

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.6-073.756.8-073.916

К. Заплатников, К. Менцель, М. Диль, Н. Деберт, Н. Хамшо, Ф. Грюнвальд

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

С ^{18}F -ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ В РАКУРСЕ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ, ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ¹

Кафедра радиоизотопной медицины университетской клиники им. И.-В. Гете, Франкфурт-на-Майне, ФРГ

Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ-ПЭТ) — один из видов радионуклидных методов исследования, позволяющий определить повышенный обмен глюкозы в неопластических клетках — в последнее время занял прочное место среди других способов диагностики злокачественных заболеваний [5, 11]. Данное исследование позволяет не только количественно измерять уровень опухолевого метаболизма, но и (подобно компьютерной томографии) визуализировать очаг опухоли в трехмерном изображении. К одной из областей, где применяется ^{18}F -ФДГ-ПЭТ, относятся неопластические заболевания щитовидной железы (ЩЖ), в частности их дифференцированные злокачественные опухоли [21].

Применение ^{18}F -ФДГ-ПЭТ особенно важно при опухолях, которые не накапливают или слабо накапливают радиоактивный ^{131}I , а также у больных с повышенным уровнем тиреоглобулина (ТГ), который пока остается единственным опухолевым маркером при дифференцированном раке ЩЖ (ДРЩЖ) [30].

ПЭТ дает незаменимую клиническую информацию о наличии очагов злокачественной опухоли во всем теле. Выяснив так называемую метаболическую стадию опухолевого процесса, можно оптимизировать дальнейшие диагностические обследования и схемы лечения больных. Главным показанием к применению ^{18}F -ФДГ-ПЭТ в настоящее время считаются те состояния, при которых наряду с повышенным уровнем ТГ в крови опухолевые клетки теряют способность захватывать ^{131}I . Благодаря широкой доступности ^{18}F -ФДГ все больше европейских центров оснащаются ПЭТ-сканерами. ПЭТ визуализирует даже очень небольшие опухолевые очаги (меньше 1 см) [18]; ее всегда используют в сочетании с другими исследованиями (УЗИ мягких тканей шеи, измерение уровня ТГ в сыворотке до и после стимуляции, ^{131}I -сцинтиграфия всего тела — СВТ). ^{131}I -СВТ, как правило, хуже идентифицирует рецидивы слабо дифференцированных опухолей по сравнению с ^{18}F -ФДГ-ПЭТ, но позволяет контролировать показания к назначению ^{131}I [31].

Эпидемиология, гистологическая и клиническая классификация ДРЩЖ

ДРЩЖ принадлежит к большой группе органоспецифических злокачественных опухолей эндокринных желез и в общей массе неоплазий является относительно редким заболеванием. В странах Европейского Союза регистрируется около 10 тыс. новых случаев ДРЩЖ в год; в ФРГ в год заболевает около 3 человек на 100 000 населения. Смертность от ДРЩЖ оценивается в 3400 случаев в год; частота новых случаев — 2–4 на 100 000 в год [1]. У женщин ДРЩЖ встречается в 2–4 раза чаще, чем у мужчин, хотя в целом среди всех узловых образований относительная доля рака выше у мужчин, подростков и детей [25]. По гистологическим признакам его подразделяют на папиллярный (60–80% случаев) и фолликулярный (20–40%). В качестве этиологических факторов ДРЩЖ обсуждаются уровень йодного обеспечения и предшествующие заболевания ЩЖ; единственно доказанным фактором риска служит воздействие ионизирующего излучения [28]. В литературе описана и семейно-ге-

нетическая (аутосомно-доминантная, гетерогенная) форма папиллярного рака, хотя специфический ген пока не изолирован [23]. Для правильной стратегии лечебных и диспансерных мероприятий при ДРЩЖ важнее всего знать его гистологическую структуру. К фолликулярным ракам относят также онкоцитарные опухоли (их называют также оксифильным подтипом, или гюртлеклеточными опухолями). Они, как правило, не накапливают или слабо накапливают ^{131}I , но могут синтезировать ТГ. Важная характеристика фолликулярного рака — инвазивность. Различают минимально инвазивные (инкапсулированные) и грубоинвазивные формы. Основным путем метастазирования фолликулярных опухолей — гематогенный с поражением легких и скелета. Прогностические критерии (выживание в течение 10 лет) при фолликулярной неонкоцитарной форме составляют 60–70%, а при оксифильной гистопатологии — 50–60% [6, 25]. Папиллярные раки по гистологическим принципам также разделяют на инкапсулированные (оккультные карциномы размером не больше 1,5 см), склерозированные и оксифильные. К особым формам относят фолликулярные варианты папиллярного рака. Все подтипы папиллярного рака предрасположены как к инвазивному, так и к внутрикапсульному росту. Основным путем метастазирования неинвазивных папиллярных раков — лимфогенный, инвазивных — гематогенный (с поражением легких). Выживание в течение 10 лет при папиллярных раках составляет 85–90%, при оксифильных его формах этот показатель ниже [6, 25]. Существуют также смешанные формы опухоли (папиллярно-фолликулярные). Степень дифференцированности ДРЩЖ обозначают следующим образом: G1 (хорошая), G2 (средняя), G3 (плохая).

