

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи



ЦЕНТР

Никита Вячеславович

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВМЕЩЕННОЙ
ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ И РЕНТГЕНОВСКОЙ
КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ
РЕЦИДИВА МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Рыжкова Дарья Викторовна
доктор медицинских наук, профессор РАН

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ОЧАГОВ ПРИ БИОХИМИЧЕСКОМ РЕЦИДИВЕ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1 Первичная диагностика медуллярного рака щитовидной железы	19
1.2 Методы лечения медуллярного рака щитовидной железы.....	24
1.3 Методы диагностики рецидива медуллярного рака щитовидной железы..	26
1.4 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы	28
1.4.1 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией с ^{18}F -ДОФА в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы.....	28
1.4.2 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией с ^{18}F -ФДГ в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы.....	32
1.4.3 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией с ^{68}Ga -ДОТА- пептидами в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы	34
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Общая характеристика клинического материала	37
2.2 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы	43

2.3 Методы статистического анализа.....	48
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
3.1 Результаты позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ДОФА в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы, полученные при стандартном протоколе исследования: через 30 минут после инъекции радиофармацевтическими лекарственными препаратами.....	51
3.2 Усовершенствование протокола исследования позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ДОФА у пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы	61
3.3 Результаты позитронно-эмиссионной томографии с ^{68}Ga -ДОТА- пептидами в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы.....	67
3.4 Сравнительный анализ диагностических возможностей позитронно- эмиссионной томографии с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы.....	73
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ..	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются гетерогенной группой новообразований различной локализации, объединяющими признаками которых являются схожее происхождение, морфологические особенности и способные продуцировать биологически активные амины. К редким разновидностям НЭО относится медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ), который развивается из парафолликулярных С-клеток и отличается большей агрессивностью и худшим прогнозом по сравнению с дифференцированными формами рака щитовидной железы, развивающимися из А или В-клеток (Amin A.A. et al., 2025; Cameselle-Teijeiro J.M. et al., 2025; Raue F. et al., 2025; Onuma A.E. et al., 2026).

Согласно Национальному Канцер-Регистру за 2024 год, в Российской Федерации стандартизированный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) щитовидной железы достиг 8,76 случаев на 100 тыс. населения при среднегодовом темпе прироста 4,40% (Каприн А.Д., 2025). Литературные данные указывают, что частота МРЦЖ составляет 4-6% от общего числа случаев ЗНО щитовидной железы (Kaliszewski K. et al., 2022; Treglia G. et al., 2023; Midhat I. et al., 2026; Onuma A.E. et al., 2026). У 20-25% пациентов заболевание выявляется в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) типов 2а и 2б. При синдромах МЭН 2 типа возникновение МРЦЖ связано с мутацией RET-протоонкогена и отличается 100% фенотипической пенетрантностью (Батрак Г.А. и соавт., 2024; Шепелькевич А.П. и соавт., 2026; Hoegerle S. et al., 2001; Archier A. et al., 2016; Laçin Ş. et al., 2024; Yu L.I. et al., 2025; Onuma A.E. et al., 2026). Причиной поздней диагностики МРЦЖ является отсутствие характерной клинической симптоматики, поэтому при первичном обращении у 50-75% пациентов обнаруживают метастазы в регионарных лимфатических узлах, 7-23% пациентов имеют отдаленные метастазы (Пинский С.Б. и соавт., 2019;

Schlumberger M. et al., 2012; Laçin Ş. et al., 2024; Ma J. et al., 2026; Onuma A.E. et al., 2026; Pak S.J. et al., 2026; Schonebaum L.E. et al., 2026).

Пациентам с локализованной формой МРЩЖ предпочтение отдается хирургическому методу лечения в объеме тотальной тиреоидэктомии с центральной шейной лимфодиссекцией (уровень VI) (Kaliszewski K. et al., 2022; Raue F. et al., 2025; Lincango E.P. et al., 2026; Machens A. et al., 2026; Onuma A.E. et al., 2026; Spörlein A. et al., 2026), а при местно-распространенном процессе дополнительно выполняют ипсилатеральную или двустороннюю модифицированную лимфодиссекцию (уровень II-V). При наличии отдаленных метастазов МРЩЖ, проводят системную противоопухолевую терапию, прежде всего, препаратами группы ингибиторов тирозинкиназ или радионуклидную (пептидорецепторную) терапию аналогами лигандов к соматостатиновым рецепторам, меченными терапевтическими радиоизотопами, испускающими бета-частицы (^{177}Lu , ^{161}Tb или ^{90}Y) или альфа-частицы (^{225}Ac) (Salavati A. et al., 2016; Fani M. et al., 2017; Kunikowska J. et al., 2020; Parghane R.V. et al., 2020; Kim M. et al., 2021; Strosberg J.R. et al., 2021; Gubbi S. et al., 2022; Hofland J. et al., 2022; Shi M. et al., 2022; Onuma A.E. et al., 2026).

Накопленный мировой опыт демонстрирует высокую частоту рецидивирования МРЩЖ после хирургического лечения, которая варьирует в диапазоне 22-29% (Pellegriti G. et al., 2003; Abou Azar S. et al., 2024; Amin A.A. et al., 2025; Laurretta R. et al., 2026). Согласно исследованию R.R. Nair et al. в среднем в течение 7,7 лет наблюдения у 35% пациентов возникает рецидив опухоли (Nair R.R. et al., 2024), основными причинами которого являются стадия заболевания (Abou Azar S. et al., 2024; Oh M.Y. et al., 2024; Amin A.A. et al., 2025; Lindsay C.V. et al., 2025; Laurretta R. et al., 2026), гистологические показатели (опухолевый некроз и высокой митотической активность) (Alzumaili B. et al., 2020; Puri S. et al., 2025), мужской пол (Abou Azar S. et al., 2024; Guo F. et al., 2024; Laurretta R. et al., 2026), возраст, наличие соматической мутации RET в опухоли (Abou Azar S. et al., 2024; Amin A.A. et al., 2025) и принадлежность к черной расе (Su H. et al., 2024). Кроме того, рецидив опухоли нередко возникает у пациентов

с неполным биохимическим ответом после хирургического вмешательства (Prete A. et al., 2023; Du Y. et al., 2025).

Биохимический рецидив МРЦЖ – это повышение сывороточного уровня кальцитонина ≥ 10 пг/мл после радикального хирургического лечения, при полном отсутствии структурных признаков опухолевого процесса. Топическая диагностика рецидивной опухоли играет важную роль в выборе стратегии лечения пациента с биохимическим рецидивом МРЦЖ. При ограниченном опухолевом процессе возможна хирургическая тактика, тогда как при множественных отдаленных метастазах прибегают к таргетной или радионуклидной терапии.

Таким образом, актуальность настоящей работы продиктована необходимостью поиска эффективного метода топической диагностики местного рецидива и метастазов опухоли, что позволит улучшить результаты лечения и, как следствие, прогноз заболевания у пациентов с МРЦЖ.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в зарубежной литературе представлены публикации по применению методов лучевой визуализации для топической диагностики первичной и рецидивной опухоли, а также стадирования МРЦЖ, в том числе с помощью совмещенной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП). Согласно зарубежным литературным источникам, приоритетным РФЛП для ПЭТ/КТ является меченая аминокислота ^{18}F -фтор-L-дигидроксифенилаланин (^{18}F -ДОФА). Тем не менее, ряд авторов (Hoegerle S. et al., 2001; Soussan M. et al., 2012; Treglia G. et al., 2013; Archier A. et al., 2016; Taralli S. et al., 2020; Asa S. et al., 2021; Kjærulff M.L.G. et al., 2022) считают, что информативность этой технологии еще нуждается в уточнении, так как чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА зависит от концентрации базального кальцитонина, степени дифференцировки опухолевых клеток и методологии

исследования, а именно выбора оптимального интервала времени между внутривенной инъекции РФЛП до начала ПЭТ/КТ сканирования.

Для ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтор-фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) не характерна высокая чувствительность, поэтому данный метод имеет диагностическое и прогностическое значение только при низкодифференцированном МРЦЖ или дедифференцировке метастазов рака (Marzola M.C. et al., 2010; Kauhanen S. et al., 2011; Treglia G. et al., 2012a; Ozkan Z.G. et al., 2015; Souteiro P. et al., 2019; Şahin O.E. et al., 2020; Saponjski J. et al., 2020).

Диагностическая точность ПЭТ/КТ с лигандами к соматостатиновым рецепторам, меченными ^{68}Ga (^{68}Ga -ДОТА-пептиды): ^{68}Ga -ДОТА-TATE, ^{68}Ga -ДОТА-NOC, ^{68}Ga -ДОТА-ТОС, в топической диагностике рецидива МРЦЖ по данным различных авторов весьма вариабельна и изучалась на небольших выборках пациентов (Treglia G. et al., 2012a; Ozkan Z.G. et al., 2015; Souteiro P. et al., 2019; Lee S.-W. et al., 2020; Tuncel M. et al., 2020).

Следует также подчеркнуть, что значительная часть опубликованных исследований ограничивается применением одного РФЛП, что существенно осложняет всесторонний анализ диагностических возможностей ПЭТ/КТ при рецидиве МРЦЖ. Лишь небольшое число исследований на малой когорте пациентов посвящены прямому сравнению информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами в топической диагностике рецидива МРЦЖ (Asa S. et al., 2021), что имеет особую важность при отборе пациентов на радионуклидную терапию аналогами лигандов к соматостатиновым рецепторам, меченными терапевтическими радиоизотопами. С учетом указанных обстоятельств продолжение научных исследований по данному направлению представляется актуальным и перспективным.

Цель исследования

Повышение эффективности топической диагностики рецидива медуллярного рака щитовидной железы на базе использования позитронно-

эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией путем применения различных радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Задачи исследования

1. Оценить чувствительность позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -ДОФА в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы и изучить взаимосвязь между концентрацией базального кальцитонина в сыворотке крови с показателями, характеризующими опухолевую нагрузку.

2. Исследовать вклад модальностей ПЭТ и КТ по отдельности в эффективность совмещенной технологии ПЭТ/КТ в определении локализации рецидива медуллярного рака щитовидной железы.

3. Усовершенствовать протокол ПЭТ/КТ исследования с ^{18}F -ДОФА у пациентов с рецидивом медуллярного рака щитовидной железы путем определения оптимального временного интервала между инъекцией радиофармацевтического лекарственного препарата и началом ПЭТ сканирования.

4. Определить чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы, изучить взаимосвязь между концентрацией базального кальцитонина в сыворотке крови с показателями, характеризующими опухолевую нагрузку, и сопоставить с результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА

5. На основании сравнительного анализа результатов ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами разработать алгоритм обследования пациентов с рецидивом медуллярного рака щитовидной железы.

Научная новизна исследования

Впервые на большом клиническом материале (136 пациентов) проведен комплексный анализ диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами в идентификации местного рецидива, регионарных и отдаленных метастазов МРЦЖ и доказана согласованность результатов и взаимозаменяемость этих методик в определении опухолевой нагрузки.

Впервые научно обоснована клиническая необходимость выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами больным с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы при уровне базального кальцитонина в сыворотке крови ниже порогового значения (<150 пг/мл), рекомендованного для назначения визуализирующих технологий.

Впервые доказано, что число диагностированных опухолевых очагов достоверно увеличивается при начале ПЭТ/КТ сканирования с ^{18}F -ДОФА через 15 минут после инъекции РФЛП по сравнению со стандартным временным интервалом 30 минут, что способствует повышению чувствительности метода с 69% до 77,8%.

В рамках гибридной ПЭТ/КТ установлено диагностическое преимущество модальности ПЭТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами над КТ с контрастным усилением в идентификации метастазов в неувеличенных лимфатических узлах и костях без признаков их структурной перестройки.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Настоящее исследование является актуальным обобщающим научным трудом, посвященным целенаправленному изучению диагностических возможностей ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами при биохимическом рецидиве медуллярного рака щитовидной железы.

Усовершенствованный протокол сканирования при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с рецидивом медуллярного рака щитовидной железы способствует повышению чувствительности метода в выявлении опухолевых очагов с быстрым вымыванием ^{18}F -ДОФА.

Установленные сопоставимые возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами в диагностике местного рецидива и метастазов медуллярного рака щитовидной железы, позволяют расценивать данные РФЛП как взаимозаменяемые и в зависимости от клинической ситуации применять их как по отдельности, так и последовательно друг за другом, что повышает доступность самой процедуры ПЭТ/КТ и упрощает маршрутизацию пациентов.

Обнаруженная высокая эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами у пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы со значениями базального кальцитонина ниже порогового значения 150 пг/мл, рекомендованного для назначения визуализирующих диагностических технологий, позволяет сократить сроки до подтверждения прогрессирования заболевания, определить точную локализацию рецидивных очагов, что в совокупности имеет определяющее значение в выборе стратегии лечения.

Созданный на основе результатов диссертационного исследования диагностический обследование пациентов с рецидивом медуллярного рака щитовидной железы внедрен и используется в диагностическом процессе и учебной работе отделения Радиологии Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Разработанные новые научные идеи предоставляют альтернативу стандартным подходам и направлены на улучшение исхода заболевания путем повышения эффективности топической диагностики биохимического рецидива медуллярного рака щитовидной железы.

Методология и методы исследования

Цели, задачи и дизайн диссертационной работы рассмотрены на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам и одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Реализация поставленных задач осуществлялась в ходе ретроспективного и проспективного комплексного обследования 136 пациентов с лабораторно подтвержденным рецидивом медуллярного рака щитовидной железы, включающего результаты 244 ПЭТ/КТ-исследований, выполненных с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами (^{18}F -ДОФА, ^{68}Ga -ДОТА-пептидами, ^{18}F -ФДГ).

Все радионуклидные исследования проводились в период с 2018 по 2025 годы в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Согласно разработанному протоколу исследования, все пациенты с биохимическим рецидивом МРЦЖ предоставляли информацию о проведенном лечении (выписки из медицинской документации), клинико-лабораторные данные (осмотр врача-онколога, результаты патоморфологического исследования, показатели базального кальцитонина сыворотки крови, ракового-эмбрионального антигена) и инструментальных методах обследования (УЗИ, КТ, МРТ).

Критерии включения и не включения в исследование сформулированы с учетом положений текущих клинических рекомендаций по тактике ведения пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы (2024).

Для удобства статистической обработки результатов исследования данные анамнеза пациентов, а также результаты комплексного клинико-лабораторного, лучевого и морфологического исследований были внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц («Регистр результатов позитронно-эмиссионной томографии у пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного

рака щитовидной железы», свидетельство о государственной регистрации № 2025622011, 06.05.2025).

Статистический анализ результатов исследования проводился общепринятыми методами вариационной статистики с помощью стандартных пакетов программ «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS) и Jamovi v. 2.7.5.

Положения, выносимые на защиту

1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА является высокочувствительным методом топической диагностики рецидива медуллярного рака щитовидной железы; чувствительность метода увеличивается при выполнении исследования через 15 минут после внутривенной инъекции радиофармацевтического лекарственного препарата по сравнению с общепринятым временным интервалом через 30 минут.

2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами имеют сопоставимую чувствительность в топической диагностике местного рецидива и метастазов медуллярного рака щитовидной железы у пациентов с рецидивом заболевания.

3. В рамках гибридной технологии ПЭТ/КТ модальность ПЭТ ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами характеризуется большей чувствительностью по сравнению с КТ с контрастным усилением в обнаружении метастазов медуллярного рака щитовидной железы в неувеличенных лимфоузлах и костях.

4. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами возрастает прямо пропорционально увеличению концентрации базального кальцитонина плазмы крови; пациентам с лабораторно подтвержденным рецидивом заболевания с уровнями базального кальцитонина ниже порогового значения ≥ 150 пг/мл, рекомендованного для назначения визуализирующих технологий, выполнение ПЭТ/КТ клинически обосновано и имеет важное значение в ранней диагностике опухолевых очагов, определении их точной локализации и выборе стратегии лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, направления исследований п.1 «Диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики» и п.9 «Развитие и изучение возможностей гибридных технологий (фьюжентехнологий) лучевой диагностики, основанных на одновременном применении нескольких видов излучений, для повышения диагностической информативности лучевой диагностики и своевременного выявления патологических процессов».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов настоящего исследования обеспечена размером выборки, применением современных методов клинико-лабораторных и инструментальных обследований, корректным выбором методик статистической обработки данных. Результаты, полученные в ходе исследования и выводы соответствуют поставленным задачам и подтверждены актуальными методами статистической обработки материала.

Результаты исследования представлены в формате устных докладов на мультидисциплинарных научно-практических конференциях: XV международный конгресс Невский Радиологический Форум (Санкт-Петербург, 12-13 апреля 2024 г.); Всероссийский Форум молодых учёных «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» посвященный 300-летию Российской Академии Наук и 80-летию отделения медицинских наук РАН, (Москва, 18-19 апреля 2024 г.); Алмазовский Молодежный Медицинский Форум (Санкт-Петербург, 11-16 мая 2024 г.); Научно-практические конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2025» (Санкт-Петербург, 24-26 апреля 2025 г.), XIX

Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2025» (Москва, 27-29 мая 2025 г.); Научно-практическая конференция XI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2025» (Санкт-Петербург, 02-07 июля 2025 г.); IV Международный конгресс «Ядерная медицина – 2025» (Санкт-Петербург, 11-13 декабря 2025 г.); «Инновации в эндокринологии – 2026» (Санкт-Петербург, 9-11 апреля 2026 г.); XVI международный конгресс «Невский Радиологический Форум – 2026» (Санкт-Петербург, 17-18 апреля 2026 г.).

Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларация Всемирной медицинской ассоциации и надлежащей клинической практики (Good clinical practice (GCP)). Этическая оценка протокола исследования поведена Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания ЛЭК № 03-24 от 25.03.2024. Все пациенты, включённые в исследование, в письменном виде предоставили информированное добровольное согласие на проведение диагностической процедуры ПЭТ/КТ и включение ее результатов в настоящее научное исследование.

Личный вклад автора

Участие автора в диссертационном исследовании заключалось в анализе доступной литературы по теме диссертации, планировании дизайна исследования подборе, обследовании всех пациентов в соответствие с его дизайном, обработке результатов клинических и лабораторно-инструментальных исследований, включая ПЭТ/КТ, статистическом анализе и обобщении, полученных данных, подготовке публикаций, объектов интеллектуальной собственности, устных докладов на научно-практических конференциях.

Публикации по теме исследования

По материалам диссертационного исследования опубликованы четыре статьи в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации и соответствующих квартилю К2.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 147 источников. Работа иллюстрирована 19 рисунками, 10 таблицами.

Глава 1

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ОЧАГОВ ПРИ БИОХИМИЧЕСКОМ РЕЦИДИВЕ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Медуллярный рак щитовидной железы – это редкая злокачественная нейроэндокринная опухоль, имеющая происхождение из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы, секретирующих кальцитонин (Chevais A. et al., 2024). Первое упоминание о новом типе эндокринных клеток датируется 1876 годом, когда Э. Крессуэлл Бабер представил в Трудах Лондонского королевского общества данные об обнаружении паренхиматозных клеток в щитовидной железе собак, отличающихся от типичных фолликулярных клеток (Baber E.C., 1876). Термин «парафолликулярная клетка» был предложен Хосе Нонидесом в 1932 году (Nonidez J.F., 1932) и получил широкое распространение в научной литературе, несмотря на определенную некорректность, поскольку С-клетки щитовидной железы могут локализоваться не только парафолликулярно, но и в межфолликулярных скоплениях, а в ряде случаев интегрироваться с фолликулярным эпителием, занимая интрафолликулярное положение. В тот период научные дискуссии были сосредоточены на вопросе происхождения парафолликулярных клеток: являются ли они производными фолликулов щитовидной железы или, напротив, представляют собой их предшественники (Hazard J.B. et al., 1959; Copp D.H. et al., 1962; Nilsson M. et al., 2016; Raue F. et al., 2025).

В 1962 году Копп из Университета Британской Колумбии идентифицировал новый гормон с гипокальциемическим эффектом, который первоначально был отнесен к продуктам паращитовидных желез, и дал ему название кальцитонин (Copp D.H. et al., 1962). Позднее, в 1966 году, Энтони Пирс ввел наиболее точное обозначение парафолликулярных клеток – С-клетки, базируясь на выявлении

специфической продукции кальцитонина этими клетками (Pearse A., 1966; Pearse A.G.E., 1966; Cameselle-Teijeiro J.M. et al., 2025; Raue F. et al., 2025).

Тиреоидное происхождение кальцитонина изначально было подтверждено посредством прямых измерений в венозной крови, оттекающей от железы у грызунов. Для дифференциации гормона щитовидной железы от предполагаемого паращитовидного гормона был предложен и временно применялся термин тиреокальцитонин, впоследствии вышедший из употребления. Эта путаница возникла вследствие технических сложностей разделения этих структур в гистологических препаратах (Foster G.V. et al., 1964; Nilsson M. et al., 2016).

До внедрения методики иммуногистохимического окрашивания на кальцитонин идентификация С-клеток представляла значительные трудности, обусловленные их диффузным распределением в тканях щитовидной железы и вариабельной плотностью среди различных видов млекопитающих, причем у человека их количество особенно невелико (Nilsson M. et al., 2016).

Медулярная карцинома щитовидной железы впервые была выделена в самостоятельную клинико-патологическую категорию исследователями J.B. Hazard, W.A. Hawk и G. Crile в 1959 году (Hazard J.B. et al., 1959; Raue F. et al., 2025). Ими были описаны характерные клинические и морфологические признаки данной опухоли, для которой типична преимущественно солидная гистологическая архитектура и непапиллярное строение при высокой склонности к лимфогенному метастазированию. Первоначально высказывались предположения о папиллярном характере клеточной структуры, что было обусловлено артефактами формалиновой фиксации материала (Copp D.H. et al., 1962; Foster G.V. et al., 1964; Raue F. et al., 2025). Существовало мнение о возможной принадлежности этих новообразований к варианту папиллярной карциномы. Тем не менее, изучение свежefиксированных образцов опровергло данную гипотезу, продемонстрировав преимущественно непапиллярную архитектуру опухоли (Hazard J.B. et al., 1959; Raue F. et al., 2025). Ранее низкодифференцированный внешний вид опухоли послужил основанием для ее отнесения к группе высокозлокачественных анапластических карцином, однако

клинические наблюдения выявили существенно меньшую агрессивность и хроническое течение заболевания (Илясова Е.Б. и соавт., 2021; Труфанов, Г.Е., 2021).

Наиболее часто встречаются спорадические формы МРЦЖ (75-80%), в остальных случаях этот вид опухоли может развиваться в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2а и 2b типов (Шепелькевич А.П. и соавт., 2026; Oh M.Y. et al., 2024; Newbold K. et al., 2025; Raue F. et al., 2025). В большинстве случаев спорадический МРЦЖ диагностируется на поздних стадиях ввиду отсутствия специфичной симптоматики, что объясняет сложности в радикальности хирургического лечения, высокую частоту рецидивирования и, соответственно, неблагоприятный прогноз (Du Y. et al., 2025; Lindsay C.V. et al., 2025; Giovanella L. et al., 2026; Kopanos S. et al., 2026; Lincango E.P. et al., 2026; Machens A. et al., 2026; Ma J. et al., 2026; Pak S.J. et al., 2026; Schonebaum L.E. et al., 2026; Spörlein A. et al., 2026). Локализованная форма МРЦЖ часто протекает бессимптомно и проявляется узловым образованием щитовидной железы. Местно-распространенные формы могут характеризоваться симптомами сдавления окружающих органов – дисфагией, при компрессии пищевода, дисфонией, при вовлечении возвратного гортанного нерва, синдромом верхней полой вены при прорастании в средостение. Диссеминированные формы МРЦЖ могут сопровождаться паранеопластическими синдромами, обусловленными секрецией опухолью биологически активных веществ, в частности, у трети пациентов развивается секреторная и/или гиперкинетическая диарея, обусловленная гиперпродукцией кальцитонина парафолликулярными клетками (Giovanella L. et al., 2026; Kopanos S. et al., 2026). Не исключены симптомы гиперкортицизма в связи с возможной продукцией адренокортикотропного (АКТГ) и кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) медуллярной карциномой (Тимофеева Н.И. и соавт., 2025; Oweidat M. et al., 2025). При метастатическом поражении костного мозга возможен болевой синдром, развитие патологических переломов (Haddad R.I. et al., 2025; Raue F. et al., 2025; Onuma A.E. et al., 2026).

Наиболее частым путем метастазирования МРЦЖ является лимфогенный – согласно литературным данным на момент установки диагноза у 50-75%

пациентов определяются регионарные метастазы опухоли (Lindsay C.V. et al., 2025). Отдаленные метастазы на момент установления диагноза определяются у 7-23% пациентов, наиболее часто МРЦЖ поражает костный мозг (19-54%), печень (25-30%), легкие (7,5%-33%) (Пинский С.Б. и соавт., 2019; Schlumberger M. et al., 2012; Kushchayev S.V. et al., 2019; Su H. et al., 2024).

Общая выживаемость пациентов с МРЦЖ составляет 81-97% в течение 5 лет и 43-91% в течение 10 лет наблюдения, и коррелирует со стадией заболевания (Chen J. et al., 2025; Lindsay C.V. et al., 2025; Raue F. et al., 2025).

1.1 Первичная диагностика медуллярного рака щитовидной железы

Основу инструментальной и лабораторной диагностики при первичном обращении пациента с подозрением на МРЦЖ составляют измерение концентрации базального и стимулированного кальцитонина в сыворотке крови, данные ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы и результаты тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ).

Подготовка к сдаче анализа крови на концентрацию базального кальцитонина включает в себя двенадцатичасовой голод и отказ от курения в течение 3 часов до исследования. Другая специфическая подготовка не требуется. Увеличение концентрации базального кальцитонина у больных с подозрением на спорадический и наследственный МРЦЖ до значений <100 пг/мл дает основания для предположения о МРЦЖ; показатели >100 пг/мл позволяют достоверно верифицировать диагноз; при уровне >500 пг/мл следует предполагать метастатическое поражение (Станякина Е.Е. и соавт., 2019; Cohen R. et al., 2000; Filetti S. et al., 2019; Giovanella L. et al., 2026; Ma J. et al., 2026; Schonebaum L.E. et al., 2026; Yang Y. et al., 2026; Zhang Z. et al., 2026). Для пациентов с гиперкальцитонинемией в серой зоне P.W. Rosario et al. отмечают высокую отрицательную прогностическую значимость анализа на уровень прокальцитонина, однако, не обнаруживают преимуществ в диагностике

спорадического МРЦЖ у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы и умеренной гиперкальцитонинемией (Rosario P.W. et al., 2022; Kopanos S. et al., 2026). Установлена прямая корреляция между концентрацией базального кальцитонина и размерами первичного опухолевого очага (Станякина Е.Е. и соавт., 2019; Kiriakopoulos A. et al., 2022; Yang Y. et al., 2026; Zhang Z. et al., 2026).

Высокие показатели базального кальцитонина имеют прогностическое значение для оценки вероятности послеоперационного рецидива и персистенции МРЦЖ (Giovanella L. et al., 2026; Yang Y. et al., 2026; Zhang Z. et al., 2026). Так, работа Н. Park et al. продемонстрировала, что повышение предоперационной концентрации базального кальцитонина более 309 пг/мл является независимым предиктором рецидива заболевания (Park H. et al., 2021). В исследовании Y. Du et al. авторы определили прогностически значимые пороговые значения для оценки вероятности метастатического поражения лимфатических узлов: центральных шейных – 241,9 пг/мл, ипсилатеральных боковых шейных – 693,9 пг/мл, верхнего средостения – 2787,1 пг/мл, и контралатерального/билатерального поражения боковых шейных лимфатических узлов – 2378,5 пг/мл (Du Y. et al., 2025). В свою очередь, Niederle et al. в наблюдении, включавшем 360 пациентов, определяет роль десмопластической реакции стромы и уровня базального кальцитонина сыворотки крови для определения объема шейной лимфодиссекции: отсутствие десмопластической реакции позволяет сократить объем операции до тиреоидэктомии без шейной лимфодиссекции; наличие десмопластической реакции стромы определено как показание центральной и двусторонней боковой шейной лимфаденэктомии; пороговое значение базального кальцитонина в 350 пг/мл является отсечкой для расширения хирургического вмешательства с односторонней до двусторонней боковой шейной лимфодиссекции у пациентов группы высокого риска (Niederle M.B. et al., 2025).

Исследование концентрации кальцитонина после стимуляции пентагастрином или кальцием демонстрирует наибольшую специфичность в отношении МРЦЖ при 3-4-кратном повышении уровня онкомаркера (Станякина Е.Е. и соавт., 2019).

Ультразвуковое исследование представляет собой основной метод диагностики и динамического контроля узловых образований щитовидной железы (Ma J. et al., 2026; Wang L. et al., 2026). Вместе с тем, принимая во внимание невысокую специфичность метода и зависимость от квалификации оператора, роль УЗИ шеи в диагностике МРЩЖ ограничивается оценкой размеров, структуры и васкуляризации выявленных узлов, обнаружением местного рецидива и регионарных метастазов и определением показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ). С целью оценки риска малигнизации и определения показаний к ТИАБ применяется классификация EU-TIRADS (Russ G. et al., 2017; Imperiale A. et al., 2023) (таблица 1).

Таблица 1 – Определение риска злокачественности узлового образования и показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии

Категория по EU-TIRADS	Риск малигнизации	Показания к выполнению ТИАБ (ЕТА)	Показания к выполнению ТИАБ (Ассоциация онкологов РФ)
EU-TIRADS 1	Отсутствие узлов	Нет субстрата	Нет субстрата
EU-TIRADS 2	Отсутствие риска (близок к 0%)	ТИАБ возможна для облегчения симптомов компрессии	ТИАБ возможна для облегчения симптомов компрессии
EU-TIRADS 3	Низкий риск (2-4%)	ТИАБ при размере узлов >20 мм	ТИАБ при размере узлов >10 мм; ТИАБ при размере узлов <10 мм у пациентов в группе риска или с уже имеющимися признаками агрессивного течения, у пациентов моложе 20 лет.

Продолжение таблицы 1

Категория по EU-TIRADS	Риск малигнизации	Показания к выполнению ТИАБ (ЕТА)	Показания к выполнению ТИАБ (Ассоциация онкологов РФ)
EU-TIRADS 4	Промежуточный риск (6-17%)	ТИАБ при размере узлов >15 мм	—
EU-TIRADS 5	Высокий риск (26-87%)	ТИАБ при размере узлов >10 мм	—
Примечание – ЕТА – Европейская тиреоидологическая ассоциация; ТИАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия.			

Последующий анализ биопсийного материала осуществляется патоморфологом с использованием классификации Bethesda, которая дает возможность оценить вероятность малигнизации узлового образования щитовидной железы (Таблица 2) (Cibas E.S. et al., 2017; Puri S. et al., 2025).

Таблица 2 – Система Bethesda по оценке цитологии щитовидной железы, полученной методом ТИАБ

Bethesda	Категория	Вероятность злокачественности
I	Неинформативная или недиагностическая пункция	—
II	Доброкачественные изменения	0-3%
III	Атипия неопределённой значимости (AUS) или фолликулярное поражение неопределённой значимости (FLUS)	5-15%
IV	Фолликулярная неоплазия или Подозрение на фолликулярную неоплазию	15-30%

Продолжение таблицы 2

Bethesda	Категория	Вероятность злокачественности
V	Подозрение на злокачественную опухоль	60-75%
Примечание – ТИАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия.		

Чувствительность ТИАБ в обнаружении МРЦЖ варьирует, и согласно данным различных публикаций находится в диапазоне 30-89% (Газизова Д.О. и соавт., 2013; Малов А.А. и соавт., 2022; Liu Z. et al., 2021). Ложноотрицательные результаты ТИАБ обусловлены значительным сходством цитологической картины МРЦЖ с дифференцированными и анапластической карциномами, а также ограниченной доступностью наборов для исследования смывов с биопсийной иглы на кальцитонин. При устранении указанных факторов чувствительность и специфичность ТИАБ под ультразвуковым контролем достигает практически 100% (Газизова Д.О. и соавт., 2013; Cibas E.S. et al., 2017; Wang L. et al., 2020; Ma J. et al., 2026).

Выполнение томографических исследований при первичной диагностике МРЦЖ в большинстве случаев не является необходимым. Компьютерная томография (КТ) не имеет существенного значения в диагностике первичной опухоли, демонстрируя более низкую чувствительность (61,6% против 75,3%) и специфичность (82,8% против 93,1%) по сравнению с УЗИ экспертного класса (Kaliszewski K. et al., 2022). КТ-признаки МРЦЖ неспецифичны: первичная опухоль обычно визуализируется как гиподенсные относительно нормальной ткани щитовидной железы солидные образования с редкими некротическими изменениями, как правило, с плотной, неоднородной, крупной кальцификацией. При внутривенном введении контрастного вещества опухолевые массы проявляют слабое неоднородное накопление рентгеноконтрастного препарата или не накапливают его (Ganeshan D. et al., 2013; Wang L. et al., 2020; Imperiale A. et al., 2023).

1.2 Методы лечения медуллярного рака щитовидной железы

Основным методом лечения местно-распространенной формы МРЩЖ является тиреоидэктомия с риск-адаптированной лимфодиссекцией шеи.

Стратегии ведения больных с МРЩЖ в послеоперационном периоде включают лабораторные и инструментальные методы обследования, позволяющие выявить биохимический и структурный рецидив. Идентификация рецидивной опухоли, а также распространенность опухолевого процесса играет важную роль в выборе тактики лечения пациента: при местном рецидиве и/или регионарной локализации рецидивной опухоли, солитарных метастазах, возможно хирургическое лечение, лучевая терапия на область опухолевых очагов, чрезкожная микроволновая абляция; при диссеминированной форме применяется таргетная терапия МРЩЖ мультикиназными ингибиторами – препаратами вандетаниб, селперкатиниб, кабозантиниб (Filetti S. et al., 2019; Haddad R.I. et al., 2022; Cam I. et al., 2025; Gauduchon T. et al., 2025; Jara M.A. et al., 2025; Newbold K. et al., 2025; Hadoux J. et al., 2026; Lincango E.P. et al., 2026; Ökten I.N. et al., 2026; Spörlein A. et al., 2026).

