

О.І. Солодяникова<sup>1</sup>, Я.В. Кметюк<sup>2</sup>, В.В. Даниленко<sup>1</sup>, Г.Г. Сукач<sup>1</sup>, Л.Я. Макуляк<sup>1</sup>

# Позитронно-емісійна томографія у виявленні йод-негативних рецидивів і метастазів у хворих на диференційований рак щитовидної залози

<sup>1</sup>Національний інститут раку<sup>2</sup>Всеукраїнський центр радіохірургії при лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Одержано 15.11.2021

Прийнято до друку 30.11.2021

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28181

**Вступ.** За даними зарубіжних авторів, поява йод-негативних метастазів спостерігається у 7–25% випадків диференційованого раку щитовидної залози (ДРЩЗ). У результаті стає неефективною радіоїодтерапія, яка згідно з Європейським консенсусом щодо ведення хворих на диференційовану карциному щитоподібної залози «European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium» (2010) є обов'язковим етапом комплексного лікування ДРЩЗ. **Мета** — вивчити можливості позитронно-емісійної томографії/комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ) з <sup>18</sup>F-ФДГ в післяопераційному веденні хворих з йод-негативними метастазами диференційованого раку щитовидної залози. **Матеріали і методи дослідження.** Групу дослідження склали 30 хворих з йод-негативними метастазами ДРЩЗ, яким після <sup>131</sup>I-NaI негативного скану проводили ПЕТ з <sup>18</sup>F-<sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозою (ФДГ). Групу порівняння склали 25 пацієнтів, яким було проведено рентгенівську КТ. **Результати.** Встановлено, що ознаками можливої пролонгації захворювання були показники тиреоглобуліну та тиреотропного гормону, а також дані ультразвукового дослідження та КТ. У середньому обстеженим хворим до появи ознак йод-резистентності, було проведено від 5 до 8 курсів радіоїодтерапії. У 42% з них відмічено відсутність накопичення йоду встановлено на двох останніх постлікувальних сканах. З метою підтвердження наявності чи відсутності вогнищ, виявлених іншими методами діагностики, хворим проводилася ПЕТ/КТ з <sup>18</sup>F-ФДГ. Порівняльний аналіз ефективності ПЕТ та рентгенівської КТ при йод-рефрактерних формах ДРЩЗ виявив наступні результати — найвищий показник чутливості характерний для ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ ( $p < 0,05$ ), у разі рентгенівської КТ цей показник є значно нижчим ( $p > 0,05$ ). **Висновки.** ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ є високоінформативною методикою виявлення йод-негативних метастазів ДРЩЗ при пролонгації процесу в лімфатичні вузли та легені. Порівняльна оцінка КТ та ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ виявила найвищий показник чутливості, характерний для ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ ( $p < 0,05$ ). Рентгенівська КТ характеризується достовірно нижчими величинами як чутливості, так і специфічності та точності ( $p > 0,05$ ). Застосування ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ дозволить вчасно виявляти рецидиви та метастази йод-негативного ДРЩЗ і проводити відповідне лікування, а саме хірургічне, променеве та таргетне.

**Ключові слова:** йод-негативні метастази диференційованого раку щитовидної залози; позитронно-емісійна томографія з <sup>18</sup>F-ФДГ; порівняльний аналіз діагностичних можливостей ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ та рентгенівської КТ.

## ВСТУП

За останні роки збільшилася кількість хворих з метастазами папілярних та фолікулярних карцином, які втратили здатність до накопичення радіоїоду. За даними зарубіжних авторів, поява йод-негативних метастазів спостерігається у 7–25% випадків диференційованого раку щитовидної залози (ДРЩЗ) [1]. У результаті стає не ефективною радіоїодтерапія (РІТ), яка, згідно з Європейським консенсусом щодо ведення хворих на диференційовану карциному щитоподібної залози «European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium» (2010) є обов'язковим етапом комплексного лікування пацієнтів з ДРЩЗ [2, 3].

Найбільшу діагностичну значимість для виявлення метастазів у пацієнтів з негативним результатом <sup>131</sup>I-сканування та високим рівнем тиреоглобуліну має позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з <sup>18</sup>F-ФДГ [4, 5]. У середньому чутливість ПЕТ для ідентифікації йод-негативного вогнища становить 70–90%. Важливість виявлення таких вогнищ за допомогою ПЕТ змінює тактику лікування хворих на йод-негативні форми ДРЩЗ, включаючи повторну операцію чи променеву терапію замість РІТ. Однак в Україні ця проблема майже не вирішена.