Пациентов с ДРЩЖ разделяют в соответствии с классификацией TNM и Международного противоракового союза — UICC (табл. 1, 2) [34]. В последнее время все чаще применяют

Таблица 1

Классификация TNM

- T — первичная опухоль
- T1 — опухоль единичная и размером до 1 см, локализованная в железе без выхода за пределы капсулы ЩЖ
- T2 — опухоль единичная размером 1–4 см, ограниченная только капсулой железы
- T3 — опухоль размером более 4 см, локализованная только в железе
- T4 — опухоль распространяется за пределы капсулы ЩЖ
 - a — однофокусная опухоль
 - b — многофокусная опухоль
- N — регионарные лимфатические узлы
- N0 — метастазы в регионарные узлы не определяются
- N1a — метастазы в регионарные узлы на стороне локализации опухоли
- N1b — метастазы в регионарные лимфатические узлы с обеих сторон или только с противоположной стороны или в область средостения
- M — отдаленные метастазы
- M0 — отдаленные метастазы не определяются
- M1 — имеются отдаленные метастазы

¹ Авторы благодарят канд. мед. наук В. В. Фадеева за оказанную помощь в подготовке этой работы.

Таблица 2

Вспомогательная клиническая классификация по группам риска (для так называемого рисковориентированного диспансерного наблюдения)

Больные с низким риском: T0-3; N0-1a; M0

Больные с повышенным риском: все T4; все N1b; все M1

также классификацию по стадиям клинического риска (прогностическая классификация), базирующуюся на классификации TNM и возрасте пациентов (табл. 3).

Терапия и диспансерное наблюдение больных с ДРЩЖ

Первичное лечение ДРЩЖ всегда хирургическое. Начиная со стадии, превышающей pT1N0, больных подвергают тотальной тиреоидэктомии и центральной лимфаденэктомии; при поражении латерального компартмента необходима также латеральная (системная) лимфаденэктомия. При папиллярном раке в стадии pT1aN0M0 у пациентов моложе 40 лет ограничиваются удалением пораженной доли ЩЖ. Перед назначением радиоiodотерапии (РИТ) или непосредственно перед ней необходимо определить уровень йода в моче, что позволит исключить степень нежелательной контаминации йодом, возникающей, например, при применении определенных противоритмических препаратов, антисептических вагинальных средств и т. д. Через 4–6 нед после операции всех больных перед РИТ подвергают 24-часовому тесту с радиоактивным йодом, который позволяет количественно определить накопление ^{131}I и его эффективный период полураспада в организме. При максимальном захвате ^{131}I более 20% необходимо рассмотреть целесообразность повторного оперативного вмешательства. Если после подготовительных мероприятий исключены все неблагоприятные факторы, больные поступают в отделение радиоизотопной терапии, где получают 1-й сеанс терапии ^{131}I на фоне максимальной стимуляции эндогенным ТТГ (1,85–3,7 Гбк).

Если после терапии контрольная ^{131}I -СВТ обнаруживает остатки ткани ЩЖ, необходим 2-й сеанс РИТ (при небольших остатках активность 3,7–7,4 Гбк; при отдаленных хорошо и слабодифференцированных метастазах, не требующих оперативного лечения, — выше 10 Гбк) [19]. При первичных опухолях, слабо накапливающих йод, или их метастазах в последние годы в специализированных центрах применяют 13-цис-ретиноловую кислоту (препарат с коммерческим названием "Roaccutan"), что улучшает накопление йода [10]. Между сеансами РИТ больной обязательно получает заместительную-супрессивную терапию левотироксином. Если 2-й сеанс РИТ необходим, то его проводят через 3–6 мес после 1-го (разумеется, опять-таки на фоне максимальной стимуляции ТТГ). Существует несколько способов эндогенной стимуляции ЩЖ: если больной хорошо переносит гипотиреоидное состояние, то левотироксин отменяют за 4 нед до РИТ, при плохой переносимости, отменяя левотироксин, назначают на 2 нед лиотиронин (по 0,02 мг 3 раза в день). Этот препарат отменяют за 2 нед до РИТ. При неосложненных формах ДРЩЖ первичная терапия считается законченной, если на контрольной скintiграмме после 2-го сеанса РИТ на фоне максимальной стимуляции ТТГ (от 30 мЕд/л и выше) не определяется патологического накопления ^{131}I , а уровень ТГ не превышает минимального для атиреоза (например, не более 0,2 нг/мл по данным Dupon-Test® Тг-S). Дополнительное лечение (например, чрескожное облучение опухоли, не выходящей за пределы ЩЖ), по современным представлениям, необязательно; его применение при стадиях pT4 pN0/1/X R0-1 исследуется в на-

Таблица 3

Прогностическая клиническая классификация с учетом возраста пациентов

Стадия заболевания	Возраст больных, годы	
	до 45	старше 45
I	Все T, все N, M0	T1
II	Все T, все N, M1	T2–3
III	—	T4 или N1
IV	—	M1

