

УДК 616.216.3-002

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-87-95>

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ/КТ С ^{18}F -ДОФА ПРИ БИОХИМИЧЕСКОМ РЕЦИДИВЕ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н. В. Центр[✉], А. А. Зырянова[✉], М. А. Руснак[✉], Д. В. Рыжкова[✉]

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — редкое злокачественное новообразование щитовидной железы нейроэндокринной природы. В большинстве случаев спорадический МРЩЖ диагностируется на поздних стадиях в виду отсутствия специфичной симптоматики. Основным методом лечения МРЩЖ является хирургический — тиреоидэктомия и в большинстве случаев шейная лимфодиссекция. Современные международные рекомендации предлагают использование уровня базального кальцитонина крови и ракового эмбрионального антигена (РЭА) в качестве маркеров биохимического рецидива. При возникновении биохимического рецидива заболевания целесообразно проводить поиск опухолевых очагов независимо от уровня онкомаркеров. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для поиска местного рецидива и отдаленных метастазов обладает метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Методы анатомической визуализации (рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), обладают неоптимальной чувствительностью и специфичностью в поиске рецидивной опухоли.

ЦЕЛЬ: Изучить диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы в зависимости от концентрации кальцитонина в плазме крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Для оценки диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы проведен анализ 81 исследования ПЭТ/КТ у пациентов после тиреоидэктомии. В большинстве случаев (76/81) на момент исследования у пациентов определялся повышенный уровень базального кальцитонина (>10 пг/мл, в том числе, в 52/81 случаев >150 пг/мл), что позволило диагностировать биохимический рецидив заболевания. В 6 случаях уровень кальцитонина составлял ≤ 10 пг/мл. Обработка результатов ПЭТ/КТ проводилась посредством визуального анализа изображений, измерения полуколичественного показателя максимального стандартизированного уровня накопления РФЛП, нормализованного на безжировую массу тела ($\text{SUV}_{\text{lbm max}}$) и суммарного объема ПЭТ-позитивной опухолевой ткани (метаболический объем).

РЕЗУЛЬТАТЫ: В 41 исследовании были выявлены очаги патологического накопления ^{18}F -ДОФА, соответствующие рецидивным опухолевым очагам. ДОФА-негативные результаты у пациентов с повышенным уровнем кальцитонина были расценены как ложноотрицательные. Наибольшая чувствительность метода достигалась при уровне кальцитонина >150 пг/мл. Определена заметная положительная корреляция между концентрацией базального кальцитонина сыворотки крови, количеством патологических очагов гипераккумуляции ^{18}F -ДОФА и суммарным метаболическим объемом опухолевой ткани. В большинстве случаев биохимического рецидива метод ПЭТ превосходил метод КТ в обнаружении рецидивных опухолевых очагов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА является наиболее информативным методом для молекулярной и структурной визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы. Результаты исследования напрямую коррелируют с уровнем базального кальцитонина крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллярный рак щитовидной железы, ПЭТ/КТ, ^{18}F -фторДОФА, биохимический рецидив, кальцитонин

*Для корреспонденции: Центр Никита Вячеславович, e-mail: ni.tse@mail.ru.

Для цитирования: Центр Н.В., Зырянова А.А., Руснак М.А., Рыжкова Д.В. Диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА при биохимическом рецидиве медуллярного рака щитовидной железы: ретроспективное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2024. Т. 15, № 1. С. 87–95, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-87-95>.

DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF PET/CT WITH ^{18}F -DOPA IN BIOCHEMICAL RECURRENCE OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA: A RETROSPECTIVE STUDY

Nikita V. Tsentr^{ID*}, Aleksandra A. Zyryanova^{ID}, Margarita A. Rusnak^{ID}, Daria V. Ryzhkova^{ID}

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neuroendocrine malignant neoplasm of the thyroid gland. In most cases, sporadic MTC is diagnosed at late stages due to the absence of specific symptoms. The main method of treatment of MTC is surgical — thyroidectomy and in most cases cervical lymphodissection. Current international guidelines suggest the use of basal calcitonin levels and cancer embryonic antigen (CEA) as markers of biochemical recurrence. In biochemical recurrence of the disease, it is advisable to search for tumor foci regardless of the level of cancer markers. Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) has the highest sensitivity and specificity for searching for local recurrence and distant metastases. Anatomical imaging methods (computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI)) have suboptimal sensitivity and specificity in detection of a recurrent tumor.

OBJECTIVE: To explore the diagnostic capabilities of PET/CT with ^{18}F -DOPA in patients with biochemical recurrence of medullary thyroid carcinoma, depending on the concentration of calcitonin in blood plasma.

MATERIALS AND METHODS: To evaluate the diagnostic capabilities of PET/CT with ^{18}F -DOPA in patients with biochemical recurrence of medullary thyroid carcinoma, 81 PET/CT studies were analyzed in patients after thyroidectomy. In most cases (76/81), at the time of the study, patients had elevated basal calcitonin levels (>10 pg/ml, including in 52/81 cases >150 pg/ml), which corresponded to a biochemical recurrence of the disease. In 6 cases, the calcitonin level was <10 pg/ml. PET/CT results were processed by visual image analysis, measurement of a semi-quantitative indicator of the maximal standardized level of radiopharmaceutical accumulation normalized to lean body mass (SUVlbm max) and the total volume of PET-positive tumor tissue (metabolic tumor volume).

RESULTS: In 41 studies, foci of pathological accumulation of ^{18}F -DOPA were identified, corresponding to recurrent tumor foci. DOPA-negative results in patients with elevated calcitonin levels were regarded as false negative. The highest sensitivity of the method was achieved at calcitonin levels >150 pg/ml. A noticeable positive correlation was found between the concentration of basal serum calcitonin, the number of pathological foci of ^{18}F -DOPA hyperaccumulation and the total metabolic volume of tumor tissue. In most cases of biochemical recurrence, the PET method was superior to the CT method in detecting recurrent tumor foci.

