

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101



# Динамический контроль после радиойодоблации при дифференцированном раке щитовидной железы: взгляд радиолога

А.Ю. Шуринов, Е.В. Бородавина

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

**Контакты:** Андрей Юрьевич Шуринов [shurinov@mrrc.obninsk.ru](mailto:shurinov@mrrc.obninsk.ru)

Актуальность корректного динамического наблюдения и четкое понимание ответа на лечение при дифференцированном раке щитовидной железы является залогом здоровья пациентов. Комплексный подход к оценке показателей уровня тиреотропного гормона, онкомаркеров, ультразвуковой картины, а также результатов молекулярной визуализации с радиоактивным йодом четко определены в международных клинических руководствах. В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» более 15 лет применяется тактика контрольного обследования пациентов через 6 мес после проведенной радиойодоблации. Целью данной статьи является рассмотрение последовательности диагностического поиска при различных вариантах ответа на лечение дифференцированного рака щитовидной железы.

**Ключевые слова:** радиойодоблация, динамическое наблюдение, дифференцированный рак щитовидной железы, сцинтиграфия всего тела с  $^{131}\text{I}$ , однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией, с  $^{131}\text{I}$ , позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой, TENIS-синдром

**Для цитирования:** Шуринов А.Ю., Бородавина Е.В. Динамический контроль после радиойодоблации при дифференцированном раке щитовидной железы: взгляд радиолога. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):91–101. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101

## Follow-up after radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer: the view of nuclear medicine physician

A. Yu. Shurinov, E. V. Borodavina

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

**Contacts:** Andrey Yur'evich Shurinov [shurinov@mrrc.obninsk.ru](mailto:shurinov@mrrc.obninsk.ru)

Timeliness of accurate dynamic observation and a clear understanding of the treatment response guarantees health of patients with differentiated thyroid cancer. Multidimensional approach to evaluation of thyroid-stimulating hormone, tumor markers, ultrasound picture, as well as results of molecular imaging with radioactive iodine is clearly defined in international clinical guidelines. At the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center for more than 15 years tactics of control exam 6 months after radioactive iodine ablation has been implemented. The aim of the current article is to consider the sequence of diagnostic search for different responses to treatment of differentiated thyroid cancer.

**Keywords:** radioactive iodine ablation, dynamic observation, differentiated thyroid cancer,  $^{131}\text{I}$  whole-body scintigraphy,  $^{131}\text{I}$  single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, TENIS syndrome

**For citation:** Shurinov A.Yu., Borodavina E.V. Follow-up after radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer: the view of nuclear medicine physician. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(1):91–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-91-101

## Введение

После проведения комбинированного лечения по поводу дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ), включающего хирургический этап, радиоiodабляцию, супрессивную гормонотерапию левотироксином, крайне важным является корректный динамический контроль. Показания к проведению второго этапа комбинированного лечения — радиоiodтерапии (РЙТ) — согласно послеоперационной стратификации риска развития рецидива и персистенции заболевания, а также основные концепции динамического наблюдения изложены в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO; 2019), Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN; 2022), Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации/Европейской ассоциации ядерной медицины (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging/European Association of Nuclear Medicine, SNMMI/EANM; 2022) [1–4].

Радиоiodабляция (РЙА) — это послеоперационный курс РЙТ, направленный на разрушение остаточной тиреоидной ткани и раннее выявление отдаленных метастатических очагов при гистологически подтвержденном статусе опухоли после хирургического вмешательства R0 — радикального удаления первичного опухолевого очага папиллярного, фолликулярного и юртоклеточного рака. Следует отметить, что существуют 3 варианта применения радиоактивного йода при лечении ДРЩЖ: РЙА, РЙТ остаточной болезни (R1), РЙТ отдаленных метастазов (M1) и персистирующей болезни (=M1), которые различаются величиной лечебной активности  $^{131}\text{I}$  и клиническими целями [5].

Оценка эффективности проведенного лечения в процессе динамического наблюдения включает обязательный мониторинг тиреоглобулина (ТГ), антител к ТГ (АТ-ТГ), свободного тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) ложа щитовидной железы (ЩЖ) и регионарного лимфатического коллектора шеи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, диагностическую сцинтиграфию всего тела (СВТ) с  $^{123}\text{I}$ / $^{131}\text{I}$  или однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (КТ), совмещенную с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ), с радиоактивным йодом.

## Оценка эффективности радиоiodабляции и определение ответа на комбинированное лечение

В зарубежной литературе опубликованы результаты ряда основополагающих наблюдательных и рандомизированных исследований, проведенных в период с 1984 по 2014 г., в которых были определены принципы динамического наблюдения за пациентами с ДРЩЖ

после комбинированного лечения, в настоящий момент используемые в современной практике и рекомендованные ведущими профильными международными сообществами. Исторически большинство авторов при оценке эффективности комбинированного лечения ДРЩЖ основываются на прогностической ценности уровня ТГ через 6–12 мес после РЙА в связи с корреляционной зависимостью данного показателя с наличием остаточной ткани ЩЖ (фолликулярного эпителия) или опухолевой ткани ДРЩЖ и в последующем контроле заболевания (follow-up), чему есть множество доказательств [6–9]. Зарубежные исследователи под руководством F. Pacini установили, что только уровень ТГ, стимулированного тиротропином- $\alpha$  (рекомбинантным человеческим ТТГ, тироджином), при выявлении рецидива заболевания в течение 2 лет (медиана наблюдения 21,5 мес) имеет чувствительность 85 %, в сочетании с УЗИ шеи — 96,3 %; при этом специфичность этого показателя составляет 99,5 % [10]. По данным A. Kukulska и соавт., повторное проведение РЙА при ее первичной неэффективности требуется даже в случае благоприятных биохимических показателей онкомаркеров (ТГ <1 нг/мл, АТ-ТГ <100 МЕ/мл) [11]. В когортном исследовании с участием 208 пациентов было установлено, что при первоначальном послеаблятивном уровне стимулированного ТГ <10 нг/мл, проверенном через 6–12 мес после РЙА, 4-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 97 %. [12]. Следует отметить, что уровень базального ТГ, который принято считать патологическим, согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (American Thyroid Association, ATA) по лечению ДРЩЖ (2015), составляет >2 нг/мл. Безусловно, сохраняется следующий принцип: более низкие остаточные уровни ТГ ассоциируются с лучшими результатами лечения заболевания. Согласно проанализированным работам, эффективность РЙА достоверно выше при соблюдении низкоiodной диеты. В целом результаты упомянутых ранее исследований свидетельствуют о том, что показатели успешной абляции остаточной тиреоидной ткани в ранние сроки (от 6 до 12 мес) улучшают контроль над заболеванием и позволяют в короткие сроки выявить продолженный рост опухоли в регионарных лимфатических узлах шеи.

В рекомендациях ATA (2015) и аналогичных руководствах международных профильных сообществ указаны варианты ответа на лечение пациентов с ДРЩЖ, необходимые для дифференцированного подхода к определению дальнейшей тактики терапии, однако срок ее выбора до сих пор четко не установлен. В практике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» данным временным интервалом принято считать 6 мес. Перечислим эти варианты ответа.

- Полный биохимический и структурный ответ — отсутствие признаков заболевания по данным инструментальных и лабораторных исследований (УЗИ, КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ),  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ или  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -ОФЭКТ/КТ): уровень базального (нестимулированного) ТГ  $\leq 1$  нг/мл, уровень стимулированного ТГ  $< 0,2$  нг/мл, АТ-ТГ  $\leq 100$  Ед/л.
- Неполный биохимический ответ — отсутствие признаков заболевания по данным инструментальных исследований (УЗИ, КТ, МРТ,  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ или  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -ОФЭКТ/КТ) и признаки персистенции заболевания по данным лабораторных исследований (уровень базального ТГ  $> 1$  нг/мл, уровень стимулированного ТГ  $> 10$  нг/мл, уровень АТ-ТГ  $> 100$  Ед/л).
- Неполный структурный ответ — признаки заболевания по данным УЗИ, КТ, МРТ,  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ или  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -ОФЭКТ/КТ, персистирующие или вновь выявленные локорегионарные или отдаленные метастазы.
- Неопределенный ответ (неопределенный опухолевый статус) — неспецифические биохимические (уровень базального ТГ  $0,2-1,0$  нг/мл, стимулированного ТГ  $1-10$  нг/мл) или структурные данные, по которым нельзя с уверенностью классифицировать опухоли как доброкачественные или злокачественные. Сюда входят пациенты со стабильным или снижающимся уровнем АТ-ТГ без явных структурных признаков заболевания и/или с отсутствием патологических очагов накопления радиофармпрепарата по данным ОФЭКТ/КТ с радиоактивным йодом и ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ).

### Принципы динамического наблюдения

Наблюдение за пациентами с ДРЩЖ должно проводиться в рамках мультидисциплинарной команды, в которую входят онкологи, эндокринологи и радиологи, что повысит эффективность лечения в целом. Анализ уровня ТГ в сыворотке крови и УЗИ шеи являются основными методами наблюдения [14, 15].

Показатель ТГ в сыворотке крови — чувствительный маркер присутствия тиреоцитов. После проведения эффективной РЙА он служит также высокочувствительным маркером персистенции ДРЩЖ. Следует учитывать, что минимальные уровни ТГ имеют высокую отрицательную предиктивную значимость, а определяемые уровни могут быть ложноположительными [16]. Чтобы минимизировать вариабельность, содержание ТГ в идеале должно контролироваться с помощью одного и того же вида анализа, как вариант — в условиях одного клиничко-лабораторного отделения [13]. В процессе динамического наблюдения определение сывороточных АТ-ТГ является обязательным, поскольку данные антитела способны «блокировать» молекулы

ТГ и демонстрировать ложноотрицательные результаты последнего [17]. Анализ сывороточного ТГ может проводиться как в базальных условиях (т.е. в ходе супрессивной гормонотерапии), так и после эндогенной (с отменой левотироксина на 21-й день) или экзогенной (введение тиротропина- $\alpha$ ) стимуляции ТТГ. По данным С. Spencer и соавт., у пациентов, которым были проведены тиреоидэктомия и РЙА, уровень базального ТГ в сыворотке крови  $< 1$  нг/мл является высокопрогнозируемым для полного биохимического и структурного ответов на лечение и последующее определение уровня стимулированного ТГ избыточно [18]. Высокочувствительные ( $< 0,2$  нг/мл) методы определения уровня базального ТГ также могут быть использованы для подтверждения полного ответа на терапию (уровень убедительности (IVB). Если так, неясна логика, с чем это согласуется [19]. Если при отрицательных результатах инструментальных методов исследования уровень базального ТГ составляет  $> 1-2$  нг/мл, то клиническая ситуация классифицируется как неопределенный или неполный биохимический ответ на лечение. Почти 60 % пациентов, которым была проведена тотальная тиреоидэктомия без РЙА, могут иметь уровень базального ТГ в сыворотке крови  $0,2$  нг/мл [20, 21], что указывает на отсутствие заболевания (т.е. на полный ответ на терапию), а повышение этого показателя дает повод заподозрить персистирующий/рецидивирующий ДРЩЖ. То же самое справедливо для повышения уровня АТ-ТГ ( $> 100$  Ед/л) в процессе динамического наблюдения.

Одним из самых информативных инструментальных методов выявления структурного прогрессирования заболевания в области шеи является УЗИ. В сочетании с результатами цитологического исследования [22] и определения уровня ТГ в сыворотке крови данные УЗИ могут достигать чувствительности в 100 % [23]. К недостаткам этого метода относятся зависимость от оператора [24], высокая частота неспецифических находок [25] и возможность неудовлетворительной визуализации глубоких акустически затененных анатомических структур [26, 27], что компенсируется определением ТГ в смыве из пункционной иглы (как правило, при поражении лимфатического узла этот показатель составляет  $> 500$  нг/мл).

Назначение дополнительных инструментальных исследований обоснованно, если известно о наличии локорегионарных и/или отдаленных метастазов (уровень убедительности IVA) или подозрении на них (например, на основании повышения уровня сывороточного ТГ или АТ-ТГ при отсутствии ультразвуковых признаков метастатического поражения у пациентов с промежуточным или высоким рисками развития рецидива и персистенции заболевания или с промежуточным/высоким риском рецидивирования независимо от результатов УЗИ шеи (уровень убедительности IVB) [13]. В связи с этим назначение классической СВТ

с  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  с учетом низкой чувствительности (27–55 %) этого метода необоснованно, а комбинация ОФЭКТ/КТ с  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  обеспечивает лучшую визуализацию [28].

В рамках динамического наблюдения всем пациентам с ДРЩЖ следует проводить УЗИ шеи и анализ сыворотки крови на уровни ТГ и АТ-ТГ через 6–8 нед после хирургического этапа, в том числе в рамках возможной рестратификации риска и определения показаний к проведению РЙА [4]. Последующее наблюдение будет зависеть от риска персистенции/рецидива заболевания и ответа на лечение. Пациенты с низким риском развития рецидива и персистенции заболевания, у которых нет биохимических и структурных признаков заболевания на 1-м контрольном визите (6–8 нед), могут находиться под наблюдением с периодическим (1 раз в 6 мес) определением уровней ТГ и АТ-ТГ. Повторное УЗИ шеи может проводиться по мере необходимости с такой же периодичностью в зависимости от уровня сывороточного ТГ и АТ-ТГ [29]. Данный алгоритм может применяться у пациентов с ДРЩЖ группы промежуточного риска с полными биохимическим и структурным ответами на лечение (уровень убедительности IVA) [30–32]. Уровень ТТГ в таких случаях должен поддерживаться в низком нормальном диапазоне (0,5–2 мМЕ/мл) (уровень убедительности IVB) [13].

Пациенты с ДРЩЖ группы низкого или промежуточного риска развития рецидива и персистенции заболевания с биохимическим неполным или неопределенным ответом на лечение должны выполнять анализ сывороточных ТГ и АТ-ТГ и УЗИ шеи каждые 6–12 мес. Повышение уровня ТГ или АТ-ТГ требует проведения дальнейших инструментальных исследований. У пациентов с промежуточным риском рецидива и персистенции заболевания рекомендуется проводить умеренное подавление ТТГ (0,1–0,5 мМЕ/мл), т. е. режим «мягкой» супрессивной гормонотерапии левотироксином (уровень убедительности – IVB) [9].

У пациентов группы высокого риска с папиллярным раком ЩЖ, широко инвазивным фолликулярным раком ЩЖ или низкодифференцированным раком ЩЖ при полном или неполном биохимическом ответе уровни ТГ и АТ-ТГ в сыворотке крови следует оценивать каждые 3–6 мес. Дополнительные инструментальные исследования (УЗИ) следует повторять каждые 3 мес, особенно если содержание ТГ повышено (уровень убедительности IVB) [33, 34]. Для пациентов, у которых риск развития рецидива изначально классифицируется как высокий, более углубленное инструментальное обследование может быть целесообразным, даже если уровень базального ТГ в сыворотке крови остается или становится неопределяемым (<1,0 нг/мл), поскольку отсутствие циркулирующего ТГ может отражать дедифференцировку остаточной опухолевой ткани [8]. Уровень ТТГ у всех больных

с биохимическим неполным или неопределенным ответом на лечение должен быть подавлен в пределах 0,1–0,5 мМЕ/мл (уровень убедительности IVB) – так называемый режим мягкой супрессии [13]. Пациенты с неполным структурным ответом должны находиться под активным динамическим наблюдением или быть направлены на соответствующее радикальное или паллиативное лечение.

### Биохимический рецидив заболевания

Одним из вариантов течения местно-распространенного ДРЩЖ является биохимический рецидив заболевания, не являющийся синонимом неполного биохимического ответа. Спорным остается срок его диагностирования от момента комбинированной терапии при полном ответе на лечение: 1 год или более. Одни авторы предлагают считать критерием биохимического рецидива уровень базального ТГ >1,0 нг/мл [31], а другие рассматривают в качестве показателя этого рецидива также повышенный уровень АТ-ТГ >100 МЕ/мл [35, 36].

### Структурный рецидив заболевания

Исследования J. Han и соавт. показало, что среди 1010 пациентов, у которых после комбинированного лечения уровень АТ-ТГ был <100 ЕД/л, а во время наблюдения – >100 ЕД/л, ни в одном случае не развился структурный рецидив. У 13 (1,3 %) больных наблюдались клинические рецидивы в течение 84 мес. Среди 787 пациентов рецидивы были представлены продолженным ростом опухоли в лимфатических узлах без признаков отдаленного метастазирования. Клинические рецидивы развились у 5 из 750 пациентов с постоперационным уровнем базального ТГ <1 нг/мл и у 5 из 37 пациентов с уровнем ТГ ≥1 нг/мл. У больных с показателем базального ТГ ≥1 нг/мл наблюдалась большая вероятность развития рецидива заболевания ( $p < 0,001$ ) в дальнейшем [37].

R. Scheffel и соавт. описали 458 наблюдений после комбинированного лечения ДРЩЖ: у 357 (65,1 %) пациентов установлены полный биохимический и структурный ответы на лечение, а у 101 – неполный биохимический или структурный ответ. При дальнейшем наблюдении в период от 2 до 8 лет у 90 (6,7 %) больных группы полного ответа на терапию выявлены 6 структурных рецидивов на фоне повышения уровня базального ТГ (>5 нг/мл). Эти результаты позволяют предположить, что риск развития структурного рецидива при благоприятных биохимических признаках может быть не очень высоким. После 4-летнего наблюдения (от 2 до 8 лет) 97,2 % пациентов группы полных биохимического и структурного ответов на лечение оставались в состоянии ремиссии [38].

R. Tuttle и соавт. в ходе динамического наблюдения за 588 пациентами с ДРЩЖ в течение 1–15 лет



(медиана наблюдения 7 лет) обнаружили, что структурные рецидивы возникают через 4–11 лет после первичного лечения, включающего хирургический этап и РЙА. Эти рецидивы были выявлены у 3 % пациентов с низким, 21 % – с промежуточным и 68 % – с высоким риском ( $p < 0,001$ ). Повторная стратификация риска в течение первых 2 лет наблюдения снизила вероятность выявления структурного рецидива до 2 % у больных с низким риском его развития, до 2 % – с промежуточным риском и до 14 % – с высоким риском и продемонстрировала отличную реакцию на терапию (уровень стимулированного ТГ  $< 1$  нг/мл). И наоборот, неполный ответ на начальную терапию (уровни базального ТГ  $> 1$  нг/мл, стимулированного ТГ  $> 10$  нг/мл, увеличение показателей ТГ в течение наблюдения или структурное прогрессирование в течение первых 2 лет наблюдения) повысил возможность развития структурных рецидивов до 13 % у пациентов с низким риском, до 41 % – у пациентов с умеренным (промежуточным) риском и до 79 % – у пациентов с высоким риском. В связи с таким относительно коротким временем возникновения рецидива ( $> 2$  лет) можно сделать предположение, что это были не истинные рецидивы, а персистирующая болезнь [34].

Исследование А. Llamas-Olier и соавт. показало, что подтвержденное поражение лимфатических узлов (pN1b) является фактором риска развития раннего рецидива или персистенции заболевания. В 7,4 % случаев рецидивы заболевания были зарегистрированы в периоде наблюдения (17–88 мес; медиана 42 мес): структурный рецидив выявлен в 62,5 % наблюдений, а биохимический рецидив – в 37,5 %. Модель логической регрессии показала достоверную связь между ранним рецидивом и поражением лимфатических узлов (pN1b) (отношение рисков (ОР) 10,81; доверительный интервал (ДИ) 62,59–87,00), патологическими очагами накопления  $^{131}\text{I}$  на шее при РЙА (ОР 6,06, ДИ 1,67–22,00) и уровнем стимулированного ТГ перед РЙА  $> 10$  нг/мл (ОР 4,01; ДИ 1,16–13,85). Переменные, которые оказались значимыми в регрессионной модели Кокса: вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов pN1b (ОР 9,60; ДИ 1,91–48,52) и патологическое накопление  $^{131}\text{I}$  в области шеи (не в ложе ЩЖ) при РЙА (ОР 5,95; ДИ 1,86–18,97) [39].

В исследование сотрудников Memorial Sloan Kettering Cancer Center (США) (2015) вошли 3664 пациента с местно-распространенным ДРЩЖ, разделенные на 5 возрастных подгрупп (моложе 40, 40–49, 50–59, 60–69 и старше 70 лет). В результате анализа полученных данных было установлено, что риск развития рецидива повышается с возрастом, независимо от степени распространенности опухолевого процесса. Так, выявлено 37-кратное увеличение риска возникновения рецидива у пациентов старше 70 лет по сравнению с пациентами моложе 40 лет. Медиана продолжительности наблюде-

ния составила 54 мес. Зарегистрированы 59 смертей от рака ЩЖ, 10-летняя выживаемость при валидации по возрастным группам оказалась равной 96 % [40].

На основании проанализированных источников представляется возможным сделать вывод о сроке развития как биохимического, так и структурного рецидивов заболевания: не ранее 12–24 мес после полного ответа на комбинированное лечение.

### **Оценка эффективности радиойодобласти и подготовка к исследованиям с радиоактивным йодом**

Неоднозначной является и оценка эффективности РЙА. Критерием результативности РЙА, по мнению большинства зарубежных авторов [41–48], является отсутствие очагов накопления радиоактивного йода в проекции ложа ЩЖ и патологического включения изотопа в проекции всего тела при проведении диагностической СВТ с радиоактивным йодом через 6–12 мес. Однако нередки случаи «следового накопления» радиоактивного йода по данным планарной СВТ (менее 1 % счета всего тела), что при одномоментном переходе в режим ОФЭКТ/КТ не выявляет очагов гиперфиксации и трактуется как артефакт.

Обязательным условием биохимической оценки эффективности РЙА и установления ремиссии заболевания (полного ответа на лечение) при местно-распространенном ДРЩЖ является мониторинг уровней ТГ и АТ-ТГ [49].

На основе опыта динамического наблюдения за пациентами, прошедшими комбинированное лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», мы рекомендуем проводить  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ или  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -ОФЭКТ/КТ через 6 мес после РЙА. Выбор метода – СВТ или ОФЭКТ/КТ – диктуется клинической задачей: оценка эффективности РЙА или поиск отдаленных метастатических очагов и/или локорегионарного рецидива в рамках комплексного обследования (оценка уровней ТТГ, ТГ, АТ-ТГ, УЗИ ложа ЩЖ и регионарного лимфатического коллектора). Это единственные объективные методы молекулярной оценки результативности РЙА при подтвержденном накоплении радиоактивного йода в проекции ложа ЩЖ по данным посттерапевтической СВТ или ОФЭКТ/КТ, а 6 мес – физиологически обусловленный срок, необходимый для формирования рубцовой ткани в процессе лучевого патоморфоза остаточной тиреоидной ткани. Необходимо отметить важность правильной подготовки к контрольному обследованию с радиоактивным йодом, включающей 14-дневную низкоiodную диету (табл. 1), своевременную отмену гормонотерапии левотироксином и терапию препаратами, содержащими йодиды (табл. 2).

**Таблица 1.** Пищевые продукты, запрещенные и разрешенные к употреблению перед сцинтиграфией всего тела с  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  и однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (КТ), совмещенной с рентгеновской КТ с радиоактивным йодом [50, 51]

**Table 1.** Foods forbidden and allowed prior to  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  whole-body scintigraphy and radioactive iodine single-photon emission computed tomography (CT)/X-ray CT [50, 51]

Запрещенные продукты Forbidden foods	Разрешенные продукты Allowed foods
Йодированная соль. Iodized salt.	Нейодированная соль. Non-iodized salt.
Любые поливитаминные комплексы, содержащие йодид. Any vitamin complexes with iodide.	Яичный белок. Egg whites.
Свежее молоко и молочные продукты (в том числе мороженое, сыры, йогурт, масло). Fresh milk and dairy products (including ice cream, cheeses, yogurt, butter).	Домашний хлеб с нейодированной солью без сои, масла и молока. Homemade bread with non-iodized salt without soy, butter and milk.
Морепродукты и их производные (рыба, суши, моллюски, ламинария). Seafoods and their derivatives (fish, sushi, mollusks, laminaria).	Свежие фрукты и овощи. Fresh fruits and vegetables.
Травяные сборы. Herbal preparations.	Замороженные овощи. Frozen vegetables.
Продукты с содержащими агар-агар, альгинаты. Products containing agar, alginates.	Зерновые продукты и макароны. Cereals and pasta.
Молочный шоколад. Milk chocolate.	Консервированные фрукты. Canned fruit.
Черная патока. Molasses.	Натуральные несоленые орехи. Natural unsalted nuts.
Продукты, содержащие сою (соусы, молоко, тофу) Products containing soy (sauces, milk, tofu)	Ореховое масло. Nut butter.
	Газированные напитки и фруктовые чаи. Sodas and fruit teas.
	Кофе и чай. Coffee and tea.
	Попкорн (без соли). Popcorn (unsalted).
	Черный перец. Black pepper.
	Овощные масла. Vegetable oils.
	Сахар, джем, мед, кленовый сироп. Sugar, jam, honey, maple syrup.
	Пресный хлеб Unleavened bread

**Таблица 2.** Препараты и рекомендуемые сроки их отмены перед радиоидиоддиагностикой и радиоидиодтерапией в зависимости от вида лекарственного средства [50, 51]

**Table 2.** Pharmaceuticals and their recommended stopping times prior to radioactive iodine diagnostics and therapy depending on the type of drug [50, 51]

Препарат Pharmaceutical	Срок отмены Stopping time
Гормоны щитовидной железы Thyroid hormones	2 нед для трийодтиронина, 3–4 нед для левотироксина 2 weeks for triiodothyronine, 3–4 weeks for levothyroxine
Отхаркивающие средства Expectorants	1–2 нед в зависимости от содержания йодида 1–2 weeks depending on iodine contents
Йодсодержащие препараты (амиодарон) Iodine-containing drugs (amiodarone)	1–6 мес 1–6 months
Растворы йода (например, хирургическая обработка кожи) Iodine solutions (for example, surgical skin treatment)	2 нед 2 weeks
Рентгенконтрастные вещества: X-ray contrast compounds: водорастворимые препараты (внутривенное или внутриоболочечное введение) water-soluble pharmaceuticals (intravenous and intrathecal administration) жирорастворимые препараты для холецистографии fat-soluble pharmaceuticals for cholecystography препараты на масляной основе для бронхо- и миелографии oil-based pharmaceuticals for broncho- and myelography	3–4 нед 3–4 weeks  3 мес 3 months  6–12 мес для бронхо- и 2–10 лет для миелографии 6–12 months for broncho- and 2–10 years for myelography

В диагностический комплекс включены определение содержания в крови ТТГ (его уровень должен быть  $\geq 30$  мМЕ/мл), ТГ, АТ-ТГ, УЗИ ложа ЩЖ и регионарных лимфатических узлов.

Показаниями к проведению диагностической СВТ с радиоактивным йодом ( $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ ) через 6 мес после РЙА являются [51]:

- средний или высокий риск развития рецидива и персистенции заболевания после ранее проведенной РЙА;
- экстратиреоидное накопление радиоактивного йода по данным сцинтиграфии или ОФЭКТ/КТ в момент РЙА;

- наличие остаточной ткани ЩЖ, снижающей достоверность СВТ или ОФЭКТ/КТ в момент РЙА;
- повышенный уровень АТ-ТГ ( $>100$  МЕ/мл) в момент РЙА, ограничивающий адекватную интерпретацию ТГ в качестве онкомаркера ДРЩЖ.

Вариабельность клинических моделей обусловлена качеством хирургического этапа лечения, морфологическим типом опухоли, а также адекватностью интерпретации результатов комбинированной терапии (ответов на лечение). Сомнительным в прогностическом плане является неопределенный опухолевый статус, когда на первый план в ходе поиска источника патологического уровня ТГ и/или АТ-ТГ выходит

альтернативная молекулярная визуализация. Невысокая доступность специализированных медицинских центров, имеющих радиологические отделения 3-го уровня, в которых проводится РЙТ (Москва, Обнинск, Архангельск, Челябинск, Димитровград, Томск, Благовещенск), относительно ограничивает доступность контрольной СВТ с радиоактивным йодом. В то же время увеличение количества ПЭТ-центров за последние 5 лет сделало доступным ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

### Клинические модели пациентов

Повышение доступности ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ привело к изменению парадигмы лечения ДРЩЖ, что позволило охарактеризовать биологию опухоли на основе различных моделей поглощения  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в метастатических очагах. U. Feine и соавт. [52, 53] описали феномен flip-flop (несоответствие между накоплением  $^{131}\text{I}$  и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при ОФЭКТ/КТ с радиоактивным йодом и ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ) и представили 4 модели переменного поглощения радиоактивного йода/ $^{18}\text{F}$ -ФДГ при метастатическом течении заболевания.

Основным показанием к проведению ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при ДРЩЖ после РЙА являются отрицательные результаты посттерапевтической СВТ/ОФЭКТ/КТ с  $^{131}\text{I}$  или диагностической СВТ/ОФЭКТ-КТ с  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  при отсутствии ультразвуковых признаков локального рецидива и продолженного роста опухоли в регионарных лимфатических узлах шеи, но при наличии следующих лабораторных изменений:

- повышение базального или стимулированного уровня ТГ в сыворотке крови ( $>5,5$  нг/мл или  $>10$  нг/мл соответственно) или увеличение времени удвоения ТГ в сыворотке  $<1$  года (независимо от исходного значения);
- прогрессирующее увеличение уровня АТ-ТГ относительно надир в момент РЙА [48–50].

На основе исследования U. Feine и соавт. в настоящее время различают 4 модели попеременного поглощения  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}/^{18}\text{F}$ -ФДГ при рецидивном течении заболевания [54, 55]. Тип I характеризуется  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}/^{18}\text{F}$ -ФДГ $^{+}$ -накоплением радиофармпрепаратов в метастатических очагах, наиболее часто встречается у пациентов с повышенным уровнем ТГ и отрицательными результатами СВТ (отсутствием накопления радиоактивного йода (ТГ $^{+}/^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  СВТ $^{-}$ ) и обнаруживается примерно в 46 % случаев. Тип II предполагает  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}/^{18}\text{F}$ -ФДГ $^{-}$ -накопление радиофармпрепаратов и представляет собой наиболее благоприятный вариант для проведения последующих курсов РЙТ с применением высоких ( $>150$  мКи) лечебных активностей  $^{131}\text{I}$ . Тип III — комбинация типов I и II, выявляемых у одного и того же пациента в связи с различной метаболической картиной в метастатических очагах. Тип IV характеризуется поглощением как  $^{131}\text{I}$ , так и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в тех же очагах. Феномен flip-flop не является обязательным для метаста-

зов ДРЩЖ, а, скорее, является вариабельным маркером метастатических очагов. Проспективное исследование с участием 122 пациентов, перенесших тиреоидэктомию, с установленным метастатическим ДРЩЖ, которые относились к типу  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}/^{18}\text{F}$ -ФДГ $^{+}$ , показало общую корреляцию avidности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с отсутствием avidности радиоактивного йода; однако коэффициент корреляции составил всего 0,62. Для выбранного максимального порогового значения стандартизованного показателя накопления радиофармпрепаратов (standardized uptake value, SUV), равного 4,0, авторы рассчитали чувствительность и специфичность для выявления метастатического заболевания: 75,3 и 56,7 % соответственно [56].

### TENIS-синдром

В зарубежной клинической практике ДРЩЖ ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ применяется для уточнения лечебной тактики у пациентов с патологическим базальным уровнем ТГ (от 2 до 10 нг/мл), при TENIS-синдроме (thyroglobulin elevation/negative iodine scintigraphy) после комбинированного лечения —  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  СВТ $^{-}$  (ТГ $^{+}$ /СВТ $^{-}$ ) [57]. На самом деле данная модель динамична и представляет собой широкий спектр клинических ситуаций. Фактически это пациенты с неопределенным опухолевым статусом или биохимическим рецидивом заболевания. При TENIS-синдроме крайне важны объективная пошаговая трактовка результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также учет возможных источников ошибок [58–60]. Шаг 1: для исключения ложноотрицательных результатов  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$  СВТ/ОФЭКТ/КТ и ложноположительного уровня ТГ специалист должен оценить адекватность низкоiodной диеты и отмены йодсодержащих лекарственных средств, удостовериться, что уровень ТТГ в момент исследования был  $>30$  мКМЕ/мл, исключить персистенцию АТ-ТГ (распространенность 0,4–1 %) [61], проанализировать изображения СВТ/ОФЭКТ/КТ на предмет ненадлежащего распределения  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ . Хотя можно предположить, что все исследования с радиоактивным йодом выполняются одинаково, это не так, и оценка качества сканирования важна для сведения к минимуму ложноотрицательных результатов [62]. Шаг 2: необходимо выполнить динамическую рестратификацию риска: если у пациента низкий риск развития рецидива заболевания, уместно активное наблюдение, которое может включать объективное обследование, мониторинг уровней ТТГ, ТГ и АТ-ТГ (каждые 3 мес) и УЗИ ложа и шеи ЩЖ (каждые 3 мес). Альтернативная визуализация показана при среднем или высоком риске возникновения рецидива. Шаг 3: если у пациента стратифицирован или рестратифицирован умеренный или высокий риск рецидива и персистенции заболевания, необходимо провести альтернативную (нерадиоiodную) молекулярную визуализацию.

