

УДК: 616.441-006.6-073.916

О. І. Солодянникова¹✉, Я. В. Кметюк², В. В. Даниленко¹, Г. Г. Сукач¹¹Національний інститут раку, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022²Всеукраїнський центр радіохірургії при лікарні «Феофанія» Державного управління справами, вул. Академіка Заболотного, 21, м. Київ, 03143, Україна

РАДІОНУКЛІДНИЙ ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ РЕЦИДИВІВ І МЕТАСТАЗІВ У ХВОРИХ З ЙОД-НЕГАТИВНИМИ ФОРМАМИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Мета: розробити алгоритм післяопераційного ведення хворих з йод-негативними метастазами диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ).

Матеріали і методи. Групу дослідження склали – 115 хворих з йод-негативними метастазами ДРЩЗ, з яких 30 пацієнтам було проведено скінтиграфію всього тіла (СВТ) з міченим технецієм-99 метокси-ізобутил-ізонітрилом (^{99m}Tc-MIBI), 30 – СВТ з димеркапто-бурштиною кислотою, міченою технецієм-99 (^{99m}Tc-DMCA), 30 – ПЕТ з ¹⁸F-ФДГ, 25 пацієнтам була проведена комп'ютерна томографія (КТ). Десяти пацієнтам з групи, в якій проводили СВТ з ^{99m}Tc-MIBI, додатково було проведено комплексне скінтиграфічне дослідження з ^{99m}Tc-пертехнетатом, яке включало динамічну та статичну скінтиграфії з метою одержання ангіографічних кривих з метастатичних вогнищ ДРЩЗ. Для діагностики йод-негативних метастазів ДРЩЗ застосовували методики з використанням нейодних радіофармпрепаратів (РФП), а саме: мічені ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-DMCA, ^{99m}Tc-пертехнетат і ¹⁸F-ФДГ. Радіонуклідні дослідження виконували на дводетекторній гамма-камері фірми «Mediso» (Угорщина) та однофотонному емісійному комп'ютерному томографі (ОФЕКТ) «E. CAM 180» фірми «Siemens» (Німеччина). ПЕТ/КТ проводили на комбінованому томографі «Biograph-64-TruePoint-Siemens» (Німеччина), згідно з рекомендацією Європейської Асоціації ядерної медицини (EANM) для апаратів виробництва «Siemens» з 3D-режимом збирання інформації.

Результати. Проведені дослідження підтвердили можливість використання методик з нейодними РФП (^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-DMCA) для виявлення йод-негативних метастазів ДРЩЗ. ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ є високоінформативною методикою виявлення йод-негативних метастазів ДРЩЗ при пролонгації процесу в легені. Порівняльна оцінка нейодних РФП, КТ та ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ виявила, що найвищий показник чутливості характерний для ПЕТ з ¹⁸F-ФДГ ($p < 0,05$). Специфічність найбільш висока (100 %) при СВТ з ^{99m}Tc-MIBI і ^{99m}Tc-DMCA ($p < 0,05$). Рентгенівська КТ характеризується достовірно нижчими показниками як чутливості, так і специфічності та точності ($p > 0,05$). Створення і використання алгоритму післяопераційного ведення хворих з йод-негативними формами ДРЩЗ дозволить вчасно виявляти рецидиви та метастази і проводити відповідне лікування, а саме хірургічне, променеве та таргетне.

Висновки. Одержані результати дозволили оптимізувати післяопераційне ведення пацієнтів з йод-негативними формами ДРЩЗ на основі можливостей радіонуклідної діагностики з нейодними РФП, які є більш доступними, що створює можливості здешевлення діагностичного супроводу цієї категорії хворих. Визначено місце морфологічних методів діагностики та встановлена етапність моніторингу пацієнтів з йод-негативними метастазами. Вперше в Україні вивчено та обґрунтовано можливості ПЕТ-досліджень з ¹⁸F-ФДГ для ранньої діагностики йод-негативних метастазів при ДРЩЗ. Створений комплексний променевий алгоритм тривалого моніторингу цієї категорії хворих дозволить вчасно виявляти рецидиви та метастази ДРЩЗ і проводити відповідну терапію, а саме хірургічну, променеву та таргетну. Одержані внаслідок виконання дослідження дані дозволили покращити показники загальної та безрецидивної виживаності у працездатної частини хворих на ДРЩЗ, здешевити спостереження за пацієнтами з йод-негативними формами ДРЩЗ.

Ключові слова: диференційований рак щитоподібної залози, радіойоднегативні метастази, нейодні РФП, ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2020. Вип. 25. С. 579–591. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-579-591

✉ Солодянникова Оксана Іванівна, e-mail: oik2000@ukr.net

O. I. Solodyannikova¹✉, Y. V. Kmetyuk², V. V. Danilenko¹, G. G. Sukach¹

¹National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, 33/43 Lomonosova St., Kyiv, 03022, Ukraine

²All-Ukrainian Center of Radiosurgery at the Feofania Hospital of the State Administrative Department, 21 Akademika Zabolotnoho St., Kyiv, 03143, Ukraine

RADIOISOTOPE DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR THE RELAPSE AND METASTASES DETECTION IN THE IODINE-NEGATIVE DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Objective: Developing of algorithm for the post-surgical management of patients with iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer (DTC).

Materials and methods. The DTC patients with iodine-negative metastases ($n = 115$) were enrolled in the study. Of them the whole body scintigraphy (WBS) was performed with technetium-99m-hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) ($n = 30$), WBS with technetium-99m dimercaptosuccinic acid ($^{99m}\text{Tc-DMSA}$) ($n = 30$), ^{18}F FDG PET ($n = 30$), and computer tomography (CT-scan) ($n = 25$). Complex ^{99m}Tc -pertechnetate scans including the dynamic and static scintigraphy was performed supplementary to $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ WBS in 10 patients to obtain the angiographic curves from DTC metastatic foci. The non-radioiodine radiopharmaceutical technologies, namely the labeled $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, $^{99m}\text{Tc-DMSA}$, ^{99m}Tc -pertechnetate, and ^{18}F FDG were applied to detect the iodine-negative DTC metastases. Radioisotopic examinations were performed at the dual-head gamma camera (Mediso Medical Imaging Systems Ltd., Hungary) and single photon-emission computed tomography (SPECT) scanner «E.CAM» (Siemens, Germany). PET/CT scans were performed on the «Biograph 64 TruePoint» imaging platform (Siemens, Germany) in accordance with the European Association of Nuclear Medicine (EANM) recommendations for the Siemens imaging devices with 3D-mode data acquisition.

Results. The conducted research suggested that it is feasible to use the non-radioiodine ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$ and $^{99m}\text{Tc-DMSA}$) radiopharmaceutical technologies to detect the iodine-negative DTC metastases. ^{18}F FDG PET is a highly informative technology for the detection of iodine-negative DTC metastases in case of lung involvement in the process. Compare of the non-radioiodine radiopharmaceuticals, CT scan and ^{18}F FDG-PET/CT indicated the highest sensitivity of ^{18}F FDG PET/CT ($p < 0.05$). WBS with $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ and $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ featured the highest specificity (100 %, $p < 0.05$). X-ray CT is marked by the significantly lower either sensitivity, specificity, and accuracy rate ($p > 0.05$). Developing and application of algorithm for the post-surgical management of patients with iodine-negative forms of DTC will allow for the betimes detection of relapses and metastases with administration of adequate surgical, radiation, and targeted treatment.