CONCLUSION: PET/CT with ^{18}F -DOPA is the most informative method for molecular and structural imaging in patients with biochemical recurrence of medullary thyroid carcinoma. The results of the study directly correlate with the level of basal calcitonin in the blood.

KEYWORDS: medullary thyroid carcinoma, PET/CT, ^{18}F -L-dihydroxyphenylalanine, ^{18}F -DOPA, biochemical recurrence, calcitonin

*For correspondence: Nikita V. Tsentr, e-mail: ni.tse@mail.ru.

For citation: Tsentr N.V., Zyryanova A.A., Rusnak M.A., Ryzhkova D.V. Diagnostic capabilities of PET/CT with ^{18}F -DOPA in biochemical recurrence of medullary thyroid carcinoma: a retrospective study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024. Vol. 15, No. 1. P. 87–95, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-87-95>.

Введение. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — редкое злокачественное новообразование щитовидной железы нейроэндокринной природы. В отличие от других опухолей данной локализации, МРЩЖ развивается из парафолликулярных С-клеток, способных к секреции биологически активных веществ, в частности, кальцитонина, который является онкомаркером при этой опухоли. Наиболее часто встречаются спорадические формы МРЩЖ (75–80%), в остальных случаях этот вид опухоли может развиваться в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2а и 2b типов [1, 2]. В большинстве случаев спорадический МРЩЖ диагностируется на поздних стадиях ввиду отсутствия специфичной симптоматики, что объясняет сложности в радикальности хирургического лечения, высокую частоту рецидивирования и, соответственно, неблагоприятный прогноз.

Определение уровня базального кальцитонина является наиболее специфичным лабораторным методом, для диагностики рецидива МРЩЖ в послеоперационном периоде. Контроль послеоперационного уровня базального кальцитонина и раково-эмбрионального антигена (РЭА) рекомендуется в течение 1–3 месяцев после хирургического лечения с последующим ежегодным мониторингом [3, 4]. Пациенты с неопределяемым или нормальным уровнем базального кальцитонина (≤ 10 пг/мл) в послеоперационном периоде находятся в состоянии биохимической ремиссии. Стойкое повышение уровня базального кальцитонина (>10 пг/мл) может свидетельствовать о наличии резидуальной опухолевой ткани, местном рецидиве или метастатическом поражении, причем при повышении >150 пг/мл более вероятно — отдаленном.

Поиск рецидивной опухоли при биохимическом рецидиве МРЩЖ при повышении онкомаркера каль-

цитонина осуществляют с помощью методов лучевой визуализации, при этом хорошо известно, что методы анатомической визуализации (рентгеновская компьютерная томография — КТ, магнитно-резонансная томография — МРТ), обладают неоптимальной чувствительностью и специфичностью в поиске рецидивной опухоли и рекомендованы, прежде всего, для оценки распространенности опухолевого процесса [5–9]. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для поиска местного рецидива и отдаленных метастазов обладает метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [10, 11]. В качестве радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) первой линии, применяемого для ПЭТ/КТ при МРЩЖ, используется меченый изотопом ^{18}F синтетический аналог аминокислоты L-дигидроксифенилаланина — ^{18}F -дигидроксифенилаланин (^{18}F -ДОФА) [12]. Согласно данным зарубежной литературы, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА обладает более высокой чувствительностью — до 70% в диагностике местного рецидива и отдаленного метастазирования МРЩЖ [10, 13], опережая традиционные методы лучевой диагностики в идентификации метастазов МРЩЖ в костях и печени [14]. Тем не менее весьма противоречивы литературные сведения о чувствительности метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в диагностике рецидивной опухоли при МРЩЖ в зависимости от уровня базального кальцитонина крови [15, 19, 21–25]. Изучение диагностической эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с биохимическим рецидивом МРЩЖ в определении локализации рецидивной опу-

холи при различной концентрации кальцитонина в плазме крови легло в основу данного исследования.

Цель. Изучить диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы в зависимости от концентрации кальцитонина в плазме крови.

Материалы и методы. Одобрение этического комитета не требовалось. Информированное согласие получено от каждого пациента. Проанализированы результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА 67 пациентов с установленным диагнозом медуллярного рака щитовидной железы, прошедших диагностическую процедуру в отделении радиологии Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в период с 2018 по 2023 год. Характеристика выборки пациентов отражена в табл. 1.

Характеристика выборки пациентов

Таблица 1

Table 1

Показатель	Значение
Медиана возраста (годы) (n=67)	49 лет [37; 62]
Распределение по полу (n=67)	
Женщины	67% (45/67)
Мужчины	33% (22/67)
У 12 пациентов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА выполнялась неоднократно, в том числе у 2 пациентов более 2 раз, поэтому суммарно в анализ было включено 81 исследование	
Медиана уровня кальцитонина на момент исследования (пг/мл, срок не более 2 мес)	241,0 пг/мл [96,7; 534,0]
Количество случаев с уровнем кальцитонина менее 10 пг/мл (составили пациенты, которым повторно выполнена ПЭТ/КТ после хирургического удаления рецидивной опухоли)	5
Количество случаев биохимического рецидива (уровень кальцитонина >10 пг/мл)	76
Количество случаев биохимического рецидива с уровнем кальцитонина >150 пг/мл	52
Проведенное лечение (n=81)	
Тиреоидэктомия	100% (81/81)
медиана послеоперационного периода, мес	33 [14; 62]
минимальный послеоперационный период, мес	1
Тиреоидэктомия с регионарной лимфодиссекцией	84% (68/81)
Хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией	14% (11/81)
Хирургическое лечение в сочетании с таргетной терапией	14% (11/81)

холи при различной концентрации кальцитонина в плазме крови легло в основу данного исследования.

Цель. Изучить диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы в зависимости от концентрации кальцитонина в плазме крови.

