

На правах рукописи

Гелиашвили Тамара Мамуковна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ
С ¹⁸F-ФДГ, СОВМЕЩЁННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ,
В МОНИТОРИНГЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Обнинск – 2020

Работа выполнена в Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Березовская Татьяна Павловна**

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Важенин Андрей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Станжевский Андрей Алексеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Рыжков Алексей Дмитриевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2020 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.047.03 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4) и на сайте: www.nmicr.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Ю.В. Гуменецкая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) быстро увеличивается во всём мире. В 2018 г. в мире зарегистрировано 567 233 новых случая РЩЖ, что составило 3,1% от всех злокачественных новообразований (ЗНО) (Bray F., 2018; Mu Z. Z., 2019). Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) составляет более 95% всех ЗНО этого органа (Howlader N., 2016).

В большинстве случаев ДРЩЖ проводится комплексное лечение, включающее хирургический этап в объеме тиреоидэктомии с последующей системной радиотаргетной терапией – радиойодтерапией (РЙТ). Несмотря на хороший общий жизненный прогноз, прогрессирование опухолевого процесса диагностируется почти у трети больных (Grogan R. H., 2013; Marcus C., 2015). Оценка эффективности комплексного лечения и раннее выявление прогрессирования ДРЩЖ является актуальной проблемой онкотиреоидологии, так как не выработан оптимальный лечебно-диагностический алгоритм (Tuttle R. M., 2019; Schlumberger M., 2015).

Важнейшим диагностическим инструментом при мониторинге комплексного лечения является сцинтиграфия всего тела (СВТ) с использованием радиоактивного йода (^{131}I) (deMeer S. G., 2011). Основой для использования ^{131}I в диагностических и лечебных целях является работа натрий-йодного симпортера (НЙС), экспрессия которого хорошо выражена при высокой дифференцировке клеток опухоли. В процессе дедифференцировки опухолевая клетка теряет способность экспрессировать НЙС, что функционально демонстрируется снижением способности клеток ДРЩЖ концентрировать ^{131}I (Ravera S., 2017; Семенов Д. Ю., 2015). Одна треть больных как с локорегионарным рецидивом, так и с отдалёнными метастазами либо изначально не накапливают ^{131}I , либо становятся рефрактерными в процессе лечения, что существенно ухудшает прогноз (Kim D. H., 2014; Ahn V. S., 2016; Durante C., 2006; Hong C. M., 2013). Пятилетняя выживаемость больных с рефрактерными к РЙТ отдалёнными метастазами не превышает 19% (Durante C., 2006).

В соответствии с международными и российскими рекомендациями РЙТ должна быть прекращена после установления радиойод-рефрактерности опухолевого процесса. С прогрессом изучения молекулярного патогенеза опухолей за последние десятилетия удалось разработать эффективные лекарственные средства, нацеленные на генетические и эпигенетические изменения, а также на аберрантные сигнальные пути, в частности ингибиторы тирозинкиназы, которые начали играть существенную роль в клинической практике. С появлением этих новых вариантов лечения врачи стали сталкиваться с необходимостью принятия важного решения – какие больные подходят для системного лечения, и в какие сроки следует начинать данное лечение. Таким образом, стало ключевым раннее выявление и даже прогнозирование радиойод-рефрактерности ДРЦЖ.

Исследования по сопоставлению возможностей СВТ с другими методами диагностики будут способствовать выработке оптимальных лечебно-диагностических алгоритмов, что улучшит результаты лечения ДРЦЖ.

Позитронная эмиссионная томография с радиофармацевтическим препаратом ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ), совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), доказала эффективность при диагностике ЗНО многих локализаций, особенно для оценки распространённости и течения агрессивных форм ЗНО. ДРЦЖ, характеризующийся индолентным течением, может не оказаться «хорошим кандидатом» для такой диагностики. Однако в процессе прогрессирования появляются менее дифференцированные опухолевые клетки, у которых снижается экспрессия НЙС, но увеличивается экспрессия транспортёра глюкозы-1, что обеспечивает накопление ^{18}F -ФДГ при позитронной эмиссионной томографии (Ravera S., 2017).

В последнее десятилетие ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ активно внедряется в диагностический алгоритм обследования больных ДРЦЖ не только при биохимическом рецидиве заболевания, но и для оценки распространённости первичного и рецидивного опухолевого процесса, уточнения прогноза при метастатическом процессе, а также для оценки эффективности таргетной терапии (NCCN, 2019; Haugen B. R., 2016; Zerdoud S., 2017; LargM. I., 2019; Mu Z. Z., 2019; Basu S., 2017; Kukulska A., 2016;

Rosenbaum-Krumme S. J., 2012; Lee J. W., 2013; Gaertner F. C., 2015; Nascimento C., 2015; Masson-Deshayes S., 2015; Deandreis D., 2011; Wang C., 2018; Оджарова А.А., 2017).

Результаты немногочисленных работ, посвященных сравнению эффективности ПЭТ/КТ и СВТ, не позволяют четко определить место ПЭТ/КТ в диагностических и лечебных алгоритмах при ДРЦЖ (Schutz F., 2018).

Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению ДРЦЖ (Бельцевич Д.Г., 2017), показания к применению ПЭТ/КТ уже, чем в зарубежных рекомендациях. Это обусловлено отсутствием до настоящего времени в России исследований, посвящённых изучению возможностей ПЭТ/КТ при ДРЦЖ.