Особый интерес представляет тераностический подход к лечению МРЩЖ. Тераностика представляет собой область медицины, объединяющую радионуклидную диагностику и радионуклидную терапию посредством использования одной химической молекулы с различными радиоизотопами для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Преимуществом этих тераностических пар является идентичное биораспределение и селективность к биологическим мишеням, что позволяет избежать несоответствия, которое может возникнуть при использовании разных агентов для диагностики и лечения. Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) является таргетной молекулярной лучевой терапией, базирующейся на системном введении меченого радиоизотопом пептида с высокой аффинностью к рецепторам опухолевой клетки. В отношении неоперабельных и/или метастатических НЭО

имеется мировой опыт успешного применения ПРРТ с использованием меченных бета-эмиттерами агонистов соматостатиновых рецепторов – ^{90}Y -DOTATOC, ^{177}Lu -DOTATATE (Бородавина Е.В. и соавт., 2026; Zaknun J.J. et al., 2013; Bodei L. et al., 2022; Abdlkadir A.S. et al., 2026; Saeed F. et al., 2026).

В аспекте тераностики медуллярного рака щитовидной железы имеется относительно небольшое число исследований с малыми группами наблюдения. Например, Salavati et al. сообщают о достижении стабилизации заболевания у 17/28 больных (60,7%) и частичного ответа у 5/28 больных (17,7%) с МРЦЖ после проведенного комбинированного лечения (первичного хирургического в комбинации с химиотерапией или лучевой терапией) при использовании ПРРТ с ^{90}Y -DOTATATE и ^{177}Lu -DOTATATE (Salavati A. et al., 2016). Работа Н. Dadgar et al. демонстрирует достижение частичного ответа у 2/6 больных и стабилизации заболевания у 2/6 больных с МРЦЖ на фоне терапии ПРРТ ^{177}Lu -DOTATATE, причем медиана общей выживаемости составила 19 месяцев (Dadgar H. et al., 2022). В работе R.V. Parghane et al., включающей 43 больных с медуллярной карциномой, показана эффективность и безопасность ^{177}Lu -DOTATATE у больных с метастатическим МРЦЖ (Parghane R.V. et al., 2020). Одноцентровое исследование S. Satapathy et al., включающее 8 наблюдений отмечает безопасность и эффективность применения ^{177}Lu -DOTATATE в сочетании с капецитабином (Satapathy S. et al., 2020).

Обобщенный анализ накопленного мирового опыта ПРРТ при МРЦЖ представлен в работе Е. Grossrubatscher et al. В публикации отмечено достижение полного или частичного ответа, а также стабилизации заболевания в 62,4% случаев после ПРРТ, причем у 54,7% достигается именно стабилизация процесса (Grossrubatscher E. et al., 2020). Как и для большинства НЭО других локализаций, сохраняется возможность радиосенсибилизации капецитабином, что увеличивает частоту благоприятных результатов терапии до 86% (Satapathy S. et al., 2020).

При резистентности к терапии бета-излучателями альтернативой в тераностике НЭО может служить ПРРТ с использованием ССР, меченных альфа-эмиттерами. Вследствие высокого линейного переноса энергии альфа-эмиттеры

демонстрируют большую радиотоксичность для опухолевых клеток благодаря более высокой вероятности повреждения молекул ДНК. В то же время короткий пробег альфа-частицы (<100 мкм) обеспечивает селективную абляцию с минимальным повреждением окружающих интактных тканей (Shi M. et al., 2022). Имеющиеся публикации относительно эффективности применения альфа-ПРРТ демонстрируют ее превосходство над терапией препаратами, мечеными бета-эмиттерами, однако представлены преимущественно доклиническими исследованиями и клиническими исследованиями на ранних стадиях (Kunikowska J. et al., 2020; Bodei L. et al., 2022; Shi M. et al., 2022).

1.3 Методы диагностики рецидива медуллярного рака щитовидной железы

В постоперационном периоде показатель базального кальцитонина является маркером персистенции или рецидива опухоли. Больные с неопределяемым или нормальным показателем базального кальцитонина (<10 пг/мл) после операции находятся в состоянии биохимической ремиссии. Сохранение значений базального кальцитонина выше 10 пг/мл после хирургического вмешательства может указывать на персистенцию, т.е. на присутствие резидуальной опухолевой ткани.

Биохимический рецидив МРЩЖ – это состояние, при котором после радикального удаления опухоли и достижения биохимической ремиссии концентрации базального кальцитонина в крови начинает увеличиваться, при этом, увеличение показателя более 150 пг/мл часто свидетельствует о наличии отдаленных метастазов (Park H. et al., 2021; Duval M.A.D.S. et al., 2023; Du Y. et al., 2025; Onuma A.E. et al., 2026; Schonebaum L.E. et al., 2026; Zhang Z. et al., 2026).

Измерение концентрации ракового эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови у больных в послеоперационном периоде также имеет

существенное значение для диагностики рецидива опухоли. Повышенный уровень РЭА при умеренных показателях кальцитонина свидетельствует о дедифференцировке клеток МРЦЖ и более агрессивном течении заболевания (Kiriakopoulos A. et al., 2022; Censi S. et al., 2023; Yang Y. et al., 2026).

Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Медуллярный рак щитовидной железы» 2024 года повышение концентрации базального кальцитонина выше 150 пг/мл является показанием к выполнению визуализирующих методов – УЗИ, КТ, МРТ с целью топической диагностики рецидивной опухолевой ткани. Метастатические очаги медуллярного рака щитовидной железы в печени отличаются высокой степенью васкуляризации, аналогично большинству других НЭО, поэтому интенсивно накапливают рентгеноконтрастное вещество в артериальную фазу с замедленным вымыванием в портальную фазу (Ganeshan D. et al., 2013; Uhrig M. et al., 2019; Imperiale A. et al., 2023; Onuma A.E. et al., 2026). МРТ считается более эффективной, чем КТ, для выявления и характеристики поражений печени малых размеров. Большинство метастазов демонстрируют гипоинтенсивный или изоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях и изоинтенсивный или гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях (Kushchayev S.V. et al., 2019; Puhr-Westerheide D. et al., 2019). Костные метастазы МРЦЖ могут иметь остеобластический, остеолитический и смешанный характер. Для выявления остеобластических и смешанных костных метастазов применима остеосцинтиграфия (Ganeshan D. et al., 2013; Kim M. et al., 2021; Onuma A.E. et al., 2026).

Согласно зарубежным литературным источникам, наибольшей информативностью в топической диагностике рецидива является позитронно-эмиссионная томография, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) (Bozkurt M.F. et al., 2017; Giovanella L. et al., 2020; Imperiale A. et al., 2023; Papadopoulos K. et al., 2024; Onuma A.E. et al., 2026). Данный метод превосходит по чувствительности технологии анатомической визуализации, а также позволяет реализовать тераностический подход к лечению распространенного МРЦЖ (Bozkurt M.F. et al., 2017; Kim M. et al., 2021; Terroir M. et al., 2026).

1.4 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – технология радионуклидной визуализации, основы которой были заложены в 60-х годах прошлого столетия, с 80-х годов стала применяться в клинической медицине. Начало XXI века ознаменовалось широким внедрением в клиническую практику гибридных томографов – совмещенных систем позитронной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ). Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП), меченные позитрон-излучающими изотопами, которые являются синтетическими аналогами метаболических субстратов биохимических реакций, биологически активными веществами или лигандами к клеточным рецепторам. Анализ пространственного распределения РФЛП в живом организме с использованием ПЭТ/КТ дает возможность не только диагностировать неопластический процесс, но и оценивать биологические характеристики опухоли, такие как интенсивность гликолиза, активность трансмембранного транспорта аминокислот, степень экспрессии рецепторов на поверхностной мембране опухолевых клеток и пр. В зарубежной литературе освещаются диагностические возможности ПЭТ/КТ с различными РФЛП для поиска рецидивной опухоли у больных с биохимическим рецидивом МРЩЖ.

1.4.1 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией с ^{18}F -ДОФА в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы

Радиофармацевтический препарат $[^{18}\text{F}]\text{-L-дигидроксифенилаланин}$ (^{18}F -ДОФА) является синтетическим аналогом предшественника норадреналина –

аминокислоты L-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА), меченной изотопом ^{18}F . Аналогично своему биологическому прототипу, внутриклеточный транспорт ^{18}F -ДОФА реализуется с помощью трансмембранного переносчика аминокислот L-типа с последующей метаболической трансформацией ^{18}F -ДОФА в ^{18}F -фтордопамин при участии L-аминокислотной декарбоксилазы. В свою очередь ^{18}F -фтордопамин накапливается в секреторных гранулах опухолевых клеток (Lindström P., 1986; Lonlay P. de et al., 2006; Imperiale A. et al., 2023).

Выявление метастазов в регионарных лимфатических узлах на предоперационном этапе служит важным предиктором рецидива МРЦЖ (Rasul S. et al., 2018; Imperiale A. et al., 2023; Papadopoulos K. et al., 2024). В исследовании Rasul et al. предложена оценка распространенности опухолевого процесса с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА перед хирургическим лечением. Авторы продемонстрировали более высокую чувствительность ПЭТ/КТ в обнаружении регионарных метастазов по сравнению с ультразвуковым исследованием шеи (63% и 42% соответственно).

В исследованиях последних лет показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА обладает высокой чувствительностью в диагностике регионарных и отдаленных метастазов МРЦЖ (Kauhanen S. et al., 2011; Archier A. et al., 2016; Romero-Lluch A.R. et al., 2017; Caobelli F. et al., 2018; Fargette C. et al., 2022; Imperiale A. et al., 2023; Papadopoulos K. et al., 2024; Gambale C. et al., 2026). В сравнительных исследованиях по информативности чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА превышает показатели других методов медицинской визуализации, особенно в случаях высокодифференцированного МРЦЖ с длительным периодом удвоения РЭА (Archier A. et al., 2016; Papadopoulos K. et al., 2024; Gambale C. et al., 2026).

В работе F. Caobelli et al. продемонстрирована высокая прогностическая значимость ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у больных с МРЦЖ, при этом отмечен неблагоприятный прогноз по показателям безрецидивная выживаемость (отношение рисков 8,37, $p=0,016$) и онкоспецифическая выживаемость (отношение рисков 5,16, $p=0,0023$) по сравнению с пациентами с ПЭТ-негативной картиной (Caobelli F. et al., 2018).

Чувствительность ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ДОФА в обнаружении локального рецидива и отдаленного метастазирования, в соответствии с накопленным международным опытом, составляет 64-83% (Hoegerle S. et al., 2001; Marzola M.C. et al., 2010; Santhanam P. et al., 2014; Archier A. et al., 2016; Bozkurt M.F. et al., 2017; Imperiale A. et al., 2023; Papadopoulos K. et al., 2024; Gambale C. et al., 2026; Terroir M. et al., 2026). В работе H.H.G. Verbeek et al. продемонстрирована меньшая чувствительность методики (34%), что, предположительно, связано с преобладанием в выборке пациентов с агрессивным течением МРЦЖ (Verbeek H.H.G. et al., 2012). Низкая чувствительность методики в 58% продемонстрирована в работе S. Kauhanen et al., что объясняется малым объемом выборки в 19 пациентов (Kauhanen S. et al., 2011).

При выборе РФЛП для ПЭТ/КТ следует учитывать лабораторные показатели, характерные для персистенции МРЦЖ или биохимического рецидива заболевания. Литературные сведения о чувствительности метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в диагностике рецидивной опухоли при МРЦЖ в зависимости от уровня базального кальцитонина крови весьма противоречивы (Treglia G. et al., 2012b, 2023; Wells S.A. et al., 2015; Du Y. et al., 2025; Terroir M. et al., 2026).

В исследовании A.R. Romero-Lluch et al. выявлена прямая корреляция между значениями базального кальцитонина и чувствительностью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Авторы показали, что чувствительность метода была выше при концентрации базального кальцитонина выше 150 пг/мл, чем при уровне ниже 150 пг/мл (90,9% против 28,6% для ^{18}F -ДОФА и 72,7% против 14,3% для ^{18}F -ФДГ соответственно). Кроме того, в исследовании было отмечено, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в диагностике рецидива МРЦЖ оказалась больше, чем у ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (90,9% против 72,7%) (Romero-Lluch A.R. et al., 2017). Несколько иные результаты были получены S. Hoegerle et al. с наибольшей чувствительностью методики при уровне кальцитонина выше 550 пг/мл (Hoegerle S. et al., 2001). Схожий результат продемонстрирован в работе S. Asa et al. с расчетом значения уровня

кальцитонина в 421 пг/мл как наиболее оптимального для высокой чувствительности и специфичности результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА (Asa S. et al., 2021). Наоборот, A. Archier et al. определили наибольшую чувствительность метода при уровне кальцитонина ≤ 150 пг/мл (29-141 пг/мл) (Archier A. et al., 2016).

Протокол ПЭТ/КТ исследования с ^{18}F -ДОФА не стандартизирован. В большинстве публикаций ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА начинаются через 45-60 минут после внутривенного введения 300 МБк РФЛП (Giovanella L. et al., 2020; Fargette C. et al., 2022; Calabria F. et al., 2024). В работе S. Taralli et al. предложены альтернативные временные интервалы сканирования: ультрараннее сканирование – через 2-5 минут после введения РФЛП, и раннее сканирование – через 5-10 минут после введения РФЛП. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по показателю «чувствительность» между ультраранным, ранним и поздним сканированиями – через 40-45 минут после введения РФЛП, раннее сканирование позволило выявить большее число рецидивных очагов (21/21 против 18/21 очагов) (Taralli S. et al., 2020). В работе M. Soussan et al. с двухфазным сканированием без четкой привязки раннего скана ко времени (медиана 15 минут [3;30]) и стандартном сканировании через 60 минут продемонстрировало превосходящую чувствительность методики при более раннем начале исследования (51/51 против 43/51 рецидивный очаг, соответственно) (Soussan M. et al., 2012). Работа G. Treglia et al. со схожим дизайном подтверждает преимущества более раннего начала сканирования выявлением 28 рецидивных опухолевых очагов при раннем против 26 очагов при отсроченном сканировании (Treglia G. et al., 2013). В исследовании M.L.G. Kjærulff et al., включающим данные 27 пациентов, прошедших двухфазное ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -ДОФА (через 15 минут и через 60 минут) статистически значимых отличий в информативности фаз не выявлено (Kjærulff M.L.G. et al., 2022). В работе Н. Огнерубова и соавт. на выборке из 10 пациентов оптимальным интервалом между инъекцией РФЛП и началом ПЭТ-сканирования представляются 30 минут (Огнерубов Н.А. и соавт., 2026). Отмечено, что накопление РФЛП в опухолевой ткани при отсроченном сканировании

снижается на 40% по сравнению с ранним сканированием (Santhanam P. et al., 2014; Bozkurt M.F. et al., 2017; Taralli S. et al., 2020; Fargette C. et al., 2022), что указывает на необходимость определения оптимального временного интервала от момента инъекции РФЛП до начала ПЭТ/КТ сканирования.

К недостаткам ^{18}F -ДОФА следует отнести дорогостоящий процесс изготовления РФЛП. Разработанные на сегодняшний день методики радиохимического синтеза ^{18}F -ДОФА по реакциям изотопного обмена, электрофильного замещения, нуклеофильного ароматического замещения характеризуются низким коэффициентом выхода готового препарата (3-20%) (Firnaeu G. et al., 1973; Antuganov D.O. et al., 2016; Neves Â.C.B. et al., 2021). Автоматизация процесса с применением специализированных модулей радиохимического синтеза позволяет повысить показатели выхода РФЛП до 11%-35% и выше (Lemaire C. et al., 2015; Nanabala R. et al., 2022; Calabria F. et al., 2024). Низкий радиохимический выход ^{18}F -ДОФА в сочетании с коротким периодом полураспада изотопа ^{18}F (109,8 минут) существенно ограничивает время использования препарата и число пациентов, которые могут быть обследованы в течение рабочего дня.

1.4.2 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией с ^{18}F -ФДГ в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы

Сокращение периода удвоения концентраций кальцитонина и РЭА до 24 месяцев и менее указывает на дедифференцировку опухоли и повышение ее злокачественного потенциала (Kauhanen S. et al., 2011; Verbeek H.H.G. et al., 2012; Romero-Lluch A.R. et al., 2017; Şahin O.E. et al., 2020; Saponjski J. et al., 2020). Включение в план обследования больных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет оценить дальнейший прогноз течения заболевания, т.к. обнаружение ^{18}F -ФДГ-позитивных

очагов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом (Kauhanen S. et al., 2011; Verbeek H.H.G. et al., 2012).