Материалы и методы. Одобрение этического комитета не требовалось. Информированное согласие получено от каждого пациента. Проанализированы результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА 67 пациентов с установленным диагнозом медуллярного рака щитовидной железы, прошедших диагностическую процедуру в отделении радиологии Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в период с 2018 по 2023 год. Характеристика выборки пациентов отражена в табл. 1.

Методика исследования ПЭТ/КТ. Совмещенная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) проводилась натощак, с периодом голодания не менее 4 часов до начала процедуры. Также для повышения активности транспортного белка для L-аминокислот (LAT1), необходимого для внутриклеточной аккумуляции ^{18}F -ДОФА, пациентам рекомендовали воздержаться от употребления белковой пищи за сутки до исследования. Исследование проводили на совмещенной системе для позитронной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) «Discovery 710» (GE). Всем пациентам внутривенно вводили ^{18}F -ДОФА из расчета 4 МБк/кг массы тела пациента (не менее 100 МБк).

Сканирование начинали через 30 минут после внутривенного введения ^{18}F -ДОФА в положении пациента лежа на спине.

Сбор данных ПЭТ/КТ начинали через 30 минут после инъекции РФЛП в режиме «все тело», которое заключалось в сканировании пациента от орбитомеатальной линии до верхней трети бедра. Протокол исследования включал в себя получение топограммы, выполнение низкодозной КТ (напряжение на трубке — 120 кВ, сила тока — 50–150 мА, скорость вращения трубки — 0,5 с) с целью коррекции аттенуации, сбор данных ПЭТ в статическом режиме длительностью 3 минуты на одну «кровать» и компьютерную томографию (сила тока 250 мА, напряжение на рентгеновской трубке 100 кВ) с внутривенным введением йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества «Омнипак» 300.

Постпроцессинговая обработка результатов ПЭТ/КТ была выполнена с использованием специального программного обеспечения рабочей станции AW (GE). Анализ результатов ПЭТ/КТ, который выполняли два врача-радиолога независимо друг от друга, включал в себя визуальную оценку изображений в аксиальной, сагиттальной и корональной плоскостях. Были отмечены все очаги патологической аккумуляции ^{18}F -ДОФА, подозрительные на рецидив МРЩЖ. Любое очаговое накопление ^{18}F -ДОФА, по интенсивности превышающее захват РФЛП в окружающих тканях считали потенциально злокачественным. При оценке ложа удаленной щитовидной железы патологическим считался любой очаг гипераккумуляции ^{18}F -ДОФА в данной зоне. При оценке лимфатических узлов, костей скелета, паренхиматозных органов подозрительным в отношении метастатического поражения считали очаговое накопление РФЛП, не относящееся к физиологическому (в базальных ядрах, печени, желчном пузыре, поджелудочной железе, кишке, чашечно-лоханочных системах почек и мочевом пузыре). При компьютерной томографии увеличение поперечных размеров лимфатических узлов выше 10 мм и изменение формы и структуры лимфатических узлов любой локализации оценивали как злокачественное. Интенсивность накопления ^{18}F -ДОФА оценивали путем расчета максимального значения стандартизированного показателя захвата (standardized uptake value — SUV), нормализованного на безжировую массу тела (SUV_{lbm} max). Суммарный объем ПЭТ-позитивной опухолевой ткани (метаболический объем) определяли путем построения объемной области интереса (VOI) над каждым выявленным очагом с автоматическим оконтуриванием границ по устанавливаемому пороговому значению SUV_{lbm} max 50%. При обнаружении структурных изменений по данным КТ проводилась оценка их размеров, формы и структуры.

Все выявленные очаги, подозрительные на рецидив МРЩЖ, были отмечены и разделены на сле-

дующие подгруппы: местный рецидив, метастазы в регионарные лимфатические узлы, очаги отдаленного метастазирования (нерегионарные лимфатические узлы, внутренние органы, кости скелета). ДОФА-негативные результаты ПЭТ у пациентов с повышенным уровнем кальцитонина расценивались как ложноотрицательные. Наличие рецидива и/или метастазов констатировали при их гистологической верификации или при исчезновении очаговой гипераккумуляции РФЛП при контрольном ПЭТ/КТ, или при снижении уровня кальцитонина после проведения противоопухолевого лечения.

Статистическая обработка. Для проведения статистического анализа была применена программа IBM SPSS Statistics 27, обеспечивающая надлежащую обработку данных. Для количественных данных была проведена проверка распределения на нормальность с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Распределение всех количественных данных в исследовании отличалось от нормального. Для ненормально распределенных показателей проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициента Пирсона.

Результаты. При анализе 76 ПЭТ/КТ изображений пациентов с повышенной концентрацией кальцитонина в 41 случае были выявлены очаги патологического накопления РФЛП, которые были расценены как рецидивные опухоли МРЩЖ. Также в 2 случаях обнаружены рецидивные опухолевые очаги на компьютерных томограммах, в которых не была отмечена патологическая гипераккумуляция с ^{18}F -ДОФА. Наиболее частой локализацией рецидивной опухоли при биохимическом рецидиве МРЩЖ, по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, являлись регионарные лимфатические узлы. При этом отдаленные метастазы опухоли определялись при уровне базального кальцитонина крови более 107 пг/мл. На рис. 1 представлены данные о локализации выявленных рецидивных очагов по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА.

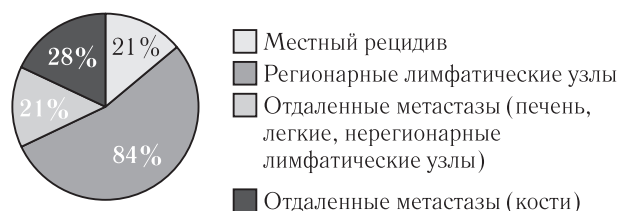


Рис. 1. Локализация рецидивных опухолевых очагов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА

Fig. 1. Localization of recurrent tumor foci according to PET/CT with ^{18}F -DOPA

Все пациенты были разделены на группы в соответствии с уровнем базального кальцитонина крови. В каждой группе было определено количество случаев с ПЭТ-позитивными и ПЭТ-негативными результатами (рис. 2).