Conclusions. Obtained results offer the opportunity to optimize the post-surgical management of patients with iodine-negative DTC forms using the options of radionuclide diagnostics with non-radioiodine radiopharmaceuticals. The latter are readily available providing the cost-cutting of diagnostic support in these patients. Place of morphological methods of diagnosis is determined and stage of monitoring of patients with the iodine-negative metastases is established. Possibility of the ^{18}F FDG-PET tests for the early diagnosis of iodine-negative metastases in DTC for the first time have been studied and substantiated in Ukraine. A comprehensive radiation algorithm for the long-term monitoring of this category of patients will allow the timely detection of recurrences and metastases of DTC and appropriate surgery, radiation and targeted therapy administration. Data obtained as a result of the study allowed to improve the overall and recurrence-free survival rates in the able-bodied DTC patients and reduce the costs of follow-up of patients with iodine-negative forms of DTC.

Key words: differentiated thyroid cancer, radioiodine-negative metastases, non-radioiodine radiopharmaceuticals, ^{18}F FDG-PET/CT.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2020;25:579-591. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-579-591

ВСТУП

Значною медико-соціальною проблемою останніх десятиліть є радіоїодрезистентні форми диференці-

INTRODUCTION

The radioiodine-resistant forms of differentiated thyroid cancer (DTC) have been a major medical

✉ Oksana I. Solodyannikova, e-mail: oik2000@ukr.net

йованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ). В цих випадках метастази папілярних і фолікулярних карцином втрачають здатність до накопичення радіоїоду. Як наслідок, стає неефективною і недоцільною радіоїодотерапія (РІТ), яка, згідно з Європейським консенсусом щодо ведення пацієнтів з диференційованою карциномою щитоподібної залози є обов'язковим етапом комплексної терапії цього захворювання [1].

За даними світової літератури поява йод-негативних метастазів спостерігається у 7–25 % випадків [2–4].

Незважаючи на широкий спектр діагностичних методик для виявлення метастазів і рецидивів ДРЩЗ, проблема їх ранньої діагностики, прогнозування та лікування залишається невирішеною, а пошуки найбільш оптимального діагностичного алгоритму післяопераційного ведення таких хворих є надзвичайно актуальною.

Найбільшу діагностичну значимість для виявлення метастазів у пацієнтів з негативним результатом ^{131}I -сканування та високим рівнем тиреоглобуліну має позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з ^{18}F -ФДГ [5, 6]. В середньому чутливість ПЕТ для ідентифікації йод-негативного вогнища складає від 70 до 90 %. Важливість виявлення таких вогнищ за допомогою ПЕТ змінює тактику лікування хворих на йод-негативні форми ДРЩЗ, включаючи повторну операцію чи променеву терапію замість радіоїодотерапії. Однак в Україні ця проблема майже невирішена.

МЕТА

Мета роботи — розробити алгоритм післяопераційного ведення хворих з йод-негативними метастазами ДРЩЗ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Групу дослідження склали 115 хворих з йод-негативними метастазами ДРЩЗ, з яких 30 пацієнтам було проведено сцинтиграфію всього тіла (СВТ) з міченим технецієм-99 метокси-ізобутил-ізонітрилом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI), 30 — СВТ з димеркапто-бурштиновою кислотою, міченою технецієм-99 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMCA), 30 — ПЕТ з ^{18}F -ФДГ, 25 пацієнтам була проведена комп'ютерна томографія (КТ).

Десяти пацієнтам з групи, в якій проводилась СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, додатково було проведено комплексне сцинтиграфічне дослідження з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом, яке включало динамічну та статичну сцинтиграфії з метою одержання ангиографічних кривих з метастатичних вогнищ ДРЩЗ.

and social problem in recent decades. Thereat the metastases of papillary and follicular carcinoma become not capable to accumulate the radioiodine. As a result the radioiodine therapy (RIT) appears ineffective and inappropriate, which is otherwise a mandatory step in comprehensive treatment of this disease according to the European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium [1].

According to the world literature an appearance of the iodine-negative metastases is observed in 7–25 % of cases [2–4].

Despite a wide range of diagnostic techniques for the detection of metastases and recurrences of DTC the problem of their early diagnosis, prognosis and treatment remains unresolved. Finding the most optimal diagnostic algorithm for postoperative management of such patients is extremely relevant.

Positron emission tomography (PET) with ^{18}F FDG is of a supreme diagnostic value for the detection of metastases in patients with negative ^{131}I -scanning results and high thyroglobulin (TG) levels [5, 6]. On average the sensitivity of PET for identification of the iodine-negative foci is from 70 to 90 %. The role of such foci detecting with PET entails the modification of management of patients with iodine-negative DTC including re-operation or radiation therapy instead of RIT. However, this problem is almost unresolved in Ukraine.

OBJECTIVE

Developing of algorithm for the post-surgical management of patients with iodine-negative metastases of DTC.

MATERIALS AND METHODS

The DTC patients with iodine-negative metastases ($n = 115$) were enrolled in the study. Of them the whole body scintigraphy (WBS) was performed with technetium-99m-hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) ($n = 30$), WBS with technetium-99m dimercaptosuccinic acid ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA) ($n = 30$), ^{18}F FDG PET ($n = 30$), and computer tomography (CT-scan) ($n = 25$).

Complex $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate scans including the dynamic and static scintigraphy was performed supplementary to the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI WBS ($n = 10$) to obtain the angiographic curves from DTC metastatic foci.

Для діагностики йод-негативних метастазів ДРЩЗ застосовували методики з використанням нейодних радіофармпрепаратів (РФП), а саме: мічені ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -DMCA, ^{99m}Tc -пертехнетат та ^{18}F -ФДГ.

Радіонуклідні дослідження виконували на дводетекторній гамма-камері фірми «Mediso» (Угорщина) та однофотонному емісійному комп'ютерному томографі (ОФЕКТ) «E. CAM 180» фірми «Siemens» (Німеччина).

ПЕТ/КТ обстеження проводили у Всеукраїнському центрі радіохірургії, який має циклотрон «Siemens-RDS-Eclipse-RD» (Німеччина) з енергією 11 МеВ. При такій енергії прискорені протони, що досягають спеціальних мішеневих приладів, здатні викликати ядерно-хімічні реакції, в результаті яких при бомбардуванні води, збагаченої $^{18}\text{O}_2$, утворюється ^{18}F -позитронвипромінюючий радіонуклід. Тривалість опромінення мішені, як правило, відповідає періоду напіврозпаду отриманого радіонукліда і становить для ^{18}F близько 2 годин. Безпосередньо обстеження проводили на комбінованому томографі ПЕТ/КТ «Biograph-64-TruePoint-Siemens» (Німеччина), згідно з рекомендацією Європейської Асоціації ядерної медицини (EANM) для апаратів виробництва «Siemens» з 3D-режимом збирання інформації [FDG PET/CT: методики Європейської Асоціації ядерної медицини одержання зображення пухлин: версія 2.0].

Обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики за критеріями W. Gosset (Student) та R. Fisher, з використанням програмних пакетів ExcelR XPbuild 10.6612.6625-SP3 (MicrosoftR), Statistica 6.0 (StatsoftR Inc), Primer of Biostatistics v 3.0.

РЕЗУЛЬТАТИ

Згідно з розробленими протоколами діагностичного дослідження з нейодними РФП, обстежено 60 хворих з верифікованою (за даними діагностичного або останнього постлікувального сканування з ^{131}I -NaI) йод-негативною формою ДРЩЗ, з них у 30 проведено СВТ з ^{99m}Tc -MIBI, у 30 пацієнтів — з ^{99m}Tc -DMCA з метою оцінки ефективності скінтиграфічного зображення.