^{18}F -фтордезоксиглюкоза представляет собой синтетический аналог глюкозы, в котором одна из гидроксильных групп заменена атомом ^{18}F . ^{18}F -ФДГ проникает в клетку при участии глюкозотранспортных белков 1 и 3 типов (GLUT1, GLUT3), где подвергается внутриклеточному фосфорилированию при участии фермента гексокиназы с образованием молекулы ^{18}F -ФДГ-6-фосфата. В отличие от своего биологического аналога, ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не служит субстратом для следующего фермента гликолитического каскада глюкозо-6-фосфат изомеразы, а, следовательно, ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не подвергается дальнейшим метаболическим трансформациям и остается в цитоплазме опухолевой клетки. При этом степень накопления РФЛП отражает интенсивность анаэробного гликолиза. Высокое накопление ^{18}F -ФДГ клетками большинства опухолей связано с эффектом Варбурга, а именно их склонностью к получению энергии АТФ преимущественно путем активации гликолиза с окислением глюкозы до молочной кислоты (Feng H. et al., 2019; Imperiale A. et al., 2023; Calabria F. et al., 2024; Onuma A.E. et al., 2026). Тем не менее, высокодифференцированные НЭО, в том числе МРЦЖ, характеризуются низкой гликолитической активностью, следовательно, низким накоплением ^{18}F -ФДГ. Использование ^{18}F -ФДГ оправдано у пациентов с рецидивом МРЦЖ, высокими показателями базального кальцитонина и ^{18}F -ДОФА-негативным ПЭТ-сканом. Метастазы низкодифференцированного МРЦЖ характеризуются патологической гиперфиксацией ^{18}F -ФДГ, что обусловлено высокой гликолитической активностью опухоли и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом (Рыжкова Д.В. и соавт., 2013; Bozkurt M.F. et al., 2017; Christ E. et al., 2022; Imperiale A. et al., 2023). Согласно зарубежным источникам, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рецидива МРЦЖ составляет 47-93% и находится в прямой зависимости от концентрации РЭА и кальцитонина. (Kauhanen S. et al., 2011; Treglia G. et al., 2012a; Verbeek H.H.G. et al., 2012; Romero-Lluch A.R. et al., 2017; Şahin O.E. et al., 2020; Saponjski J. et al., 2020).

1.4.3 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией с ^{68}Ga -ДОТА пептидами в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы

В большинстве НЭО на поверхностной мембране опухолевых клеток наблюдается гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов (ССР), при этом на плотность ССР влияет степень дифференцировки опухоли (Гуревич Л.Е. и соавт., 2016; Панкратова Е.А. и соавт., 2022; Refardt J. et al., 2021a; Christ E. et al., 2022; Норе Т. et al., 2023; Imperiale A. et al., 2023). Данный факт открывает возможности для создания РФЛП на основе лигандов к ССР (Refardt J. et al., 2021a; Christ E. et al., 2022; Gubbi S. et al., 2022). Наиболее широко в клиническую практику внедрены РФЛП из группы агонистов ССР: ^{68}Ga -ДОТА-Phe1-Tyr3-Octreotide (^{68}Ga -DOTATOC), ^{68}Ga -ДОТА-Nal3-Octreotide (^{68}Ga -DOTANOC) и ^{68}Ga -ДОТА-Tyr3-Octreotate (^{68}Ga -DOTATATE). Эти РФЛП обладают высоким сродством к ССР, различаясь по профилю аффинности в зависимости от типа рецептора (таблица 3). При этом, следует отметить, что большинство НЭО экспрессируют, преимущественно, ССР 2 типа (Bozkurt M.F. et al., 2017; Норе Т. et al., 2023; Calabria F. et al., 2024).

Таблица 3 – Профили аффинности различных типов соматостатиновых рецепторов

РФЛП	ССР 1 типа	ССР 2 типа	ССР 3 типа	ССР 4 типа	ССР 5 типа
^{68}Ga -DOTATOC	>10,000	2,5±0,5	613±140	>1000	73±21
^{68}Ga -DOTANOC	>10,000	1,9±0,4	40,0±5,8	260±74	7,2±1,6
^{68}Ga -DOTATATE	>10,000	0,2±0,004	>1000	300±140	377±18
Примечание – указаны значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC50, нмоль/л). РФЛП – радиофармацевтический препарат; ССР – соматостатиновые рецепторы.					

Как видно из таблицы 3, РФЛП ^{68}Ga -DOTATATE обладает наибольшей аффинностью к соматостатиновым рецепторам 2 подтипа, ^{68}Ga -DOTANOC – к соматостатиновым рецепторам 2,3 и 5 подтипов, ^{68}Ga -DOTATOC – 2 и 5 подтипов.

К преимуществам ^{68}Ga -ДОТА-пептидов следует отнести минимальное накопление РФЛП в нецелевых областях, выраженную и продолжительную фиксацию на опухолевых клетках, высокий коэффициент соотношения опухоль/фон (Refardt J. et al., 2021a; Christ E. et al., 2022). Тем не менее, в отечественной литературе отсутствуют сведения о информативности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами при рецидиве МРЦЖ, а в доступной зарубежной литературе информация весьма немногочисленна, а исследования выполнены на немногочисленных когортах пациентов. Согласно зарубежным литературным данным, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами в диагностике МРЦЖ варьирует в пределах 25-100% (Giovanella L. et al., 2020; Lee S.-W. et al., 2020), что связано, по мнению авторов со значительной вариабельностью экспрессии ССР на мембранах опухолевых клеток. Так в исследовании Kalender et al. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-TATE позволило выявить 72,2% рецидивов МРЦЖ (13/18 пациентов). Схожие результаты получены в исследованиях L.Y.I. Yamaga et al. (чувствительность методики 93,3%, 14/15 пациентов) и N. Naswa et al. (80,7%, 42/52 пациентов) (Naswa N. et al., 2012; Yamaga L.Y.I. et al., 2017).

Мета-анализ девяти исследований, посвященных информативности ПЭТ/КТ с аналогами лигандов к соматостатиновым рецепторам у пациентов с рецидивирующим МРЦЖ, проведенный G. Treglia et al., продемонстрировал частоту выявления рецидивной опухоли в 64% с увеличением до 83% при уровне базального кальцитонина сыворотки крови >500 пг/мл (Treglia G. et al., 2017).

В работе S.E. Serfling et al. установлена высокая диагностическая ценность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами: при обследовании 23 больных с подозрением на прогрессирование МРЦЖ в 39,1% случаев выявлены дополнительные находки при ПЭТ/КТ, по сравнению с рентгеновской КТ, причем из 73 выявленных очагов 27 (37%) были обнаружены исключительно с помощью ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА

пептидами (Serfling S.E. et al., 2022). Кроме того, согласно результатам этого исследования, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами привела к изменению терапевтической тактики у 16/23 (69,6%) больных.

В исследовании E. Kalender et al., включавшем 18 наблюдений, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-TATE позволила выявить рецидивный опухолевый очаг в 72,2% исследований. Авторы отмечают ограничения методики в обнаружении метастатических очагов в печени в виду интенсивной физиологической экспрессии соматостатиновых рецепторов ее паренхимой (Kalender E. et al., 2023).

Согласно данным M. Tuncel et al., результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами изменяют стратегию ведения больных в 34% случаев, поскольку гиперэкспрессия ССР на поверхности опухолевых клеток открывает возможность применения тераностического подхода в лечении больных с МРЦЖ и использования пептид-рецепторной радионуклидной терапии (Tuncel M. et al., 2020).

Таким образом, анализ зарубежной литературы выявил нерешенные вопросы, касающиеся диагностической эффективности ПЭТ/КТ с различными РФЛП в топической диагностике опухолевых очагов при рецидиве медуллярного рака щитовидной железы. Несмотря на накопленный международный опыт применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, ^{18}F -ФДГ и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами, отсутствует консенсус относительно оптимальных пороговых значений базального кальцитонина для выбора радиофармпрепарата, а чувствительность методик варьирует в широких пределах (от 25% до 100%). В отечественной литературе отсутствуют данные об информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами при МРЦЖ, не стандартизированы протоколы исследования с ^{18}F -ДОФА. Остается нерешенным вопрос о сравнительной эффективности ПЭТ/КТ с различными РФЛП в зависимости от клинико-лабораторных характеристик рецидива. Вышесказанное определяет актуальность проведения комплексного сравнительного исследования диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами с целью поиска наиболее эффективного метода топической диагностики рецидива МРЦЖ, что позволит улучшить результаты лечения и исход заболевания.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

В итоговый анализ вошли данные комплексного клинико-лучевого обследования 136 пациентов с диагнозом *C73, Медулярный рак щитовидной железы, биохимический рецидив*, отобранные в соответствии с едиными критериями включения и не включения в исследование.

Критерии включения в исследование:

1. Медулярный рак щитовидной железы, подтвержденный результатами морфологического исследования операционного материала, состояние после тиреоидэктомии и риск-адаптированной лимфодиссекции.
2. Повышение концентрации базального кальцитонина сыворотки крови ≥ 10 пг/мл в послеоперационном периоде давностью не более 2 месяцев от даты ПЭТ/КТ исследования.
3. Отрицательные или неопределенные результаты других визуализирующих методов исследования о локализации рецидивной опухолевой ткани.
4. Интервал между ПЭТ/КТ-исследованиями с различными РФЛП не менее 1 дня и не более 2 месяцев (при условии отсутствия изменений в схеме противоопухолевого лечения).

Основанием для невключения в анализ являлись несоответствие критериям включения в исследование, а также наличие у пациентов факторов, влияющих на повышение уровня базального кальцитонина крови:

Критерии невключения в исследование:

1. Прием лекарственных препаратов, влияющих на повышение уровня базального кальцитонина крови: ингибиторов протонной помпы, β -адреноблокаторов, кортикостероидов, глюкагона, пероральных контрацептивов, энтероглюкагона, ингибиторов кальцитонин-ген-родственного пептида.

2. Острая гиперкальциемия.
3. Гипергастринемия.
4. В анамнезе нетиреоидные неоплазии, сопровождающиеся гиперпродукцией кальцитонина.

Распределение пациентов в выборке по гендерному признаку представлено на рисунке 1.

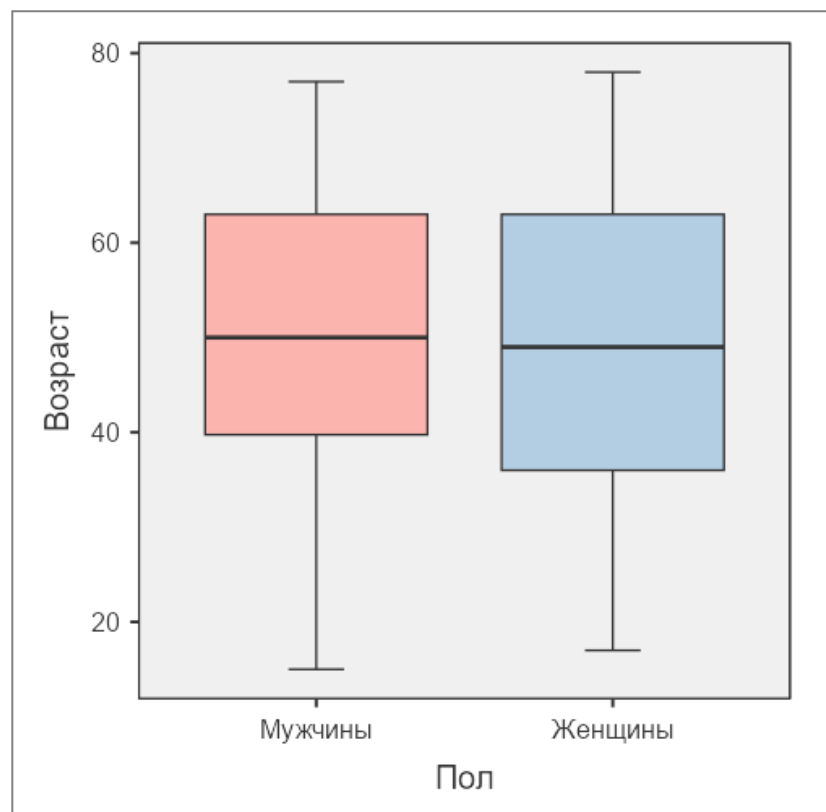


Рисунок 1 – Круговая диаграмма с распределением пациентов в выборке по гендерному признаку

Как следует из рисунка 1, в клинической выборке преобладали пациенты женского пола (86 пациентов, 63,2%). Пациенты мужского пола составили 36,8% от общего числа пациентов (50 пациентов из 136).

Оценено распределение пациентов в выборке по возрасту на момент исследования, проведено сравнение подгрупп пациентов мужского и женского полов по возрасту на момент исследования (рисунок 2).

Из рисунка 2 следует, что женщины, участвовавшие в исследовании, были значительно моложе мужчин ($p < 0,0001$), медиана возраста у них составила 46 (34; 62) и 63 (57; 71) лет соответственно.



Срединная линия «ящиков с усами» представляет медиану возраста на момент исследования, нижняя и верхняя границы «ящиков с усами» представляют 25% и 50% квантили, соответственно.

Рисунок 2 – Диаграммы размаха с распределением пациентов в выборке по возрасту на момент исследования

Всем пациентам на момент исследования проведена тиреоидэктомия (136/136). В большинстве случаев объем хирургического вмешательства не ограничивался тотальной тиреоидэктомией: у 117/136 пациентов (86,0%) тиреоидэктомия дополнялась регионарной лимфодиссекцией.

На рисунке 3 продемонстрировано распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания на основании результатов морфологического исследования операционного материала после тиреоидэктомии и лимфодиссекции.

Из рисунка 3 следует, что среди 136 обследованных больных МРЩЖ, преобладали пациенты с метастазами в лимфоузлы.

Пациентам с метастазами в регионарные лимфатические узлы проводили комбинированное лечение заболевания, на рисунке 4 представлено распределение выборки по объему проведенного лечения.

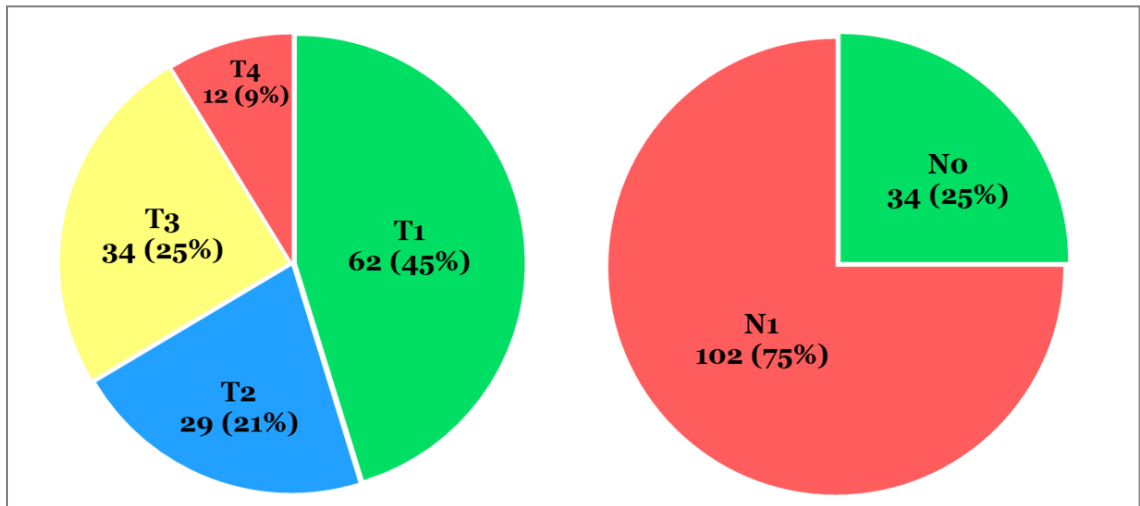
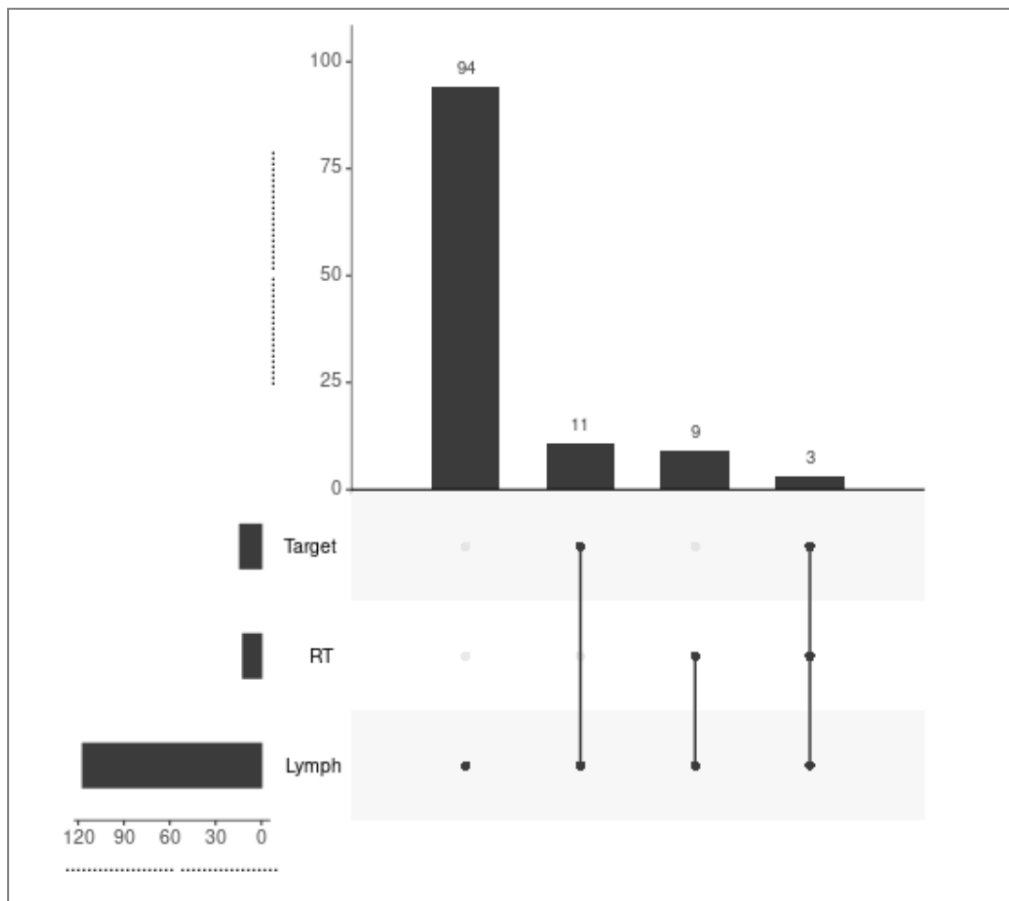


Рисунок 3 – Круговые диаграммы распределения пациентов по классификации pTNM, установленной по данным морфологического исследования операционного материала (n=136)



Lymph – лимфаденэктомия; RT – лучевая терапия; Target – таргетная терапия.