Как следует из рис. 2, эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в обнаружении рецидива МРЩЖ при

уровне базального кальцитонина 11–150 пг/мл составила 20,7% (6/24), при уровне кальцитонина 151–500 пг/мл — 67,7% (21/31), при 501–1000 пг/мл — 37,5% (3/8) и при уровне кальцитонина более 1000 пг/мл — 84,6% (11/13). В большинстве случаев ПЭТ негативные результаты могли

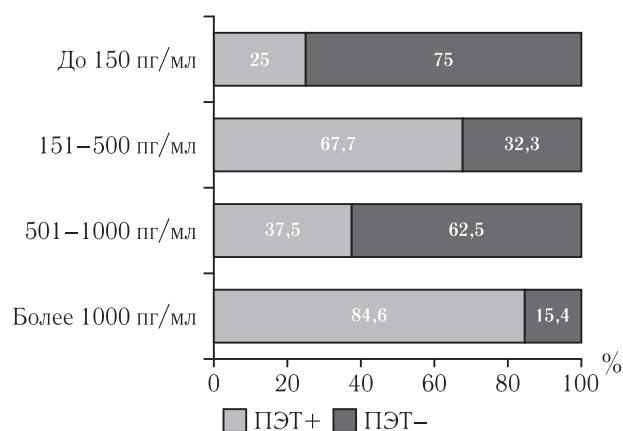


Рис. 2. Распределение ПЭТ-положительных (ПЭТ+) и ПЭТ-негативных (ПЭТ-) результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА согласно уровню базального кальцитонина крови перед исследованием

Fig. 2. Distribution of PET-positive (PET+) and PET-negative (PET-) ^{18}F -DOPA PET/CT scan results according to the level of basal calcitonin in the blood before the study

быть обусловлены малыми размерами опухолевых очагов, которые находятся за пределами разрешающей способности ПЭТ. В двух случаях, при уровне онкомаркера более 1000 пг/мл, ПЭТ-негативный результат был связан с дедифференцировкой клеток опухоли, что в последующем подтверждалось ростом уровня раково-эмбрионального антигена и ПЭТ-положительными данными при ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ).

На рис. 3 представлено распределение ПЭТ-положительных рецидивных очагов по их локализации в соответствии с уровнем базального кальцитонина крови. При уровне онкомаркера до 150 пг/мл в 4/6 случаев наблюдалось вторичное поражение регионарных лимфатических узлов. С наибольшей частотой отдаленные метастазы определялись при концентрации базального кальцитонина крови выше 150 пг/мл: в костях скелета — 28,6% (10/35), в паренхиме печени — 14,3% (5/35), в легких — 2,9% (1/35) и в лимфатических узлах, не являющихся регионарными, — 2,9% (1/35).

В части исследований одновременно регистрировались рецидивные опухолевые очаги на разных уровнях: в группе с уровнем кальцитонина менее 150 пг/мл у одного пациента был выявлен местный рецидив и метастатическое поражение регионарного лимфатического узла, у одного пациента местный рецидив и метастатическое поражение нерегионарных лимфатических узлов; в группе с уровнем кальцитонина 151–500 пг/мл в двух исследованиях

выявлены местный рецидив и вторичное поражение регионарных лимфатических узлов, в одном — местный рецидив и очаги отдаленного метастазирования, в одном — местный рецидив, вторичное поражение регионарных лимфатических узлов и очаги отдаленного метастазирования, в трех — вторичное поражение регионарных лимфатических узлов и очаги отдаленного метастазирования; в группе с уровнем кальцитонина 501–1000 пг/мл в одном исследовании выявлены местный рецидив и вторичное поражение регионарных лимфатических узлов; в группе с уровнем кальцитонина более 1000 пг/мл в двух исследованиях выявлены вторичное поражение регионарных лимфатических узлов и очаги отдаленного метастазирования, в одном — местный рецидив, вторичное поражение регионарных лимфатических узлов и очаги отдаленного метастазирования.

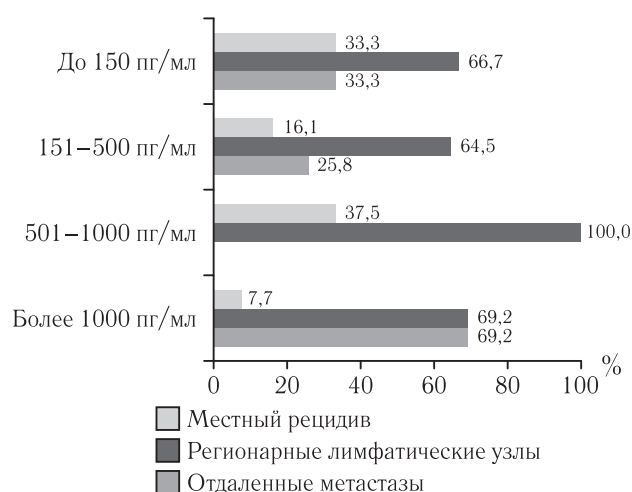


Рис. 3. Наиболее частая локализация ПЭТ-положительных рецидивных опухолевых очагов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА (количество случаев)

Fig. 3. The most frequent localization of PET-positive recurrent tumor foci according to PET/CT with ^{18}F -DOPA (number of cases)

Определены коэффициенты корреляции уровня кальцитонина с количеством обнаруженных очагов патологического накопления РФЛП, их суммарным метаболическим объемом, уровнем максимального накопления РФЛП при раннем и отсроченном сканировании (табл. 2).

Заметная положительная корреляция отмечена как между концентрацией базального кальцитонина и количеством патологических очагов, так и между концентрацией базального кальцитонина и суммарным метаболическим объемом опухолевой ткани.

Также нами проведено сравнение раздельного вклада технологий ПЭТ и КТ с контрастным усилением в диагностику рецидивной опухоли (рис. 4).