### Этапы диагностического поиска при метастатическом дифференцированном раке щитовидной железы и TENIS-синдроме

Исследования при метастатическом ДРЩЖ при отрицательных результатах ОФЭКТ/КТ с радиоактивным йодом разделены на 3 этапа.

Первый этап включает УЗИ шеи и ложа ЩЖ, ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и/или рентгеновскую КТ шеи, груди, живота и таза. Данные исследования можно проводить последовательно, однако, когда это возможно, предпочтительнее выполнять гибридное ПЭТ-КТ, поскольку этот метод предоставляет как функциональную, так и структурную (анатомическую) информацию. Второй этап включает МРТ головного мозга, сканирование скелета (ОФЭКТ/КТ с остеотропными радиофармпрепаратами на основе  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирфотех,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефор,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил и т. п.) или ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -фторидом натрия ( $\text{NaF}$ ) и митохондриальную визуализацию (ОФЭКТ/КТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI). Эти исследования в первую очередь должны быть проведены пациентам, у которых на первом этапе исследований не были выявлены метастатические очаги. При метастатическом ДРЩЖ рекомендуется также выполнять МРТ головного мозга, поскольку есть вероятность наличия бессимптомных метастазов, а ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не сильно информативна из-за высокого метаболизма глюкозы в головном мозге. Костные метастазы ДРЩЖ, как правило, остеобластические и сильно васкуляризированные, скинтиграфия скелета или ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ - $\text{NaF}$  их выявляет практически во всех случаях, в отличие от ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, дающей в большинстве случаев отрицательный результат. Несмотря на широкое внедрение в практику ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для обследования пациентов с TENIS-синдромом при подозрении на отдаленные метастазы, не выявленные другими традиционными методами структурной и молекулярной визуализации (например, отрицательные результаты ОФЭКТ-КТ с  $^{123/131}\text{I}$ , ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, УЗИ, рентгеновская КТ), целесообразно применять метод митохондриальной визуализации посредством ОФЭКТ/КТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI поглощается митохондриями клеток, а  $^{18}\text{F}$ -ФДГ накапливается в цитоплазме клеток) [63, 64]. Третий этап включает молекулярную визуализацию соматостатиновых рецепторов (типы 1, 2a, 2b, 3, 4, 5), доступность которых в РФ ограничена, с помощью ОФЭКТ/КТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Тур<sup>3</sup>-октреотид (ТОС) (Tektrotyd) и ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE/NOC. Значительная доля агрессивных гистологических вариантов ДРЩЖ (Портле-клеточный, высококлеточный, инсулярный и диффузно-склерозирующий), ассоциированных с локорегионарно-распространенным и/или метастатическим ДРЩЖ, демонстрируют клеточную экспрессию этих рецепторов, которая может быть обнаружена независимо от избыточной экспрессии симпортерами глюкозы, т. е. от отрицательной кар-

тины ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [65]. Визуализация соматостатиновых рецепторов с помощью ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ дает дополнительную информацию у пациентов с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ<sup>+</sup> и особенно перспективна при метастатическом ДРЩЖ с низкодифференцированными и оксифильными подтипами (т. е. клетками Портле) [66, 67].

Финальным этапом является выбор корректной тактики диагностики пациентов ДРЩЖ с TENIS-синдромом. После выявления 1 или нескольких метастатических очагов необходимо решить, нужна ли биопсия для гистологического исследования и определения мутационного профиля. При унифокальном или метастатическом поражении необходимо рассмотреть возможность применения хирургического лечения (вне зависимости от локализации очагов), дистанционной лучевой терапии, радиочастотной абляции, химиоэмболизации и т. п.

### Перспективы пептидно-рецепторной радионуклидной и радиолигандной терапии при радиойодрефрактерном дифференцированном раке щитовидной железы

В течение последних 2 лет в зарубежной литературе опубликован ряд работ, в которых представлены возможности проведения пептидно-рецепторной радионуклидной терапии с использованием радиоактивных меченных аналогов соматостатина ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE), продемонстрирована перспективность в лечении радиойодрефрактерного ДРЩЖ с объективной частотой ответа в виде уменьшения опухоли на 20–60 % по критериям Response evaluation criteria in solid tumours 1.1 (RECIST 1.1) [68–70]. В то же время некоторые пилотные исследования показали повышенную экспрессию PSMA-рецепторов у больных радиойодрефрактерным ДРЩЖ при выполнении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -PSMA и  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, что с учетом тераностического принципа делает возможным применение в будущем радиолигандной терапии  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-PSMA-617 у данной категории пациентов [71, 72].

### Заключение

Подход к лечению пациентов с ДРЩЖ является междисциплинарным и предполагает стратификацию по риску развития рецидива и персистенции заболевания, учет данных послеоперационного гистологического исследования, инструментальных исследований и значения послеоперационных уровней ТГ. Раннее выявление отдаленных метастазов особенно важно для своевременного проведения РЙТ.

На основе анализа данных литературы мы считаем целесообразным в рамках динамического контроля за пациентами групп низкого и умеренного (промежуточного) риска в течение первого года после РЙА проводить ежеквартальный мониторинг уровней ТТГ,



свободного Т4, ТГ, АТ-ТГ, УЗИ ложа ЩЖ и регионарных лимфатических узлов, а при наличии в момент проведения РЯА гиперфиксации радиоактивного йода в проекции ложа ЩЖ на фоне как нормальных (ТГ менее 1 нг/мл), так и повышенных уровней стимулированного ТГ (более 1 нг/мл) и АТ-ТГ (более 100 МЕ/мл), рекомендовать обязательное контрольное обследование

с радиоактивным йодом через 6–12 мес. Следует рассмотреть возможность включения доступных на территории РФ молекулярных методов визуализации ( $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -СВТ/ОФЭКТ/КТ, ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE/NOC) в алгоритм ведения пациентов с ДРЩЖ, в том числе с установленной радио-йодрефрактерностью.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Filetti S., Durante C., Hartl D., Lebouleux S. et al. Berruti on behalf of the ESMO Guidelines Committee. 2019. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856–83. DOI: 10.1093/annonc/mdz400
2. Клинические рекомендации. Дифференцированный рак щитовидной железы. 2020 г. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329\\_1#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_1#doc_a1). Clinical recommendations. Differentiated thyroid cancer. 2020 y. Available by: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329\\_1#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_1#doc_a1). (In Russ.).
3. Gulec S., Ahuja S., Avram A. et al. A joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Theranostic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31(7):1009–19. DOI: 10.1089/thy.2020.0826
4. Haddad R., Bischoff L., Ball D. et al. Thyroid Carcinoma. Version 2.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(8):925–51. DOI: 10.6004/jncn.2022.0040
5. Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В. Радиойодаблация при раке щитовидной железы. Исторические и современные аспекты. Обзор литературы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2021;4(4):9–19. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19  
Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Borodavina E.V. Radioiodablation in thyroid cancer. Historical and modern aspects. Literature review. *Onkologicheskij zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya* = *Oncological Journal: radiation diagnostics, radiation therapy* 2021;4(4):9–19. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19
6. Duren M., Siperstein A., Shen W. et al. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery* 1999;26(1):13–9. DOI: 10.1067/msy.1999.98849
7. Pacini F., Lippi F., Formica N. et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987;28(12):1888–91.
8. Pineda J., Lee T., Ain K. et al. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(5):1488–92. DOI: 10.1210/jcem.80.5.7744991
9. Roelants V., De Nayer P., Bouckaert A., Beckers C. The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:722–7. DOI: 10.1007/BF00879658
10. Pacini F., Molinaro E., Castagna M. et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi  $^{131}\text{I}$ : a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4063–8. DOI: 10.1210/jc.2001-011918
11. Kukulski A., Krajewska J., Gawowska-Suwiriska M. et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60, and 100 mCi. *Thyroid Res* 2010;3(1):9. DOI: 10.1186/1756-6614-3-9
12. Toubreau M., Touzery C., Arveux P. et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the post-operative period and after  $^{131}\text{I}$  ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004;45(6):988–94.
13. Haugen B., Alexander E., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
14. Lamartina L., Grani G., Durante C., Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. *F1000Res* 2018;7:86. DOI: 10.12688/f1000research.12811.1
15. Gray J., Singh G., Uttley L., Balasubramanian S. Routine thyroglobulin, neck ultrasound and physical examination in the routine follow up of patients with differentiated thyroid cancer: where is the evidence? *Endocrine* 2018;62(1):26–33. DOI: 10.1007/s12020-018-1720-3
16. Prpić M., Franceschi M., Romić M. et al. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer – clinical considerations. *Acta Clin Croat* 2018;57(3):518–27. DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.16
17. Giovannella L., Clark P., Chiovato L. et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014;171(2):R33–46. DOI: 10.1530/EJE-14-0148
18. Spencer C. Clinical review: clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3615–27. DOI: 10.1210/jc.2011-1740
19. Dekker B., Van der Horst-Schrivers A., Brouwers A. et al. Clinical irrelevance of lower titer thyroglobulin autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022;20;11(6):e220137. DOI: 10.1530/ETJ-22-0137
20. Brassard M., Borget I., Edet-Sanson A. et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1352–9. DOI: 10.1210/jc.2010-2708
21. Durante C., Montesano T., Attard M. et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2748–53. DOI: 10.1210/jc.2012-1123
22. Angell T., Spencer C., Rubino B. et al. In search of an unstimulated thyroglobulin baseline value in low-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine ablation. *Thyroid* 2014;24(7):1127–33. DOI: 10.1089/thy.2013.0691