Описанный круг проблем определяет актуальность целей и задач настоящего исследования.

Целью исследования являлось совершенствование ранней диагностики прогрессирования ДРЦЖ у больных в процессе мониторинга комплексного лечения за счет внедрения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в лечебно-диагностический алгоритм.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить возможности ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ в диагностике прогрессирования ДРЦЖ в процессе мониторинга комплексного его лечения.
2. Сопоставить результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ в выявлении метастазов различной локализации.
3. Изучить влияние уровня тиреоглобулина и данных ^{131}I -СВТ на информативность ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ.
4. Сопоставить результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ в завершении стадирования опухолевого процесса на этапе первого курса РИТ.
5. Изучить накопление ^{18}F -ФДГ по ПЭТ/КТ и ^{131}I по СВТ в качестве визуализационных предикторов ответа на РИТ у больных с отдалёнными метастазами.

Научная новизна

В настоящей работе впервые в России оценены диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных ДРЩЖ. Впервые на большом клиническом материале (в анализ включены результаты 120 ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ исследований) подтверждены высокие показатели чувствительности, специфичности и точности ПЭТ/КТ в диагностике прогрессирования ДРЩЖ у больных, находящихся в процессе РЙТ.

Доказано, что добавление ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ к ^{131}I -СВТ в процессе мониторинга комплексного лечения позволяет улучшить диагностику прогрессирования и при одном исследовании определить распространенность опухолевого процесса – идентифицировать локорегионарное, отдалённое и/или сочетанное поражение.

Проанализирована взаимосвязь между частотой выявления метастазов по ПЭТ/КТ с данными СВТ и уровнем тиреоглобулина (ТГ). Определено пороговое значение ТГ, при котором наиболее информативно выполнение ПЭТ/КТ больным ДРЩЖ с подозрением на прогрессирование опухоли.

Впервые доказана эффективность применения ПЭТ/КТ уже на этапе первого курса РЙТ для завершения стадирования больных группы высокого риска прогрессирования ДРЩЖ.

Впервые изучено накопление ^{18}F -ФДГ по ПЭТ/КТ и ^{131}I по СВТ в качестве визуализационных маркеров степени дифференцировки метастазов и предикторов прогнозирования ответа на РЙТ у больных метастатическим ДРЩЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе обобщён 5-летний опыт клинического применения ПЭТ/КТ у больных ДРЩЖ, накопленный в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (ЧОКЦОиЯМ).

Результаты исследования позволяют оптимизировать алгоритм обследования больных ДРЩЖ в процессе комплексного лечения. Внедрение ПЭТ/КТ в клиническую практику существенно увеличивает возможности неинвазивной диагностики прогрессирования и персистенции опухолевого процесса ДРЩЖ, позволяет сокра-

тить сроки обследования больных, уменьшить количество проводимых диагностических вмешательств, а также прогнозировать ответ на проводимое лечение.

ПЭТ/КТ позволяет своевременно выявить рецидивы и генерализацию заболевания до возникновения их клинических проявлений. Кроме того, СВТ в комбинации с ПЭТ/КТ позволяет с высокой точностью определить характер ответа на лечение при ДРЩЖ, что даёт возможность оптимизировать лечебную тактику.

В результате проведенного исследования определены показания к проведению ПЭТ/КТ и её место в алгоритме ведения больных ДРЩЖ. Внедрение в рутинную клиническую практику более точной модели наблюдения больных ДРЩЖ на основе ПЭТ/КТ способствует оказанию персонализированной онкологической помощи.

Положения, выносимые на защиту

1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является высокоинформативным методом диагностики прогрессирования ДРЩЖ и вместе с ^{131}I -СВТ позволяет более точно определить характер и распространённость опухолевого процесса.

2. Уровень стимулированного тиреоглобулина коррелирует с частотой выявления прогрессирования ДРЩЖ по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

3. Накопление ^{18}F -ФДГ отдалёнными метастазами – предиктор плохого ответа на РИТ, даже при наличии поглощения радиоактивного йода опухолевыми очагами.

Апробация диссертационного исследования

Результаты исследования представлены, доложены и обсуждены на следующих конференциях: Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы ядерной медицины в аспекте развития инновационных технологий и их клинического применения» (г. Красноярск, 2015 г.); IV междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 2016 г.); IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Минск, 2016 г.); конкурс молодых ученых (победитель конкурса) Юбилейного конгресса российского общества рентгенологов и радиологов (г. Москва, 2016 г.); XXI Российский онкологический конгресс (г. Москва, 2017 г.); I Всероссийский научно-

образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (г. Москва, 2018 г.); Европейский конгресс радиологов (ECR) (г. Вена, 2018 г.); Ежегодный конгресс Европейской ассоциации ядерной медицины (г. Дюссельдорф, 2018 г.); Научно-практическая конференция «Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития», посвященная 40-летию НИИ онкологии Томского НИМЦ (г. Томск, 2019 г.); Мировой конгресс по раку щитовидной железы (г. Рим, 2019 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на научной конференции клинического радиологического сектора МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 26 ноября 2019 года (протокол № 43).