Данные, представленные на рис. 4, показывают существенный вклад ПЭТ в чувствительность метода по сравнению с анатомическим методом визуализации рентгеновской компьютерной томографией с контрастным усилением. Наибольшую информативность

метод демонстрирует в выявлении вторичного поражения структурно неизмененных лимфатических узлов. В 35 (46%) случаях у пациентов с повышенным

Таблица 2
Оценка корреляции количественных показателей при ПЭТ/КТ ¹⁸F-ДОФА с уровнем базального кальцитонина крови

Table 2 Evaluation of the correlation of quantitative indicators in PET/CT of ¹⁸ F-DOPA with the level of basal calcitonin	
Показатель	Коэффициент корреляции
Количество очагов	0,532 (p<0,001)
Суммарный метаболический объем	0,535 (p<0,001)

уровнем кальцитонина (>10 пг/мл) ПЭТ/КТ признаки рецидива заболевания не были выявлены, эти результаты были расценены как ложноотрицатель-

контрольной ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА уровень базального кальцитонина существенно снизился и составлял 13,5 пг/мл, РЭА 21,5 нг/мл. На совмещенных ПЭТ/КТ изображениях отмечено полное исчезновение очагов патологической гипераккумуляции ¹⁸F-ДОФА в костях скелета, что свидетельствовало об эффективности таргетной терапии.

Нами также выполнено сравнение отдельного вклада технологий ПЭТ и КТ с контрастным усилением в диагностику рецидивной опухоли в соответствии с уровнем базального кальцитонина крови (рис. 6).

Таким образом, ПЭТ технология оказалась более чувствительной для выявления метастазов МРЩЖ в лимфатические узлы по сравнению с рентгеновской компьютерной томографией (36 против 11, p>0,05), что можно объяснить отсутствием структурных изменений лимфатических узлов с метастатическим поражением.

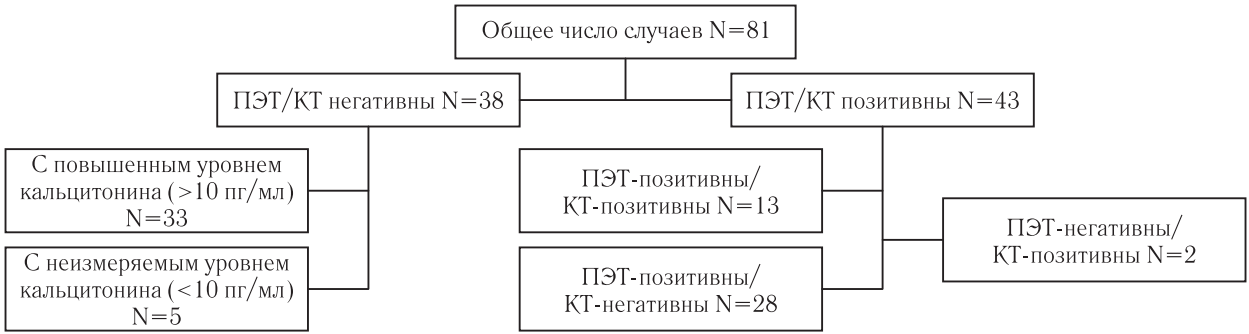


Рис. 4. Вклад ПЭТ в чувствительность метода
Fig. 4. The contribution of PET to the sensitivity of the method

ные. Метод рентгеновской компьютерной томографии лишь в 2 случаях превосходил ПЭТ по чувствительности в обнаружении рецидивной опухоли у пациентов с повышением уровня кальцитонина. Позже этим пациентами была выполнена ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, по данным которой отмечалась гипераккумуляция РФЛП в патологических очагах, установленных при рентгеновской компьютерной томографии, что свидетельствовало о дедифференцировке опухоли и высоким уровне гликолитической активности в атипичных клетках. Значимый вклад ПЭТ при процедуре ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА у пациентов с биохимическим рецидивом МРЩЖ подтверждает наше клиническое наблюдение пациентки с МРЩЖ через 27 месяцев после тиреоидэктомии, с уровнем базального кальцитонина на момент первичного ПЭТ/КТ исследования 1443,0 пг/мл, РЭА 45,6 нг/мл. На ПЭТ/КТ изображениях (рис. 5) определяются множественные очаги патологической гипераккумуляции ¹⁸F-ДОФА в костях скелета без структурных изменений костной ткани по данным рентгеновской компьютерной томографии. Очаги были расценены как метастазы МРЩЖ. Повторная процедура ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА для оценки эффективности противоопухолевого лечения была выполнена через 7 месяцев от начала терапии таргетным препаратом вандетанибом. На момент

Обсуждение. Согласно накопленному мировому опыту чувствительность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА в определении локализации рецидивной опухоли при биохимическом рецидиве МРЩЖ составляет более 70% [11, 14, 16]. Некоторые исследователи сходятся во мнении, что наибольшая информативность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА достигается при значении кальцитонина равного или выше 150 пг/мл [18–21]. С другой стороны в исследовании Hoegerle и соавт. наибольшая чувствительность метода достигалась при уровне кальцитонина выше 550 пг/мл [22]. Archier и соавт. определили наибольшую чувствительность метода при уровне кальцитонина ≤150 пг/мл (29–141 пг/мл), при этом не было выявлено значимой зависимости результатов ПЭТ/КТ от уровня онкомаркера [14]. В свою очередь, Asa и соавт. вывели оптимальное для высокой чувствительности и специфичности результатов ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА пороговое значение уровня кальцитонина в 421 пг/мл [23].