23. Grani G., Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1970–82. DOI: 10.1210/jc.2014-1098
24. Torlontano M., Attard M., Crocetti U. et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3402–7. DOI: 10.1210/jc.2003-031521
25. Grani G., Lamartina L., Cantisani V. et al. Enterobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect* 2018;7(1):1–7. DOI: 10.1530/EC-17-0336
26. Lamartina L., Grani G., Biffoni M. et al. Risk stratification of neck lesions detected sonographically during the follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(8):3036–44. DOI: 10.1210/jc.2016-1440
27. Leboulleux S., Girard E., Rose M. et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3590–4. DOI: 10.1210/jc.2007-0444
28. Leenhardt L., Erdogan M., Hegedus L. et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):147–59. DOI: 10.1159/000354537
29. Lamartina L., Deandreis D., Durante C., Filetti S. ENDOCRINE TUMOURS: imaging in the follow-up of differentiated thyroid cancer: current evidence and future perspectives for a risk-adapted approach. *Eur J Endocrinol* 2016;175(5):R185–202. DOI: 10.1530/EJE-16-0088
30. Grani G., Ramundo V., Falcone R. et al. Thyroid cancer patients with no evidence of disease: the need for repeat neck ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(11):4981–9. DOI: 10.1210/jc.2019-00962
31. Castagna M., Maino F., Cipri C. et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3):441–6. DOI: 10.1530/EJE-11-0466
32. Tuttle R., 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
33. Durante C., Attard M., Torlontano M. et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4882–8. DOI: 10.1210/jc.2010-0762
34. Castagna M., Maino F., Cipri C. et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3):441–6. DOI: 10.1530/EJE-11-0466
35. Tuttle R., 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
36. Jeon M., Kim W., Park W. et al. Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2014;170:23–30. DOI: 10.1530/EJE-13-0524
37. Han J., Kim W., Yim J. et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid* 2012;22(8):784–90. DOI: 10.1089/thy.2011.0322
38. Scheffel R., Zanella A., Antunes D. et al. Low recurrence rates in a cohort of differentiated thyroid carcinoma patients: a referral center experience. *Thyroid* 2015;25(8):883–9. DOI: 10.1089/thy.2015.0077
39. Llamas-Olier A., Cuéllar D., Buitrago G. Intermediate-risk papillary thyroid cancer: risk factors for early recurrence in patients with excellent response to initial therapy. *Thyroid* 2018;28(10):1311–7. DOI: 10.1089/thy.2017.0578
40. Ganly I., Nixon I., Wang L. et al. Survival from differentiated thyroid cancer: what has age got to do with it? *Thyroid* 2015;25(10):1106–14. DOI: 10.1089/thy.2015.0104
41. Comtois R., Theriault C., Del Vecchio P. Assessment of the efficacy of iodine-131 for thyroid ablation. *J Nucl Med* 1993;34(11):1927–30.
42. Schlumberger M., Berg G., Cohen O. et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2004;150(2):105–12. DOI: 10.1530/eje.0.1500105
43. Sacks W., Fung C., Chang J. et al. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid* 2010;20(11):1235–45. DOI: 10.1089/thy.2009.0455
44. Dietlein M., Eschner W., Grünwald F. et al. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 2016;55:77–89. DOI: 10.1055/s-0037-1616478
45. Gastanga M., Cantara S., Pacini F. Reappraisal of the indication for radioiodine thyroid ablation in differentiated thyroid cancer patients. *J Endocrinol Invest* 2016;39(10):1087–94. DOI: 10.1007/s40618-016-0503-z
46. Deandreis D., Rubino C., Tala H. et al. Comparison of empiric versus whole-body-blood clearance dosimetry-based approach to radioactive iodine treatment in patients with metastases from differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2017;58(5):717–22. DOI: 10.2967/jnumed.116.179606
47. Verburg F., Schmidt M., Kreissl M. et al. Procedural guideline for Iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma (version 5). *Nuklearmedizin* 2019;58(3):228–41. DOI: 10.1055/a-0891-1839
48. Giovannella L., Treglia G., Sadeghi R. et al. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):440–7. DOI: 10.1210/jc.2013-3156
49. Francis G., Waguespack S., Bauer A. et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(7):716–59. DOI: 10.1089/thy.2014.0460
50. Li J., He Z., Bansal V., Hennessey J. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(1):3–12. DOI: 10.1111/cen.12846
51. Campenni A., Barbaro D., Guzzo M. et al. Personalized management of differentiated thyroid cancer in real life – practical guidance from a multidisciplinary panel of experts. *Endocrine* 2020;70(2):280–91. DOI: 10.1007/s12020-020-02418-x
52. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J. et al. <sup>18</sup>F-DG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of <sup>18</sup>F-DG and <sup>131</sup>I. [In German]. *Nuklearmedizin* 1995;34(4):127–34.
53. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J. et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37(9):1468–72.
54. Asa S., Aksoy S., Vatanikulu B. et al. The role of FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer patients with negative iodine-131 whole-body scan and elevated anti-Tg level. *Ann Nucl Med* 2014;28(10):970–9. DOI: 10.1007/s12149-014-0897-7
55. Liu Y. The role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the follow-up of well-differentiated thyroid cancer with negative thyroglobulin but positive and/or elevated antithyroglobulin antibody. *Nucl Med Commun* 2016;37(6):577–82. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000480
56. Ozkan E., Aras G., Kucuk N. Correlation of <sup>18</sup>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. *Clin Nucl Med* 2013;38(5):326–31. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318286827b
57. Liu M., Cheng L., Jin Y. et al. Predicting  $^{131}\text{I}$ -avidity of metastases from differentiated thyroid cancer using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in postoperative patients with elevated thyroglobulin. *Sci Rep* 2018;8(1):4352. DOI: 10.1038/s41598-018-22656-4
  58. Silberstein E. The problem of the patient with thyroglobulin elevation but negative iodine scintigraphy: the TENIS syndrome. *Semin Nucl Med* 2011;41(2):113–20. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2010.10.002
  59. Bartel C., Magerefeh S., Avram A. et al. Snmmi procedure standard for scintigraphy for differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med Technol* 2020;48(3):202–9. DOI: 10.2967/jnmt.120.243626
  60. Avram A., Giovanella L., Greenspan B. et al. SNMMI procedure standard/eanm practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer: abbreviated version. *J Nucl Med* 2022;63(6):15N–35N.
  61. Petranović P., Kreissl M., Campenni A. et al. SNMMI/EANM practice guideline vs. ETA Consensus Statement: differences and similarities in approaching differentiated thyroid cancer management—the EANM perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(12):3959–63. DOI: 10.1007/s00259-022-05935-1
  62. Giovanella L., Treglia G., Ceriani L., Verburg F. Detectable thyroglobulin with negative imaging in differentiated thyroid cancer patients. What to do with negative anatomical imaging and radioiodine scan? *Nuklearmedizin* 2014;53(1):1–10. DOI: 10.3413/Nukmed-0618-13-08
  63. Van Nostrand D. Radioiodine imaging for differentiated thyroid cancer: not all radioiodine images are performed equally. *Thyroid* 2019;29(7):901–9.
  64. Donohoe K., Aloff J., Avram A. et al. Appropriate use criteria for nuclear medicine in the evaluation and treatment of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2020;61(3):375–96. DOI: 10.2967/jnumed.119.240945
  65. Binse I., Poeppel T., Ruhlmann M. et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in patients with iodine- and  $^{18}\text{F}$ -FDG-negative differentiated thyroid carcinoma and elevated serum thyroglobulin. *J Nucl Med* 2016;57(10):1512–7. DOI: 10.2967/jnumed.115.171942
  66. Vrachimis A., Stegger L., Wenning C. et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/MRI and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT are complementary and superior to diffusion-weighted MR imaging for radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(10):1765–72. DOI: 10.1007/s00259-016-3378-5
  67. Czepczynski R., Matysiak-Grzes M., Gryczynska M. et al. Peptide receptor radionuclide therapy of differentiated thyroid cancer: efficacy and toxicity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015;63(2):147–54. DOI: 10.1007/s00005-014-0318-6
  68. Versari A., Sollini M., Frasoldati A. et al. Differentiated thyroid cancer: A new perspective with radiolabeled somatostatin analogues for imaging and treatment of patients. *Thyroid* 2014;24(4):715–26. DOI: 10.1089/thy.2013.0225
  69. Roll W., Riemann B., Schafers M. et al.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a single center experience. *Clin Nucl Med* 2018;43(10):e346–51. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002219
  70. Gubbi S., Koch C., Klubo-Gwiedzinska J. Peptide receptor radionuclide therapy in thyroid cancer. *Front endocrinol (Lausanne)* 2022;13:896287. DOI: 10.3389/fendo.2022.896287
  71. Ryu Y.J., Lim S.Y., Na Y.M. et al. Prostate-specific membrane antigen expression predicts recurrence of papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *BMC Cancer* 2022;22(1):1278. DOI: 10.1186/s12885-022-10375-z
  72. Piek M., De Vries L., Donswijk M. et al. Plog IMC. Retrospective analysis of PSMA PET/CT thyroid incidental uptake in adults: incidence, diagnosis, and treatment/outcome in a tertiary cancer referral center and University Medical Center. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(7):2392–400. DOI: 10.1007/s00259-022-05679-y

#### Вклад авторов

А.Ю. Шуринов: анализ данных, написание текста статьи, редактирование;

Е.В. Бородавина: обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

#### Authors' contribution

A.Yu. Shurinov: data analysis, article writing, editing;

E.V. Borodavina: review of publications on the topic of the article, editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Шуринов / A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

Е.В. Бородавина / E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 26.02.2023. **Принята к публикации:** 20.03.2023.

**Article submitted:** 26.02.2023. **Accepted for publication:** 20.03.2023.