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработан алгоритм и дизайн исследования. Автором лично проводился лучевой компонент (РЙТ) комплексного лечения, диагностический компонент РЙТ (посттерапевтическая СВТ) и динамическое наблюдение включённых в исследование больных (в том числе диагностическая ^{131}I -СВТ), выставлялись показания к проведению ПЭТ/КТ. Автором выполнен клинический анализ данных 120 ПЭТ/КТ и 120 СВТ исследований, проведена аналитическая и статистическая обработка полученных результатов с научным обоснованием и обобщением их в публикациях и докладах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, трёх глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 3 приложений. Список литературы содержит 173 источника, в том числе отечественных – 22 и зарубежных – 151. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 18 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика обследованных больных и случаев

В основу работы положены результаты 120 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и 120 СВТ с ^{131}I у 82 больных, проходивших РЙТ в радиотерапевтическом отделении системной терапии ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ». ПЭТ/КТ исследования выполнялись в условиях ПЭТ-центров ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ» и ГБУЗ «Областной онкологический диспансер № 2» г. Магнитогорска с 01.2011 г. по 06.2017 г.

Критериями включения в исследование являлись:

- морфологически подтвержденный диагноз ДРЦЖ (у 77% больных имел место быть папиллярный вариант ДРЦЖ);
- завершённый хирургический этап лечения первичного (50% больных) или рецидивного ДРЦЖ (50% больных);
- нахождение в процессе второго этапа комплексного лечения – РЙТ (49% больных обследованы на этапе 1 курса РЙТ, 40% - в процессе повторных курсов РЙТ) или контрольной диагностической СВТ (11% больных);
- наличие обследования обоими методами (и ПЭТ/КТ, и СВТ) и возможность сопоставления их результатов.

Критерием исключения из группы исследования являлся временной интервал между ПЭТ/КТ и СВТ более 6 месяцев.

Для последующего анализа результатов ПЭТ/КТ выделены следующие группы:

Первая группа из 120 случаев комплексного обследования (ПЭТ/КТ + СВТ) у 82 больных для оценки эффективности ПЭТ/КТ и сопоставления с данными СВТ в выявлении прогрессирования опухоли в процессе РЙТ;

Вторая группа из 40 случаев комплексного обследования (ПЭТ/КТ + СВТ) у 40 больных группы высокого риска прогрессирования после хирургического лечения на этапе первого курса РЙТ для оценки возможностей методов в завершении стадирования опухолевого процесса;

Третья группа из 40 случаев комплексного обследования (ПЭТ/КТ + СВТ) у 40 больных с отдалёнными метастазами для оценки возможностей методов в прогнозировании ответа на РИТ.

Методы исследования

Сцинтиграфия всего тела с ^{131}I выполнялась на одноканальной гамма-камере Nucline TMX-Ring (фирмы Mediso, Венгрия) в режиме «всё тело» в положении больного лежа на спине в 2-х проекциях - передней и задней. Дополнительно выполнялось сканирование проекции шеи в статическом режиме («thyroid»). Посттерапевтическая СВТ проводилась в качестве диагностического этапа лучевого лечения через 3-5 суток после каждой процедуры РИТ. Диагностическая СВТ выполнялась в качестве самостоятельной процедуры выявления прогрессирования опухоли после проведенного комплексного лечения (спустя 24-48 часов после приёма ^{131}I с диагностической активностью 150-200 МБк). Подготовка к РИТ и диагностической СВТ была стандартной – эндогенная стимуляция ТТГ 4-недельной отменой L-тироксина и соблюдение диеты с низким содержанием йода.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ проводилось по стандартному для онкологических больных протоколу в режиме обследования «всё тело» на гибридной системе ПЭТ/КТ «Biograph – 40» и «Biograph – 64» фирмы Siemens через 60 минут после внутривенного введения ^{18}F -ФДГ. Оценка и интерпретация данных ПЭТ/КТ осуществлялись по трем типам изображений – КТ, ПЭТ и ПЭТ/КТ, каждое из которых анализировалось в трёх проекциях (в корональной, трансаксиальной и сагиттальной). Исследование выполнялось не ранее 3 месяцев после хирургического лечения, а также не ранее 1 месяца после РИТ.

Для интерпретации данных СВТ и ПЭТ/КТ использовали как визуальный, так и количественный методы оценки.

Сопоставление результатов ПЭТ/КТ и СВТ. Если очаги были истинно-положительными только по ПЭТ/КТ и негативными по СВТ, считалось, что в таких случаях обнаружены дополнительные метастазы по ПЭТ/КТ. Более того, если локализация истинно-положительных очагов на ПЭТ/КТ не совпадала с локализацией по СВТ, также считалось, что выявлены дополнительные метастатические

ПЭТ/КТ-очаги. Если же локализация истинно-положительных очагов на ПЭТ/КТ и СВТ совпадала, то метастазы рассматривались положительными как по ПЭТ/КТ, так и по СВТ, но в таком случае считалось, что не обнаружено дополнительных ПЭТ/КТ-очагов. Если очаги были истинно-положительными по СВТ и отрицательными по ПЭТ/КТ, считалось, что обнаружены дополнительные метастазы по СВТ.

Было посчитано количество случаев с дополнительными метастазами, выявленными по ПЭТ/КТ, и количество случаев, в которых на основании данных ПЭТ/КТ изменилась лечебная тактика. Изменение тактики лечения расценивалось, как отказ от дальнейшей РИТ в пользу хирургического лечения, дистанционной лучевой терапии и/или таргетной терапии.