Приводимо клінічний приклад СВТ з ^{99m}Tc -MIBI у пацієнта з йодрефрактерністю за результатами останніх постлікувальних сканувань (рис. 1).

Після проведення діагностичного обстеження пацієнту було призначено таргетну терапію за допомогою препарату сорафенібу. Подальший моніторинг ефективності протипухлинного лікування проводили за допомогою СВТ з ^{99m}Tc -MIBI.

The non-radioiodine radiopharmaceutical technologies, namely labeled ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -DMSA, ^{99m}Tc -pertechnetate, and ^{18}F FDG were applied to detect the iodine-negative DTC metastases.

Radioisotopic examinations were performed at the dual-head gamma camera (Mediso Medical Imaging Systems Ltd., Hungary) and single photon-emission computed tomography (SPECT) scanner «E.CAM» (Siemens, Germany).

PET/CT scans were performed at the All-Ukrainian Center for Radiosurgery equipped with the «Siemens-RDS-Eclipse-RD» cyclotron (Germany) producing an energy of 11 MeV. At this energy the accelerated protons reaching special target devices can cause nuclear reactions as a result of which in bombardment of water enriched with $^{18}\text{O}_2$ the positron-emitting radionuclide ^{18}F is produced. Duration of irradiation of the target as a rule corresponds to the half-life of the obtained radionuclide and is about 2 hours for ^{18}F . Examinations were directly performed on the «Biograph 64 TruePoint» PET/CT hybrid scanner (Siemens, Germany) in accordance with the European Association of Nuclear Medicine (EANM) recommendations for the Siemens imaging devices with 3D-mode data acquisition (FDG PET/CT: the European Association of Nuclear Medicine guidelines for tumor imaging: version 2.0).

The obtained data management involved methods of analysis of variance with W. Gosset (Student) and R. Fisher tests using the software packages ExcelR XP build 10.6612.6625-SP3 (MicrosoftR), Statistica 6.0 (StatsoftR Inc), Primer of Biostatistics v 3.0.

RESULTS

Patients with iodine-negative DTC form verified through the diagnostic or post-treatment ^{131}I Na scan were examined in accordance with the developed study protocols using non-radioiodine radiopharmaceuticals (RP) (n = 60). To assay the efficiency of scintigraphy imaging the WBS with ^{99m}Tc -MIBI and ^{99m}Tc -DMSA was conducted in 30 patients each.

Here is a clinical example of WBS with ^{99m}Tc -MIBI in a patient with iodine refractoriness according to the recent post-treatment scan results (Fig. 1).

The targeted therapy with sorafenib medication was administered to the patient upon diagnostic examination. WBS with ^{99m}Tc -MIBI was conducted further to monitor the effectiveness of antitumor treatment.

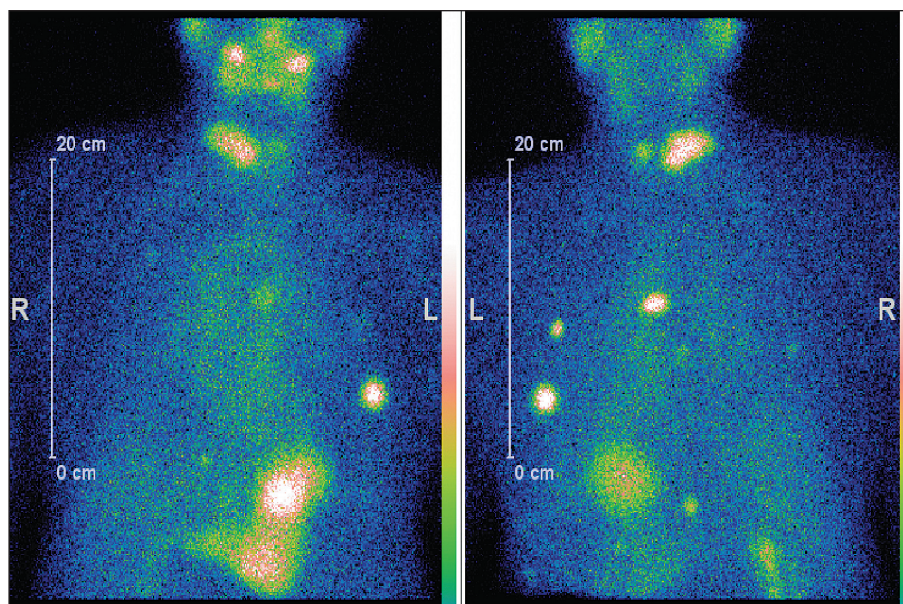


Рисунок 1. СБТ з ^{99m}Tc -MIBI, локальний рецидив ДРЩЗ та множинне ураження легень (йод-негативні вогнища)

Figure 1. WBS with ^{99m}Tc -MIBI. Local relapse of DTC and multiple lung involvement (iodine-negative foci)

При проведенні ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ пухлинні вогнища візуалізуються у вигляді осередків гіперфіксації ^{18}F -фтордезоксиглюкози. Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, скелеті, легенях та інших органах також виглядають як осередки гіперфіксації ^{18}F -фтордезоксиглюкози.

Обстежували пацієнтів з підозрою на метастази ДРЩЗ, але без виявлення їх на скані (діагностичному чи постлікувальному) з ^{131}I -NaI. Ознаками можливої пролонгації захворювання були показники тироглобуліну (ТГ) та тиреотропного гормону (ТТГ), а також дані УЗД та КТ. В середньому, обстеженим хворим було проведено від 5 до 8 курсів РІТ. У 42 % з них відмічено відсутність накопичення радіойоду в лімфатичних вузлах ший, у 10 % – в легенях, у 8 % – в кістках. У всіх пацієнтів відсутність накопичення йоду встановлено на двох останніх постлікувальних сканах. З метою підтвердження наявності чи відсутності вогнищ, виявлених іншими методами діагностики, хворим проводили ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ.

Як ілюстрацію приводимо клінічні випадки проведення ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ у пацієнтів з йод-негативними вогнищами ДРЩЗ.

Пацієнт А. Папілярний рак щитоподібної залози (ЩЗ), 4 курси РІТ, відсутність накопичення ^{131}I -NaI на постлікувальному скані після 3-го курсу. За даними УЗД та КТ обстеження – підозра на можливі вогнища в ділянках ший та легень. Хворому призначена ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ (рис. 2, 3).

За даними ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ у даного пацієнта підтверджена наявність вогнища гіперфіксації РФП в ділянці ший, в той же час не виявлено ознак пролонгації процесу в легенях. Вірогідно, знайдені вог-

When performing a PET/CT with ^{18}F FDG the tumor foci were visualized as clusters of ^{18}F -deoxyglucose hyperfixation. Metastases in regional lymph nodes, skeleton, lungs, and other organs also appear as the areas of ^{18}F -deoxyglucose hyperfixation.

Patients with the suspected DTC metastases were examined. None of the latter however was found on either diagnostic or post-treatment ^{131}I Na scans. Values of TG and thyroid-stimulating hormone (TSH) assay as well as diagnostic ultrasound and CT scan data were the signs of possible disease prolongation. On average from 5 to 8 courses of RIT were administered to the examined patients. There was no accumulation of radioiodine in the lymph nodes of the neck in 42 % of cases, in the lungs in 10 %, and in the bones in 8 % respectively. No radioiodine accumulation was found in all patients on the last two post-treatment scans. PET/CT with ^{18}F FDG was administered to confirm the presence or absence of foci detected by other diagnostic methods.

As an illustration we exemplify the clinical cases of ^{18}F FDG PET administration to the patients with iodine-negative DTC foci.