Таблица 4

Систематизированное рисковориентированное диспансерное наблюдение

1. Больные с низким риском: T0-3; N0-1a; M0
2. Больные с повышенным риском: все T4; все N1b; все M1
 - A. Первый сеанс РИД проводят у больных обеих групп через 6–12 мес после 1-го сеанса РИТ
 - B. При нормальном 1-м сеансе РИД проводят 2-й в зависимости от других показателей диспансерного наблюдения через 2–3 года
 - C. При каждом сеансе РИД с последующей РИТ диспансерное наблюдение начинают с пункта A
 - D. При нормальном 2-м сеансе РИД и неосложненном течении болезни в дальнейшем проводят РИД по желанию больного

Примечание. РИД — радиоiodдиагностика.

стоящее время в одной проспективной работе в ФРГ (исследование MSDS). Химиотерапия как вспомогательное лечение ДРЩЖ не показана.

Под диспансерное наблюдение пациентов переводят, когда показания к дальнейшим терапевтическим мероприятиям (РИТ или повторное хирургическое лечение) отсутствуют. Это распространяется на все формы и подтипы ДРЩЖ. К терапии ДРЩЖ после полного радиоiodного разрушения ткани ЩЖ относится также пожизненное супрессивно-заместительное лечение левотироксином с достижением уровня ТТГ не выше 0,1 мЕд/л при содержании свободного T_3 на верхней границе нормы. Контрольные определения уровней ТТГ, свободных T_3 , T_4 , ТГ (в условиях стимуляции), а также УЗИ мягких тканей шеи проводят в первые 5 лет через каждые 6 мес. При диспансерном наблюдении крайне важны контрольная ^{131}I -СВТ (с активностью 740–1110 МБк) через 6–12 мес на фоне ТТГ-стимуляции (в неосложненных случаях — после 2-го сеанса РИТ), контроль уровня кальция и паратормона для исключения гипопаратиреоза и определение уровня антител к ТГ, которые могут искажать результаты контрольной пробы на ТГ. В зависимости от результатов этих исследований определяют дальнейший алгоритм систематизированного рисковориентированного диспансерного наблюдения (табл. 4).

При подозрении на рецидив/метастазирование на фоне негативного результата скintiграммы с ^{131}I и повышенного уровня ТГ, помимо стандартного арсенала (пальпация шеи, УЗИ мягких тканей шеи, тонкоигольная биопсия — ТИБ, ^{131}I -СВТ после отмены левотироксина), могут использоваться также компьютерная томография (йодсодержащее контрастное вещество использовать противопоказано) или магнитно-резонансная томография и неспецифические "опухолевые" скintiграммы всего тела с радиоактивным таллием-201, ^{99}Tc -MIBI или ^{99}Tc -тетрафосмином [8, 13, 17].

^{18}F -ФДГ-ПЭТ и ^{131}I -СВТ

ПЭТ-радионуклидное обследование базируется на образовании строго противоположных направлений потоков гамма-квантовых частиц с энергией 511 кэВ в результате аннигилирующего взаимодействия позитрона и электрона. Одновременная регистрация детекторами этих частиц в противоположных направлениях включает механизм срабатывания сигналов-совпадений, что после компьютерной обработки позволяет визуализировать объект исследования. Для ПЭТ-обследования применяют радиофармакологические препараты (РФП), меченные получаемыми в циклотроне позитронными изотопами. К ним относится наиболее часто применяющаяся ^{18}F -ФДГ (период полураспада 110 мин). Проникновение ^{18}F -ФДГ в клетку происходит по физиологическим механизмам обмена глюкозы. После фосфорилирования дальнейший метаболизм ФДГ прекращается, так как это вещество не подвергается следующему этапу метаболизма. Это приводит к внутриклеточному накоплению ФДГ (так называемая "метаболическая ловушка"). Скорость выведения фосфорилированной ФДГ очень низка, поэтому в опухолевых клетках с повышенной потребностью глюкозы она накапливается в большей степени, чем в здоровых, что и позволяет дифференцировать метаболически активные метастазы

или опухоли (их называют еще витальными опухолями) от здоровых тканей.