Полученные нами данные демонстрируют возрастание диагностической эффективности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-дофа пропорционально увеличению уровня базального кальцитонина крови, о чем свидетельствует статистически значимая заметная положительная корреляция между уровнем базального кальцито-

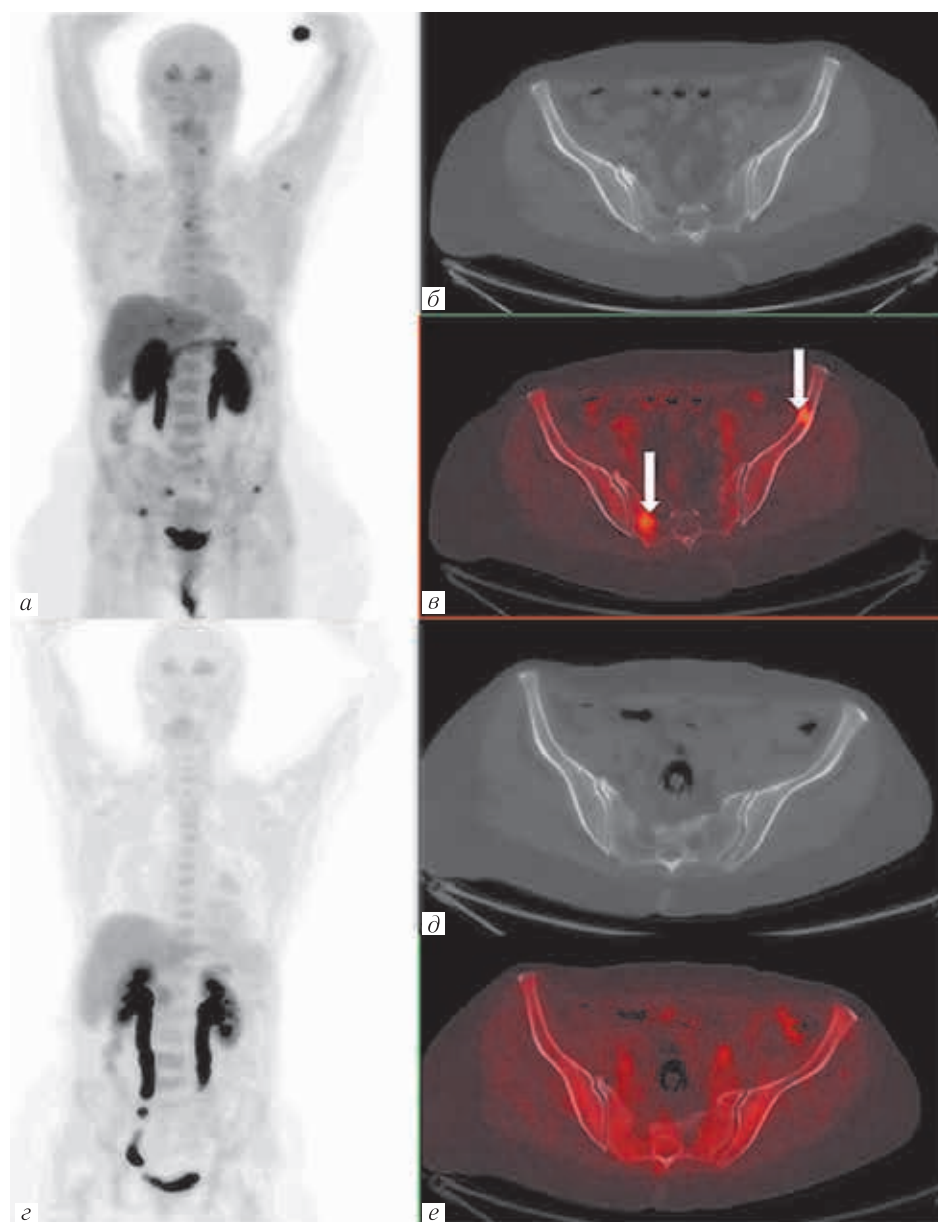


Рис. 5. Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентки с биохимическим рецидивом МРЩЖ: *a* — ПЭТ изображение максимальной интенсивности, до начала таргетной терапии (МР); *б* — нативное КТ изображение; *в* — совмещенные ПЭТ/КТ изображения, до начала таргетной терапии; *г* — ПЭТ изображение максимальной интенсивности, через 7 месяцев после начала таргетной терапии (МР); *д* — нативное КТ изображение; *е* — совмещенные ПЭТ/КТ изображения, через 7 месяцев после начала таргетной терапии. Стрелками указаны очаги патологической гипераккумуляции ^{18}F -ДОФА в костях таза

Fig. 5. PET/CT with ^{18}F -DOPA in a patient with biochemical recurrence of MTC: *a* — PET image of maximum intensity, before the start of targeted therapy (MIP); *б* — native CT image; *в* — fused PET/CT images, before the start of targeted therapy; *г* — PET image of maximum intensity, 7 months after the start of targeted therapy (MIP); *д* — native CT image; *е* — fused PET/CT images, 7 months after the start of targeted therapy. The arrows indicate the foci of pathological hyperaccumulation of ^{18}F -DOPA in the pelvic bones

нина, метаболическим объемом опухолевой ткани и количеством обнаруженных очагов. При этом даже при низком значении данного показателя (менее 150 пг/мл) в 20,7% случаев был выявлен источник биохимического рецидива, что свидетельствует о целесообразности выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА независимо от концентрации онкомаркера.