Рисунок 4 – UpScale-график распределения дополнительных методов лечения пациентов в выборке

Как следует из рисунка 4, хирургическое лечение (тиреоидэктомия) в сочетании с лучевой терапией было проведено 8,8% пациентов (12 из 136), хирургическое лечение в сочетании с таргетной терапией – 10,3% пациентов (14 из 136). Сочетание тиреоидэктомии с лимфаденэктомией и лучевой терапией было проведено у 5,9% (8 из 136), с таргетной терапией – у 8,1% (11 из 136), комплексное лечение (тиреоидэктомия с лимфаденэктомией, лучевая и таргетная терапия) – у 2,9% (4 из 136).

На момент проведения ПЭТ/КТ-исследований у пациентов с рецидивом МРЩЖ концентрация базального кальцитонина варьировала от 220 до 1000 пг/мл, медиана составила 310 пг/мл [148,00; 804,52]. При разделении выборки пациентов на группы по уровню базального кальцитонина сыворотки крови на момент исследования, у 29% пациентов (39/136) уровень онкомаркера не превышал 150 пг/мл (таблица 4).

Таблица 4 – Таблица сопряжения уровня базального кальцитонина сыворотки крови на момент исследования и срока после хирургического лечения

Кальцитонин, нг/мл	Срок после хирургического лечения, месяцы					Всего
	6-12	13-24	25-60	61-120	120>	
<150	15	8	5	10	1	39
151-500	10	5	13	7	7	42
501-1000	7	3	11	4	3	28
>1000	8	3	10	1	5	27
Всего	40	19	39	22	16	136

Как продемонстрировано в таблице 4, рецидив МРЩЖ в обследованной когорте пациентов был зарегистрирован в интервале от 6 до 88 месяцев, медиана срока после тиреоидэктомии до регистрации рецидива заболевания составила 40 месяцев [15;73]. В отдаленные сроки после хирургического лечения (>120 месяцев), преобладали пациенты с уровнем онкомаркера выше 500 пг/мл.

Уровни ракового эмбрионального антигена у обследованных пациентов варьировали от 2 до 52 пг/мл, медиана составила 10,9 нг/мл [3,5; 40,7].

У 136 обследованных пациентов с рецидивом МРЦЖ проведено 244 ПЭТ/КТ-исследования с различными РФЛП. Обобщенные данные о числе больных, количестве ПЭТ/КТ-исследований, а также использованных РФЛП представлены на рисунке 5.

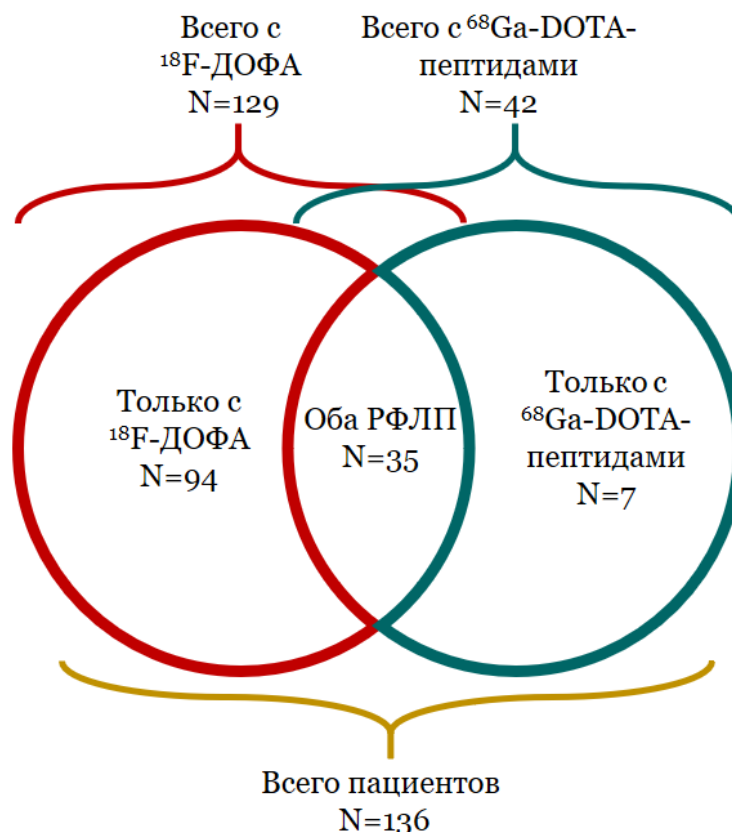


Рисунок 5 – Распределение пациентов по выполненным ПЭТ/КТ-исследованиям

Как следует из рисунка 5, у 136 обследованных пациентов с биохимическим рецидивом МРЦЖ проведено 244 ПЭТ/КТ-исследования с различными РФЛП.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА выполнили 129 пациентам, из них 47 пациентам исследование провели повторно с целью динамического наблюдения на фоне проводимого лечения, в том числе, 11 пациентам, более 2 раз. Общее число исследований с ^{18}F -ДОФА составило 189, из них 100 исследований у 63 пациентов с соблюдением раннего сканирования – через 15 минут после введения РФЛП, и стандартного сканирования – через 30 минут после введения РФЛП.

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами, выполнили 42 пациентам, из них 7 пациентам исследование провели повторно с целью динамического наблюдения на фоне проводимого лечения, в том числе, 4 пациентам, более двух раз, таким образом, суммарное количество ПЭТ/КТ исследований с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами составило 53, из них с ^{68}Ga -ДОТА-TATE – 41 исследование, с ^{68}Ga -ДОТА-НОК – 12 исследований.

Из общей выборки 35 пациентам выполнили ПЭТ/КТ исследования с двумя РФЛП – ^{18}F -ДОФА и с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами (^{68}Ga -ДОТА-TATE – 33 исследования и ^{68}Ga -ДОТА-НОК – 2 исследования).

В связи с дискордантностью результатов ПЭТ/КТ и лабораторных данных дополнительно к ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами 2 пациентам выполнили исследование с ^{18}F -ФДГ.

2.2 Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы

Позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией, выполняли на гибридном ПЭТ/КТ аппарате «Discovery 710» (GE) и осуществляли по протоколу «всё тело» от верхней части головы до средней трети бедра.

Всем пациентам за 4 часа до ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами предписывали исключение из рациона питания продуктов с высоким содержанием белка. При исследовании с ^{18}F -ФДГ требовалось воздержаться от приёма пищи не менее чем за 6 часов до инъекции РФЛП.

Расчет индивидуальной вводимой активности РФЛП осуществляли исходя из массы тела пациента: 2 МБк/кг для ^{68}Ga -ДОТА-пептидов, 4 МБк/кг для ^{18}F -ДОФА, 5 МБк/кг для ^{18}F -ФДГ.

Протокол сканирования включал следующие этапы:

1. Низкодозовую рентгеновскую компьютерную томографию для коррекции аттенуации со следующими параметрами: напряжение на трубке – 120 кВ, сила тока – 50-150 мА, без внутривенного контрастирования.
2. Позитронное эмиссионное томографическое исследование длительностью 3 минуты на каждое положение томографического стола, число положений томографического стола зависело от роста пациента: от 5 до 8 положений.
3. Рентгеновскую компьютерную томографию со следующими параметрами: сила тока 250 мА, напряжение на рентгеновской трубке 100 кВ, с внутривенным введением йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества и сканированием в равновесную фазу контрастного усиления при отсутствии противопоказаний.

Временной интервал от момента введения РФЛП до начала ПЭТ/КТ сканирования составил:

1. Для исследований с ^{68}Ga -DOTA-пептидами – 60 минут.
2. Для исследований с ^{18}F -ДОФА – 15 минут (n=100) и 30 минут (n=189).
3. Для исследований с ^{18}F -ФДГ – 60 минут.

Постпроцессинговая обработка результатов ПЭТ/КТ

Анализ результатов ПЭТ/КТ проводили с использованием программного комплекса «AW Server» (GE) по КТ, ПЭТ и совмещенным изображениям, реконструированным в трёх взаимоперпендикулярных плоскостях: аксиальной, сагиттальной и фронтальной. Толщина реконструированных срезов составляла 3 мм, что обеспечивало высокое пространственное разрешение для детальной оценки анатомических структур и их патологических изменений.

Оценка распределения РФЛП проводилась по изображениям в проекции максимальной интенсивности (MIP, Maximum Intensity Projection), которые обеспечивали обзорное выявление очагов патологического накопления РФЛП во всем объеме исследования. Программное совмещение ПЭТ и КТ в идентичных пространственных плоскостях (аксиальной, сагиттальной, фронтальной)

осуществляли для топографической привязки очагов повышенного накопления РФЛП к конкретным анатомическим структурам.

На ПЭТ изображениях оценивали следующие показатели:

1. Наличие или отсутствие очагов патологического накопления РФЛП.
2. Число и локализация патологических очагов.
3. Интенсивность накопления РФЛП в патологических очагах на основании показателя максимального стандартизированного захвата, нормализованного на безжировую массу тела (SUVlbm max).
4. Суммарный объем ПЭТ-позитивной опухолевой ткани.

На КТ изображениях определяли структурные изменения:

1. Наличие или отсутствие патологической опухолевой ткани в ложе удаленной щитовидной железы.
2. Наличие, число и локализацию увеличенных (поперечный размер лимфатического узла ≥ 1 см) лимфатических узлов.
3. Очаговые изменения в паренхиматозных органах.
4. Остеолитические или остеосклеротические изменения в костях осевого скелета.

При ПЭТ/КТ исследованиях с двумя РФЛП оценивали соответствие числа и локализации очагов патологического накопления меченных индикаторов.

Патологическим считалось любое очаговое накопление РФЛП, по интенсивности превышающее фоновое накопление в окружающих тканях и не соответствующее его физиологическому распределению.

Для оценки интенсивности накопления РФЛП измеряли показатель максимального стандартизированного захвата, нормализованный на безжировую массу тела (SUVlbm max), рассчитанный по формуле 1.

$$SUV = \frac{A_{ROI}}{(A_{введ}/LBM)} \text{ (г/мл*)}, \quad (1)$$

где, SUV – standardized uptake value (стандартизированный уровень захвата);

A_{ROI} – значение радиоактивности в области интереса (МБк/мл);

$A_{\text{введ}}$ – значение общей введенной активности пациенту, нормализованное на безжировую массу тела пациента (МБк/кг);

LBM – lean body mass, безжировая масса тела (г).

Безжировая масса тела рассчитывалась по формулам 2.1 и 2.2:

Для мужчин:

$$LBM = 1,10WT - 120 * \left(\frac{WT}{HT}\right)^2, \quad (2.1)$$

Для женщин:

$$LBM = 1,07WT - 148 * \left(\frac{WT}{HT}\right)^2, \quad (2.2)$$

где LBM – lean body mass, безжировая масса тела (г*);

WT – weight, вес, г;

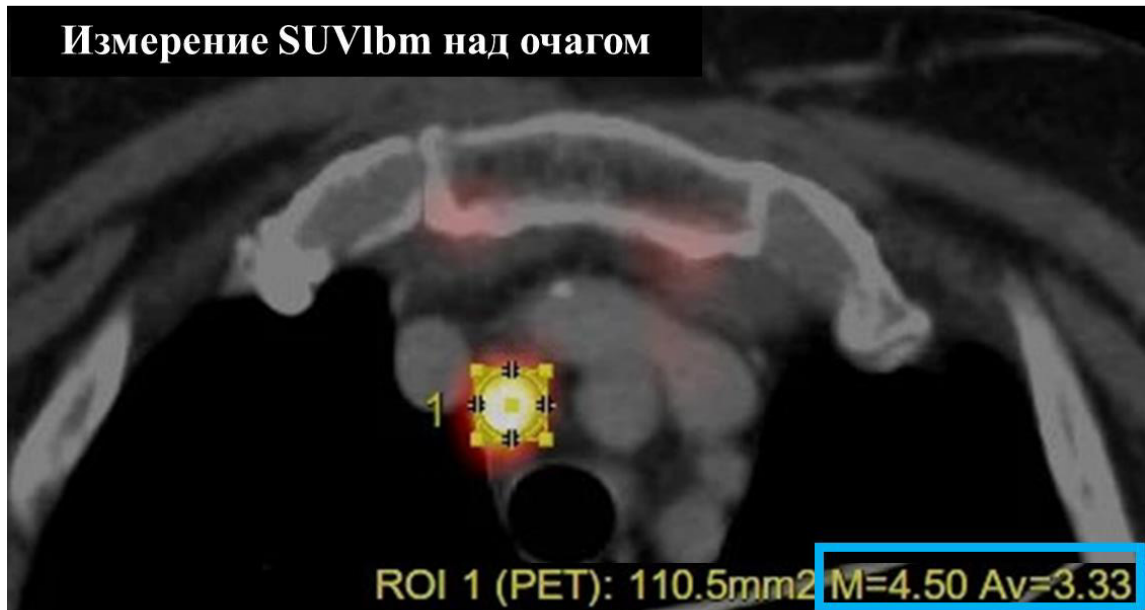
HT – height, рост, см.

Расчет показателя осуществляли автоматически с помощью программного комплекса «AW Server v2.0» (GE, 2012), измерение проводили путем построения области интереса (region of interest, ROI) над точкой максимального накопления РФЛП (рисунок 6).

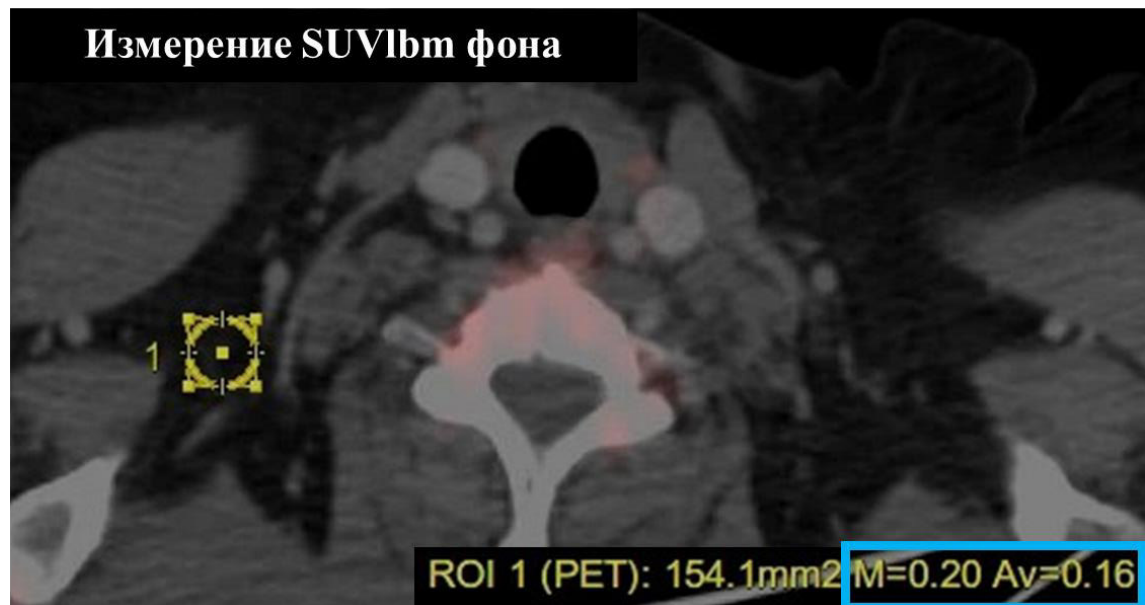
Для расчета соотношения «очаг/фон» проводили измерение показателя среднего стандартизированного захвата РФЛП (SUVlbm mean) в ROI диаметром 1 см над точкой максимального накопления РФЛП в патологическом очаге и в жировой клетчатке надключичной области – «фон». Методика измерения также представлена на рисунке 7.

Объем ПЭТ-позитивной опухолевой ткани определяли с помощью встроенных функций программного пакета «AW Server v2.0» (GE, 2012) путем построения объемной ROI над каждым выявленным очагом с автоматическим оконтуриванием границ по устанавливаемому пороговому значению (threshold) – 50% от максимального SUVlbm (рисунок 7). Суммарный объем ПЭТ-позитивной опухолевой ткани рассчитывали путем сложения объемов каждого выявленного очага.