Обследование проводят на специализированных ПЭТ-системах, позволяющих выявлять очаг патологического накопления диаметром от 1 см, а при использовании полнокольцевой ПЭТ-системы — даже менее 1 см. Например, в нашей клинике обследование проводят на полнокольцевом томографе "PET-System Siemens Ecot Exact 47". Исследование всего тела проводится от основания черепа до проксимальной части бедер. Пациентов обследуют натощак. Перед дачей ^{18}F -ФДГ определяют уровень глюкозы крови; если его значение допустимо (в нашей клинике мы проводили обследования при среднем уровне гликемии 104,4 мг% и максимальном — 171 мг%), то после 20-минутной подготовки больного (полулежачее положение в отдельной полуметной комнате) внутривенно вводят РФП в дозе 4 МБк ^{18}F -ФДГ/кг. ПЭТ-обследование начинают через 30–45 мин после инъекции РФП. Дополнительно (для снижения контрастирования мягких тканей) назначают фуросемид в дозе 0,3 мг/кг. Среднее значение активности РФП у наблюдаемых больных в нашей клинике составляло 330,7 МБк. Эффективная эквивалентная доза при обследовании рассчитывается по соотношению 0,02 мЗв/МБк и соответствует в среднем 6,6 мЗв [15]. После окончания съемки проводят обработку полученных данных. Все ПЭТ-обследования в нашей клинике проводили на фоне стимуляции ТТГ (минимум 13,5 мЕд/л). Помимо трехмерного изображения тела, ПЭТ позволяет количественно оценить патологический очаг с помощью стандартизированного уровня накопления (СУН), что используют для сравнительной диагностики или в контрольных измерениях. СУН определяют следующим образом: концентрацию РФП в опухолевой ткани (в МБк) делят на максимальную массу опухоли (в г), а также на активность РФП (в МБк) и массу больного (в г). СУН выше 2,5 считается патологическим.

Параллельно с ПЭТ через 4 или 8 дней обязательно проводят ^{131}I -СВТ как с диагностической активностью 740–1110 МБк во время диспансерного наблюдения, так и с терапевтической дозой после выписки из радионуклидного отделения. ^{131}I -СВТ — рутинная методика, осуществляемая при диспансерном наблюдении; ее проводят однократно через 1 год после последнего сеанса РИТ, а также непосредственно после терапии или при подозрении на рецидив заболевания. Обязательным условием для проведения ^{131}I -СВТ является стимуляция ТТГ, как эндогенная (после 4-недельной отмены левотироксина), так и экзогенная — после внутримышечных инъекций рекомбинантного ТТГ — рТТГ (по 0,9 мл в день в течение 2 дней подряд). В неясных случаях проводят также повторное сканирование отдельных участков в нескольких проекциях.

Важнейшие показания к применению ^{18}F -ФДГ-ПЭТ у больных с ДРЩЖ

В соответствии с рекомендациями всеобщей конференции врачей эндокринологов и радиологов (выработанными на принципах доказательной медицины) при обнаружении радиоиднегативных очагов (метастазов) ДРЩЖ применение ПЭТ рассматривается как рутинное, а при радиоиднегативных рецидивах — как клинически целесообразное [26]. Применение ПЭТ для стадирования или же рестадирования ДРЩЖ у пациентов из группы риска с рецидивами/метастазами, не накапливающими ^{131}I при повышенном уровне ТГ, в случае "flor-flor"-феномена (несоответствие между накоплением ^{131}I и ^{18}F -ФДГ опухолевыми очагами) было детально обобщено U. Feine [5]. Выводы этого обзорного обследования позволили закрепить показания к применению ПЭТ и у пациентов повышенного риска в возрасте старше 40 лет с прогрессирующим или метастазирующим ДРЩЖ, а также при первичной низкой дифференциации опухоли (G2 и выше). К показаниям относят и упомянутый выше контроль вспомогательной терапии с 13-цис-ретиноевой кислотой с целью редифференциации опухоли, который проводится и постоянно модифицируется в ведущих центрах ФРГ по лечению ДРЩЖ. Этому методу уделяется большое внимание в публикациях исследовательских групп D. Simon и F. Grünwald [10, 19, 32]. Он повышает способность опухолевых тканей захватывать йод, что позволяет подвергать их обычным сеансам РИТ.

Первичная диагностика ДРЩЖ или "подозрительных" узлов в ЩЖ с помощью ^{18}F -ФДГ-ПЭТ

К стандартным диагностическим мероприятиям при подозрении на рак ЩЖ наряду с общим клиническим обследованием

относят пальпацию шеи и ЩЖ, УЗИ мягких тканей шеи, скинтиграфию ЩЖ с ^{99}Tc -пертехнетатом, а также ТИБ. Однозначная трактовка результатов ТИБ подозрительного узла (например, при фолликулярной или онкоцитарной неоплазии) не всегда возможна. Анализ данных большого числа работ, посвященных возможности применения таких исследований, как совмещенная скинтиграмма ^{201}Tl -хлорид/ ^{99}Tc -пертехнетат, ^{99}Tc -MIBI или ^{99}Tc -тетрафосмин, для оценки "злокачественности" первичного узла в ЩЖ, не позволяет сделать определенного вывода [3, 16, 18].