Отдельной задачей нашей работы являлась оценка вклада ПЭТ в частоту обнаружения рецидивных

опухолей у пациентов с биохимическим рецидивом МРЩЖ. Из 43 ПЭТ/КТ позитивных случаев, более, чем у половины пациентов опухолевый очаг был диагностирован только на основании результатов ПЭТ — в 28 из 43 случая (65,1%). Согласованность результатов ПЭТ и КТ в топической диагностике метастазов МРЩЖ отмечена в 13 из 43 случаев (30,2%). Метод рентгеновской компьютерной томографии лишь в 2 из 43 случаев пре-

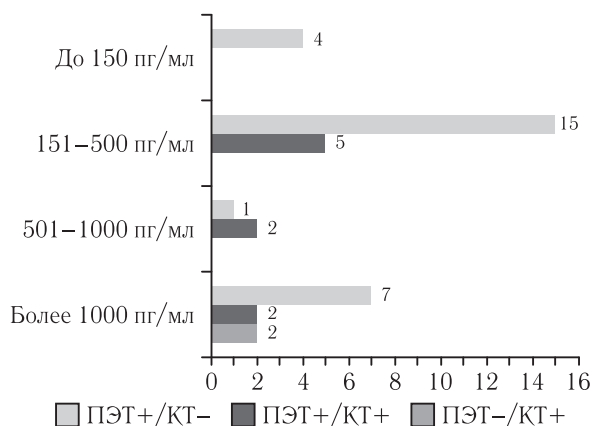


Рис. 6. Выявляемость метастазов в лимфатические узлы в зависимости от уровня кальцитонина (количество случаев). ПЭТ+/КТ– — ПЭТ-положительные/КТ-негативные очаги, ПЭТ+/КТ+ — ПЭТ-положительные/КТ-положительные очаги, ПЭТ–/КТ+ — ПЭТ-негативные/КТ-положительные очаги

Fig. 6. Detection of lymph node metastases depending on calcitonin levels (number of cases). PЭТ+/КТ– — PET-positive/CT-negative foci, ПЭТ+/КТ+ — PET-positive/CT-positive foci, ПЭТ–/КТ+ — PET-negative/CT-positive foci

восходил ПЭТ по чувствительности в обнаружении рецидивной опухоли у пациентов со значительным

повышением уровня кальцитонина. Отсутствие гипераккумуляции ^{18}F -ДОФА в опухолевых очагах было связано с дедифференцировкой опухолевых клеток и активацией гликолитических процессов (феномен Варбурга), что было доказано на основании результатов выполненного позднее ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ исследования.

Заключение. Частота обнаружения патологических очагов при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА возрастает пропорционально увеличению концентрации базального кальцитонина в плазме крови. Низкие значения уровня онкомаркера (10–150 пг/мл) не исключают наличие ДОФА-положительных очагов при ПЭТ/КТ в 28 % случаев, что позволяет считать данный метод эффективным для ранней диагностики рецидива МРЩЖ.

Результаты настоящего исследования демонстрируют диагностическое преимущество метода ПЭТ с ^{18}F -ДОФА над рентгеновской компьютерной томографией в обнаружении метастазов МРЩЖ, что можно объяснить отсутствием структурных изменений лимфатических узлов или костной ткани с метастатическим поражением. Выполнение совмещенного исследования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА повышает диагностику ДОФА-негативной рецидивной опухоли у пациентов с высоким уровнем кальцитонина.

Сведения об авторах:

Центр Никита Вячеславович — аспирант кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; e-mail: ni.tse@mail.ru; ORCID 0000–0002–7344–1726;

Зырянова Александра Андреевна — клинический ординатор кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; e-mail: maksa399043@mail.ru;

Руснак Маргарита Андреевна — лаборант-исследователь Научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; e-mail: margarita.rusnak@yandex.ru; ORCID 0009–0002–4220–4901;

Рыжкова Дарья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования, главный научный сотрудник Научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; e-mail: d_ryjkova@mail.ru; ORCID 0000–0002–7086–9153.

Information about the authors:

Nikita V. Tsent — postgraduate of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with the clinic of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Center, 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, d. 2; e-mail: ni.tse@mail.ru; ORCID 0000–0002–7344–1726;

Aleksandra A. Zyryanova — resident of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with the clinic of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Center, 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, d. 2; e-mail: maksa399043@mail.ru;

Margarita A. Rusnak — laboratory researcher of the Research Department of Nuclear Medicine and Theranostics of the Almazov National Medical Research Center, 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, d. 2; e-mail: margarita.rusnak@yandex.ru; ORCID 0009–0002–4220–4901;

Daria V. Ryzhkova — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with a clinic of the Institute of Medical Education, Chief Researcher of the Research Department of Nuclear Medicine and Theranostics of the Almazov National Medical Research Center, 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, d. 2; e-mail: d_ryjkova@mail.ru; ORCID 0000–0002–7086–9153.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — Д. В. Рыжкова; сбор и математический анализ данных — Н. В. Центр, А. А. Зырянова, М. А. Руснак; подготовка рукописи — Н. В. Центр, А. А. Зырянова, Д. В. Рыжкова.

Author contribution. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study — DVR; provided collection and mathematical analysis of data — NVTs, AAZ, MVR; preparation of the manuscript — NVTs, AAZ, DVR.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена инициативно за счет собственных средств ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests. The work was carried out proactively at the expense of own funds of the Almazov National Medical Research Center.

Соответствие принципам этики: Одобрение этического комитета не требовалось. Информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards: The approval of the ethics committee was not required. Informed consent has been obtained from each patient.