Методы статистического анализа

Расчет чувствительности, специфичности, точности, прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) были проведены по стандартным формулам. Оценка значимости различий между показателями диагностической эффективности ПЭТ/КТ и СВТ проводилась с использованием 95%-х доверительных интервалов (ДИ). Согласованность результатов двух методов проверяли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) по методу МакНемара с поправкой Йейтса.

Для выявления достоверности межгрупповых различий для числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента, для номинальных показателей - критерий χ^2 с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера.

Для определения статистической значимости связи между ответом на РИТ у больных с отдалёнными метастазами и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ.

Различие показателей признавали статистически значимым при уровне значимости (p) < 0,05. Для выявления порогового уровня ТГ в отношении прогнозирования положительного результата ПЭТ/КТ строили ROC-кривую.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общие результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ

Всего получен 91 из 120 (76%) ПЭТ/КТ-положительный результат и 29 из 120 (24%) ПЭТ/КТ-отрицательных результатов. В 35 случаях (29%) результаты ПЭТ/КТ верифицированы данными гистологических и/или цитологических исследований, в остальных 85 случаях (71%) – результатами других методов визуализации (УЗИ, КТ), дальнейшей динамикой ТГ, данными динамического наблюдения и повторных ПЭТ/КТ и СВТ исследований. Прогрессирование ДРЦЖ по результатам ПЭТ/КТ диагностировано в 84 из 120 (70%) случаев и исключено в 18 из 120 (15%) случаев.

СВТ-положительные результаты получены в 56 из 120 случаев (47%), СВТ-отрицательные – в 64 из 120 (53%). По результатам СВТ прогрессирование выявлено в 53 из 120 (44,2%) и исключено в 22 из 120 (18,3%) случаях (Таблица 1).

Таблица 1 – Данные для расчёта диагностических показателей

^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ, n = 120

Результат ПЭТ/КТ и СВТ	Прогрессирование ДРЦЖ		
	Подтверждено n=95	Не подтверждено n=25	Всего n=120
Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ			
ПЭТ/КТ-положительный	84 (ИП)	7 (ЛП)	91
ПЭТ/КТ-отрицательный	11 (ЛО)	18 (ИО)	29
Результаты посттерапевтической (n=111) и диагностической (n=9) СВТ с ^{131}I			
СВТ-положительный	53 (ИП)	3 (ЛП)	56
СВТ-отрицательный	42 (ЛО)	22 (ИО)	64

Диагностическая чувствительность, специфичность, точность, ПЦПР и ПЦОР для ПЭТ/КТ составили $89\pm 6\%$, $72\pm 8\%$, $85\pm 6\%$, $92\pm 5\%$, $62\pm 9\%$, соответственно. Для СВТ эти же показатели диагностической эффективности составили $56\pm 9\%$, $88\pm 6\%$, $62,5\pm 8,5\%$, $95\pm 4\%$, $34\pm 8\%$, соответственно.

При оценке согласованности результатов ПЭТ/КТ и СВТ выявлено, что включение ПЭТ/КТ в диагностический алгоритм увеличило частоту выявления прогрессирования ДРЦЖ на 32% (38 из 120), $p < 0,001$ (Таблица 2).

Таблица 2 – Согласованность результатов ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ в выявлении прогрессирования ДРЦЖ, $n = 120$

Результат СВТ, n	Результат ПЭТ/КТ, n		Всего
	Истинно-положительный	Ложно-отрицательный	
Истинно-положительный	46	7	53
Ложноотрицательный	38	4	42
Всего	84	11	$p < 0,001$

По отрицательному результату ПЭТ/КТ более уверенно можно было опровергнуть наличие прогрессирования опухоли, чем по отрицательному результату СВТ – 62% против 34% соответственно, $p < 0,05$. Однако мы считаем прогностическую ценность отрицательного результата ПЭТ/КТ в 62% недостаточно высокой. Только в 34,5% (10 из 29) случаев отрицательных результатов ПЭТ/КТ наблюдалось снижение ТГ без дополнительного лечения с переходом в полную ремиссию и в группу низкого риска прогрессирования при динамической стратификации риска. В 65,5% случаев (в 19 из 29) отрицательный результат ПЭТ/КТ не смог предсказать отсутствие метастазов, так как в 38% случаев результат расценивался ложноотрицательным, а в остальных 27,5% случаев по прошествии, в среднем, четырехлетнего наблюдения сохранялся высокий риск рецидива в связи с персистенцией повышенного уровня ТГ.

И что немаловажно, нами не обнаружено корреляции уровня ТГ с корректностью отрицательных результатов ПЭТ/КТ. Средние значения ТГ в группах с ИО и ЛО данными ПЭТ/КТ статистически значимо не различались (медиана уровня ТГ 18,5 нг/мл против 27,5 нг/мл соответственно, $p = 0,16$).

Диагностика метастазов различной локализации

В 34% (32 из 95) случаев диагностировано локорегионарное рецидивирование, в 36% (34 из 95) случаев – отдалённое метастазирование, в остальных 30%

(29 из 95) – сочетание локорегионарного рецидива с отдалёнными метастазами. Проанализирована локализация прогрессирования опухолевого процесса, выявленного по ПЭТ/КТ и СВТ.

По ПЭТ/КТ локорегионарный рецидив выявлен в 28 из 32 (87,5%) случаев, отдаленные метастазы – в 29 из 34 (85%) случаев, сочетанное локальное и отдалённое метастазирование – в 20 из 29 (69%) случаев. Чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении всех видов прогрессирования оказалась одинаково высокой, $p > 0,05$.