Patient A. Papillary thyroid cancer, 4 courses of RIT administered. No accumulation of ^{131}I Na on post-treatment scan after the 3rd course. According to diagnostic ultrasound and CT scans there was a suspicion of possible foci in the neck and lungs. PET/CT with ^{18}F FDG was prescribed (Fig. 2, 3).

According to ^{18}F FDG PET/CT scan the presence of foci of RP hyperfixation in the neck along with no signs of process prolongation in the lungs was confirmed in this patient. Probably, the found foci

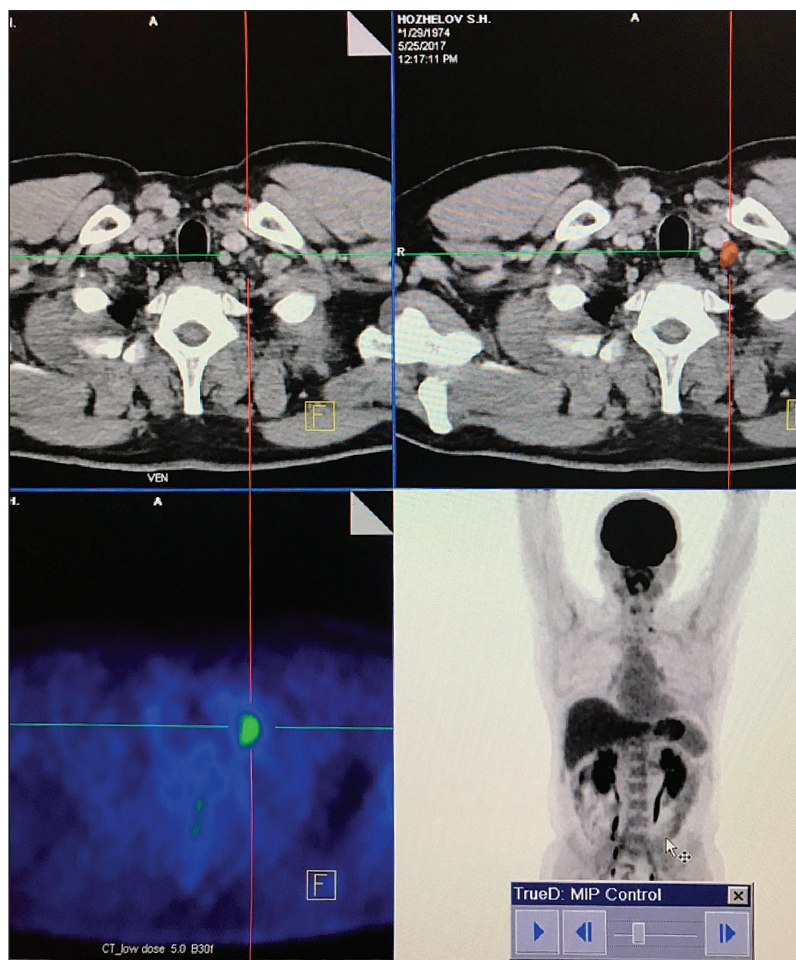


Рисунок 2. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ; візуалізується вогнище гіперфіксації ^{18}F -ФДГ в надключичній ділянці справа

Figure 2. PET/CT scan with ^{18}F FDG; focus of ^{18}F FDG hyperfixation is visualized in supraclavicular area on the right

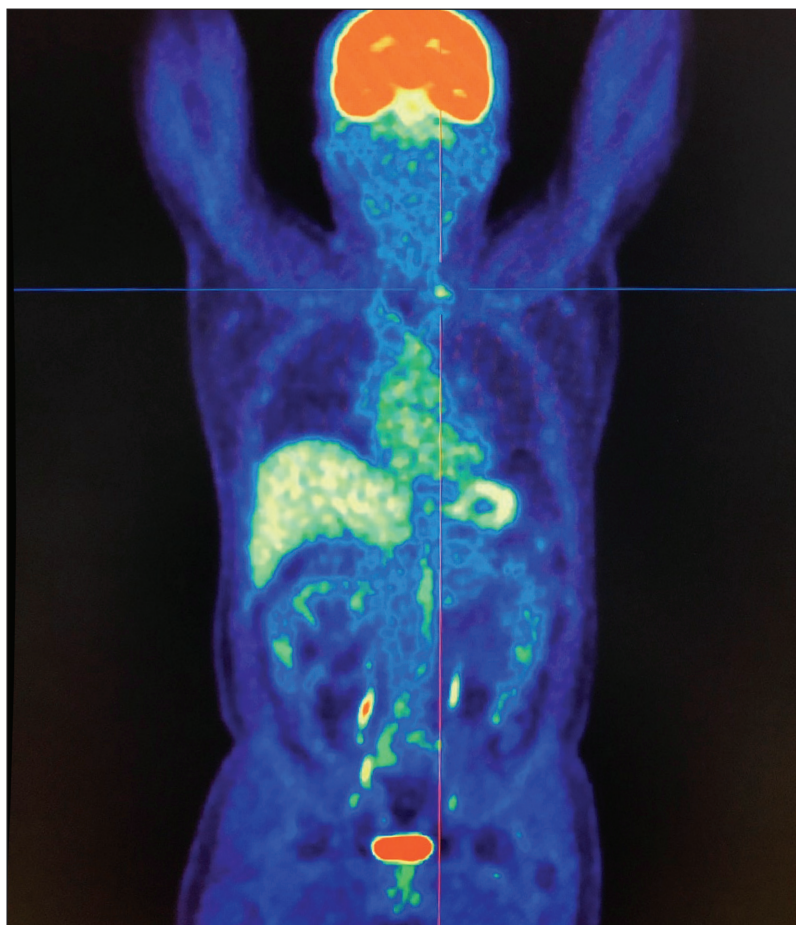


Рисунок 3. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ; візуалізується вогнище в ділянці шиї

Figure 3. PET/CT scan with ^{18}F FDG; focus is visualized in the neck area

нища, за даними КТ, відповідають фіброзу легень після перенесених запальних процесів.

У пацієнта Б. з фолікулярною формою ДРЩЗ на постлікувальному скані після 5-го курсу РІТ відмічено відсутність накопичення ^{131}I -NaI. При цьому за даними КТ та високими значеннями ТГ можна було передбачити можливість метастазування. Хворому була рекомендована ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ (рис. 4).

На КТ-зображенні відмічається чітке вогнище в лівій легені, яке збігається при накладанні з метаболічним, одержаним з допомогою ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. Інші дрібні вогнища за своїм характером відповідають фіброзу та кальцинатам (рис. 5).

ПЕТ-зображення дозволило виявити ділянку з підвищеним метаболізмом та інтенсивним накопиченням РФП в лівій легені (рис. 6).

Таким чином, проведення ПЕТ/КТ у пацієнтів з йод-негативною формою ДРЩЗ дозволило в першому випадку провести диференційний діагноз і виключити наявність метастатичного вогнища в легені, в другому ж — виявити метастаз в легені.

Наступним етапом проведеного дослідження став порівняльний аналіз ефективності нейодних РФП та ПЕТ/КТ при йод-рефрактерних формах ДРЩЗ.

according to CT scan data correspond to a pulmonary fibrosis after some previous inflammatory processes.

Patient B. The follicular DTC case. No accumulation of ^{131}I Na was found on a post-treatment scan after the 5th course of RIT. At the same time, according to CT scan and high TG values the possibility of metastasis could be predicted. The patient was recommended a PET/CT with ^{18}F FDG (Fig. 4).

The CT image shows a clear focus in the left lung, which coincides when superimposed with other one on metabolic image obtained by the PET/CT with ^{18}F FDG. Other small foci correspond by their nature to fibrosis and calcifications (Fig. 5).