Использование с этой целью ^{18}F -ФДГ-ПЭТ описано в работе H. Joensuu [14] при обследовании группы из 14 больных. При этом у 3 из 8 больных с доброкачественными узлами отмечено положительное (патологическое) накопление РФП, в то время как у 3 больных, у которых впоследствии были диагностированы высокодифференцированные папиллярные раки ЩЖ, очаги в ЩЖ, точно соответствующие подозрительному узлу при УЗИ, обнаружено индифферентное распределение ^{18}F -ФДГ. В другом исследовании [2] описана группа из 19 пациентов с подозрительными узлами ЩЖ; проведенная в этой группе ^{18}F -ФДГ-ПЭТ показала, что 4 больных имели ФДГ-патологический очаг в ЩЖ. Они были направлены на операцию; в 3 случаях при этом гистологически был поставлен диагноз папиллярного рака, а в 1 — фолликулярной аденомы. В работе M. Sasaki [29] описана группа из 22 больных. У 2 из них, у которых была позже гистологически подтверждена папиллярная опухоль ЩЖ, количественная ПЭТ-диагностика показала соответствующие "опухолевые" результаты (СУН 3,1 и 10,3). Подтвержденные гистологией доброкачественные фолликулярные аденомы у других больных показали также положительный контраст, но с нормальным значением СУН (до 2,5). Эти данные продемонстрировали возможность применения СУН при использовании ^{18}F -ФДГ-ПЭТ как метода дифференциальной диагностики при фолликулярных неоплазиях. К сожалению, данные, полученные при обследовании такого ограниченного контингента больных, пока не подтверждены другими исследованиями.

Инциденталомы (случайно найденные ^{18}F -ФДГ-положительные очаги ЩЖ при ПЭТ, выполненной по другим показаниям)

Работы, описывающие случайно найденные "горячие" ФДГ-очаги в ЩЖ, появляются достаточно регулярно. Впервые такие данные были опубликованы A. Van den Briel и соавт. [35]. В этой работе исследовали 8 инциденталом, впоследствии зафиксированных как узлы ЩЖ при УЗИ. Все они были пропунктированы и 7 из них были признаны подозрительными. Окончательные анализы подтвердили в 5 из них злокачественные опухоли: 2 медулярные и 3 папиллярные карциномы ЩЖ. У 3 пациентов окончательное гистологическое обследование "горячих" ФДГ-очагов обнаружило доброкачественные изменения. В нашей клинике во время ПЭТ-стадирования больных со злокачественной меланомой в 2000–2001 гг. у 3 были найдены инциденталомы, которые впоследствии были идентифицированы как папиллярные опухоли ЩЖ [20].

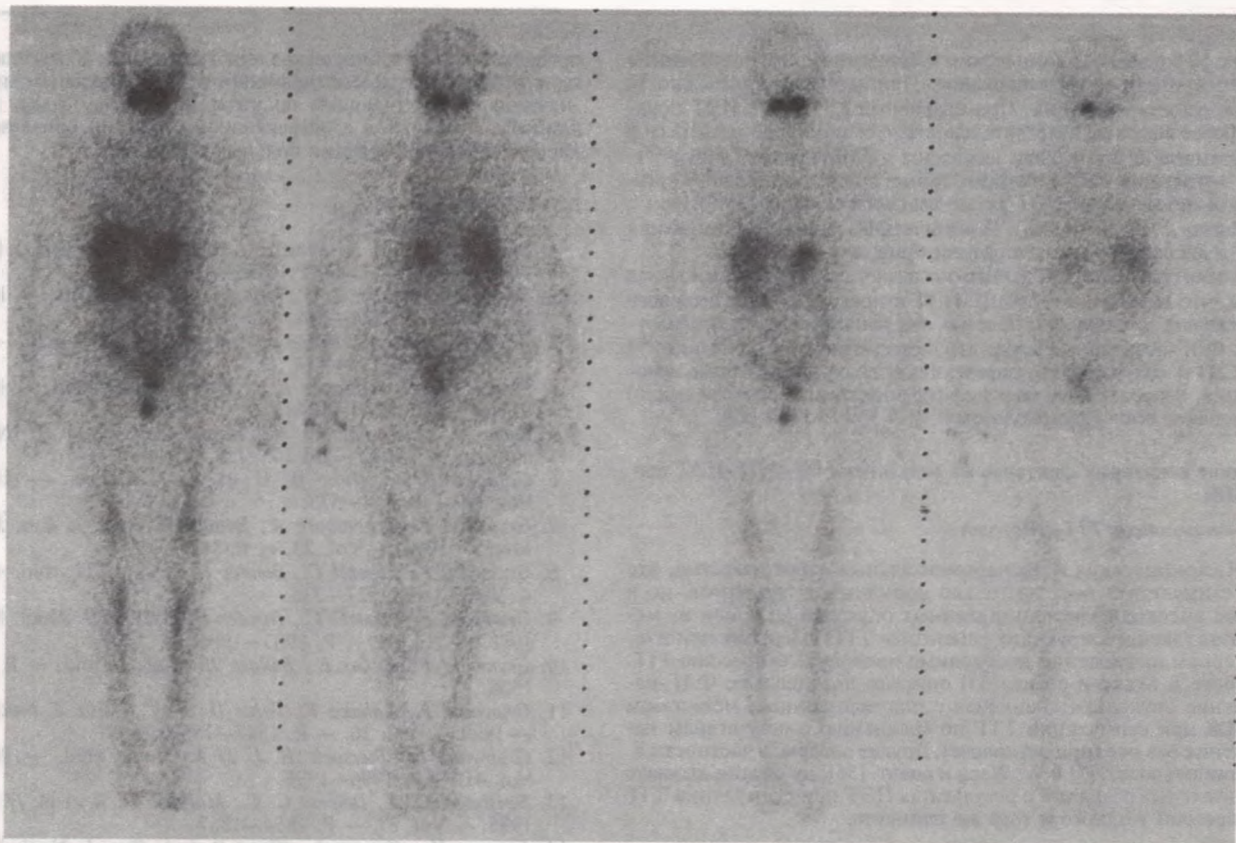
Все эти данные позволяют предположить, что повышенное накопление ФДГ может встречаться не только при локальных тиреоидитах, активных аденомах, плохо дифференцированных опухолях/метастазах ДРЩЖ, но иногда и при первичных злокачественных узлах ЩЖ. При неясных (подозрительных) результатах ТИБ (10–20% всех биопсий) и неоднозначных результатах, полученных другими методами, окончательный диагноз по-прежнему может быть поставлен лишь после хирургического вмешательства.