По СВТ локорегионарный рецидив выявлен в 15 из 32 (47%) случаев, отдалённые метастазы – в 21 из 34 (62%) случаев. Чувствительность СВТ оказалась наиболее низкой в диагностике сочетания локального рецидива с отдалёнными метастазами – в 9 из 29 (31%) случаев.

ПЭТ/КТ превосходила СВТ в диагностике всех трёх видов прогрессирования, $p < 0,05$. Данные сравнения чувствительности ПЭТ/КТ и СВТ в диагностике разных видов прогрессирования представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение чувствительности ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ в диагностике разных видов прогрессирования ДРЦЖ

Вид прогрессирования	Чувствительность ПЭТ/КТ		Чувствительность СВТ		Уровень значимости, p
	%	95% ДИ	%	95% ДИ	
Локорегионарный рецидив	87,5	76-99	47	30-64	$< 0,05$
Отдалённое метастазирование	85	73-97	62	46-78	$< 0,05$
Сочетанное поражение	69	52-86	31	14-48	$< 0,05$

Добавление ПЭТ/КТ к СВТ увеличило частоту выявления отдалённых метастазов на 19% (23 из 120) ($p < 0,05$). Частоту диагностики локорегионарного рецидива ПЭТ/КТ увеличила на 27% (32 из 120) ($p < 0,05$), изменив его лечебную тактику в 59% случаев (Таблица 4).

Таблица 4 – Согласованность результатов ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ при наличии локорегионарного рецидива и отдалённых метастазов

Результат СВТ, n	Результат ПЭТ/КТ, n		Всего
	Истинно-положительный	Ложно-отрицательный	
Диагностика локорегионарного рецидива			
Истинно-положительный	22	6	28
Ложноотрицательный	32	1	33
Всего	54	7	p < 0,001
Диагностика отдалённых метастазов			
Истинно-положительный	27	7	34
Ложноотрицательный	23	6	29
Всего	50	13	p = 0,005

Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с учетом значений ТГ и данных ^{131}I -СВТ

Согласно данным литературы, положительный результат ПЭТ/КТ достигается у пациентов с ДРЦЖ при более высоком уровне ТГ, что связано с большим объёмом опухоли и, как следствие, с лучшей диагностикой. Выбор подходящего порогового значения ТГ для назначения ПЭТ/КТ приводит к повышению точности метода.

В анализируемой группе в целом среднее значение уровня ТГ в группе случаев с истинно-положительными результатами ПЭТ/КТ оказалось значимо выше, чем в группе с истинно-отрицательными результатами (p < 0,001): 127 ± 129 нг/мл против 28 ± 22 нг/мл, соответственно. Минимальное значение ТГ, при котором по данным ПЭТ/КТ был диагностирован рецидив, составило 5 нг/мл.

По результатам проведённого ROC-анализа получено пороговое значение ТГ для диагностики прогрессирования ДРЦЖ по данным ПЭТ/КТ, которое в анализируемой группе случаев составило 26 нг/мл (рисунок 1).

Проведён поиск взаимосвязи эффективности применения ПЭТ/КТ от наличия или отсутствия накопления ^{131}I по СВТ. В группе из 42 случаев с полной отрицательной СВТ в 62% выявлен ИП результат ПЭТ/КТ и обнаружены дополнительные очаги по ПЭТ/КТ, которые во всех случаях изменили лечебную тактику. В

группе же из 78 случаев с разным характером и степенью накопления ^{131}I в 74% случаев обнаружен ИП результат ПЭТ/КТ; в 40% выявлены дополнительные очаги, которые изменили лечебную тактику в 36% случаев. Различия между группами в выявлении ИП результатов и дополнительных очагов по ПЭТ/КТ оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$). Однако изменение лечебной тактики чаще происходило в группе с отрицательной СВТ ($p < 0,05$).

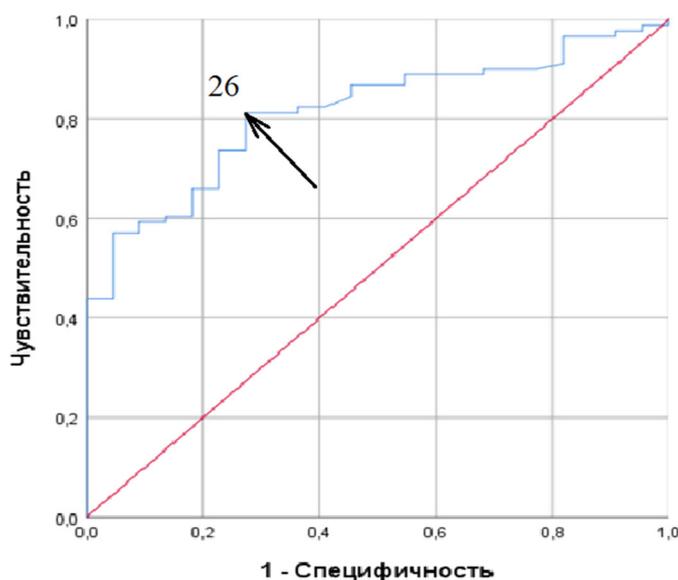


Рисунок 1 – ROC-кривая для определения порогового значения тиреоглобулина

Роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в завершении стадирования опухолевого процесса на этапе первого курса РИТ. В соответствии с Клиническими рекомендациями посттерапевтическая СВТ на первом курсе РИТ завершает стадирование опухолевого процесса за счет выявления радиойод-чувствительных метастазов. Вместе с тем, уже на первом курсе РИТ могут присутствовать радиойод-рефрактерные очаги. Для выработки же оптимальной лечебной тактики важно раннее выявление как радиойод-чувствительных, так и радиойод-рефрактерных метастазов.