**Мета роботи** — вивчити можливості ПЕТ/комп'ютерної томографії (КТ) з <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозою (ФДГ) в післяопераційному веденні хворих з йод-негативними метастазами ДРЩЗ.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Групу дослідження склали — 30 хворих з йод-негативними метастазами ДРЩЗ, яким після <sup>131</sup>I-NaI-негативного скану

було проведено ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ. Група порівняння — 25 пацієнтів, яким було проведено рентгенівську КТ.

ПЕТ/КТ-обстеження проводилося у Всеукраїнському центрі радіохірургії, який має циклотрон «Siemens-RDS-Eclipse-RD» (Німеччина) з енергією 11 MeV. З такої енергії прискорені протони, що досягають спеціальних мішеневих приладів, здатні викликати ядерно-хімічні реакції, у результаті яких при бомбардуванні води, збагаченої <sup>18</sup>O<sub>2</sub>, утворюється <sup>18</sup>F-позитронвипромінюючий радіонуклід. Тривалість опромінення мішені, як правило, відповідає періоду напіврозпаду отриманого радіонукліда і становить для <sup>18</sup>F близько 2 год. Безпосередньо обстеження проводилися на комбінованому томографі ПЕТ/КТ «Biograph-64-TruePoint-Siemens» (Німеччина), згідно з рекомендацією EANM для апаратів виробництва «Siemens» з 3D-режимом збирання інформації.

Обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики за критеріями W. Gosset (Student) та R. Fisher з використанням програмних пакетів Excel<sup>®</sup> XPbuild 10.6612.6625-SP3 (Microsoft<sup>®</sup>), Statistica 6.0 (Statsoft<sup>®</sup>Inc), Primer of Biostatistics v 3.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Під час проведення ПЕТ/КТ з <sup>18</sup>F-ФДГ пухлинні вогнища візуалізуються у вигляді осередків гіперфіксації <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкози. Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, у скелеті, легенях та інших органах також виглядають як осередки гіперфіксації <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкози.

Обстежувалися пацієнти з підозрою на метастази ДРЩЗ, але без виявлення їх на скані (діагностичному чи постлікувальному)

з  $^{131}\text{I}$ -NaI. Ознаками можливої пролонгації захворювання були показники тиреоглобуліну (ТГ) та тиреотропного гормону (ТТГ), а також дані ультразвукової діагностики та КТ. У середньому обстеженим хворим до появи ознак йод-резистентності, було проведено від 5 до 8 курсів РІТ. У 42% з них відмічено відсутність накопичення радіоїоду в лімфатичних вузлах ший, у 10% — в легенях, у 8% — у кістках. У всіх пацієнтів відсутність накопичення йоду встановлена на двох останніх постлікувальних сканах. З метою підтвердження наявності чи відсутності вогнищ, виявлених іншими методами діагностики, хворим проводилася ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

У якості ілюстрації наводимо клінічні випадки проведення ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пацієнтів з йод-негативними вогнищами ДРЩЗ.

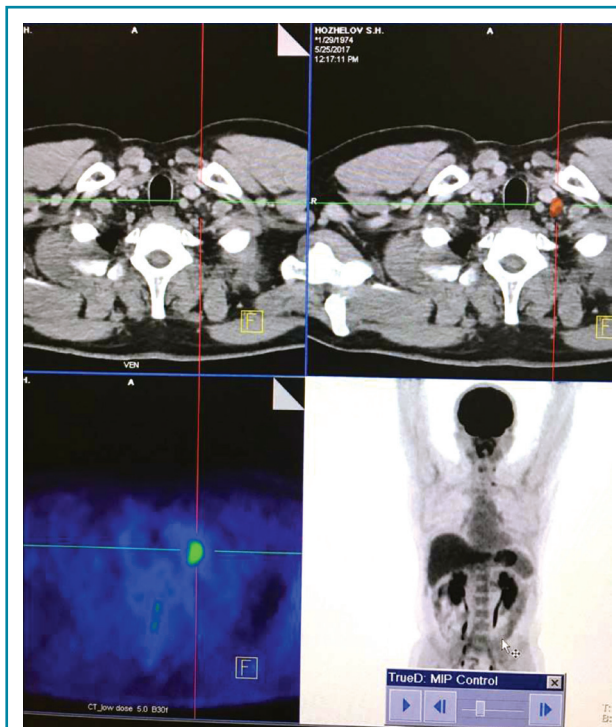
Хворий А., папілярний рак щитовидної залози, 4 курси РІТ, відсутність накопичення  $^{131}\text{I}$ -NaI на постлікувальному скані після 3-го курсу. За даними УЗД та КТ обстеження — підозра на можливі вогнища в ділянці ший та легень. Хворому призначена ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (рис. 1, 2).