An area with increased metabolism and intensive RP accumulation in the left lung was revealed on the PET image (Fig. 6).

Thus, PET/CT scans in the iodine-negative DTC patients allowed in the first case to make a differential diagnosis and exclude any metastatic foci in the lungs, and in the second case to detect metastases in the lungs.

Comparative analysis of effectiveness of non-radioiodine RP and PET/CT in iodine-refractory DTC forms was the next study task.

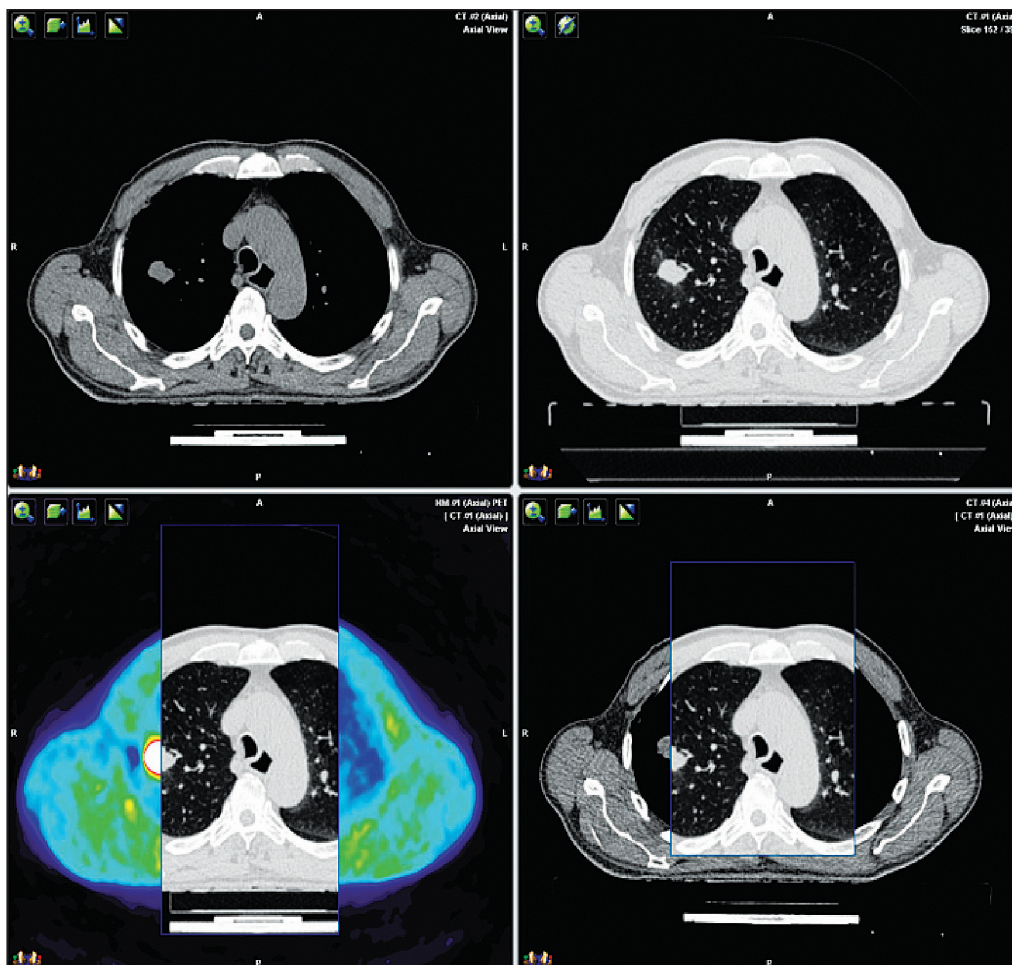


Рисунок 4. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. Візуалізується вогнище в лівій легені