У 80% (32 из 40) больных группы высокого риска прогрессирования после хирургического лечения диагностирована персистенция опухолевого процесса. По результатам СВТ персистенция опухоли выявлена в 21 из 40 (52,5%) случаев и исключена в 7 из 40 (17,5%) случаев. По результатам ПЭТ/КТ диагноз подтверждён в 27 из 40 (67,5%) случаев и исключён в 6 из 40 (15%) случаев (Таблица 5).

Таблица 5 – Данные для расчёта диагностических показателей ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ в выявлении персистенции опухоли на этапе первого курса РИТ, n = 40

Результат ПЭТ/КТ и СВТ	Персистенция ДРЦЖ		
	Подтверждена n=32	Не подтверждена n=8	Всего
ПЭТ/КТ-положительный	27 (ИП)	2 (ЛП)	29
ПЭТ/КТ-отрицательный	5 (ЛО)	6 (ИО)	11
СВТ-положительный	21 (ИП)	1 (ЛП)	22
СВТ-отрицательный	11 (ЛО)	7 (ИО)	18

Чувствительность, специфичность, диагностическая точность, ПЦПР и ПЦОР в выявлении послеоперационных метастазов с использованием ПЭТ/КТ составили $84\pm 11\%$, $75\pm 13\%$, $82,5\pm 11,5\%$, $93\pm 7\%$ и $54,5\pm 15,5\%$, соответственно. Для СВТ эти же показатели составили $66\pm 15\%$, $87,5\pm 10,5\%$, $70\pm 14\%$, $95\pm 7\%$ и $39\pm 15\%$, соответственно. Статистически значимых различий между двумя методами ни по одному из показателей диагностической эффективности не выявлено.

У 17 больных (42,5%) обнаружены дополнительные положительные очаги по ПЭТ/КТ, которые не визуализировались на СВТ. По результатам ПЭТ/КТ стадия заболевания изменена у 5 первичных больных (13%); у 6 повторных больных (15%) корректно оценена распространённость рецидивной опухоли.

При анализе согласованности результатов ПЭТ/КТ и СВТ обнаружено, что добавление ПЭТ/КТ увеличило частоту выявления персистенции опухоли на 25% (10 из 40), $p > 0,05$ (Таблица 6).

Таблица 6 – Согласованность результатов ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ в диагностике персистенции опухоли на этапе первого курса РИТ, n = 40

Результат СВТ, n	Результат ПЭТ/КТ, n		Всего
	Истинно-положительный	Ложно-отрицательный	
Истинно-положительный	17	4	21
Ложноотрицательный	10	1	11
Всего	27	5	$p = 0,142$

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозировании ответа на РЙТ у больных метастатическим ДРЩЖ. Слабо дифференцированные раковые клетки щитовидной железы не способны концентрировать ^{131}I , что делает их невосприимчивыми к РЙТ и увеличивает смертность этих больных. Хотя степень дифференцировки клеток первичной опухоли может быть подтверждена после хирургической резекции, подтвердить степень дифференцировки всех метастатических очагов практически невозможно. Мы изучили роль ПЭТ/КТ в качестве косвенного определения степени дифференцировки метастазов и в прогнозировании ответа на РЙТ у больных метастатическим ДРЩЖ.

Положительный ответ на РЙТ отмечен у 12 больных из 40 (30%). Положительным ответом считалось уменьшение размеров или исчезновение известных метастазов при последующей визуализации, а также снижение стимулированного ТГ или уровня антител к ТГ.

Остальные 28 больных (70%) не ответили на РЙТ. В данной группе наблюдались стабилизация или прогрессирование заболевания на фоне РЙТ и супрессивной терапии левотироксином.

Статистически значимых различий по возрасту, полу, гистологическому типу, метастатическим очагам и даже степени поглощения ^{131}I метастазами между двумя группами не обнаружено. Тем не менее, больных с метастазами, накапливающими ^{18}F -ФДГ, оказалось больше в группе, не ответивших на РЙТ, чем в группе, ответивших на РЙТ (93% против 58%, $p = 0,009$) (Таблица 7).

Клинические параметры, включая возраст, пол, уровень стимулированного ТГ, не имели существенной связи с ответом на РЙТ. Между поглощением ^{131}I метастатическими очагами и ответом на РЙТ выявлена сильная прямая корреляционная связь ($p = 0,002$). Обнаружена достоверно отрицательная корреляция между накоплением ^{18}F -ФДГ метастазами и положительным ответом на РЙТ ($p = 0,009$). При анализе согласованности накопления ^{131}I и ^{18}F -ФДГ, группа пациентов с поглощением только ^{131}I коррелировала с положительным ответом на лечение ($p = 0,01$). У больных с поглощением обоих радиофармацевтических препаратов, такой корреляции с ответом на РЙТ не выявлено ($p = 0,122$) (Таблица 8).