Финансирование: Работа выполнена инициативно за счет собственных средств ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Financing: The work was carried out proactively at the expense of own funds of the Almazov National Medical Research Centre.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кондратович В.А., Жуковец А.Г., Леонова Т.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и прогноз клинического течения медуллярного рака щитовидной железы // *Онкологический журнал*. 2021. 15, № 2. С. 13–18. [Kondratovich V.A., Zhukovets A.G., Leonova T.A. Clinical and epidemiological characteristics and prognosis of the clinical course of medullary thyroid cancer. *Oncological journal*, 2021, Vol. 15, No. 2, pp. 13–18 (In Russ.).]
2. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К. Наследственный медуллярный рак щитовидной железы // *Поволжский онкологический вестник*. 2019. Т. 10, № 3. С. 33–39. [Pinskiy S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V., Batoroev Yu.K., Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V., Batoroev Yu.K. Hereditary medullary thyroid cancer. *Povolzhsky Oncological Bulletin*, 2019, Vol. 10, No. 3, pp. 33–39 (In Russ.).]
3. Filetti S., Durante C., Hartl D., Leboulleux S., Locati L.D., Newbold K., Papotti M.G., Berruti A. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30, No. 12. P. 1856–1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>.
4. Haddad R.I., Bischoff L., Ball D., Bernet V., Blomain E., Busaidy N.L., Campbell M., Dickson P., Duh Q.-Y., Ehya H., Goldner W.S., Guo T., Haymart M., Holt S., Hunt J.P., Iagaru A., Kandeel F., Lamonica D.M., Mandel S., Markovina S., McIver B., Raeburn C.D., Rezaee R., Ridge J.A., Roth M.Y., Scheri R.P., Shah J.P., Sipsos J.A., Sippel R., Sturgeon C., Wang T.N., Wirth L.J., Wong R.J., Yeh M., Cassara C.J., Darlow S. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022. Vol. 20, No. 8. P. 925–951. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0040>.
5. Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. 2013. № 3. С. 4–21. [Gazizova D.O., Bel'tseich D.G. Gazizova D.O., Beltseich D.G. Modern view on the problem of diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Endocrine surgery*, 2013, No. 3, pp. 4–21 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/serg201334-21>.
6. Kim M., Kim B.H. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma // *Endocrinology and Metabolism*. 2021. Vol. 36, No. 3. P. 514–524. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1082>.
7. Wang L., Kou H., Chen W., Lu M., Zhou L., Zou C. The Diagnostic Value of Ultrasound in Medullary Thyroid Carcinoma: A Comparison With Computed Tomography // *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2020. Vol. 19. P. 1–6. <https://doi.org/10.1177/1533033820905832>.
8. Ganesan D., Paulson E., Duran C., Cabanillas M.E., Busaidy N.L., Charnsangavej C. Current Update on Medullary Thyroid Carcinoma // *American Journal of Roentgenology*. 2013. Vol. 201, No. 6. P. W867–W876. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.10370>.
9. Kaliszewski K., Ludwig M., Ludwig B., Mikula A., Greniuk M., Rudnicki J. Update on the Diagnosis and Management of Medullary thyroid carcinoma: What Has Changed in Recent Years? // *Cancers*. 2022. Vol. 14, No. 15. P. 1–24. <https://doi.org/10.3390/cancers14153643>.
10. Imperiale A., Berti V., Burgy M., Cazzato R.L., Piccardo A., Treglia G. Molecular imaging and related therapeutic options for medullary thyroid carcinoma: state of the art and future opportunities // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09836-y>.
11. Bozkurt M.F., Virgolini I., Balogova S., Beheshti M., Rubello D., Decristoforo C., Ambrosini V., Kjaer A., Delgado-Bolton R., Kunikowska J., Oyen W.J.G., Chiti A., Giammarile F., Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017. Vol. 44, No. 9. P. 1588–1601. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3728-y>.
12. Radiopharmaceuticals: A Guide to PET/CT and PET/MRI / ed. Calabria F., Schillaci O. Cham: Springer International Publishing, 2020. ISBN: 978-3-030-27778-9.
13. Fargette C., Imperiale A., Taïeb D. Molecular imaging of endocrine neoplasms with emphasis on ¹⁸F-DOPA PET: a practical approach for well-tailored imaging protocols // *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022. Vol. 66, No. 2. P. 141–147. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.22.03450-1>.
14. Archier A., Heimbürger C., Guerin C., Morange I., Palazzo F.F., Henry J.-F., Schneegans O., Mundler O., Abdullah A.E., Sebag F., Imperiale A., Taïeb D. ¹⁸F-DOPA PET/CT in the diagnosis and localization of persistent medullary thyroid carcinoma // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016. Vol. 43, No. 6. P. 1027–1033. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3227-y>.
15. Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей // *Сибирский онкологический журнал*. 2013. № 1 (6). С. 56–63. Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva E.N. Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva E.N. Nuclear medicine methods in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Siberian journal of oncology*, 2013, No. 1 (6), pp. 56–63 (In Russ.).]
16. Santhanam P., Taïeb D. Role of ¹⁸F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology // *Clinical Endocrinology*. 2014. Vol. 81, No. 6. P. 789–798. <https://doi.org/10.1111/cen.12566>.
17. Taralli S., Lorusso M., Capotosti A., Lanni V., Indovina L., Rufini V. Which Is the Optimal Scan Time of ¹⁸F-DOPA PET/CT in Patients With Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma?: Results From a Dynamic Acquisition Study // *Clinical Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 45, No. 3. P. e134–e140. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002925>.
18. Romero-Lluch A.R., Cuenca-Cuenca J.I., Guerrero-Vázquez R., Martínez-Ortega A.J., Tirado-Hospital J.L., Borrego-Dorado I., Navarro-González E. Diagnostic utility of PET/CT with ¹⁸F-DOPA and ¹⁸F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017. Vol. 44, No. 12. P. 2004–2013. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3759-4>.
19. Treglia G., Cocciolillo F., Di Nardo F., Poscia A., De Waure C., Giordano A., Rufini V. Detection Rate of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma Using Fluorine-18 Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography // *Academic Radiology*. 2012. Vol. 19, No. 10. P. 1290–1299. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.05.008>.
20. Treglia G., Rufini V., Piccardo A., Imperiale A. Update on Management of Medullary Thyroid Carcinoma: Focus on Nuclear Medicine // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2023. Vol. 53, No. 4. P. 481–489. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.01.003>.
21. Wells S.A., Asa S.L., Dralle H., Elisei R., Evans D.B., Gagel R.F., Lee N., Machens A., Moley J.F., Pacini F., Raue F., Frank-Raue K., Robinson B., Rosenthal M.S., Santoro M., Schlumberger M., Shah M., Waguespack S.G. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma // *Thyroid*. 2015. Vol. 25, No. 6. P. 567–610. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>.
22. Hoegerle S., Althoefer C., Ghanem N., Brink I., Moser E., Nitzsche E. ¹⁸F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels // *European Journal of Nuclear Medicine*. 2001. Vol. 28, No. 1. P. 64–71. <https://doi.org/10.1007/s002590000404>.