А

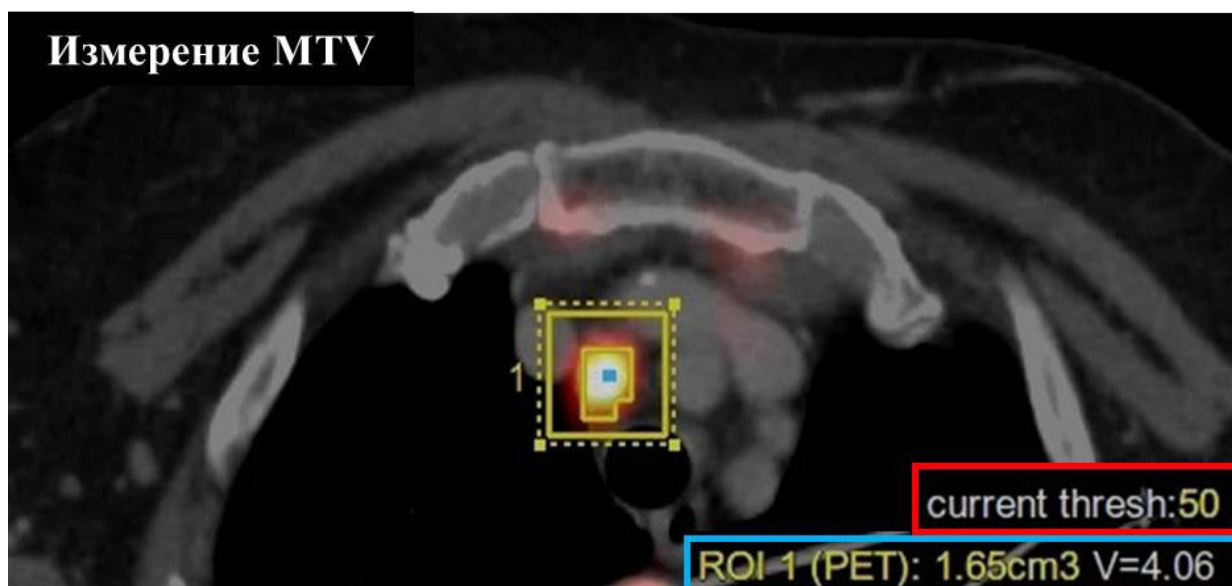


Б



Желтые круги – области интереса (ROI), построенные над вторично измененным лимфатическим узлом верхнего средостения (А) и жировой клетчаткой надключичной области (Б). Синие прямоугольники – результаты измерений, г/мл*, где «М» обозначает SUVlbm max, «Av» обозначает SUVlbm mean.

Рисунок 6 – ПЭТ/КТ-изображения с ¹⁸F-ДОФА в аксиальных проекциях. Методика измерения показателя стандартизированного захвата РФЛП (SUVlbm)



Желтый куб – трехмерная область интереса, построенная над лимфатическим узлом верхнего средостения. Красный прямоугольник – пороговое значение (threshold) в процентах от SUV_{lbm} max для оконтуривания очага гиперфиксации РФЛП. Синий прямоугольник – результат измерения, объем ПЭТ- позитивной ткани, см³.

Рисунок 7 – ПЭТ/КТ-изображение с ¹⁸F-ДОФА. Методика построения зоны интереса над очагом гипераккумуляции РФЛП для автоматического измерения объема ПЭТ-позитивной опухолевой ткани

2.3 Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных проводили с использованием с помощью стандартных пакетов программ «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS) и Jamovi v. 2.7.5.

Для количественных данных выполняли проверку распределения на нормальность с применением критерия Шапиро-Уилка. Распределение всех количественных данных в исследовании отличалось от нормального.

Для оценки корреляции количественных показателей вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Сравнение данных в связанных выборках проводили с применением знакового рангового критерия Уилкоксона. Для оценки степени согласия между двумя различными методами исследования использовали коэффициент каппа Коэна.

Верификацию ПЭТ-позитивных очагов осуществляли на основании результатов морфологического исследования операционного материала, полученного в ходе хирургического удаления рецидивной опухолевой ткани или на основании совокупности результатов динамического наблюдения за пациентом – изменения концентрации кальцитонина, данных повторных КТ и/или ПЭТ/КТ исследований.

Учитывая, что все обследованные пациенты имели морфологически подтвержденный диагноз МРЩЖ и повышенный уровень базального кальцитонина, свидетельствующий о рецидиве заболевания, при оценке диагностических возможностей ПЭТ/КТ рассчитывали только один показатель информативности – чувствительность метода. Соответственно случаи, подходящие под категорию истинно отрицательных результатов, в нашем исследовании отсутствовали, соответственно, показатели специфичности и диагностической точности метода не рассчитывали.

Истинно положительными (ИП) результатами считали все визуально обнаруженные на ПЭТ-изображении очаги гиперфиксации ^{18}F -ДОФА, ^{68}Ga -ДОТА-пептидов и ^{18}F -ФДГ, не относящиеся к физиологическому накоплению.

Ложноотрицательными (ЛО) результатами считали все случаи, когда у больных с лабораторными признаками рецидива заболевания на ПЭТ и КТ-изображениях очагов гиперфиксации РФЛП и структурных изменений обнаружено не было.

Расчет показателя чувствительности метода выполняли с помощью формулы 3.

$$\text{Чувствительность} = \frac{a}{a + b} \times 100\%, \quad (3)$$

где, чувствительность – вероятность того, что результат теста будет положительным при наличии заболевания;

a – число истинноположительных результатов;

b – число ложноотрицательных результатов.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ДОФА в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы, полученные при стандартном протоколе исследования: через 30 минут после инъекции радиофармацевтическими лекарственными препаратами

В данном разделе в анализ включены результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, выполненной на 30 минуте от момента инъекции РФЛП.

Для оценки возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы проанализированы данные 129 пациентов.

Медиана возраста пациентов составила 49 лет [37; 63], в выборке преобладали пациенты женского пола 62,79% (81/129).

У 89 (69%) из 129 пациентов с биохимическим рецидивом МРЩЖ были выявлены очаги патологического накопления ^{18}F -ДОФА, которые были расценены как опухолевые. Соответственно у 40 (31%) из 129 пациентов очаговая патологическая гиперфиксация ^{18}F -ДОФА отсутствовала. При этом, у 2 пациентов рецидивные опухолевые очаги были обнаружены только на рентгеновских компьютерных томограммах, что потребовало дальнейшего уточнения характера изменений посредством ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и морфологической верификации.

На рисунке 8 представлен анализ локализации выявленных при ПЭТ/КТ исследованиях ДОФА-позитивных рецидивных очагов.

Наиболее частой локализацией ДОФА-позитивных опухолевых очагов являлись шейные лимфатические узлы II-IV уровней, что подчеркивает характерную для МРЩЖ склонность к лимфогенному метастазированию в регионарные лимфатические коллекторы. Местный рецидив в ложе щитовидной железы определялся значительно реже – в 13 (14,61%) из 89 случаев.

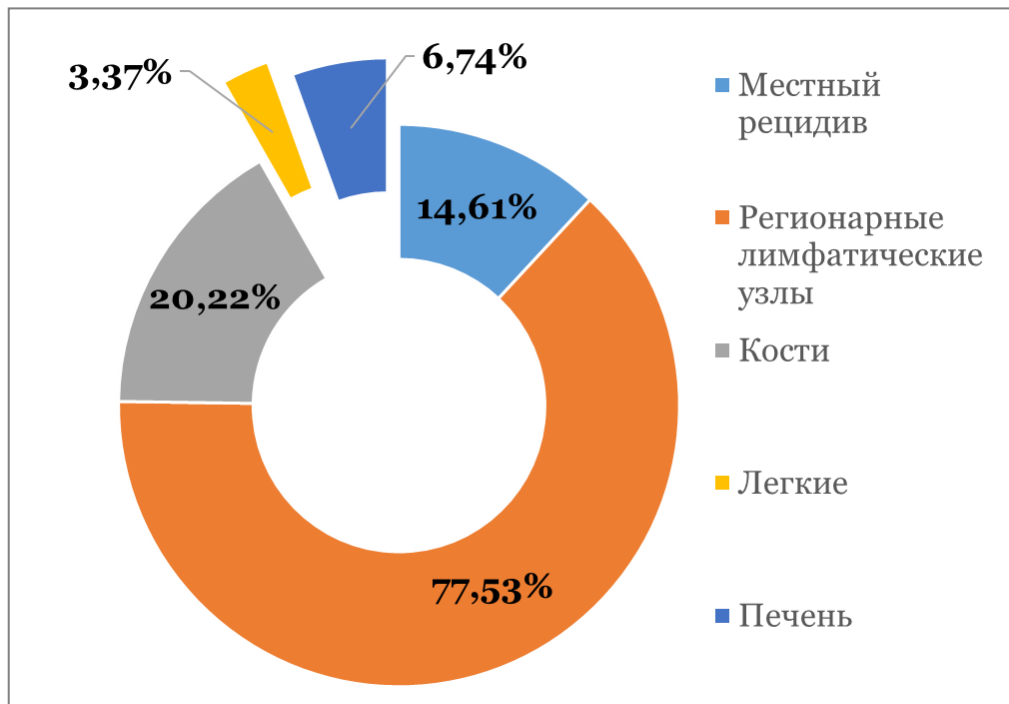


Рисунок 8 – Круговая диаграмма распределения опухолевых очагов, диагностированных при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА через 30 минут после введения РФЛП, по их локализации

Отдаленные метастазы были обнаружены у 27 пациентов (30,34%) с преобладанием в структуре метастатического поражения костей скелета – 18 (20,22%) пациентов. Метастазы в паренхиме печени и лёгких диагностированы у трех (3,37%) и шести (6,74%) пациентов, соответственно.

Важно отметить, что у части пациентов одновременно регистрировались рецидивные опухолевые очаги в различных анатомических областях, что указывало на распространенный характер заболевания.

Таким образом, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в топической диагностике рецидива МРЦЖ составила 69% (89/129 пациентов)

Для анализа частоты встречаемости ПЭТ-позитивных очагов у пациентов с рецидивом МРЦЖ в соответствии с уровнем базального кальцитонина сыворотки крови было сформировано четыре группы пациентов:

- 1 группа с уровнем базального кальцитонина ниже 150 пг/мл;
- 2 группа с уровнем базального кальцитонина 151-500 пг/мл;

3 группа с уровнем базального кальцитонина 501-1000 пг/мл;

4 группа с уровнем базального кальцитонина выше 1000 пг/мл.

Частота встречаемости ПЭТ-положительных и ПЭТ-отрицательных результатов в зависимости от уровня базального кальцитонина, зарегистрированная при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА через 30 минут после введения РФЛП, представлена на рисунке 9.

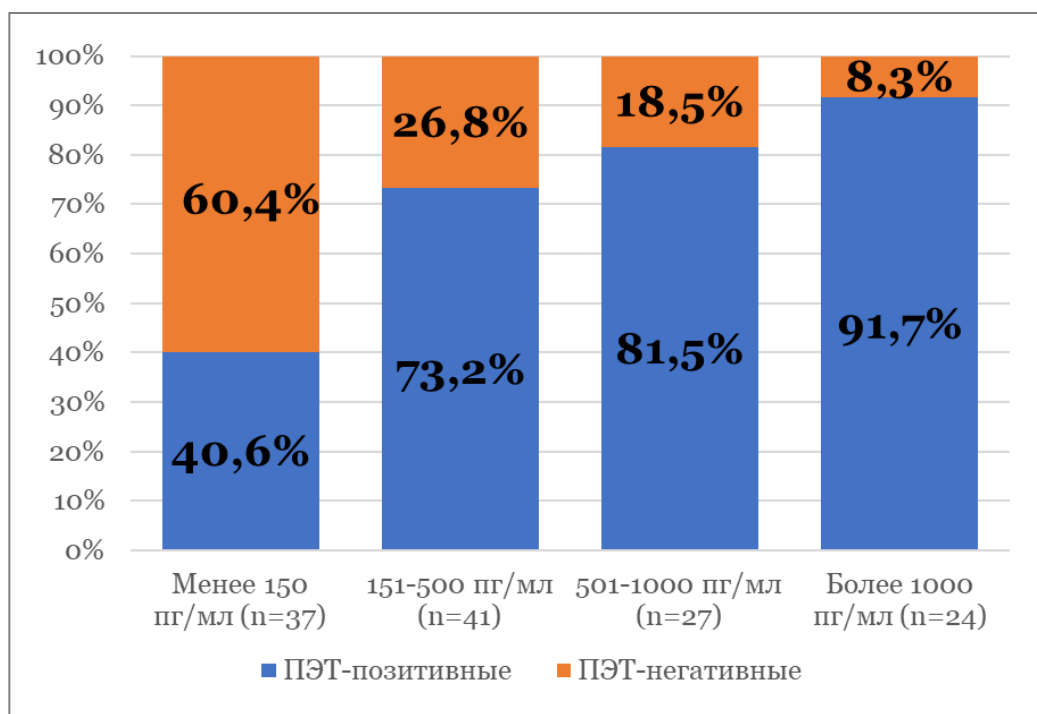


Рисунок 9 – Нормированная столбчатая диаграмма с накоплением, отражающая частоту встречаемости ПЭТ-положительных и ПЭТ-отрицательных результатов в зависимости от уровня базального кальцитонина, зарегистрированная при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА через 30 минут после введения РФЛП

Из рисунка 9 следует, что увеличение уровня базального кальцитонина в сыворотке крови было сопряжено с ростом числа ПЭТ-положительных очагов и, соответственно, снижением числа ПЭТ-отрицательных результатов.

На рисунке 10 представлены результаты оценки топического распределения опухолевых очагов, выявленных на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в группах пациентов, разделенных по уровню онкомаркера.

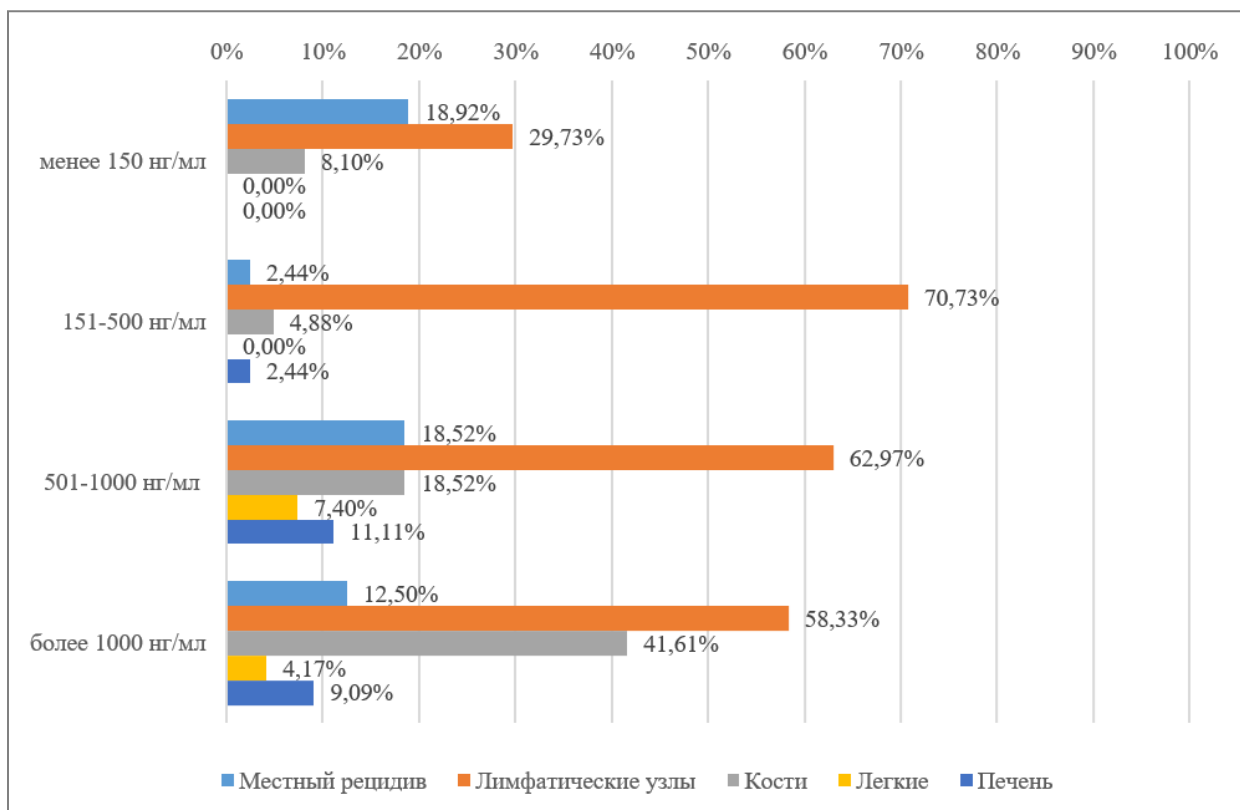


Рисунок 10 – Столбчатая диаграмма по топическому распределению опухолевых очагов, выявленных на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА через 30 минут после введения РФЛП в группах пациентов, разделенных по уровню онкомаркера

Примечание к рисунку 10: распределение ПЭТ-позитивных очагов по локализациям рецидива отражает частоту выявления поражения каждой анатомической области. Единицей анализа является не пациент, а локализация опухолевого очага: у одного пациента может быть одновременно несколько ПЭТ-позитивных очагов. Соответственно, показатели для разных локализаций в пределах одной группы не являются взаимоисключающими, а сумма процентов закономерно превышает 100%.

Рисунок 10 демонстрирует факт, что преобладающей локализацией рецидива во всех группах пациентов являлись регионарные лимфатические узлы. Отдаленные метастазы определялись при высоких значениях базального кальцитонина сыворотки крови – выше 500 пг/мл. В группе пациентов с концентрацией базального кальцитонина ниже 150 пг/мл у большинства

пациентов (13 из 15) диагностировали местный рецидив заболевания и/или метастазы в регионарные лимфатические узлы, что свидетельствует о возможности хирургического удаления рецидивной опухоли.

Оценена корреляция между показателями базального кальцитонина сыворотки крови и количественными показателями, характеризующими опухолевую нагрузку – числом ДОФА-позитивных очагов и суммарным метаболическим объемом.

Общее число выявленных очагов при ПЭТ с ^{18}F -ДОФА составило 332, медиана суммарного метаболического объема ДОФА-позитивной опухолевой ткани – 4,76 см³ [2,09;13,30].

Выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем базального кальцитонина сыворотки крови и количественными показателями, характеризующими опухолевую нагрузку, данные представлены в таблице 5 и на рисунке 11.

Таблица 5 – Корреляция между уровнем базального кальцитонина сыворотки крови и количественными показателями, характеризующими опухолевую нагрузку

Показатель	Коэффициент Спирмена	p
Число ДОФА-позитивных очагов	0,472	<0,001
Суммарный метаболический объем	0,493	<0,001

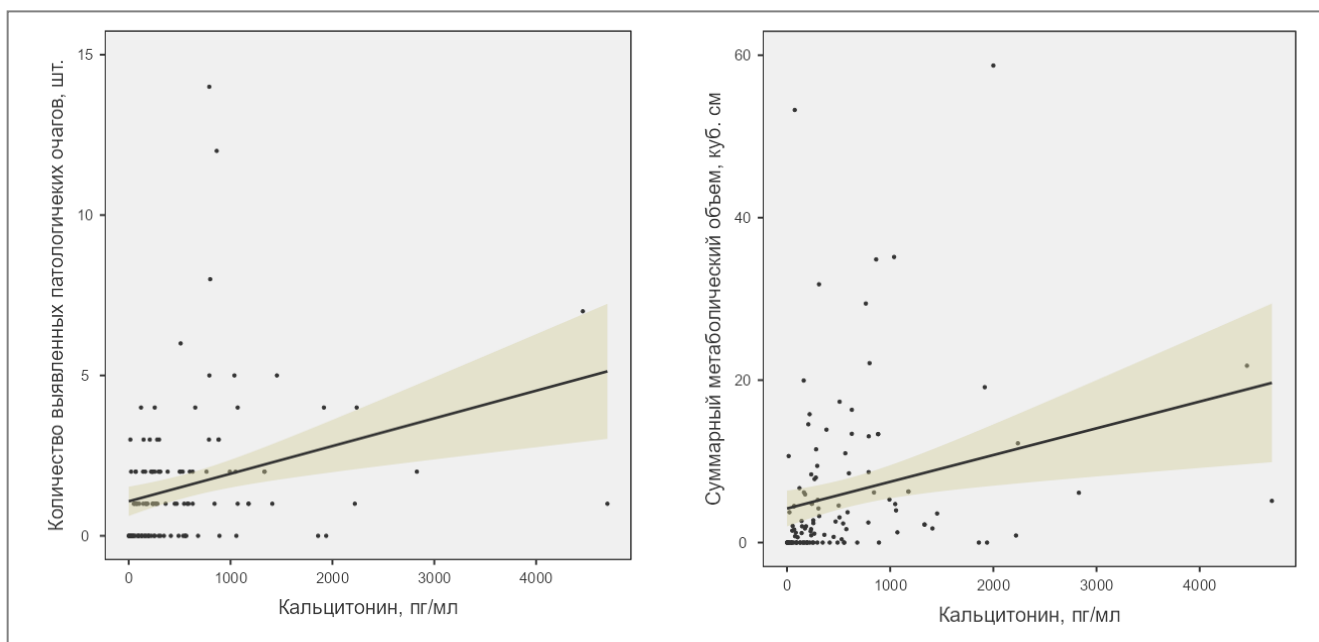


Рисунок 11 – Диаграммы рассеяния к корреляционному анализу между уровнем базального кальцитонина сыворотки крови и количественными показателями, характеризующими опухолевую нагрузку

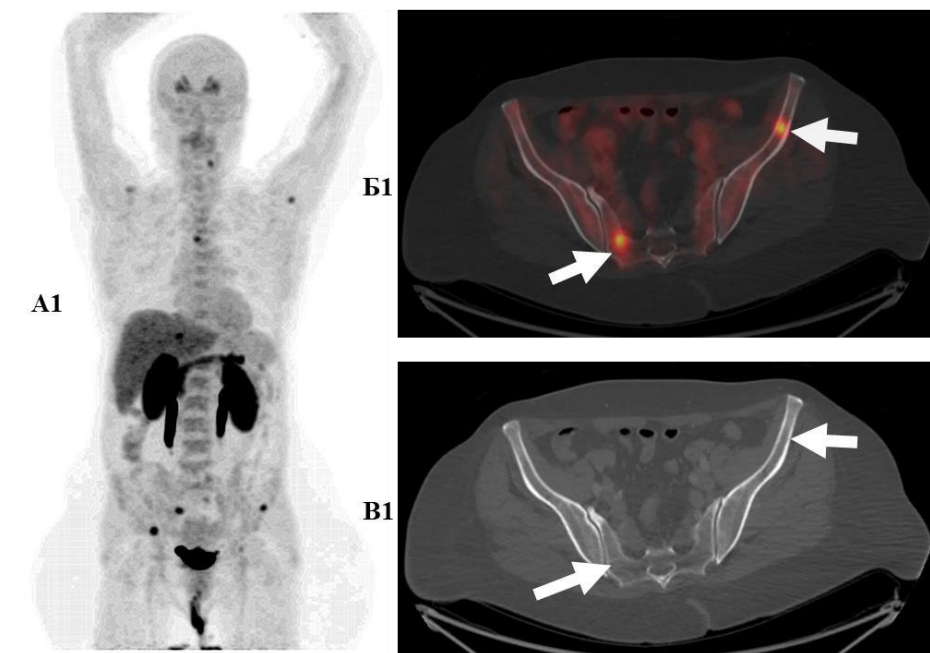
Клинический пример № 1

Приводим клинический случай пациентки Б., 70 лет (ИБ № 131417/A2023), диагноз медулярный рак щитовидной железы, T2aN1bM0, стадия IVa, состояние после тиреоидэктомии, расширенной центральной и левосторонней боковой лимфаденэктомии 10.07.2020. Лабораторные показатели в послеоперационном периоде: Кальцитонин от 22.06.2022 – 510 пг/мл, от 12.04.2023 – 1443,0 пг/мл, от 01.11.2023 – 13,53 пг/мл; РЭА от 04.04.2023 – 45,6 нг/мл, от 19.06.2023 – 21,46 нг/мл. С целью поиска рецидивной опухоли и оценки распространенности опухолевого процесса 12.04.2023 пациентке проведена ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ДОФА. На ПЭТ/КТ-изображениях (рисунок 12) определяются множественные очаги патологического накопления ^{18}F -ДОФА в костях скелета без структурных изменений костной ткани по данным рентгеновской компьютерной томографии, расцененные, как метастазы МРЦЖ.

Повторная процедура ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА для оценки эффективности противоопухолевого лечения была выполнена через 7 месяцев от начала терапии таргетным препаратом Вандетаниб.

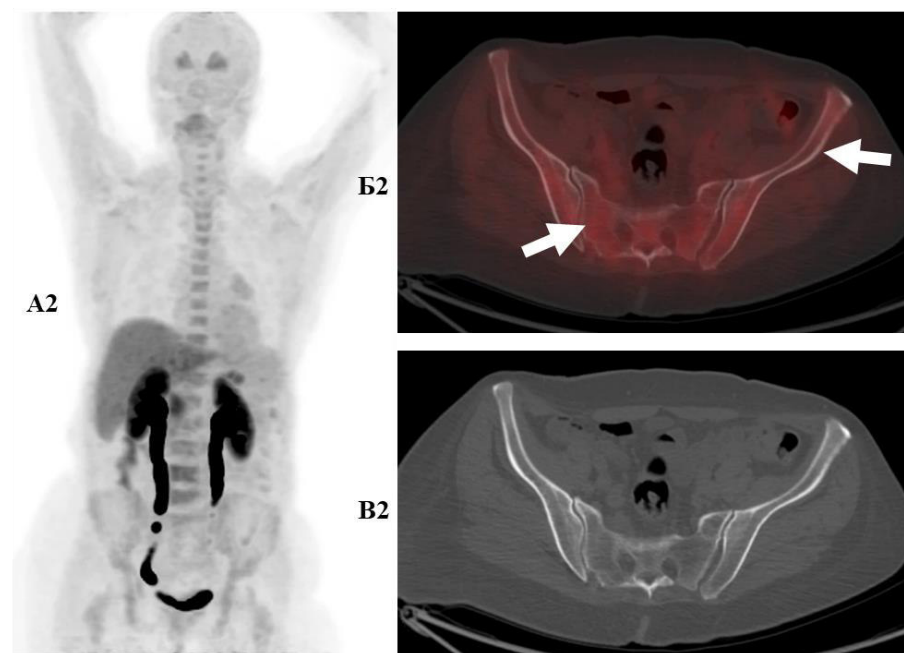
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА до начала таргетной терапии

Концентрация кальцитонина = 1443 пг/мл



ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА через 7 мес. таргетной терапии

Концентрация кальцитонина = 13,5 пг/мл



A1 – ПЭТ изображение максимальной интенсивности, до начала таргетной терапии (MIP); B1 – ПЭТ/КТ изображение в аксиальной проекции до начала таргетной терапии; B1 – нативное КТ изображение, аксиальный срез, костное окно; A2 – ПЭТ изображение максимальной интенсивности, через 7 месяцев после начала таргетной терапии (MIP); B2 – ПЭТ/КТ изображение в аксиальной проекции через 7 месяцев после начала таргетной терапии; B2 – нативное КТ изображение, аксиальный срез, костное окно.

Стрелками отмечена локализация метастатических очагов в костях таза.

Рисунок 12 – Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА пациентки Б. (ИБ № 131417/A2023)

На совмещенных ПЭТ/КТ-изображениях, выполненных с ^{18}F -ДОФА на фоне таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы, отмечено исчезновение очагов патологической гипераккумуляции ^{18}F -ДОФА в костях скелета (рисунок 12), что в совокупности с выраженным снижением концентрации базального кальцитонина (13,53 пг/мл от 01.11.2023) и РЭА (21,46 нг/мл от 19.06.2023) подтверждало их опухолевую природу и свидетельствовало об эффективности таргетной терапии.

Представленный клинический случай пациентки Б., 70 лет (ИБ № 131417/A2023) наглядно демонстрирует преобладающий вклад модальности ПЭТ с ^{18}F -ДОФА в информативность гибридной методики ПЭТ/КТ.

Вклад модальностей ПЭТ с ^{18}F -ДОФА и КТ с контрастным усилением в топической диагностике рецидива МРЦЖ в рамках процедуры ПЭТ/КТ представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение результатов ПЭТ с ^{18}F -ДОФА и КТ с контрастным усилением в топической диагностике рецидива МРЦЖ в рамках процедуры ПЭТ/КТ

Результат	ПЭТ-позитивный	ПЭТ-негативный
КТ-позитивный	50	2
КТ-негативный	39	38
Итого	89	40

Как следует из таблицы 6, в рамках гибридного метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА вклад модальности ПЭТ существенно превышает КТ с контрастным усилением. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ДОФА составила 69% (89/129), тогда как КТ не превысила 40,3% (52/129). При объединении позитивных результатов ПЭТ и КТ модальностей чувствительность метода несущественно увеличилась до 70%. Таким образом, в большинстве случаев вклад ПЭТ модальности превосходит КТ в диагностике рецидивных опухолевых очагов, особенно, при метастатическом

поражении структурно неизмененных лимфатических узлов и при костных метастазах.

У 40 (31%) из 129 пациентов, преимущественно из группы с низкими показателями онкомаркера, были получены ложноотрицательные результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Ложноотрицательные результаты в первую очередь можно объяснить малыми размерами опухолевых очагов, лежащими за пределами разрешающей способности метода. Причиной ложноотрицательных результатов у пациентов с высокими значениями онкомаркеров является дедифференцировка опухоли, поэтому опухолевая ткань может быть идентифицирована с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Клинический пример № 2

Приводим клинический случай пациента Б., 66 лет (ИБ № 36836/A18), диагноз медулярный рак щитовидной железы, T2aN1aM0, стадия III состояние после правосторонней гемитиреоидэктомии от 2001 г., левосторонней гемитиреоидэктомии, шейной лимфаденэктомии от 2009 г.

В 2018 году установлен рецидив МРЩЖ на основании высоких значений концентрации базального кальцитонина сыворотки крови – 534 пг/мл и РЭА до 16,65 нг/мл.

С целью поиска рецидивной опухоли и оценки распространенности опухолевого процесса пациенту выполнена ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ДОФА (рисунок 13).

На ПЭТ изображениях с ^{18}F -ДОФА очаги патологического накопления РФЛП не обнаружены, тем не менее, на КТ изображениях в S4a правой доли печени выявлены два гиподенсных образования. Гипераккумуляция ^{18}F -ФДГ в метастазе МРЩЖ в печень при отсутствии накопления ^{18}F -ДОФА является признаком дедифференцировки опухолевой ткани, в данном случае, морфологически верифицированной.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА

КТ с контрастным усилением

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ



Стрелками обозначены ^{18}F -ДОФА-негативные/ ^{18}F -ФДГ-позитивные метастатические очаги в S4 печени.

Рисунок 13 – Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ пациента Б (ИБ № 36836/A18),
томографические срезы в аксиальной проекции

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал высокую диагностическую эффективность методики ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы. Результаты исследования положительно коррелируют с уровнем базального кальцитонина крови, установлена статистически значимая положительная корреляция между концентрацией онкомаркера, числом патологических очагов гипераккумуляции ^{18}F -ДОФА и суммарным метаболическим объемом опухолевой ткани. Важно отметить, что даже при значениях онкомаркера менее 150 пг/мл – порогового значения, ниже которого выполнение визуализирующих технологий не рекомендовано, у 15 (40,54%) из 37 пациентов с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА удалось диагностировать опухолевый очаг как источник биохимического рецидива. В этой группе пациентов преимущественно обнаруживались технически доступные для повторного хирургического лечения локализованные формы рецидива МРЩЖ, что свидетельствует о целесообразности выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с биохимическим рецидивом МРЩЖ при концентрации кальцитонина менее 150 пг/мл.

3.2 Усовершенствование протокола исследования позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ДОФА у пациентов с биохимическим рецидивом медуллярного рака щитовидной железы

Согласно международным рекомендациям (Bozkurt M.F. et al., 2017), оптимальным временем начала ПЭТ/КТ-сканирования при исследовании с ^{18}F -ДОФА считается интервал 30-60 минут после инъекции радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП). Этот временной промежуток был выбран эмпирически и обоснован необходимостью достижения максимального отношения «опухоль/фон», когда накопление радиофармпрепарата в опухолевой ткани достигает плато, а физиологическое накопление в нормальных тканях снижается за счет выведения препарата из организма.

Тем не менее, в мировой литературе имеется ряд публикации на малых выборках пациентов, в которых отмечено потенциальное повышение чувствительности метода при более раннем начале ПЭТ/КТ-сканирования – через 15-20 минут после введения ^{18}F -ДОФА (Soussan M. et al., 2012; Treglia G. et al., 2013; Taralli S. et al., 2020; Kjærulff M.L.G. et al., 2022). Авторы этих исследований связывают данный феномен с активным вымыванием ^{18}F -ДОФА из опухолевых очагов, которое происходит в период между 15-й и 30-й минутами после инъекции препарата, что может приводить к снижению интенсивности аккумуляции радиофармпрепарата в некоторых опухолевых очагах до уровня, неотличимого от фонового накопления в окружающих тканях.

В связи с вышеизложенным, следующим этапом настоящего исследования явилась оптимизация протокола ПЭТ/КТ-исследования с ^{18}F -ДОФА у пациентов с рецидивом медуллярного рака щитовидной железы за счет выбора оптимального времени начала ПЭТ/КТ-сканирования после инъекции радиофармацевтического лекарственного препарата.

Для разработки оптимального протокола сканирования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с целью топической диагностики рецидива медуллярного рака щитовидной железы проанализированы данные 63 пациентов, прошедших исследование ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2023 по 2024 год включительно. Медиана возраста пациентов составила 49 лет [37; 62], в выборке преобладали пациенты женского пола 63,49% (40/63).

Из 63 у 13 пациентов исследование выполнялось неоднократно, таким образом, суммарное число исследований составило 100 процедур. Повторные исследования были обусловлены необходимостью наблюдения за динамикой патологического процесса.

Протокол сканирования включал следующие этапы:

1. Низкодозовую рентгеновскую компьютерную томографию для коррекции аттенуации со следующими параметрами: напряжение на трубке – 120 кВ, сила тока – 50-150 мА, без внутривенного контрастирования.

2. Позитронное эмиссионное томографическое исследование длительностью 3 минуты на каждое положение томографического стола, число положений томографического стола зависело от роста пациента: от 5 до 8 положений. Во всех случаях исследование проводили в две временные точки: раннее сканирование (через 15 минут после инъекции ^{18}F -ДОФА) и сканирование в стандартный временной промежуток (через 30 минут после инъекции ^{18}F -ДОФА).