Таблица 7 – Характеристика больных с отдалёнными метастазами ДРЦЖ в зависимости от ответа на РЙТ

Наименование характеристики	Количество больных						p
	общее		ответивших на РЙТ		не ответивших на РЙТ		
	n	%	n	%	n	%	
Пол							0,605
– женский	32	80	9	75	23	82	
– мужской	8	20	3	25	5	18	
Гистологический вариант							0,818
– папиллярный	26	65	7	58	19	68	
– фолликулярный	9	22,5	3	25	6	21	
– агрессивный	5	12,5	2	17	3	11	
Локализация метастазов							0,192
– лёгкие	27	67,5	10	84	17	61	
– кости	2	5	1	8	1	3	
–сочетанное поражение	11	27,5	1	8	10	36	
Результат СВТ							0,002
– положительный	18	45	10	83	8	29	
– отрицательный	22	55	2	17	20	71	
Результат ПЭТ/КТ							0,009
– положительный	33	82,5	7	58	26	93	
– отрицательный	7	17,5	5	42	2	7	
Всего в группе	40	100	12	100	28	100	–

Таким образом, только одной СВТ недостаточно для прогнозирования ответа на РЙТ у больных метастатическим ДРЦЖ. ПЭТ/КТ предоставляет дополнительную информацию в прогнозировании ответа на РЙТ, так как накопление ^{18}F -ФДГ метастазами является предиктором плохого ответа на РЙТ даже при наличии поглощения ^{131}I опухолевыми очагами.

Таблица 8 – Влияние некоторых параметров метастатического ДРЦЖ на частоту положительного ответа на РЙТ

Наименование характеристики	Частота ответа		
	ОШ	95%-й ДИ	p
Возраст менее 55 лет	1,909	0,630–5,789	0,253
Женский пол	0,652	0,128–3,314	0,605
Положительный результат СВТ	12,5	2,226–70,189	0,002
Положительный результат ПЭТ/КТ	0,108	0,017–0,678	0,009
Согласованность накопления ^{131}I и ФДГ			
– СВТ позитивная и ФДГ позитивная	3,0	0,726–12,393	0,122
– только СВТ позитивная	13,5	1,315–138,621	0,01
– только ФДГ позитивная	0,043	0,005–0,387	0,001
– СВТ негативная и ФДГ негативная	2,455	0,141–42,824	0,527

ВЫВОДЫ

1. Диагностическая точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике прогрессирования ДРЦЖ составили 85%, 89%, 72%, 92% и 62%, соответственно.

2. Добавление ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ к ^{131}I -СВТ увеличило частоту выявления прогрессирования на 32%, $p < 0,05$ (локарегионарного рецидива на 27% и отдалённых метастазов на 19%).

3. Выявлена прямая корреляция между уровнем тиреоглобулина и частотой выявления прогрессирования ДРЦЖ по ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. По результатам ROC-анализа получено пороговое значение стимулированного тиреоглобулина, которое в анализируемой группе случаев составило 26 нг/мл.

4. ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ улучшила стадирование ДРЦЖ на этапе первого курса РЙТ у больных группы высокого риска прогрессирования: увеличила частоту выявления персистенции опухоли на 25% ($p > 0,05$) и обнаружила в 42,5% случаев дополнительные метастатические очаги, не визуализируемые на посттерапевтической ^{131}I -СВТ. Высокий преабляционный уровень стимулированного тиреоглобулина оказался единственным независимым предиктором наличия ПЭТ/КТ-позитивных метастазов ($p = 0,001$).

5. Между накоплением ^{18}F -ФДГ отдалёнными метастазами и ответом на РЙТ обнаружена достоверно отрицательная связь ($p = 0,009$), между поглощением ^{131}I метастатическими очагами и ответом на РЙТ – выявлена прямая корреляционная связь ($p = 0,002$).

Практические рекомендации

1. Больным ДРЦЖ группы высокого риска прогрессирования, а также с подозрением на персистенцию опухоли в случае высокого преабляционного уровня тиреоглобулина ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть рекомендована уже на этапе первого курса РЙТ для завершения стадирования, улучшения стратификации риска и определения тактики лечения и наблюдения.

2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ рекомендуется выполнять всем больным с отдалёнными метастазами ДРЦЖ для уточнения прогноза ответа на РИТ и обеспечения персонализированного подхода к лечению и наблюдению наиболее сложной категории больных.

3. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ целесообразно выполнять больным ДРЦЖ с подозрением на персистенцию или прогрессирование опухоли в процессе комплексного лечения при повышении уровня стимулированного тиреоглобулина выше 26 нг/мл.

4. Больным с подозрением на прогрессирование опухоли при высоком уровне тиреоглобулина и отрицательными ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ данными не рекомендуется снижение интенсивности и частоты динамического наблюдения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 8 статей в научных изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Статьи:

1. Гелиашвили, Т.М. Метастазы в лёгкие дифференцированного рака щитовидной железы: сложности диагностики / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева // Вестник Южно-Уральского государственного университета, серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 48-53.

2. Гелиашвили, Т.М. Особенности методов диагностики метастазов в легкие дифференцированного рака щитовидной железы / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева // Сибирский онкологический журнал. – 2015. - № 6. – С. 57-60.