Использование ^{18}F -ФДГ-ПЭТ в диспансерном наблюдении за больными с ДРЩЖ

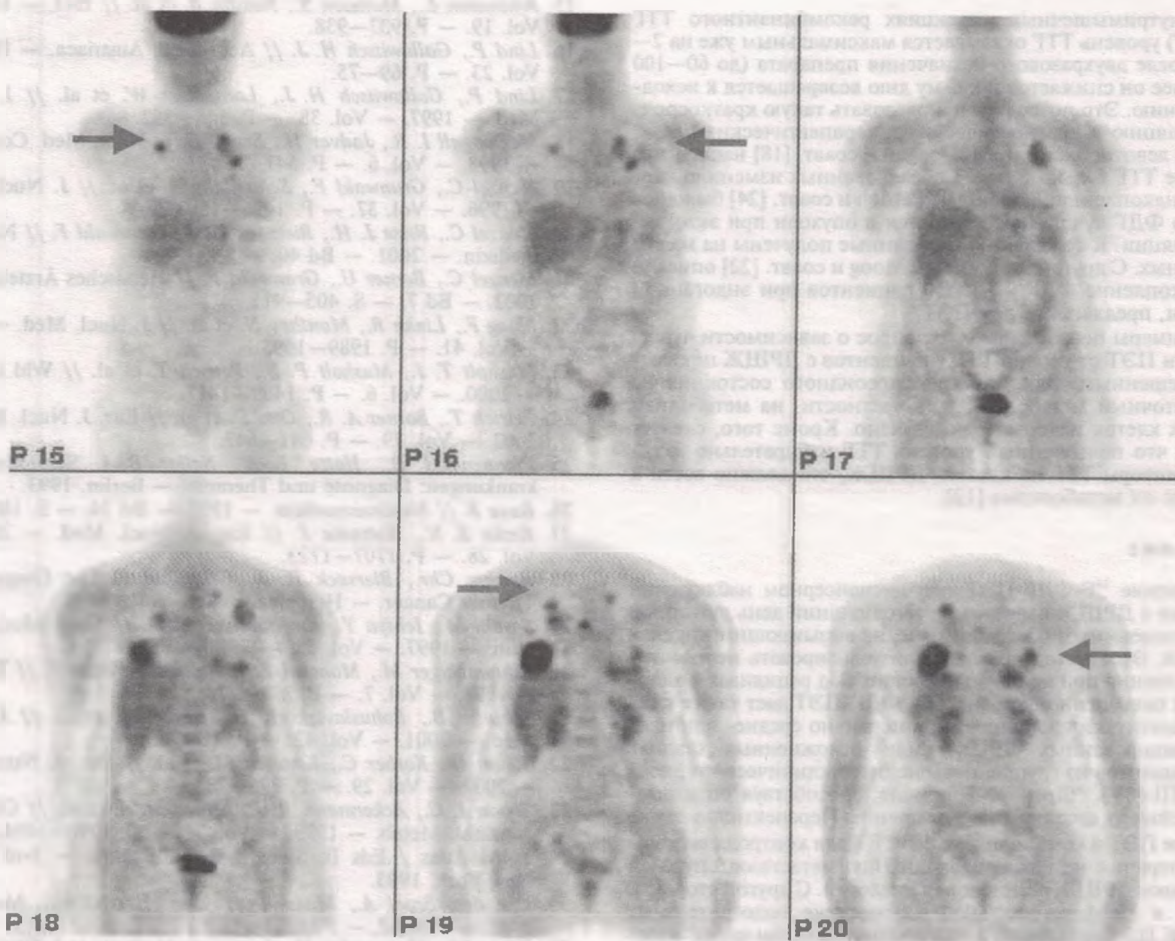
Известно, что только 60–80% всех рецидивов визуализируется с помощью ^{131}I , а другие методы обследования (радионуклидные опухолево-неспецифичные скинтиграммы) пока не стали обязательными из-за их различной чувствительности, которая, по данным многих авторов, составляет от 45 до 90% [3, 4]. При прямом сравнении этих методов на группе из 54 больных ПЭТ показала намного лучшие диагностические результаты, чем СВТ с ^{99}Tc -MIBI [9]. Значительная роль ПЭТ в контрольном наблюдении после операции и РИТ подтверждена исследованиями многих ведущих мировых центров по лечению ДРЩЖ и в большой комплексной научной работе немецких медиков.