Заданими ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, у цього пацієнта підтверджена наявність вогнища гіперфіксації радіофармпрепарату в ділянці ший, у той же час не виявлено ознак пролонгації процесу в легенях. Вірогідно, знайдені вогнища, за даними КТ, відповідають фіброзним змінам після перенесених запальних процесів.

У пацієнта Б. з фолікулярною формою ДРЩЗ на постлікувальному скані після 5-го курсу РІТ відмічалася відсутність накопичення  $^{131}\text{I}$ -NaI. При цьому, за даними КТ та високими значеннями ТГ, можна було передбачити можливість метастазування. Хворому була рекомендована ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (рис. 3).

На КТ-зображенні відмічається чітке вогнище в лівій легені, яке співпадає при накладанні з метаболічним, одержаним за допомогою ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Інші дрібні вогнища відповідають фіброзним та кальцинатним утворенням. ПЕТ-зображення дозволило виявити ділянку з підвищеним метаболізмом та інтенсивним накопиченням радіофармпрепарату в лівій легені.

Таким чином, проведення позитронно-емісійної томографії 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 у легені.



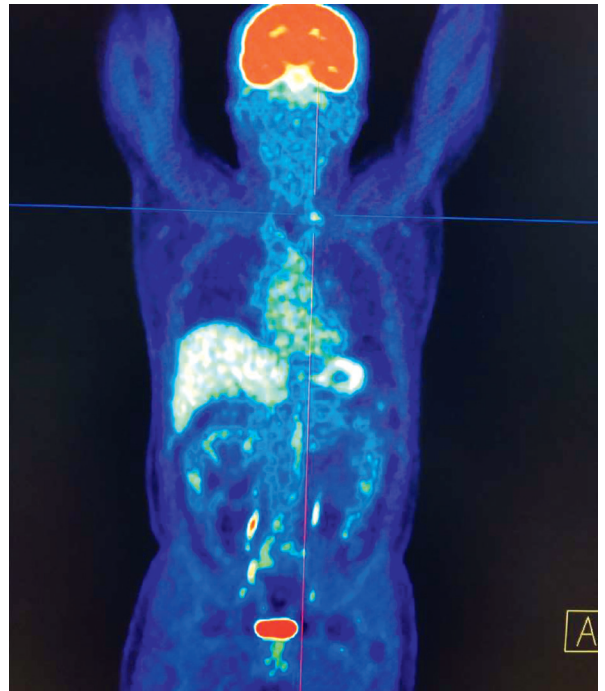
**Рис. 1.** ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Візуалізується вогнище гіперфіксації  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в надключичній ділянці справа

Наступним етапом проведеного дослідження став порівняльний аналіз ефективності ПЕТ та рентгенівської КТ при йод-рефрактерних формах ДРЩЗ. Виявлено наступні результати (таблиця).

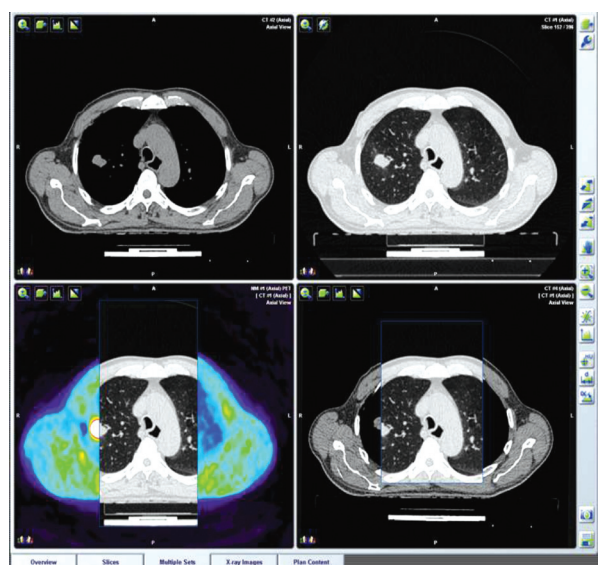
У результаті порівняння кількісних характеристик інформативності ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ та рентгенівської КТ виявлено, що найвищий показник чутливості характерний для ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ( $p < 0,05$ ). Рентгенівська КТ у візуалізації йод-негативних метастазів ДРЩЗ характеризується достовірно нижчими показниками як чутливості, так і специфічності та точності ( $p > 0,05$ ).