Figure 4. PET/CT scan with ^{18}F FDG. Focus is visualized in the left lung

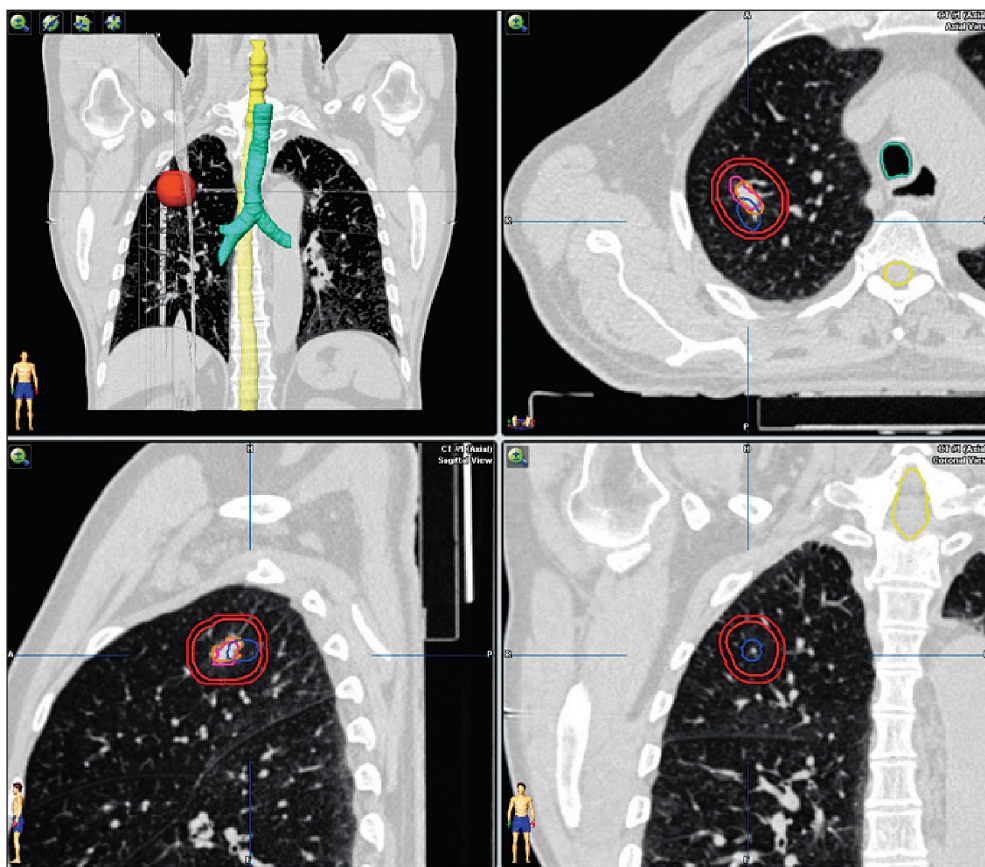


Рисунок 5. Трансформація зображення – метастатичне вогнище в легені

Figure 5. Image transformation; metastatic focus in the lung

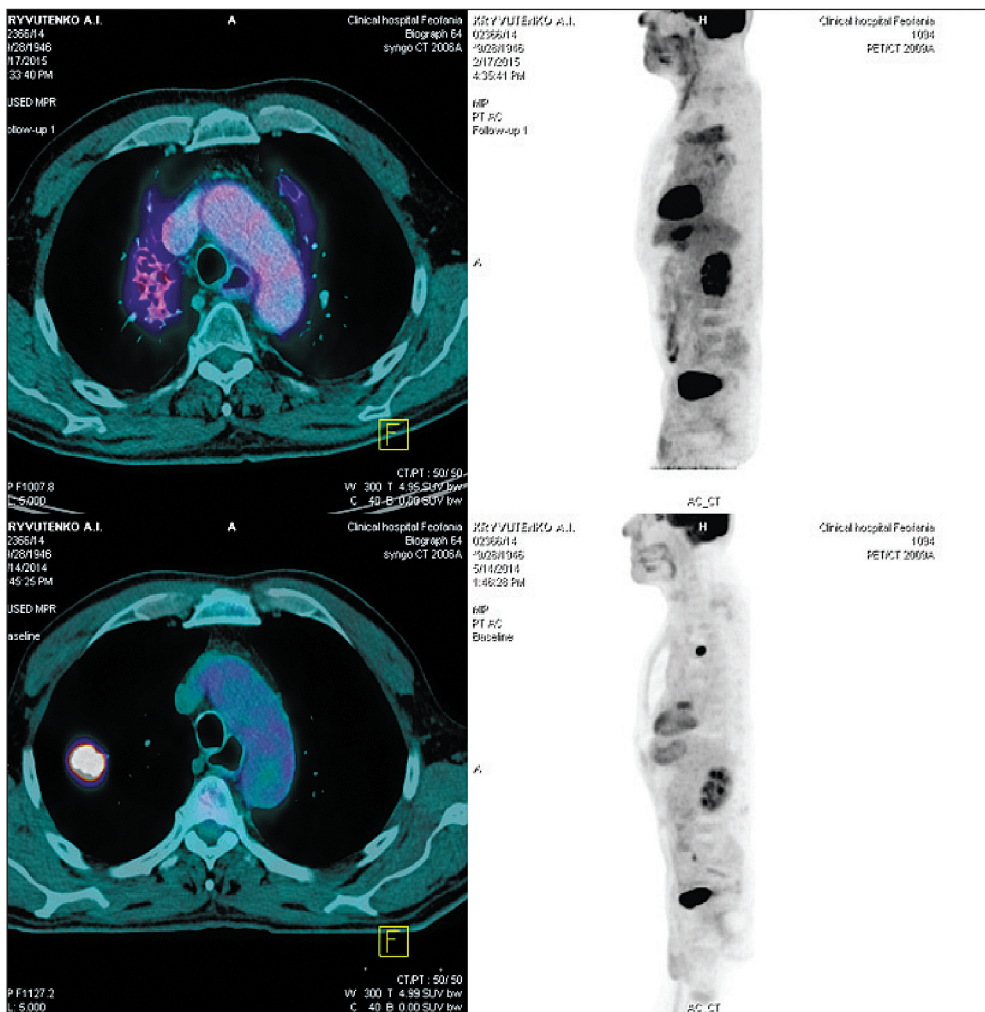


Рисунок 6. ПЕТ/КТ-зображення метастазу ДРЩЗ в ліву легеню

Figure 6. PET/CT image of DTC metastasis in the left lung

Таблиця 1**Діагностична ефективність ^{99m}Tc -МІБІ і ^{99m}Tc -ДМСА у виявленні йод-негативних метастазів ДРЩЗ****Table 1****Diagnostic efficiency of ^{99m}Tc -MIBI and ^{99m}Tc -DMSA in detection of iodine-negative DTC metastases**

Показники ефективності Efficiency parameters	^{99m}Tc -МІБІ / ^{99m}Tc -MIBI	^{99m}Tc -ДМСА / ^{99m}Tc -DMSA
Чутливість/Sensitivity, %	90,6	85
Специфічність/Specificity, %	100	100
Точність/Accuracy, %	95,4	86,2

Таблиця 2**Діагностична ефективність ПЕТ з ^{18}F -ФДГ і КТ у виявленні йод-негативних метастазів ДРЩЗ****Table 2****Diagnostic efficiency of ^{18}F FDG PET and CT scan in detection of iodine-negative DTC metastases**

Показники ефективності Efficiency parameters	ПЕТ з ^{18}F -ФДГ ^{18}F FDG PET	КТ CT scan	Достовірність різниці Significance of difference
Чутливість/Sensitivity, %	93,1	66,5	$p < 0,05$
Специфічність/Specificity, %	80,4	56,2	$p < 0,05$
Точність/Accuracy, %	90,2	59,8	$p < 0,05$

Вивчення діагностичної ефективності нейодних РФП в діагностиці йод-негативних метастазів ДРЩЗ і проведення порівняльного аналізу виявило такі результати (табл. 1, 2).

Як видно з приведених даних, ^{99m}Tc -МІБІ характеризується більш високими показниками чутливості, специфічності та точності. В той же час, ^{99m}Tc -ДМСА має вірогідно нижчі ($p < 0,05$) показники чутливості та точності, при збереженні максимального показника специфічності.

Таким чином, порівняння показників інформативності СВТ з нейодними РФП, ПЕТ з ^{18}F -ФДГ і рентгенівської КТ виявило, що найвищий показник чутливості характерний для ПЕТ з ^{18}F -ФДГ ($p < 0,05$). Специфічність найбільш висока (100 %) при СВТ з ^{99m}Tc -МІБІ і ^{99m}Tc -ДМСА ($p < 0,05$). Рентгенівська КТ у виявленні йод-негативних метастазів ДРЩЗ характеризується достовірно нижчими показниками як чутливості, так і специфічності та точності ($p > 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ

В останнє десятиріччя в європейській та американській онкології широко досліджується можливість використання найновіших діагностичних технологій для виявлення рецидивів та метастазів у хворих з йод-негативними вогнищами при ДРЩЗ. Так, консенсусною групою Rosenbaum-Krumme зі співавт. [7] вперше вивчалось використання ^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ при плануванні лікування ДРЩЗ з високим рівнем ризику роз-

Study of diagnostic effectiveness of non-radioiodine RP in diagnosis of the iodine-negative DTC metastases and a respective comparative analysis provided the following results (Table 1, 2).

As can be seen from the above data the ^{99m}Tc -MIBI is characterized by higher sensitivity, specificity, and accuracy. At the same time the ^{99m}Tc -DMSA exert significantly lower ($p < 0.05$) sensitivity and accuracy while maintaining the maximum specificity.

Thus, a comparison of informative values of the WBS with non-iodine RP, ^{18}F FDG PET and X-ray CT revealed the highest sensitivity of PET with ^{18}F FDG ($p < 0.05$). The highest specificity (100 %) was in WBS with ^{99m}Tc -MIBI and ^{99m}Tc -DMSA ($p < 0.05$). X-ray CT in the detection of iodine-negative metastases of DTC was characterized by a significantly lower either sensitivity, specificity, and accuracy ($p > 0.05$).

DISCUSSION

In recent decade the possibility of using the emergent diagnostic technologies in detection of recurrences and metastases in patients with iodine-negative foci of DTC has been widely studied in European and American oncology. Thus, the consensus group of S. J. Rosenbaum-Krumme et al. [7] studied for the first time the use of ^{18}F FDG PET/CT in the treatment of DTC with high-risk

витку метастазів та спостереженні за цими пацієнтами після першого курсу радіойодтерапії. Зроблено висновок про більш високі можливості ^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ у виявленні метастазів ДРЩЗ, включаючи інсидентальні вогнища. В інших дослідженнях [8] проводився порівняльний аналіз можливостей гібридних діагностичних модальностей на етапі постабляційного моніторингу хворих на ДРЩЗ. Підсумовано, що такі методики як ОФЕКТ/КТ і ПЕТ/КТ значно підвищують діагностичний рівень спостереження та зменшують кількість хибно-позитивних результатів. Іншими дослідниками порівнювались можливості ультразвукового, сцинтиграфічного ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ та ^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ) у виявленні лімфатичних вузлів при пролонгації ДРЩЗ. Вивчався також вплив використання ^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ на зміну лікувальної стратегії у хворих з ДРЩЗ. В роботах, опублікованих у 2015 р. [9, 10] наведені результати порівняльного аналізу можливостей таких інноваційних технологій, як ^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ та ^{18}F -ФДГ ПЕТ/МРТ у виявленні метастазів у легені у пацієнтів з негативними йодними сканами [11].