3. Гелиашвили, Т.М. Опыт применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рецидивов и метастазов дифференцированного рака щитовидной железы / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2016. – Т. 61, №4. – С. 59-64.

4. Гелиашвили, Т.М. Роль посттерапевтической сцинтиграфии всего тела с I-131 на курсе радиойодобласти в ведении больных дифференцированным раком

щитовидной железы / Т. М. Гелиашвили, А. В. Важенин, С. В. Яйцев, Е. Б. Васильева // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3, выпуск 2. – С. 68-73.

5. Гелиашвили, Т.М. Роль комбинированной позитронной эмиссионной компьютерной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в ведении больных дифференцированным раком щитовидной железы (обзор литературы) / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Н.Г. Афанасьева // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2017. - Т. 98, № 2. – С. 103-110.

6. Гелиашвили, Т.М. Основы применения совмещённой позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой при дифференцированном раке щитовидной железы после первичного лечения (обзор литературы) / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Н.Г. Афанасьева // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 12- 21.

7. Васильева Е.Б., Важенин А.В., *Гелиашвили Т.М.*, Фадеева Н.В., Гарев А.В., Гузь А.О. Опыт применения таргетной терапии у больных с радиойодрезистентными формами рака щитовидной железы в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины // Опухоли головы и шеи. - 2018. – Т. 8, № 1. – С. 24-27.

8. Гелиашвили, Т.М. Роль ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ у больных дифференцированным раком щитовидной железы с отдалёнными метастазами для прогнозирования ответа на радиойодтерапию / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Т.П. Березовская, Н.Г. Афанасьева, Е.Б. Васильева, В.В. Крылов, П.И. Гарбузов // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 10-16.

Тезисы:

1. Гелиашвили, Т.М. Роль ядерной медицины в диагностике метастазов в лёгкие дифференцированного рака щитовидной железы / Т.М. Гелиашвили, Е.Б. Васильева, А.В. Важенин, Н.Г. Афанасьева // Материалы III Междисциплинарного Конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. Голова и шея. – 2015. № 2. – С. 46.

2. Гелиашвили, Т.М. ПЭТ/КТ- ^{18}F -ФДГ при радиойод-негативном дифференцированном раке щитовидной железы / Т.М. Гелиашвили, Е.Б. Васильева, А.В.

Важенин // Материалы Российского онкологического конгресса. Злокачественные опухоли. – 2015. – Т. 16, № 4, спецвыпуск 2. – С. 299 – 300.

3. Гелиашвили, Т.М. Роль ПЭТ/КТ-18-ФДГ в диагностике рецидивов и метастазов дифференцированного рака щитовидной железы: собственный опыт / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева // Материалы Конгресса российской ассоциации радиологов. – Москва, 2015. – С. 155 – 156.

4. Место дистанционной лучевой терапии в лечении пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы / Е.Б. Васильева, Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин // Материалы IV Междисциплинарного Конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. Голова и шея. – 2016. № 3. – С. 44.

5. Гелиашвили, Т.М. ПЭТ/КТ-18-ФДГ при дифференцированном раке щитовидной железы / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева // Материалы Юбилейного конгресса российского общества рентгенологов и радиологов. – Москва, 2016. – С. 57.

6. Гелиашвили, Т.М. Группа высокого риска прогрессирования больных дифференцированным раком щитовидной железы: влияние ПЭТ/КТ-18-ФДГ на тактику лечения и прогноз заболевания / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева, Д.А. Важенина // Материалы IX Съезда онкологов России. – Уфа, 2017. – С. 53.

7. Гелиашвили Т.М. Сравнение ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ и ^{131}I -СВТ в диагностике и оценке распространенности прогрессирования дифференцированного рака щитовидной железы / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева // Материалы I Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия». Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. Т. 1, № 2. – С. 25.

8. Гелиашвили, Т.М. Сравнение эффективности совмещённой позитронно-эмиссионной компьютерной томографии и ^{131}I -сцинтиграфии всего тела в выявлении прогрессирования дифференцированного рака щитовидной железы / Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Т.П. Березовская, Н.Г. Афанасьева, Е.Б. Васильева // Материалы конференции, посвященной 40-летию НИИ онкологии Томского

НИМЦ – Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития. – Томск, 2019. – С. 60-64.

Международные публикации:

1. Geliashvili, T.M. Comparison of the diagnostic values of 18F-FDG PET/CT and 131I whole-body scintigraphy in the detection of differentiated thyroid cancer progression / T.M. Geliashvili, A.V. Vazhenin, E. B. Vasil'eva, N. G. Afanasieva, A. O. Guz, A. V. Garev // e-Poster at the European Congress of Radiology. – 2018. – DOI: 10.1594/ecr2018/C-1419.

2. Geliashvili, T. 18FDG-PET/CT in the diagnostic algorithm of the progression of differentiated thyroid cancer / T. Geliashvili, A. Vazhenin, E. Vasil'eva, N. Afanasieva, A. Guz // e-Poster at the 31st Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine – EANM 2018, EP-0653.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ» – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

ДИ – доверительный интервал

ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы

ИО – истинно-отрицательный

ИП – истинно-положительный

ЛО – ложноотрицательный

ЛП – ложноположительный

НЙС – натрий-йодный симпортер

ОЧО – общая частота ответа

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией

РЙТ – радиойодтерапия

СВТ – сцинтиграфия всего тела с ^{131}I

ТГ – тиреоглобулин