## ОБГОВОРЕННЯ

У зарубіжній онкологічній та радіологічній практиці широко досліджується можливість використання найновіших діагностич-



**Рис. 2.** ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Візуалізується вогнище в ділянці ший



**Рис. 3.** ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Візуалізується вогнище в лівій легені



**Таблиця.** Діагностична ефективність ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ і КТ у виявленні йод-негативних метастазів ДРЩЗ

Показник ефективності	ПЕТ з $^{18}\text{F}$ -ФДГ	КТ	Достовірність різниці (p)
Чутливість	93,1%	66,5%	p<0,05
Специфічність	80,4%	56,2%	p<0,05
Точність	90,2%	59,8%	p<0,05

них технологій для виявлення рецидивів та метастазів у хворих з йод-негативними вогнищами при ДРЩЗ. Так, консенсусною групою Rosenbaum-Krumme et al. [6] вперше вивчалось використання  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ/КТ при плануванні лікування ДРЩЗ з високим рівнем ризику розвитку метастазів та спостереження за цими пацієнтами після першого курсу РЙТ. Зроблений висновок про більш високі можливості  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ/КТ у виявленні метастазів ДРЩЗ, включаючи інцидентальні вогнища. В інших дослідженнях [7] проводився порівняльний аналіз можливостей гібридних діагностичних модальностей на етапі постабляційного моніторингу хворих на ДРЩЗ. Підсумовано, що такі методи як одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія/КТ та ПЕТ/КТ значно підвищують діагностичний рівень спостереження та зменшують кількість псевдопозитивних результатів. Вивчався також вплив використання  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ/КТ на зміну лікувальної стратегії у хворих на ДРЩЗ. У роботах, результати яких опубліковані у 2015 р. [8, 9], наведено результати порівняльного аналізу можливостей таких інноваційних технологій, як  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ/КТ та  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ/магнітно-резонансної томографії у виявленні метастазів у легені у хворих з негативними йодними сканами [10].

Таким чином, одержані нами результати дозволили оптимізувати післяопераційне ведення пацієнтів з йод-негативними формами ДРЩЗ. Визначено місце морфологічних методів діагностики та встановлено етапність моніторингу пацієнтів з йод-негативними метастазами. Уперше в Україні вивчені та обґрунтовані можливості ПЕТ-досліджень з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для ранньої діагностики йод-негативних метастазів при ДРЩЗ, що має певне соціальне та економічне значення в покращенні показників загальної та безрецидивної виживаності у працездатної частини хворих на ДРЩЗ.

## ВИСНОВКИ

1. ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ є високоінформативною методикою виявлення йод-негативних метастазів ДРЩЗ при пролонгації процесу в лімфатичні вузли та легені.
2. Порівняльна оцінка КТ та ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ виявила найвищий показник чутливості, характерний для ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (p < 0,05). Рентгеновська КТ характеризується достовірно нижчими величинами як чутливості, так і специфічності та точності (p > 0,05).
3. Застосування ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ дозволить вчасно виявляти рецидиви та метастази йод-негативного ДРЩЗ і проводити відповідне лікування, а саме хірургічне, променеве та таргетне.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Schlumberger, M., & Brose, M. (2014). Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2, 356–358. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
2. Schlumberger, M., Pacini, F., & Tuttle, R. M. (2016). *Thyroid tumors*. Paris: Nucleon.
3. Rothenberg, S. M., McFadden, D. G., & Palmer, E. L. (2015). Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clinical Cancer Research*, 21(5), 1028–1035. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915.
4. Ozkan, E., Aras, G., & Kucuk, N. O. (2013). Correlation  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative  $^{131}\text{I}$  whole-body scan results. *Clinical Nuclear Medicine*, 38, 326–331. doi: 10.1097/RLU.0b013e318286827b.
5. Trubek, T., Kowalska, A., Lesiak, J., & Mlynarczyk, J. (2014). The role of  $^{18}\text{F}$ -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. *Nuclear Medicine Review. Central & Eastern Europe*, 17(2), 87–93. doi: 10.5603/NMR.2014.0023.
6. Rosenbaum-Krumme, S. J., Gorges, R., Bockisch, A., & Binse, I. (2012).  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT changes therapy in high-risk DTC after first radioiodine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(9), 1373–1380. doi: 10.1007/s00259-012-2065-4.
7. Czepczyński, R., Gryczyńska, M., & Ruchala, M. (2016).  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nuclear Medicine Review*, 19(2), 67–73. doi: 10.5603/NMR.2016.0015.

8. Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L. J., Robinson, B., Brose, M. S., Elisei, R., ..., Kiyota, N. (2015). Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 372, 621–630. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.

9. Avram, A. M. (2012). Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *The Journal of Nuclear Medicine*, 53, 754–764. doi: 10.2967/jnumed.111.104133.

10. Bannas, P., Derlin, T., Groth, M., Apostolova, I., Adam, G., Mester, J., & Klutmann, S. (2012). Can  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative  $^{131}\text{I}$  whole-body scan? *Annals of Nuclear Medicine*, 26(1), 77–85. doi: 10.1007/s12149-011-0545-4.

## Positron emission tomography in the detection of iodine-negative recurrences and metastases in patients with differentiated thyroid cancer.

O.I. Solodyannikova<sup>1</sup>, Y.V. Kmetyuk<sup>2</sup>, V.V. Danilenko<sup>1</sup>, G.G. Sukach<sup>1</sup>, L.Ya. Makulyak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Institute, Kyiv

<sup>2</sup>Ukrainian Center for Radiosurgery at Feofania Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv

**Resume. Introduction.** According to foreign authors, the appearance of iodine-negative metastases is observed in 7–25% of cases of differentiated thyroid cancer. As a result, radioiodine therapy becomes ineffective, which, according to the European Consensus on the Management of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma «European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium» (2010) is a mandatory step in complex treatment of differentiated thyroid cancer. **The aim** is to study the possibilities of positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) in postoperative management of patients with iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer. **Materials and methods of research.** The study group consisted of 30 patients with iodine-negative metastases of the thyroid gland, who after  $^{131}\text{I}$ -NaI negative scan, underwent PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG. The comparison group consisted of 25 patients who underwent X-ray CT. **Results.** It was found that signs of possible prolongation of the disease were indicators of thyroglobulin and thyroid-stimulating hormone, as well as ultrasound and CT. On average, the examined patients before the appearance of signs of iodine resistance, were conducted from 5 to 8 courses of radioiodine therapy. In 42% of them there was no accumulation of radioiodine in the lymph nodes of the neck, in 10% — in the lungs, in 8% — in the bones. In all patients, the absence of iodine accumulation was established on the last two post-treatment scans. In order to confirm the presence or absence of foci detected by other diagnostic methods, patients underwent PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG. Comparative analysis of the effectiveness of PET and X-ray CT in iodine-refractory forms of differentiated thyroid cancer revealed the following results — the highest sensitivity is characteristic of PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG (p < 0.05), with X-ray CT this figure is much lower (p > 0.05). **Conclusions.** PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG is a highly informative method for detecting iodine-negative metastases of the thyroid gland during the prolongation of the process in the lymph nodes and lungs. Comparative evaluation of CT and PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG revealed the highest sensitivity characteristic of PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG (p < 0.05). X-ray CT is characterized by significantly lower values of both sensitivity and specificity and accuracy (p > 0.05). The use of PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG will allow timely detection of recurrences and metastases of iodine-negative differentiated thyroid cancer and appropriate treatment, namely surgery, radiation and targeted.

**Keywords:** Iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer; positron emission tomography with  $^{18}\text{F}$ -FDG; comparative analysis of diagnostic possibilities of PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG and X-ray CT.

### Адреса:

Солодяннікова Оксана Іванівна  
03022, Київ, вул. Ломоносова 33/43  
Національний інститут раку  
E-mail: oik2000@ukr.net

### Correspondence:

Solodyannikova Oksana  
33/43 Lomonosova Str., Kyiv 03022  
National Cancer Institute  
E-mail: oik2000@ukr.net