При диспансерном наблюдении за больными с ДРЩЖ в нашей клинике в 2001 г. с помощью ПЭТ и ^{131}I -СВТ было обследо-

a



б



Больная 53 лет с фолликулярным раком ЩЖ рТ2, Nx, Mx, G3.

После 3 сеансов РИТ и операции обнаружен резко повышенный уровень ТГ (217 нг/мл) при экзогенной ТТГ-стимуляции (ТТГ выше 100 мЕд/л). ¹²⁵I-СВТ (а) не выявила патологических накоплений; в отличие от этого при ¹⁸F-ФДГ-ПЭТ (б) выявлены множественные метастазы в легких (стрелки). Больной назначена редифференцирующая терапия ретиноевой кислотой с последующей высокодозовой РИТ.

довано 50 больных с клиническим и биохимическим подозрением на рецидив или метастазирование. При этом было выявлено 32 случая рецидивирования. При сравнении с ^{131}I -СВТ ПЭТ показала более высокую чувствительность; с ее помощью метастазы в лимфатические узлы были выявлены в 53% случаев, а при ^{131}I -СВТ — только в 9%. Метастазирование в паренхиматозные органы при применении ПЭТ также выявлялось чаще (38%), чем с помощью ^{131}I -СВТ (14%). Клинический пример применения ПЭТ в диспансерном наблюдении приведен на рисунке.

Анализ приведенных данных позволяет сделать главный вывод о том, что включение ^{18}F -ФДГ-ПЭТ в программу диспансерного наблюдения чрезвычайно полезно, так как она позволяет обнаружить ФДГ-позитивные метастазы независимо от накопления ^{131}I при СВТ и таким образом определить дальнейшие лечебные мероприятия, направленные на редифференцирование опухоли и(или) применение сеанса высокодозовой РИТ (от 10 Гбк) [20].

Влияние некоторых факторов на результаты ^{18}F -ФДГ-ПЭТ при ДРЩЖ

ТТГ-стимуляция/ТТГ-супрессия

Из клинических и экспериментальных работ известно, что ТТГ стимулирует рост не только нормальных тироцитов, но и клеток высокодифференцированных опухолей ЩЖ или их метастазов (экспрессирующих рецепторы ТТГ). Поэтому при диспансерном наблюдении необходимо проводить супрессию ТТГ. В работе J. Sisson и соавт. [33] описано повышенное ФДГ-накопление опухолью у пациента с подтвержденным метастазом ДРЩЖ при стимуляции ТТГ по сравнению с отсутствием накопления без нее (при эутиреозе). Другие авторы, в частности F. Grunwald и соавт. [7] и W. Wang и соавт. [36], не смогли выявить значительных различий в результатах ПЭТ при стимуляции ТТГ и супрессии у одного и того же пациента.

Экзогенная/эндогенная ТТГ-стимуляция

При внутримышечных инъекциях рекомбинантного ТТГ ("Thyrogen") уровень ТТГ оказывается максимальным уже на 2–3-й день после двухразового назначения препарата (до 60–100 мЕд/л); далее он снижается и к 6-му дню возвращается к исходному значению. Это позволяет использовать такую краткосрочную стимуляцию в диагностических и терапевтических целях, не отменяя левотироксин. I. McDougall и соавт. [18] нашли, что применение ТТГ только у 1 из 3 обследованных изменило картину ФДГ-накопления. В работе T. Petrich и соавт. [24] было показано, что ФДГ лучше накапливается в опухоли при экзогенной стимуляции. К сожалению, эти данные получены на малом числе больных. С другой стороны, F. Moog и соавт. [22] описали лучшее накопление ФДГ у 3 из 10 пациентов при эндогенной стимуляции, предлагая ее для ПЭТ.

Эти примеры показывают, что вопрос о зависимости чувствительности ПЭТ от уровня ТТГ у пациентов с ДРЩЖ пока остается нерешенным. Влияние гипотиреоидного состояния на общий клеточный метаболизм и, в частности, на метаболизм опухолевых клеток недостаточно изучено. Кроме того, следует учитывать, что повышенный уровень ТТГ избирательно активирует рецепторы ТТГ на клетках ДРЩЖ, что должно вести к повышению их метаболизма [12].

