Определение дальнейшей тактики не представлялось возможным у 74,8% пациентов.
2. Гибридная посттерапевтическая сцинтиграфия с ^{131}I обладает высокой чувствительностью (94,6%) и специфичностью (97,3%) в исследованных группах и может быть рекомендована в качестве метода выбора для прогноза эффективности комбинированного лечения; показаниями к ее проведению является: наличие очагов накопления ^{131}I вне ложа ЩЖ при планарной посттерапевтической сцинтиграфии, а также несоответствие уровня опухолеассоциированных маркеров и данных планарной сцинтиграфии.
3. Предикторами эффективности лечения регионарных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы являются: уровень тиреоглобулина перед первым курсом РЙТ менее 28,5 нг/мл, отсутствие структурно измененных лимфатических узлов по данным УЗИ и ОФЭКТ-КТ, объем метастазов менее 0,6 мл, захват ^{131}I в метастазе более 1,4% по отношению к счету над всем телом. Неэффективность повторной радиойодтерапии следует ожидать у больных со значимым тиреоидным остатком по данным сцинтиграфии, лимфаденопатией и склерозом лимфатических узлов.
4. Независимыми критериями прогрессирования являются: инициальный уровень тиреоглобулина более 91 нг/мл, суммарный объем метастазов более 1,8 мл.
5. Включение гибридной сцинтиграфии в перечень исследований оценки и прогнозирования эффективности лечения позволило отказаться от повторного хирургического лечения у 41,7%, и выявить показания к повторной операции у 24% пациентов, где по результатам стандартного алгоритма они не были определены. Данная технология позволяет выделить категорию больных с микрометастазированием в лимфатические узлы и активным захватом метки, которым для достижения ремиссии достаточно единственного курса РЙТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Каралкина М.А. Гибридное исследование всего тела (ОФЭКТ-КТ) после радиойодтерапии, влияние на дальнейшую тактику лечения. / Солодкий В.А., Фомин Д.К., Галушко Д.А., Люгай О.О., **Каралкина М.А.** // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 4. – №. 13.
2. Каралкина М.А. Маркерный рецидив дифференцированного рака щитовидной железы после комбинированного лечения и результаты его повторной терапии. / Фомин Д.К., Василенко Е.И., **Каралкина М.А.** // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014. Том 10, № 4. С. 55–60.
3. Каралкина М.А. Рестадирирование дифференцированного рака щитовидной железы по данным ОФЭКТ-КТ после радиойодтерапии. / **Каралкина М.А.**, Василенко Е.И., Фомин Д.К., Галушко Д.А. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. Том 11, № 3. С. 17-23.
4. Karalkina M.A. ^{131}I SPECT-CT in patients with suspected cervical lymph nodes affection: impact on treatment strategy. / **Karalkina M.A.**, Fomin D.K., Pyatnitskiy I.A., Lyugai O.O., Vasilenko E.I., Borisova O.A., Solodkii V.A. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 233 Spring St, New York, NY 10013 USA: Springer, 2014. – Т. 41. – С. S538-S538.
5. Karalkina M. Low-dose radioiodine therapy versus reoperation in patients after non-radical thyroidectomy with differentiated thyroid cancer./ Vasilenko E., **Karalkina M.**, Lagozhina I., Fomin D. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 233 Spring St, New York, NY 10013 USA: Springer, 2015. – Т. 42. – С. S327-S328.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

L-T4 - L-Тироксин

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

ГБк – гигабеккерель

ДРЩЖ - дифференцированный рак щитовидной железы

ИРМА – иммунорадиометрический анализ

КТ - компьютерная томография

ЛАП - лимфаденопатия

ЛУ - лимфатический узел

ОГК – органы грудной клетки

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

ПРЩЖ - папиллярный рак щитовидной железы

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РЙТ - радиойодтерапия

РФП – радиофармпрепарат

РЩЖ - рак щитовидной железы

СВТ – сцинтиграфия всего тела

ТАПБ - тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия

ТГ - тиреоглобулин

ТТГ - тиреотропный гормон

ТЭ - тиреоидэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование