

Основы применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой при дифференцированном раке щитовидной железы после первичного лечения

Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Н.Г. Афанасьева

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Тамара Мамуковна Гелиашвили geliashvili_tata@mail.ru

Благодаря открытию в нашей стране новых центров ядерной медицины для многих пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) стал более доступным не только такой безальтернативный метод лечения, как радиоiodтерапия, но и столь же незаменимый в некоторых клинических ситуациях метод обследования, как позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Многие годы единственным показанием к применению ПЭТ/КТ при ДРЩЖ считалось подозрение на рецидив опухоли, сопровождающийся повышенным уровнем тиреоглобулина и негативным радиоiodсканом. Но за последнее десятилетие показания к применению ПЭТ/КТ при ДРЩЖ значительно расширились. Целью данной обзорной работы является анализ данных литературы, касающихся показаний, преимуществ и ограничений, новых тенденций и рекомендаций относительно применения ПЭТ/КТ при ДРЩЖ.

Ключевые слова: позитронная-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, дифференцированный рак щитовидной железы, сцинтиграфия всего тела с радиоактивным йодом-131, радиоiodабляция, тиреоглобулин

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-12-21

The use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in patients with differentiated thyroid cancer after initial treatment

T.M. Geliashvili, A.V. Vazhenin, N.G. Afanas'eva

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia

Establishment of new centers for nuclear medicine in our country made diagnostic and treatment procedures more accessible for patients with differentiated thyroid cancer (DTC). It includes radioiodine therapy, considered as a non-alternative method of treatment, and positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT), which is essential in some clinical cases. For many years suspected tumor relapse with increased level of thyroglobulin and negative radioiodine scan was the only indication for PET/CT use among patients with DTC. But over the last decade the indications for PET/CT use in DTC cases expanded significantly. This review is aimed to analyze currently available data on PET/CT in DTC patients, its indications for use, advantages and limitations, new trends and recommendations.

Key words: positron emission tomography combined with computed tomography, differentiated thyroid cancer, ¹³¹I whole body scintigraphy, radioiodine ablation, thyroglobulin

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов железистого эпителия щитовидной железы. РЩЖ составляет 90 % всех злокачественных новообразований этого органа [1]. В России в 2013 г. число больных с впервые установленным диагнозом РЩЖ достигло 9742 человек (в 2003 г. — 7988 человек), заболеваемость составила 6,79 случая на 100 тыс. населения в год. Большая часть больных с РЩЖ — это лица трудоспособного возраста в возрасте от 15 до 59 лет (в 2013 г. — 64,4 % больных с вновь выявленным РЩЖ) [2].

Дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ), к которому относятся папиллярная, фолликулярная и гюртклеточная формы, составляет более 90 % от всех случаев РЩЖ [3]. Заболеваемость данной патологией во всем мире увеличивается в основном за счет роста основной формы ДРЩЖ — папиллярной [4]. Большинство больных ДРЩЖ имеют хороший прогноз, общая 10-летняя выживаемость достигает 85 % [5]. Этим объясняется тот факт, что, несмотря на рост заболеваемости, показатели общей смертности от РЩЖ остаются стабильными на протяжении многих лет [6]. Тем не менее, довольно частое локорегионарное рецидивирование и отдален-

ное метастазирование опухолевого процесса значительно ухудшают прогноз заболевания. Поэтому проблеме своевременного обнаружения рецидивов и метастазов ДРЩЖ придается большое значение.

На протяжении многих лет одним из самых важных диагностических инструментов при динамическом наблюдении больных с ДРЩЖ считается скинтиграфия всего тела (СВТ) с радиоактивным йодом ^{131}I . Однако известно, что до 10 % клеток ДРЩЖ в процессе дедифференцировки теряют способность накапливать радиоактивный йод, что делает невозможным использование ^{131}I в диагностических и лечебных целях. В клинической практике при подозрении на рецидив заболевания с наличием повышенного уровня онкомаркера ДРЩЖ тиреоглобулина (ТГ) и негативного радиойодскана встает вопрос о дальнейших диагностических мероприятиях, позволяющих исключить или выявить рецидив. Одним из таких диагностических методов является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ).

Молекулярные основы и история применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой при дифференцированном раке щитовидной железы

Проникновение ^{18}F ДГ в клетку происходит по физиологическим механизмам обмена глюкозы, т. е. с помощью белков — переносчиков глюкозы (Glut). В 2002 г. J. Schonberger и соавт. предположили, что гиперэкспрессия Glut 1 на клеточной мембране связана с большей биологической агрессивностью РЩЖ [7]. Гиперэкспрессия Glut 1 была выявлена в 0–10 % случаев фолликулярной аденомы, 52,9–100 % папиллярного РЩЖ, 33,3–58,8 % фолликулярного РЩЖ, 80 % плохо дифференцированного РЩЖ и практически во всех случаях анапластического РЩЖ [8]. Оказалось, что экспрессия Glut 1 положительно связана со степенью дифференцировки РЩЖ, более интенсивно экспрессируясь при анапластическом раке, чем при хорошо дифференцированном РЩЖ [7, 8].

Проникнув в клетку, ФДГ фосфорилируется ферментом гексокиназой до ^{18}F ДГ-6-фосфата. Так как ^{18}F ДГ-6-фосфат не является подходящим субстратом для фермента глюкозо-6-фосфат-изомеразы, то не подвергается дальнейшему этапу обмена, что приводит к его внутриклеточному накоплению (так называемая «метаболическая ловушка»), что и фиксирует ПЭТ (рис. 1) [9]. Скорость выведения фосфорилированной ФДГ очень низка, поэтому в опухолевых клетках с повышенной потребностью глюкозы она накапливается в большей степени, чем в здоровых. Это позволяет дифференцировать метаболически активные метаста-

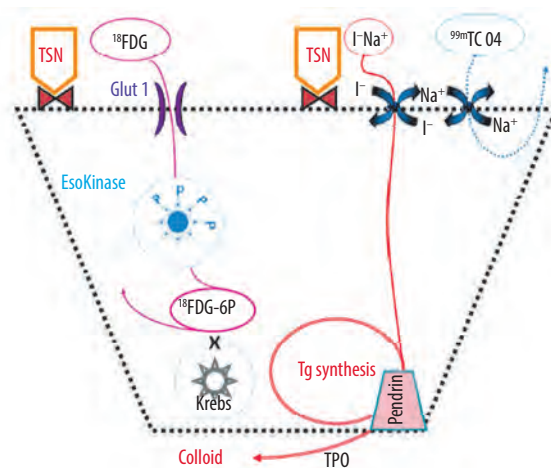


Рис. 1. Молекулярные основы применения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой (^{18}F ДГ), при раке щитовидной железы. **Сокращения:** TSH — тиреотропный гормон, Glut 1 — белок-переносчик глюкозы 1-го типа, I-Na^+ — натрий-йодный симпортер, $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ — ионы пертехната, I^- — ион йода, Na^+ — ион натрия, EsoKinase — эзокиназа, P — фосфорилирование, ^{18}F ДГ-6P — 18-фтордезоксиглюкоза-6-фосфат, Krebs — цикл Кребса, TPO — тиреопероксидаза, Tg synthesis — синтез тиреоглобулина, Pendrin — белок пендрин, Colloid — коллоид

Fig. 1. Molecular basis for use of positron emission tomography — computed tomography with 18-fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) in patients with thyroid cancer. **Abbreviations:** TSH — thyroid-stimulating hormone, Glut 1 — glucose transporter 1, I-Na^+ — sodium/iodine symporter, $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ — pertechnetate ions, I^- — iodine ion, Na^+ — sodium ion, P — phosphorylation, ^{18}F FDG-6P — 18-fluorodeoxyglucose-6-phosphate, Krebs — Krebs cycle, TPO — tireoperoxidase, Tg synthesis — thyroglobulin synthesis, Pendrin — pendrin protein

зы или опухоли (их называют еще витальными опухолями) от здоровых тканей [10].

Опухолевые клетки обладают высоким гликолитическим индексом из-за повышенного уровня гликолитических ферментов — особенно высокой активности гексокиназы, связанной с опухолевой митохондрией. Тем не менее фермент гексокиназа (hexokinase, НК) не является специфичным для рака, поэтому его повышенная функциональная активность отображается в злокачественности, а не в высокой степени селективности в отношении молекулярной мишени [11]. Таким образом, экспрессия Glut 1 и гексокиназы в опухоли щитовидной железы является показателем агрессивности и потери дифференцировки опухоли.

Впервые об успешном применении ПЭТ с ФДГ при ДРЩЖ сообщили радиологи ядерной медицины из Финляндии в 1987 г. Сообщение носило характер описания 3 клинических случаев больных ДРЩЖ со множественными отдаленными метастазами. Основные выводы, сделанные Н. Joensuu и А. Ahonen: 1) метастазы могут накапливать только ФДГ, только ^{131}I и одновременно ФДГ и ^{131}I ; 2) накопление ФДГ в метастазах увеличивается параллельно с их прогрессией; 3) метастазы, накапливающие ФДГ, но не накаплива-

ющие ^{131}I , могут вести себя более агрессивно, чем метастазы, накапливающие ^{131}I , а не ФДГ [12]. Выводы, которые были сделаны авторами, и по сей день остаются актуальными.

В дальнейшем детально изучил накопление ФДГ и радиоiodа при РЩЖ U. Feine. В своей работе 1996 г. несоответствие между накоплением ^{18}F ФДГ и радиоiodа он назвал flip-flop-феноменом. Суть данного феномена сводится к тому, что РЩЖ с низкой йодной avidностью склонен к более высокому метаболизму глюкозы и, следовательно, повышается вероятность позитивного ПЭТ-скана. РЩЖ, хорошо накапливающий радиоiod, имеет низкий метаболизм глюкозы и, следовательно, маловероятен позитивный ПЭТ-скан [13].

Место совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике локорегионарного рецидива дифференцированного рака щитовидной железы

Регионарные лимфатические узлы являются наиболее распространенными, но и наиболее поддающимися лечению метастатическими очагами при ДРЩЖ. Наиболее чувствительным методом для шейных метастазов является квалифицированное ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, включающее центральный и боковые отделы шеи, а также верхнее средостение. Высокая чувствительность и специфичность данного метода, совмещенная с низкой стоимостью, хорошей переносимостью, доступностью и возможностью одновременного выполнения биопсий, диктует рутинное использование УЗИ шеи в ведении пациентов с ДРЩЖ.

В работе Y.L. Seo было проведено прямое сравнение между УЗИ шеи, КТ шеи с контрастным усилением и ПЭТ/КТ с ФДГ при выявлении локорегионарного рецидива у больных ДРЩЖ. Чувствительность, специфичность и точность составили 69,2; 89,7 и 80,0 % соответственно для УЗИ шеи; 63,5; 94,8 и 80,0 % для КТ шеи и 53,8, 79,3 и 67,3 % для ПЭТ/КТ с ФДГ. ROC-анализ выявил большую диагностическую ценность для УЗИ шеи, чем для ПЭТ/КТ при диагностике рецидива опухоли [14]. По данным же другого исследования, у 37 пациентов с локорегионарными рецидивами ДРЩЖ после первичного лечения 21,1 % метастазов в лимфатические узлы и мягкие ткани шеи, пропущенные по данным УЗИ шеи, выявлялись с помощью ПЭТ/КТ [15].

Однако, по мнению N.C. Hall и R.T. Kloos, перед назначением ПЭТ/КТ крайне важно выполнение или повторение УЗИ шеи именно квалифицированным специалистом с опытом работы в крупном онкологическом центре. Такой подход часто позволяет избежать расходов на столь дорогостоящее обследование, как ПЭТ/КТ [16].

Место совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой в диагностике отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы

У 10–15 % больных с ДРЩЖ встречаются отдаленные метастазы, снижающие общую 10-летнюю выживаемость в этой группе до 40 % [17]. Легкие являются самой частой мишенью отдаленного метастазирования, составляя 50 % от всех очагов, кости – 25 %, сочетание метастазов в легких и костях встречается в 20 % случаев, метастазы в другие органы – в 5 % [18].

Диагностика метастазов в легкие. Метастазирование РЩЖ в легкие имеет свои особенности, которые затрудняют диагностику. Чаще всего это множественные очаги средних и маленьких размеров, которые рентгенологически напоминают картину милиарного диссеминированного туберкулеза. Метастатические очаги растут медленно, длительное время не сопровождаются дыхательными расстройствами, кровохарканием, редко сопровождаются выпотом в плевральную полость и, как правило, являются рентгенологической находкой [19].

В настоящее время существуют несколько методов диагностики метастазов в легкие ДРЩЖ: рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки, СВТ с ^{131}I , ПЭТ / КТ с ^{18}F ФДГ, однофотонная эмиссионная КТ/КТ. Рентгенография органов грудной клетки обладает существенным недостатком – крайне редко регистрирует метастазы в легкие размером менее 1 см. Важную роль в выявлении метастазов в легкие ДРЩЖ играет СВТ с ^{131}I . У большинства пациентов метастазы в легкие выявляются одновременно по данным и рентгенографии органов грудной клетки, и СВТ с ^{131}I [20, 21]. Однако, по данным литературы, примерно в 30–50 % случаев легочные метастазы, выявляемые по данным СВТ с ^{131}I , являются рентген-негативными [22].

Основная цель КТ грудной клетки у пациентов с ДРЩЖ – это выявление отдаленных метастазов после первичного лечения (тиреоидэктомии и радиоiodабляции) у больных с негативными СВТ и рентгенологическими данными, но с сохраняющимся высоким уровнем ТГ. КТ грудной клетки способна выявить мелкие метастазы в легкие, которые не визуализируются по данным СВТ [23]. КТ грудной клетки способствует выявлению легочных метастазов, однако также может быть негативной у немногочисленной группы больных с позитивными СВТ-данными [24].

Очевидно, что легочные метастазы размером от 1 до 3 мм чаще выявляются по данным лишь КТ грудной клетки. ПЭТ же имеет низкую чувствительность в отношении таких мелких метастазов [25]. Но в настоящее время все чаще используется комбинированный метод

Таблица 1. Основные рекомендации тиреологических обществ мира для использования позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ¹⁸фтордезоксиглюкозой, при раке щитовидной железы (адаптировано из [26])

Table 1. Main recommendations of international thyroid societies for use of positron emission tomography – computed tomography with ¹⁸fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG) in patients with thyroid cancer (adapted from [26])

Характеристика Characteristic	ВТА	АТА	NCCN	LATS	ESMO	ЕТА
Предоперационная ПЭТ Preoperative PET	–	Нет No	–	Агрессивные опухоли Aggressive tumors	НДРЩЖ UDTC	Нет No
Повышенный ТГ и негативные данные сцинтиграфии всего тела с йодом-131 Elevated Tg and negative whole-body scintigraphy with iodine-131	ТГ на ЛТ4 ≥10 нг/мл Tg on LT4 ≥10 ng/ml					
	Рост ТГ на ЛТ4 Rising Tg on LT4	–	Стимулированный* ТГ >2–5 нг/мл Stimulated* Tg >2–5 ng/ml	–	Рост ТГ на ЛТ4 Rising Tg on LT4	Стимулированный* ТГ >2–5 нг/мл Stimulated* Tg >2–5 ng/ml
Группа ВР прогрессирования и агрессивный гистовариант опухоли HR progression group and aggressive tumor histologic variant	–	Группа ВР ДРЩЖ; инвазивная ГКК; состояние после системной (локальной) терапии метастазов HR DTC group; state after systemic (local) therapy	Плохо ДРЩЖ; инвазивная ГКК Poorly DTC; invasive HCC	–	–	Опухоли стадии рТ4; плохо ДРЩЖ; инвазивная ГКК; состояние до агрессивной терапии Stage pT4 tumors; Poorly DTC; invasive HCC; state before aggressive therapy

*Стимулированный ТГ – тиреоглобулин, определенный на фоне экзо- и (или) эндогенной стимуляции тиреотропного гормона.

Сокращения: ВТА – Британская тиреологическая ассоциация; АТА – Американская тиреологическая ассоциация; NCCN – Единая национальная онкологическая сеть; LATS – Латиноамериканское тиреологическое общество; ESMO – Европейское общество медицинской онкологии; ЕТА – Европейская тиреологическая ассоциация; ГКК – гортле-клеточная карцинома; ВР – высокий риск; ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы; НДРЩЖ – недифференцированный рак щитовидной железы; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; РЩЖ – рак щитовидной железы; ТГ – тиреоглобулин.

Abbreviations: ВТА – British Thyroid Association; АТА – American Thyroid Association; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; LATS – Latin American Thyroid Society; ESMO – European Society for Medical Oncology; ЕТА – European Thyroid Association; HCC – Hürtle-cell carcinoma; HR – high risk; DTC – differentiated thyroid cancer; UDTC – undifferentiated thyroid cancer; PET – positron emission tomography; TC – thyroid cancer; Tg – thyroglobulin.

ПЭТ/КТ. Тем не менее, по мнению N.C. Hall и R.T. Kloos, мультиспиральная КТ грудной клетки должна быть выполнена до ПЭТ/КТ с ¹⁸ФДГ. Во-первых, если по данным УЗИ шеи выявляются патологические очаги, а по КТ грудной клетки нет отдаленных метастазов, то такие пациенты могут быть переданы для хирургического лечения без выполнения дорогостоящей ПЭТ, при условии отсутствия подозрения на другие отдаленные метастазы на основании уровня ТГ и клинической картины. Во-вторых, если по данным КТ грудной клетки выявляются метастазы в легкие, то планирование радиоiodтерапии, как самого эффективного метода лечения на I-м этапе, может осуществляться и без проведения ПЭТ. В-третьих, КТ-оборудование и методология формирования изобра-

жения (в том числе толщина среза) при ПЭТ/КТ может не соответствовать оборудованию, используемому только при КТ [16].

Клинические показания

Основными молекулярно обоснованными и клинически целесообразными показаниями к применению ПЭТ/КТ с ¹⁸ФДГ при ДРЩЖ в настоящее время считаются те состояния, когда подозрение на рецидив опухоли сопровождается повышенным уровнем ТГ и негативными СВТ-данными. Но в последнее время в литературе все чаще обсуждаются новые показания к назначению ПЭТ/КТ при ДРЩЖ (табл. 1) [26].

Пациенты с повышенным уровнем ТГ и негативными СВТ с ¹³¹I данными. Большинство пациентов

с ДРЩЖ вылечиваются после тотальной тиреоидэктомии и последующего курса радиоiodабляции. Однако после первичного лечения не менее 20 % больных имеют повышенный ТГ и негативные данные СВТ [27]. По данным R.P. Padovani и соавт., 25 % пациентов после тиреоидэктомии и радиоiodабляции требуется 18 мес или больше для того, чтобы достичь наиболее низкого уровня (надира) ТГ [28]. Следовательно, во многих случаях ТГ снижается спонтанно спустя месяцы или годы после первичной терапии без дополнительного лечения [29].

Наоборот, повышение стимулированного или нестимулированного ТГ в динамике указывает на рецидив опухолевого процесса. У таких пациентов УЗИ шеи является высокочувствительным методом выявления метастазов в области шеи и одновременно позволяет провести тонкоигольную аспирационную терапию для цитологической верификации процесса. Тем не менее в практике нередко встречаются случаи повышения ТГ, сопровождающиеся негативными данными УЗИ шеи. Проведение в таких ситуациях СВТ с диагностической активностью ^{131}I (2–5 мКи) малоинформативно [30]. Более оправданно назначение в таких ситуациях мультиспиральной КТ грудной клетки для исключения метастазов в легкие как самой частой мишени отдаленного метастазирования ДРЩЖ. Если вышеописанный диагностический алгоритм не выявил опухолевых очагов, рекомендуется проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ или курса эмпирической радиоiodтерапии с последующей посттерапевтической СВТ (тСВТ) [31–33]. Причем, по последним данным литературы, ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ обладает преимуществом перед тСВТ, поэтому назначение эмпирической радиоiodтерапии рекомендуется только в случае отсутствия или незначительного накопления ФДГ [31, 33].

S. Lebouilleux и соавт. сравнили чувствительность тСВТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ у 23 пациентов с повышенным уровнем ТГ. Чувствительность в выявлении метастатического очага составила 97 % для ПЭТ/КТ и 22 % для тСВТ. ПЭТ/КТ была патологической у 22 пациентов, у 5 из которых также было выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата по тСВТ, только 1 пациент имел патологию по тСВТ и нормальные данные по ПЭТ/КТ. Авторы делают вывод, что у пациентов с подозрением на рецидив опухолевого процесса на основании повышенного уровня ТГ после 1-й нормальной тСВТ для локализации рецидива должна быть проведена ПЭТ/КТ, а не 2-е пострадиоiodтерапевтическое сканирование [32].

По данным W.G. Kim и соавт., эмпирическая радиоiodтерапия и тСВТ не оказались полезными ни диагностически, ни терапевтически у 39 пациентов с повышенным стимулированным ТГ, негативными данными диагностической СВТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ после первичного лечения [34].

Таким образом, благодаря более широкому использованию ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ «ождается, что уменьшится количество слепо назначенных высоких активностей ^{131}I больше с диагностической, а не с терапевтической целью» [35].

Положительные данные ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ при повышенном ТГ или негативной СВТ могут поменять тактику ведения пациентов в 20–40 % случаев [35]. Эти изменения могут отразиться в назначении или избежании хирургического лечения, в выборе метода дальнейшего динамического наблюдения, в назначении и планировании дистанционной лучевой терапии, а также в переводе пациента из группы радикального лечения в группу паллиативного в условиях прогрессирования заболевания [30].

Прогностическая ценность данных ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ.

Большинство пациентов с метастатическим ДРЩЖ имеют высокое накопление ФДГ, что предполагает наличие более дедифференцированных, агрессивных и метаболически активных опухолевых клеток, и тем самым определяет худший прогноз и снижение выживаемости. Наоборот, отсутствие накопления ФДГ по данным ПЭТ/КТ предсказывает более благоприятный прогноз даже у пациентов с СВТ-позитивным сканом [36].

Общий объем ФДГ-позитивных очагов, SUV_{max} , а также количество и расположение метастазов связаны с исходом и выживаемостью у пациентов с ДРЩЖ [37, 38]. D. Deandreis и соавт., проанализировав данные 80 пациентов с метастатическим РЩЖ, сделали вывод, что только накопление ФДГ является значительным прогностическим фактором для выживаемости ($p = 0,02$) [38].

W. Wang и соавт. провели анализ результатов данных ПЭТ/КТ 125 пациентов с повышенным уровнем ТГ и негативной СВТ. В многофакторном анализе большой общий объем (более 125 мл) ФДГ-позитивных очагов явился более сильным прогностическим фактором, чем возраст, пол, первичный гистологический тип опухоли или степень дифференцировки, накопление радиоiodа или стадия опухоли по классификации Американской объединенной комиссии по злокачественным новообразованиям (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Трехлетняя выживаемость в группе больных с общим объемом ФДГ-позитивных очагов меньше 125 мл составила 96 % по сравнению с 18 % в группе больных с объемом ФДГ-позитивных очагов больше 125 мл [39].

Прямая связь между высоким уровнем SUV_{max} и увеличением смертности была обнаружена среди пациентов с гортлечелюстной карциномой щитовидной железы. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с $\text{SUV}_{\text{max}} < 10$ составила 93 %, тогда как у пациентов с $\text{SUV}_{\text{max}} > 10$ – 64 % [40].

Эти результаты были ретроспективно подтверждены в исследовании R.J. Robbins и соавт., включавшем

400 пациентов с РЩЖ с медианой наблюдения 7–9 лет. В однофакторном анализе возраст, первичная стадия, гистологический тип опухоли, уровень ТГ, способность к накоплению ^{131}I и патологические находки по ПЭТ – все коррелировало с выживаемостью. Однако в многофакторном анализе только возраст и результаты ПЭТ оставались сильными предикторами. Была обнаружена обратная связь между выживаемостью с одной стороны и гликолитическим индексом самого активного очага и количеством ФДГ-чувствительных очагов с другой. Так, у пациентов с метастазами, накапливающими ФДГ, смертность была в 7 раз выше, чем у пациентов с метастазами без накопления ФДГ [37].

Эти данные подчеркивают клиническую значимость ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ в ведении пациентов с метастатическим ДРЩЖ.

Завершение стадирования и наблюдение больных из группы высокого риска прогрессирования. Пациенты с ДРЩЖ и распространенными стадиями опухолевого процесса или с отдаленными метастазами, а также с агрессивными гистологическими подтипами опухоли относятся к группе высокого риска прогрессирования. У таких больных опухолевые очаги часто не накапливают радиоiod и, следовательно, они не получают пользы от радиоiodтерапии. Поэтому оптимальное первичное лечение, которое необходимо для хорошего общего прогноза, может быть проведено, если все радиоiod-нечувствительные очаги будут распознаны своевременно.

ПЭТ/КТ, выполненная во время курса радиоiodабляции остаточной тиреоидной ткани, может представлять собой полезный инструмент в ведении пациентов с ДРЩЖ из группы высокого риска прогрессирования.

S.J. Rosenbaum-Krumme и соавт., в дополнение к 1-й тСВТ, выполнили ПЭТ/КТ 90 пациентам с ДРЩЖ и с распространенными стадиями опухоли. По данным авторов, ПЭТ/КТ улучшила начальное стадирование у 9 % пациентов и поменяла тактику ведения пациента в 21 % случаев (главным образом с Т3bN1 стадией и отдаленными метастазами): в отношении 12 % пациентов изменилась лечебная тактика, 9 % были назначены дополнительные методы обследования, результаты которых оказались в дальнейшем очень полезными для установки окончательного первичного диагноза [41].

F.C. Gaertner и соавт. сравнили прогностическую ценность ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ, выполненную во время курса радиоiodабляции остаточной тиреоидной ткани, с прогностической ценностью накопления радиоiodа в группе высокого риска прогрессирования больных ДРЩЖ. Биохимический ответ (разница в уровне ТГ между 1-м и 2-м курсами радиоiodтерапии) был значительно лучше у больных с радиоiod-положительными метастазами, чем у больных с радиоiod-негативными ($p < 0,01$). Однако значительного различия в отношении общей выживаемости между этими группами обнаружено не было ($p > 0,05$). Наоборот, у пациентов с ФДГ-

положительными метастазами во время курса радиоiodабляции наблюдался более худший биохимический ответ по сравнению с больными с ФДГ-негативными метастазами ($p < 0,05$). Также эти группы статистически значимо различались в отношении общей выживаемости (48,5 % ФДГ-положительных против 100 % ФДГ-негативных, $p < 0,05$). По мнению авторов, накопление ФДГ по данным ПЭТ во время радиоiodабляции является прогностическим фактором в большей степени для отдаленного прогноза, тогда как накопление радиоiodа предсказывает краткосрочный ответ [42].

Таким образом, ПЭТ/КТ позволяет обнаружить ФДГ-положительные метастазы вне зависимости от накопления радиоiodа по СВТ и, следовательно, способно оптимизировать дальнейшую лечебную тактику.

Факторы, влияющие на результат позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией

Стимуляция тиреотропного гормона (ТТГ). Из клинических и экспериментальных работ известно, что ТТГ стимулирует рост не только нормального тиреоцита, но и высокодифференцированных опухолевых клеток щитовидной железы или их метастазов. Причиной этого является экспрессия рецепторов ТТГ клетками опухоли, что и определяет ТТГ-зависимый рост этих клеток [10]. Поэтому повышенный уровень ТТГ избирательно активирует рецепторы ТТГ на клетках ДРЩЖ, что, по-видимому, должно вести к повышению уровня их метаболизма и, как следствие, повышению накопления ФДГ.

В 1993 г. J.C. Sisson и соавт. описали пациента со множественными легочными метастазами папиллярного РЩЖ, у которого наблюдалось большее накопление ^{18}F ФДГ в состоянии гипотиреоза, чем в ТТГ-супрессивном состоянии [43]. В последующие годы были опубликованы противоречивые данные относительно зависимости ПЭТ с ^{18}F ФДГ от стимуляции ТТГ.

В 2002 г. K.M. van Tol и соавт. провели ПЭТ-исследование 8 пациентов последовательно сначала на ТТГ-супрессии и затем во время гипотиреоза со средними показателями ТТГ 0,04 мМЕ/л и 64 мМЕ/л соответственно. Патологические данные по ПЭТ были обнаружены у 4 больных во время ТТГ-супрессии и у 5 при ТТГ-стимуляции. Больше очагов было выявлено у 2 пациентов при ТТГ-стимуляции, что позволило поменять клиническую тактику [44].

F. Grunwald и соавт. не смогли выявить значительных различий в результатах ПЭТ от стимуляции или супрессии ТТГ [45].

Все исследования касательно зависимости ПЭТ/КТ от ТТГ-стимуляции немногочисленны и в основном указывают на «скромную» ее пользу. Поэтому вопрос о зависимости чувствительности ПЭТ от сти-

Таблица 2. Исследования, оценивающие связь между уровнем тиреоглобулина и диагностической точностью позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (адаптировано из [46])

Table 2. Studies evaluating correlation between thyroglobulin level and diagnostic accuracy of positron emission tomography – computed tomography in patients with differentiated thyroid cancer (adapted from [46])

Исследование Study	Число пациентов Number of patients	Уровень тиреоглобулина, нг/мл Thyroglobulin level, ng/ml	Чувстви- тельность, % Sensitivity, %	Специфич- ность, % Specificity, %
Vural и соавт., 2012 [47] Vural et al., 2012 [47]	105	>38,2 (ТТГ-стимуляция) или >1,9 (ТТГ-супрессия) > 38.2 (TSH stimulation) or > 1.9 (TSH suppression)	74	80
Zoller и соавт., 2007 [48] Zoller et al., 2007 [48]	33	>20 <20	88 22	—
Bertagna и соавт., 2009 [49] Bertagna et al., 2009 [49]	52	>21	76,5	83,3
Schluter и соавт., 2001 [50] Schluter et al., 2001 [50]	64	<10 10–20 >100	11 50 93	—
Shammas и соавт., 2007 [51] Shammas et al., 2007 [51]	61	<5 5–10 >10	14 45 62	—

муляции и уровня ТТГ у пациентов с ДРЩЖ пока остается нерешенным.

Уровень ТГ. На связь между уровнем ТГ и данными ПЭТ/КТ указывается в нескольких исследованиях, результаты которых были суммированы в обзорной работе С. Marcus и соавт. (табл. 2) [46]. В этих исследованиях показана более высокая диагностическая точность ПЭТ/КТ при повышенном уровне ТГ.

F. Bertagna и соавт., проведя обзор литературы по поводу связи ПЭТ/КТ с уровнем ТГ, пришли к выводу, что уровень среза (cutoff level) ТГ в 10 нг/мл является обоснованным, отражаясь в высокой точности метода с точки зрения хорошего сочетания чувствительности и специфичности [52].

B. Schluter и соавт., выполнив 118 ПЭТ-исследований у 64 пациентов с СВТ-негативными и ТГ-позитивными данными, обнаружили, что истинно положительный результат ПЭТ прямо пропорционально связан с увеличивающимся уровнем ТГ (11, 50, 80, 63 и 93 % при уровнях ТГ <10, 10–20; 21–50; 51–100 и >100 нг/мл соответственно) [50]. По данным L.A. Zimmer и соавт., пациенты с положительными данными ПЭТ/КТ имели средний уровень ТГ 293 нг/мл, а пациенты с негативным ПЭТ/КТ-сканом – 30 нг/мл [53].

Но, с другой стороны, дедифференцированные клетки карциномы щитовидной железы могут иметь пониженную способность синтезировать и секретировать ТГ. Поэтому его низкий уровень не обязательно свидетельствует о небольшой опухолевой нагрузке у пациентов с негативным СВТ-сканом и измеряемым уровнем ТГ [46]. Так, в исследовании L. Giovanella

и соавт. 88 % пациентов с положительными ПЭТ/КТ-данными имели уровень ТГ >5,5 нг/мл [54]. A. Shammas и соавт. также получили достаточно хорошие результаты ПЭТ/КТ при уровне ТГ 5–10 нг/мл. У 45 % пациентов были получены истинно положительные результаты ПЭТ/КТ [51].

Согласно рекомендациям основных тиреодологических обществ мира и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), рекомендуемый уровень ТГ для проведения ПЭТ/КТ ≥ 10 нг/мл на ТТГ-супрессии и >2–5 нг/мл на ТТГ-стимуляции (см. табл. 2) [26].

ПЭТ или ПЭТ/КТ. Проведено несколько исследований, сравнивающих ПЭТ и комбинированный метод ПЭТ/КТ. Во всех этих исследованиях показано преимущество ПЭТ/КТ перед ПЭТ в монорежиме за счет выявления маленьких метастатических очагов, негативных в режиме ПЭТ.

В исследовании M. Zoller и соавт. были проанализированы данные 47 ПЭТ/КТ-исследований у 33 пациентов с ДРЩЖ и ТГ-позитивными/СВТ-негативными данными. ПЭТ- и КТ-данные были оценены независимо друг от друга специалистами ядерной медицины и радиологами, а в дальнейшем происходила коллегиальная интерпретация комбинированного метода ПЭТ/КТ. В 77 % исследований диагноз по ПЭТ был изменен благодаря данным КТ. В 23 % случаев патологического ПЭТ/КТ была изменена лечебная тактика больного [48]. С. Nanni и соавт. указывают на преимущество ПЭТ/КТ перед ПЭТ, главным образом за счет лучшей и более точной анатомической локализации

гиперметаболических метастатических очагов [55]. По данным Н. Palmedo и соавт., диагностическая точность ПЭТ, отдельно ПЭТ и КТ, совмещенного метода ПЭТ/КТ составила 78, 85 и 93 % соответственно [56].

Заключение

Показания к применению ПЭТ/КТ в онкологии расширяются во всем мире. И, несмотря на возможности многочисленных новых трейсеров, ФДГ остается наиболее широко применяемым в клинической онкологии радиофармпрепаратом для ПЭТ. Спустя почти 30 лет после первого доклада о применении ПЭТ при ДРЩЖ в 1987 г., моноПЭТ с ФДГ и комбинированный метод ПЭТ/КТ стали рутинными и порой просто незаменимыми обследованиями в ведении

больных с ДРЩЖ. Главным показанием остаются состояния с повышенным ТГ и негативными СВТ-данными. Хотя, по последним сведениям литературы благодаря выявлению радиойоднечувствительных метастатических очагов независимо от накопления радиоioda по СВТ, ПЭТ/КТ способна поменять лечебную и диагностическую тактику также и в группе больных йодчувствительными опухолями.

Хотя и выявление метастатических очагов увеличивается параллельно с повышением ТГ, до сих пор не определен минимальный его уровень, при котором клинически целесообразно выполнение ПЭТ/КТ. Из-за небольшого количества исследований и неоднозначных данных нерешенным пока остается и вопрос необходимости выполнения ПЭТ/КТ на фоне ТТГ-стимуляции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Chissov V.I., Daryalova S.L. Oncology. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.)].
3. Sherman S.I. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361(9356):501–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12488-9. PMID: 12583960
4. Sipos J.A., Mazzaferri E.L. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):395–404. DOI: 10.1016/j.clon.2010.05.004. PMID: 20627675
5. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–9. DOI: 10.1210/jc.2005-1322. PMID: 16263822
6. Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006;295(18):2164–7. DOI: 10.1001/jama.295.18.2164. PMID: 16684987
7. Schonberger J., Ruschoff J., Grimm D. et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid* 2002;12(9):747–54. DOI: 10.1089/105072502760339307. PMID: 12481939
8. Grabellus F., Nagarajah J., Bockisch A. et al. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2012;37(2):121–7. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182393599. PMID: 22228332
9. Bongiovanni M., Paone G., Ceriani L. et al. Cellular and molecular basis for thyroid cancer imaging in nuclear medicine. *Clin Transl Im* 2013;1(3):149–61. DOI: 10.1007/s40336-013-0025-z.
10. Заплатников К., Менцель К., Диль М. и др. Позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой в ракурсе современной диагностики, диспансерного наблюдения и лечения дифференцированного рака щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии* 2004;(1–2):46–50. [Zaplatnikov K., Mentsel' K., Dil' M. et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in current diagnostics, out-patient observation, and treatment of thyroid cancer. *Problems of Endocrinology* 2004;(1–2):46–50. (In Russ.)].
11. Wadsak W., Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur J Radiol* 2010;73(3):461–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.12.022. PMID: 20181453
12. Joensuu H., Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987;28(5):910–4. PMID: 3572549.
13. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J.P. et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37(9):1468–72. PMID: 8790195
14. Seo Y.L., Yoon D.Y., Baek S. et al. Detection of neck recurrence in patients with differentiated thyroid cancer: comparison of ultrasound, contrast-enhanced CT and (18)F-FDG PET/CT using surgical pathology as a reference standard: (ultrasound vs. CT vs. (18) F-FDG PET/CT in recurrent thyroid cancer). *Eur Radiol* 2012;22(10):2246–54. DOI: 10.1007/s00330-012-2470-x. PMID: 22562091
15. Seo J.H., Lee S.W., Ahn B.C., Lee J. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18)F-FDG PET/CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(4):558–63. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03693.x. PMID: 19744107
16. Hall N.C., Kloos R.T. PET imaging in differentiated thyroid cancer: where does it fit and how do we use it? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(5):793–805. DOI: 10.1590/S0004-27302007000500017. PMID: 17891243
17. O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *Oncologist* 2010;15(2):146–56. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0190. PMID: 20142332
18. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9.

- DOI: 10.1210/jc.2005-2838.
PMID: 16684830
19. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. СПб.: Питер, 2006. [Valdina E.A. Thyroid disorders. Guidelines. Saint-Petersburg: Piter, 2006. (In Russ.)].
 20. Schlumberger M.J. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: Historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* 1999;22(11 suppl): 3–7. PMID: 10726999
 21. Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34(10):1626–31. PMID: 8410272
 22. Schlumberger M.J., Arcangioli O., Piekarski J.D. et al. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29(11):1790–4. PMID: 3183748
 23. King A.D. Imaging for staging and management of thyroid cancer. *Cancer Imaging* 2008;8:57–69. DOI: 10.1102/1470-7330.2008.0007. PMID: 18390389
 24. Kucuk O.N., Gultekin S.S., Aras G., Ibis E. Radioiodine whole-body scans, thyroglobulin levels, 99mTc-MIBI scans and computed tomography: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2006;27(3):261–6. PMID: 16479246
 25. Dietlein M., Scheidhauer K., Vöth E. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24(11):1342–8. PMID: 9371865
 26. Salvatori M., Biondi B., Rufini V. Imaging in endocrinology: 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):R115–30. DOI: 10.1530/EJE-15-0066. PMID: 25947140
 27. Leboulleux S., Schroeder P.R., Busaidy N.L. et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1310–6. DOI: 10.1210/jc.2008-1747. PMID: 19158200
 28. Padovani R.P., Robenshtok E., Brokhin M., Tuttle R.M. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(8):778–83. DOI: 10.1089/thy.2011.0522. PMID: 22780333
 29. Tuttle R.M., Tala H., Shah J. et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20(12):1341–9. DOI: 10.1089/thy.2010.0178.
 30. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167–214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110. PMID: 19860577
 31. Treglia G., Bertagna F., Piccardo A., Giovannella L. 131-I- whole-body scan or 18-FDG-PET/CT for patients with elevated thyroglobulin and negative ultrasound? *Clin Translat Im* 2013;1(3):175–83. DOI: 10.1007/s40336-013-0024-0.
 32. Leboulleux S., El Bez I., Borget I. et al. Postradioiodine treatment whole body scan in the era of fluorodesoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012;22(8):832–8. DOI: 10.1089/thy.2012.0081.
 33. Dong M.J., Liu Z.F., Zhao K. et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan. Meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2009;30(8):639–50. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32832dcfa7. PMID: 19512954
 34. Kim W.G., Ryu J.S., Kim E.Y. et al. Empiric high-dose 131-Iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and 18-F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1169–73. DOI: 10.1210/jc.2009-1567.
 35. Giovannella L. Positron emission tomography/computed tomography in patients treated for differentiated thyroid carcinomas. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2012;7(1):35–43. DOI: 10.1586/eem.11.83.
 36. Pacak K., Eisenhofer G., Goldstein D.S. Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. *Endocr Rev* 2004;25(4):568–80. DOI: 10.1210/er.2003-0032. PMID: 15294882
 37. Robbins R.J., Wan Q., Grewal R.K. et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498–505. DOI: 10.1210/jc.2005-1534. PMID: 16303836
 38. Deandreis D., Al Ghuzlan A., Leboulleux S. et al. Do histological, immunohistochemical and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):159–69. DOI: 10.1677/ERC-10-0233.
 39. Wang W., Larson S.M., Fazzari M. et al. Prognostic value of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1107–13. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6458. PMID: 10720047
 40. Pryma D.A., Schoder H., Gonen M. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47(8):1260–6. PMID: 16883003
 41. Rosenbaum-Krumme S.J., Gorges R., Bockisch A., Binse I. 18F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(9):1373–80. DOI: 10.1007/s00259-012-2065-4. PMID: 22718304
 42. Gaertner F.C., Okamoto S., Shiga T. et al. FDG PET performed at thyroid remnant ablation has a higher predictive value for long-term survival of high-risk patients with well-differentiated thyroid cancer than radioiodine uptake. *Clin Nucl Med* 2015;40(5):378–83. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000699. PMID: 25608175
 43. Sisson J.C., Ackermann R.J., Meyer M.A., Wahl R.L. Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(4):1090–4. DOI: 10.1210/jcem.77.4.8408458. PMID: 8408458
 44. van Tol K.M., Jager P.L., Piers D.A. et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid* 2002;12(5):381–7.

- DOI: 10.1089/105072502760043459.
PMID: 12097198
45. Grunwald F., Biersack H.J. FDG PET in thyroid cancer: thyroxine or not? *J Nucl Med* 2000;41(12):1996–8. PMID: 11138684
46. Marcus C., Whitworth P.W., Surasi D.S. et al. PET/CT in the management of thyroid cancers. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(6):1316–29. DOI: 10.2214/AJR.13.11673.
47. Vural G.U., Akkas B.E., Ercakmak N. et al. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med* 2012;37:953–9. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31825b2057. PMID: 22899202
48. Zoller M., Kohlfuerst S., Igerc I. et al. Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(4):487–95. DOI: 10.1007/s00259-006-0276-2. PMID: 17103166
49. Bertagna F., Bosio G., Biasiotto G. et al. F-18 FDGPET/CT evaluation of patients with differentiated thyroid cancer with negative I-131 total body scan and high thyroglobulin level. *Clin Nucl Med* 2009;34:756–61. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181b7d95c. PMID: 19851169
50. Schluter B., Bohuslavizki K.H., Beyer W. et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med* 2001;42(1):71–6. PMID: 11197983
51. Shammass A., Degirmenci B., Mountz J.M. et al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007;48(2):221–6. PMID: 17268018
52. Bertagna F., Biasiotto G., Orlando E. et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients affected by differentiated thyroid carcinoma, high thyroglobulin level, and negative 131I scan: review of the literature. *Jpn J Radiol* 2010;28(9):629–36. DOI: 10.1007/s11604-010-0488-z.
53. Zimmer L.A., McCook B., Meltzer C. et al. Combined positron emission tomography/computed tomography imaging of recurrent thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128(2):178–84. DOI: 10.1067/mhn.2003.74. PMID: 12601311
54. Giovanella L., Trimboli P., Verburg F.A. et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(6):874–80. DOI: 10.1007/s00259-013-2370-6. PMID: 2346330
55. Nanni C., Rubello D., Fanti S. et al. Role of 18F-FDG-PET and PET/CT imaging in thyroid cancer. *Biomed Pharmacother* 2006;60(8):409–13. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.07.008. PMID: 16891093
56. Palmedo H., Bucierius J., Joe A. et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 2006;47(4):616–24. PMID: 16595495