Заключение

Применение ^{18}F -ФДГ-ПЭТ при диспансерном наблюдении за больными с ДРЩЖ является на сегодняшний день рутинным и порой незаменимым обследованием, не вызывающим никаких осложнений. Этот метод позволяет визуализировать неопластические изменения при не накапливающих йод рецидивах и метастазах (при повышенном уровне ТГ). ФДГ-ПЭТ дает также клинически полезную информацию при первично средне- или плохо дифференцированных ДРЩЖ или осложненных стадиях (pT4), у пациентов из группы повышенного клинического риска (в стадии III–IV), "flap-flop"-явления, способствуя оптимизации дальнейшего лечения и мониторинга. Перспективно также применение ПЭТ в комбинации с ^{131}I -СВТ для контроля вспомогательной терапии не накапливающих йод метастазов/опухолей или рецидивов ДРЩЖ ретиноловой кислотой. С другой стороны, первичной и дифференциальной диагностике подозрительных узлов в ЩЖ ПЭТ вряд ли обладает преимуществами перед "классическими" методами, так как она часто дает противоречивые и неспецифические результаты. Положительный результат ФДГ-ПЭТ наблюдается и при других заболеваниях ЩЖ. С началом

применения ПЭТ клиническая эндокринология обогатилась альтернативным, высокоспецифичным и чувствительным методом, значительно облегчающим практическому врачу задачу выбора наиболее правильной и эффективной стратегии при лечении и диспансерном наблюдении больных с ДРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Black R. J., Bray F., Ferlay J., Parkin D. M. // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 33. — P. 1075–1107.
- Bloom A. D., Adler L. P., Shuck J. M. // Surgery. — 1993. — Vol. 114. — P. 724–734.
- Briele B., Hotze A., Kropp J. et al. // Nuklearmedizin. — 1991. — Bd 30. — S. 115–124.
- Detlein M., Scheidhauer K. // Eur. J. Nucl. Med. — 1997. — Vol. 24. — P. 1342–1348.
- Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J. P. et al. // Nuklearmedizin. — 1995. — Bd 34. — S. 127–134.
- Gilliland F. D., Hunt W. C. et al. // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 564–573.
- Grunwald F., Schomburg A., Bender H. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 1996. — Vol. 23. — P. 312–319.
- Grunwald F., Menzel C., Bender H. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 327–335.
- Grunwald F., Menzel C., Bender H. et al. // J. Nucl. Med. — 1998. — Vol. 39. — P. 1903–1906.
- Grunwald F., Pakos E., Bender H. et al. // Ibid. — P. 1555–1558.
- Grunwald F., Kalicke T., Feine U. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 26. — P. 1547–1552.
- Grunwald F., Biersack H. J. // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41. — P. 1996–1998.
- Hoefnagel C. A., Delprat C. C., Marcuse H. R. et al. // Ibid. — 1986. — Vol. 27. — P. 1854–1857.
- Joensuu H., Ahonen A., Klemi P. J. // Eur. J. Nucl. Med. — 1988. — Vol. 10. — P. 502–506.
- Johansson L., Mattsson S., Nosslin B. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 19. — P. 933–938.
- Lind P., Gallowitsch H. J. // Acta Med. Austriaca. — 1996. — Vol. 23. — P. 69–75.
- Lind P., Gallowitsch H. J., Langsteiger W. et al. // J. Nucl. Med. — 1997. — Vol. 38. — P. 348–352.
- McDougall I. R., Jadvar H., Segall G. // Nucl. Med. Commun. — 1998. — Vol. 6. — P. 547–554.
- Menzel C., Grunwald F., Schomburg A. et al. // J. Nucl. Med. — 1996. — Vol. 37. — P. 1496–1503.
- Menzel C., Risse J. H., Biersack H. J., Grunwald F. // Nuklearmedizin. — 2001. — Bd 40. — S. 23–24.
- Menzel C., Berner U., Grunwald F. // Hessisches Arzteblatt. — 2002. — Bd 7. — S. 405–411.
- Moog F., Linke R., Manthey N. et al. // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41. — P. 1989–1995.
- Musholt T. J., Musholt P. B., Petrich T. et al. // Wld J. Surg. — 2000. — Vol. 6. — P. 1409–1417.
- Petrich T., Borner A. R., Otto D. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 29. — P. 641–647.
- Pfannenstiel P., Hotze L.-A., Saller B. A. Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie. — Berlin, 1993.
- Raue F. // Nuklearmedizin. — 1995. — Bd 34. — S. 147–152.
- Reske S. N., Kotzerke J. // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 28. — P. 1707–1723.
- Reiners Chr., Biersack H.-J., Grunwald F. The Diagnosis of Thyroid Cancer. — Heidelberg; New York, 2001.
- Sasaki M., Ichiya Y., Kuwabara Y. et al. // Nucl. Med. Commun. — 1997. — Vol. 18. — P. 957–963.
- Schlumberger M., Mancusi F., Baudin E., Pacini F. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 273–276.
- Schluter B., Bohuslavizki K. H., Beyer W. et al. // J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 42. — P. 71–76.
- Simon D., Korber C., Krausch M. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 29. — P. 775–782.
- Sisson J. C., Ackermann R. J., Meyer M. A. et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 1090–1094.
- TNM Atlas / Eds B. Spiessl, O. H. Beahrs. — 3-rd Ed. — New York, 1993.
- Van den Bruel A., Maes A. // Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1517–1520.
- Wang W., Macapinlac H., Larson S. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2291–2302.

Поступила 16.12.02