Однак і в зарубіжній, і у вітчизняній ядерній медицині відсутній комплексний променевий алгоритм моніторингу пацієнтів з йод-негативними формами ДРЩЗ. Тому завершальним етапом нашого дослідження стало створення саме такого алгоритму післяоперативного ведення цієї категорії пацієнтів (рис. 7).

Таким чином, одержані результати дозволили оптимізувати післяопераційне ведення пацієнтів з йод-негативними формами ДРЩЗ на основі можливостей радіонуклідної діагностики з нейодними РФП, які є більш доступними, що створює можливості здешевлення діагностичного супроводу цієї категорії хворих.

Визначено місце морфологічних методів діагностики та встановлено етапність моніторингу пацієнтів з йод-негативними метастазами. Вперше в Україні вивчено та обґрунтовано можливості ПЕТ-досліджень з ^{18}F -ФДГ для ранньої діагностики йод-негативних метастазів при ДРЩЗ.

Створений комплексний променевий алгоритм тривалого моніторингу цієї категорії хворих дозволить вчасно виявляти рецидиви та метастази ДРЩЗ і проводити відповідну терапію, а саме: хірургічну, променеву та таргетну.

Одержані внаслідок виконання дослідження дані дозволили покращити показники загальної та безрецидивної виживаності у працездатної части-

metastases and monitoring of such cases after the first course of RIT. It is concluded that there is a higher potential of ^{18}F FDG PET/CT in DTC metastases detecting, including the incidental foci. Comparative analysis of possibility of the hybrid diagnostic modalities at the stage of postablation monitoring of DTC patients was performed in other studies [8]. It is concluded that such techniques as SPECT/CT and PET/CT significantly increase the diagnostic level of survey and reduce the number of false-positive results. Other researchers compared the capabilities of diagnostic ultrasound, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI and ^{18}F FDG PET/CT scintigraphy in the detection of lymph nodes in DTC prolongation. The effect of the ^{18}F FDG PET/CT administration on modification of the treatment strategy in DTC patients was also studied. Works published in 2015 [9, 10] present the results of a comparative analysis of capabilities of such innovative technologies as ^{18}F FDG PET/CT and ^{18}F FDG PET/MRI in detection of the lung metastases in patients with negative radioiodine scans [11].

However, there is no comprehensive radiation algorithm in both foreign and domestic nuclear medicine for the monitoring of patients with iodine-negative forms of DTC. Therefore, the development of such an algorithm for postoperative management of this category of patients was the final task in our study (Fig. 7).

In sum the obtained results allowed to optimize a postoperative management of patients with iodine-negative forms of DTC on the basis of radionuclide diagnostics with non-radioiodine RP, which are more available that provides opportunities to reduce the cost of diagnostic support for this category of patients.

The place of morphological diagnostic methods is determined and the stage-by-stage approach of monitoring of patients with iodine-negative metastases are specified. Possibilities of PET examination with ^{18}F FDG for the early diagnosis of DTC iodine-negative metastases have been studied and substantiated for the first time in Ukraine.

The developed complex radiation algorithm of long-term monitoring for this category of patients will allow to reveal in time the DTC recurrences and metastasises and administer the corresponding therapy, namely surgical, radiological and targeted one.

Data obtained as a result of the study allowed to improve the overall and recurrence-free survival rates in the able-bodied DTC patients, reduce the

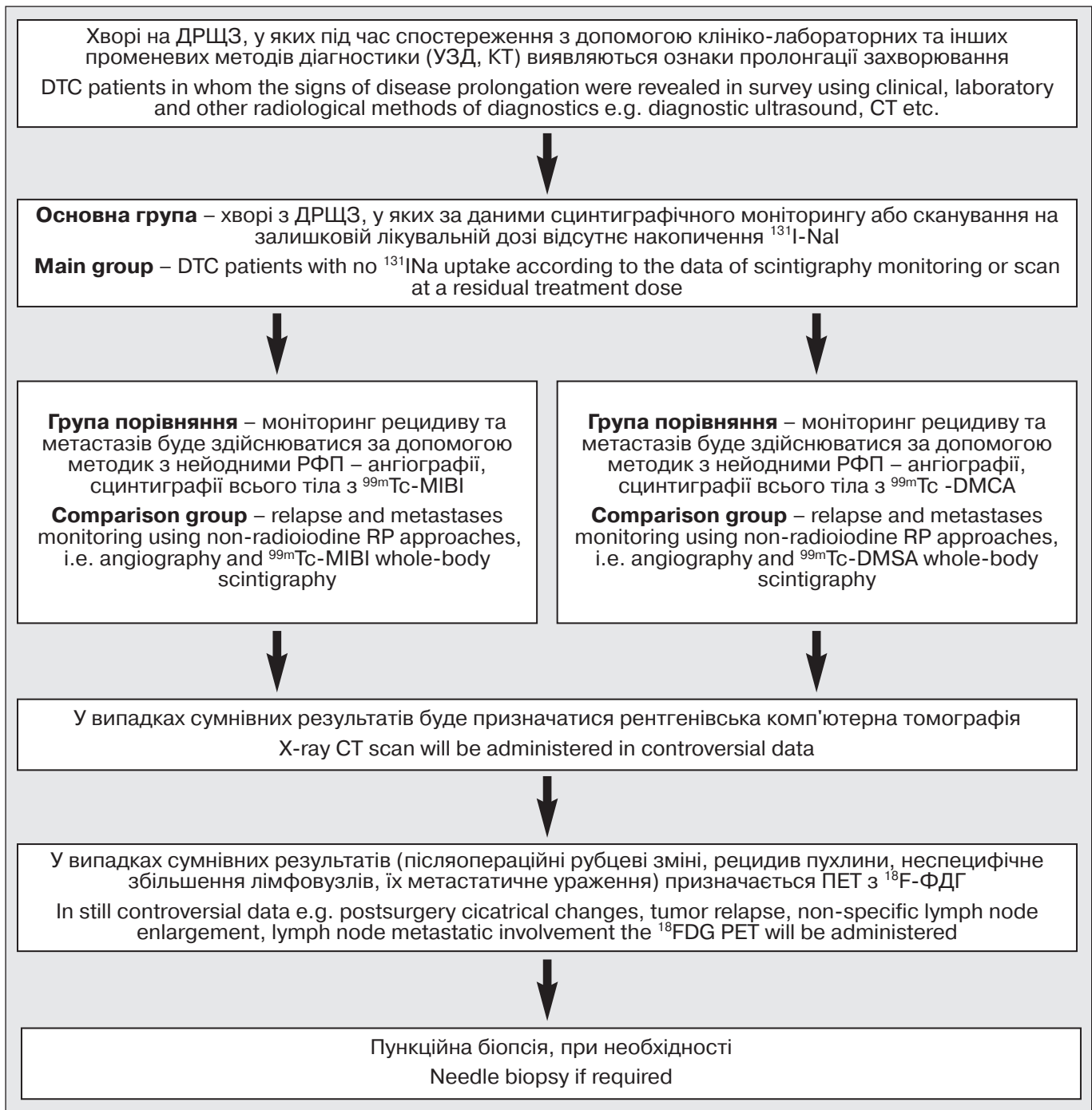


Рисунок 7. Алгоритм післяопераційного діагностичного супроводу пацієнтів з йод-негативними формами ДРЩЗ

Figure 7. Algorithm of postsurgery diagnostic survey of patients with iodine-negative DTC forms

ни хворих на ДРЩЗ, здешевити спостереження за пацієнтами з йод-негативними формами ДРЩЗ.

cost of monitoring the patients with iodine-negative DTC forms.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження підтвердили можливість використання методик з нейодними РФП (^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-ДМСА) для виявлення йод-негативних метастазів ДРЩЗ.
2. ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ є високоінформативною методикою виявлення йод-негативних метас-

CONCLUSIONS

1. Application feasibility of diagnostic modalities using the non-radioiodine RP i.e. ^{99m}Tc-MIBI and ^{99m}Tc-DMSA to detect the iodine-negative DTC metastases was confirmed in the study.
2. PET/CT with ¹⁸FDG is a highly informative method for detecting the iodine-negative DTC

тазів ДРЩЗ при пролонгації процесу в легені.

3. Порівняльна оцінка нейодних РФП, КТ та ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ виявила, що найвищий показник чутливості характерний для ПЕТ з ^{18}F -ФДГ ($p < 0,05$). Специфічність найбільш висока (100 %) при СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІБІ і $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДМСА ($p < 0,05$). Рентгеновська КТ характеризується достовірно нижчими показниками як чутливості, так і специфічності та точності ($p > 0,05$).

4. Створення та використання алгоритму післяопераційного ведення хворих з йод-негативними формами ДРЩЗ дозволить вчасно виявляти рецидиви та метастази і проводити відповідне лікування, а саме хірургічне, променеве та таргетне.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Планується розробити метод лікування пацієнтів з метастатичним, прогресуючим ДРЩЗ, рефрактерним до лікування радіоактивним йодом, з використанням можливостей як таргетної так і променевої терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / F. Pacini, M. Schlumberger, H. Dralle et al.; the European Thyroid Cancer Taskforce. *Eur. J. Endocrinology*. 2006. Vol. 154. P. 787–803. doi: 10.1530/eje.1.02158.
2. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer / M. Schlumberger, M. Brose, R. Elisei, S. Leboulleux, M. Luster, F. Pitoia et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. Vol. 2, no. 5. P. 356–358. doi: 10.1016/S2213-8587(13) 70215-8.
3. Schlumberger M., Pacini F., Tuttle R. M. Thyroid tumors. 4th edn. Paris: IME, 2016. 430 p.
4. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib / S. M. Rothenberg, D. G. McFadden, E. L. Palmer et al. *Clin. Cancer Res*. 2015. Vol. 21, no. 5. P. 1028–1035. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915.
5. Ozkan E., Aras G., Kucuk N. O. Correlation ^{18}F -FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative ^{131}I whole-body scan results. *Clin. Nucl. Med*. 2013. Vol. 38, no. 5. P. 326–331. doi: 10.1097/RLU.0b013e318286827b.
6. Trubek T., Kowalska A., Lesiak J., Mlynarczyk J. The role of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence or metastatic differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin and negative I-131 whole body scan. *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur*. 2014. Vol. 17, no. 2. P. 87–93. doi: 10.5603/NMR.2014.0023.
7. Rosenbaum-Krumme S. J., Gorges R., Bockish A., Binse I. ^{18}F FDG-PET/CT changes therapy in high-risk DTC after first radioiodine. *Eur.*

metastases during the process prolongation in the lungs.

3. Comparative evaluation of the non-radioiodine RP, CT scan and PET/CT scan with ^{18}F FDG revealed the highest sensitivity of ^{18}F FDG with ($p < 0.05$). Administration of WBS with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA provides the highest diagnostic specificity (100 %) ($p < 0.05$). X-ray CT is characterized by a significantly lower either sensitivity, specificity, and accuracy ($p > 0.05$).

4. Development and use of the algorithm for postoperative management of patients with iodine-negative DTC forms will allow to make the timely detection of recurrences and metastases and administer an appropriate treatment, namely surgery, radiation and targeted one.

RESEARCH PERSPECTIVES

It is planned to develop a treatment method for patients with metastatic, progressive DTC refractory to RIT using the capabilities of both targeted and radiation therapy.

REFERENCES

1. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinology*. 2006;154: 787-803. doi: 10.1530/eje.1.02158.
2. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):356-358. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
3. Schlumberger M., Pacini F., Tuttle R. M. Thyroid tumors. 4th edn. Paris: IME; 2016. 430 p.
4. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):1028-1035. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915.
5. Ozkan E, Aras G, Kucuk NO. Correlation ^{18}F -FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative ^{131}I whole-body scan results. *Clin Nucl Med*. 2013;38(5):326-331. doi: 10.1097/RLU.0b013e318286827b.
6. Trubek T, Kowalska A, Lesiak J, Mlynarczyk J. The role of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence or metastatic differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin and negative I-131 whole body scan. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2014;17(2):87-93. doi: 10.5603/NMR.2014.0023.
7. Rosenbaum-Krumme SJ, Gorges R, Bockish A, Binse I. ^{18}F FDG-PET/CT changes therapy in high-risk DTC after first radioiodine.

- J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012. Vol. 39, no. 9. P. 1373–1380. doi: 10.1007/s00259-012-2065-4.
8. Czepczyrski R., Gryczyriska M., Ruchala M. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nucl. Med. Rev.* 2016. Vol. 19, no. 2. P. 67–73. doi: 10.5603/NMR.2016.0015.
 9. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer / M. Schlumberger, M. Tahara, L. J. Wirth et al. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372, no. 7. P. 620–629. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
 10. Avram A. M. Radioiodine scintigraphy with SPECT/KT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 53, no. 5. P. 754–764. doi: 10.2967/jnumed.111.104133.
 11. Can (18)F-FDG PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative ¹³¹I whole-body scan? / P. Bannas, T. Derlin, M. Groth et al. *Ann. Nucl. Med.* 2012. Vol. 26, no. 1. P. 77–85. doi: 10.1007/s12149-011-0545-4.
- Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(9):1373-1380. doi: 10.1007/s00259-012-2065-4.
8. Czepczyrski R., Gryczyriska M., Ruchala M. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nucl Med Rev.* 2016;19(2):67-73. doi: 10.5603/NMR.2016.0015.
 9. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):620-629. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
 10. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/KT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *J Nucl Med.* 2012;53(5):754-764. doi: 10.2967/jnumed.111.104133.
 11. Bannas P, Derlin T, Groth M, Apostolova I, Adam G, Mester J, Klutmann S. Can (18)F-FDG PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative ¹³¹I whole-body scan? *Ann Nucl Med.* 2012;26(1):77-85. doi: 10.1007/s12149-011-0545-4.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Солодяннікова Оксана Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувач н/д відділення ядерної медицини, Національний інститут раку, м. Київ,

Кметюк Ярослав Володимирович, кандидат медичних наук, директор Всеукраїнського центру радіохірургії при лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ,

Даниленко Вікторія Вікторівна, науковий співробітник н/д відділення ядерної медицини, Національний інститут раку, м. Київ,

Сукач Георгій Георгійович, кандидат медичних наук, завідувач клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії, Національний інститут раку, м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Oksana I. Solodyannikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Research Department of Nuclear Medicine with the Sector of X-ray Surgery and Angiography, Kyiv, Ukraine

Yaroslav V. Kmetiuk, Candidate of Medical Sciences, Head of the All-Ukrainian Center of Radiosurgery at the Feofania Hospital of the State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Viktoria V. Danilenko, Research Associate at the Research Department of Nuclear Medicine with the Sector of X-ray Surgery and Angiography, Kyiv, Ukraine

Georgy G. Sukach, Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 2.04.2020

Received: 2.04.2020