3. Рентгеновскую компьютерную томографию в диагностическом режиме со следующими параметрами: сила тока 250 мА, напряжение на рентгеновской трубке 100 кВ, с внутривенным введением йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества при отсутствии противопоказаний.

Опухолевые очаги удалось локализовать в 49 (77,78%) из 63 исследованиях.

При суммарном подсчете всех патологических очагов было обнаружено:

- при раннем сканировании (через 15 минут): 154 очага патологического накопления ^{18}F -ДОФА;
- при стандартном сканировании (через 30 минут): 137 очагов патологического накопления ^{18}F -ДОФА.

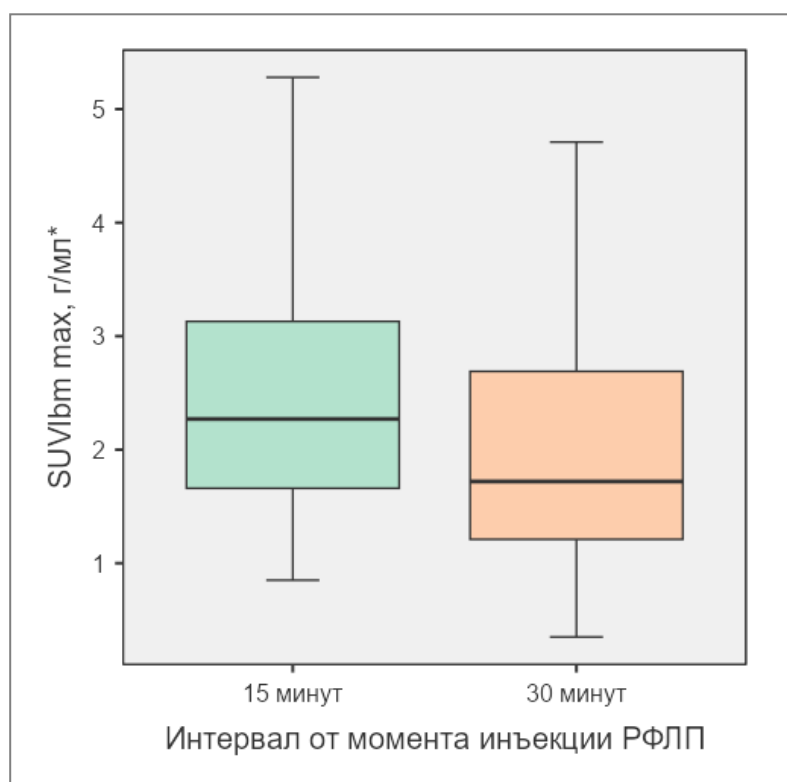
При непараметрическом статистическом анализе с расчетом t-критерия Уилкоксона было установлено преимущество раннего сканирования в обнаружении очагов патологической гипераккумуляции ^{18}F -ДОФА ($p < 0,001$).

В таблице 7 и на рисунке 14 продемонстрированы результаты сравнительного анализа чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и интенсивности уровней захвата РФЛП при раннем и стандартном интервалах начала сканирования.

Из таблицы 7 и рисунка 14 следует, что при сравнении соотношений «патологический очаг/фон», рассчитанных при раннем и стандартном интервалах начала сканирования, статистически значимых различий в показателях выявлено не было (критерий Уилкоксона, $p = 0,569$), что свидетельствовало об одинаковых условиях визуализации.

Таблица 7 – Сравнение результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с ранним и стандартным интервалами начала сканирования.

Показатель	Начало сканирования		Уровень значимости
	через 15 минут	через 30 минут	
Число очагов	154	137	$p < 0,001$
Чувствительность	77,8%	69%	
Интенсивность накопления РФЛП (SUVlbm max, медиана)	2,30 [1,65;3,48]	1,76 [1,27;2,69]	$p < 0,001$
Соотношение «патологический очаг/фон» (медиана)	5,95 [4,05;8,39]	6,15 [3,86;9,26]	$P = 0,569$



Срединная линия «ящиков с усами» представляет медиану показателя, нижняя и верхняя границы «ящиков с усами» представляют 25% и 75% квантили, соответственно.

Рисунок 14 – Сравнение раннего (SUV15) и стандартного (SUV30) интервалов начала сканирования по интенсивности накопления ^{18}F -ДОФА в очагах с построением диаграмм размаха

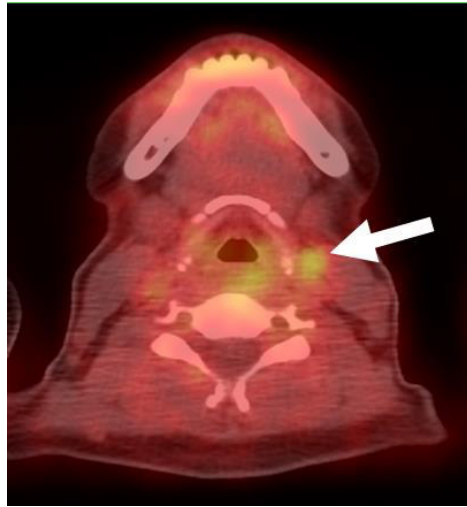
Таким образом, результаты исследования на выборке из 63 пациентов убедительно продемонстрировали статистически значимое преимущество раннего начала ПЭТ/КТ-сканирования (через 15 минут после инъекции ^{18}F -ДОФА) по сравнению со стандартным протоколом (через 30 минут) у пациентов с биохимическим рецидивом МРЩЖ. При раннем сканировании выявлено достоверно большее количество патологических очагов по сравнению со стандартным сканированием: 154 против 137 ($p < 0,001$). Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА при сканировании через 15 минут превосходила таковую при соблюдении стандартного интервала экспозиции (30 минут) перед началом исследования (77, 8% против 70%, соответственно).

Клинический пример № 3

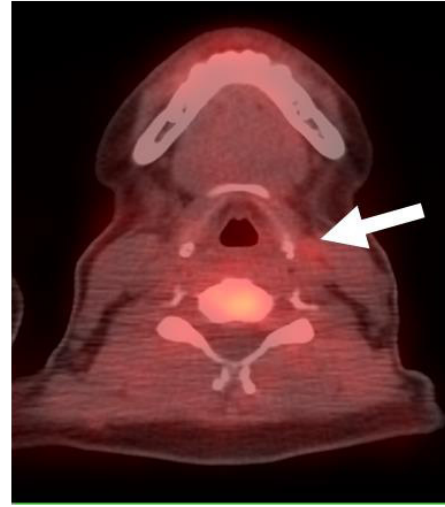
Пациентка Ф., 38 лет (ИБ № 15323/C2024), с диагнозом медуллярный рак щитовидной железы, pT1N0M0, стадия I, состояние после тиреоидэктомии с центральной шейной лимфаденэктомией от 01.12.2021, прошедшей исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с целью топической диагностики рецидивной опухолевой ткани в связи с повышением концентрации онкомаркера в послеоперационном периоде. Уровень базального кальцитонина крови на момент исследования – 195,6 пг/мл, РЭА – 10,2 нг/мл. По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА выявлен неувеличенный средний яремный лимфатический узел слева (рисунок 15).

Результаты ПЭТ/КТ исследования позволили определить тактику дальнейшего лечения пациентки в объеме селективной шейной лимфаденэктомии. На третьи сутки после проведенного хирургического лечения отмечалось снижение уровня базального кальцитонина сыворотки крови до 57,89 пг/мл. Наличие метастазов медуллярной карциномы щитовидной железы в удаленных лимфатических узлах подтверждалось результатами морфологического исследования операционного материала.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА через
15 минут



ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА через
30 минут



Стрелками отмечен вторично измененный лимфатический узел группы III слева.

Рисунок 15 – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА пациентки Ф. (ИБ №15323/С2024)
с началом сканирования через 15 минут и с началом сканирования через 30 минут,
аксиальная проекция

Таким образом, раннее начало сбора ПЭТ данных при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА позволяет улучшить топическую диагностику рецидива медуллярного рака щитовидной железы за счет:

1. Выявления большего числа опухолевых очагов, в том числе с быстрым вымыванием ^{18}F -ДОФА, которые не визуализируются при соблюдении стандартного временного интервала между инъекцией радиофармацевтического лекарственного препарата и началом ПЭТ сканирования.
2. Более интенсивного накопления РФЛП в опухолевой ткани.

Кроме диагностических преимуществ, внедрение усовершенствованного протокола ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА имеет важные организационные и дозиметрические достоинства. Во-первых, протокол ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, включающий два ПЭТ-сканирования (на 15-й и 30-й минутах) и два КТ-сканирования (низкодозовое для коррекции аттенуации и диагностическое с контрастным усилением), приводит к удвоению дозы облучения от КТ составляющей ПЭТ/КТ исследования. Применение одной ранней фазы

сканирования вместо двух позволяет исключить дополнительную КТ процедуру для коррекции аттенуации и снизить эффективную дозу облучения пациента. Во-вторых, увеличивается пропускная способность ПЭТ/КТ-аппарата за счет сокращения времени диагностической процедуры в 2 раза.

На основании результатов проведенного исследования предлагается следующий усовершенствованный протокол ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с рецидивом МРЦЖ:

1. Временной интервал от момента внутривенного введения ^{18}F -ДОФА до начала сбора данных ПЭТ составляет 15 минут.

2. Зона сканирования «всё тело».

3. Низкодозовая КТ без введения контрастного вещества для коррекции аттенуации со следующими параметрами: напряжение на трубке – 120 кВ, сила тока – 50-150 мА.

4. ПЭТ сканирование длительностью 3 минуты на каждое положение томографического стола.

5. Рентгеновская компьютерная томография в диагностическом режиме со следующими параметрами: сила тока 250 мА, напряжение на рентгеновской трубке 100 кВ, с внутривенным введением йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества (при отсутствии противопоказаний).

3.3 Результаты позитронно-эмиссионной томографии с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы

В настоящее время в клинической практике для визуализации рецидива МРЦЖ применяют РФЛП, характеризующиеся различными патофизиологическими механизмами накопления в опухолевой ткани:

1. ^{18}F -L-дигидроксифенилаланин (^{18}F -ДОФА) – синтетический аналог предшественника биогенных аминов, который захватывается клетками

нейроэндокринных опухолей через систему L-аминокислотного транспортера (LAT1), претерпевает метаболическое превращение в ^{18}F -дофамин под действием цитозольной ароматической декарбоксилазы и депонируется в секреторных везикулах.

Как было показано в предшествующих главах, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в топической диагностике рецидива МРЦЖ достигает 77,8% и зависит от уровня базального кальцитонина крови.

2. ^{68}Ga -ДОТА-пептиды (^{68}Ga -ДОТА-ТОК, ^{68}Ga -ДОТА-TATE, ^{68}Ga -ДОТА-НОК) – синтетические лиганды к рецепторам соматостатина (SSTR), меченные радионуклидом галлия-68, которые взаимодействуют с вышеобозначенными на поверхности клеток нейроэндокринных опухолей. Экспрессия рецепторов к соматостатину (преимущественно 2-го и 5-го подтипов) характерна для большинства нейроэндокринных новообразований, включая медуллярный рак щитовидной железы.

В мировой литературе имеются единичные публикации, посвященные прямому сравнению диагностической эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами при рецидиве МРЦЖ, однако результаты этих исследований противоречивы, а выборки пациентов малочисленны (от 15 до 23 пациентов). Некоторые авторы сообщают о преимуществе ^{18}F -ДОФА в диагностике опухолевых очагов, другие – о сопоставимой информативности обоих методов, третьи отмечают потенциальное преимущество ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами при рецидиве МРЦЖ.

Следующим этапом диссертационного исследования явилось изучение чувствительности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами в топической диагностике рецидивной опухоли и прямое сравнение диагностической эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами в обнаружении опухолевых очагов у пациентов с рецидивом МРЦЖ.

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами выполнена 42 пациентам, из них 3 пациентам исследование проводилось дважды, а 4 пациентам – более двух раз

с целью наблюдения за динамикой ДОТА-позитивных очагов на фоне противоопухолевого лечения для подтверждения их опухолевой природы.

Таким образом, суммарное количество ПЭТ/КТ исследований с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами составило 53, из них с ^{68}Ga -ДОТА-TATE – 41 процедура, с ^{68}Ga -ДОТА-НОК – 12 исследований.

Тридцати пяти (83,3%) из 42 пациентам выполнили ПЭТ/КТ исследования с двумя РФЛП – ^{18}F -ДОФА и с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами (^{68}Ga -ДОТА-TATE – 33 и ^{68}Ga -ДОТА-НОК – 2).

У всех пациентов на момент ПЭТ/КТ исследования определялся повышенный уровень базального кальцитонина (>10 пг/мл), что соответствовало рецидиву заболевания.

Медиана уровня базального кальцитонина сыворотки крови на момент выполнения составила 544 пг/мл [222; 1041,5]. При этом в 35/42 (83,33%) случаев уровень онкомаркера превышал 150 пг/мл, что указывало на высокую вероятность отдаленного метастазирования.

При анализе результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-TATE/НОК из 42 пациентов рецидивные очаги обнаружены у 33 больных (78,57%). Наиболее частой локализацией опухолевых очагов, выявленных при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-TATE/НОК являлись шейные лимфатические узлы II-IV уровней: 26/33 (72,8%), что подчеркивает характерную для МРЩЖ склонность к лимфогенному метастазированию в регионарные лимфатические коллекторы.

Отдаленные метастазы были диагностированы в 8/33 (27,2%) случаев с преобладанием в структуре костных метастазов – 7/33 (21,2%). Опухолевые депозиты в паренхиме печени или лёгкие, в том числе дополнительно к костным метастазам у одного пациента, обнаружены в 2/33 (6%) случаях. Дополнительно к метастазам, местный рецидив в ложе щитовидной железы был установлен в 11/33 (33,3%) случаев.

Вклад модальностей ПЭТ с ^{68}Ga -ДОТА-TATE/НОК и КТ с контрастным усилением в топической диагностике рецидива МРЩЖ в рамках гибридной процедуры ПЭТ/КТ представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение вклада модальностей ПЭТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ/НОК и КТ в чувствительность гибридного метода ПЭТ/КТ

Результат	ПЭТ-позитивный	ПЭТ-негативный
КТ-позитивный	13	0
КТ-негативный	20	9
ИТОГО:	33	9

Как следует из таблицы 8, с помощью модальности ПЭТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ/НОК в структуре гибридного метода ПЭТ/КТ было диагностированы опухолевые очаги у 33 (78,6%) пациентов, тогда как по результатам КТ с контрастным усилением локализация рецидива была установлена только у 13 (31%) больных.

Анализ распределения ПЭТ-позитивных очагов в соответствии с уровнем базального кальцитонина сыворотки крови при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ/НОК представлен на рисунке 16.

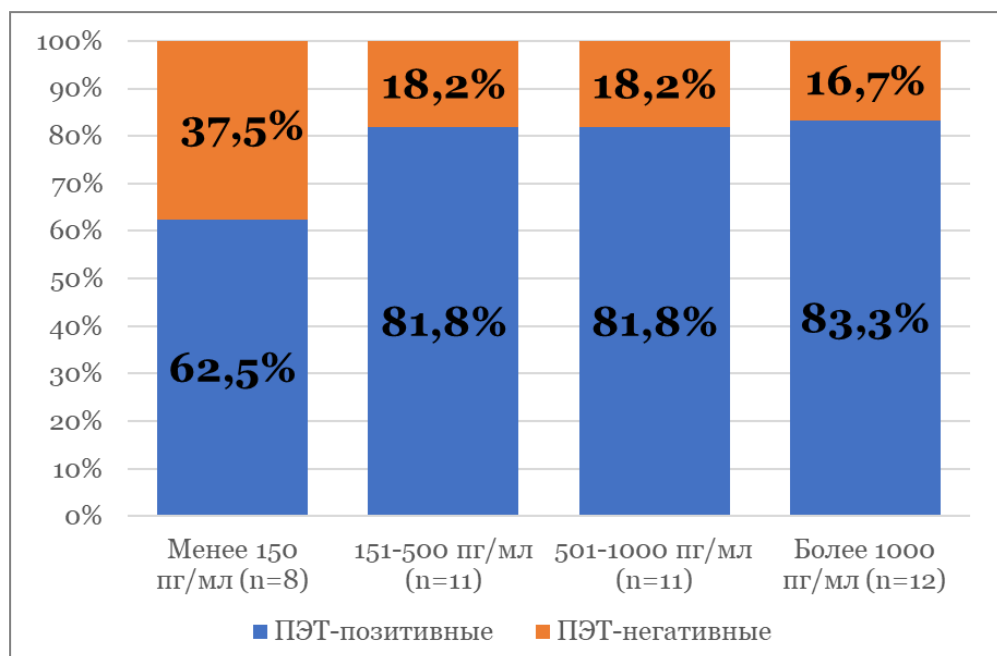


Рисунок 16 – Нормированная столбчатая диаграмма с накоплением, отражающая частоту встречаемости ПЭТ-позитивных и ПЭТ-негативных результатов в зависимости от уровня базального кальцитонина, зарегистрированная при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами

Из рисунка 16 следует, что при повышении значений концентрации базального кальцитонина в сыворотке крови выше 150 пг/мл доля ПЭТ-положительных результатов устойчиво находилась на уровне не менее 81,8%.

Во всех группах преобладающей локализацией рецидива являлись регионарные лимфатические узлы. Вероятность обнаружения отдаленных метастазов, прежде всего в костях скелета, возрастала с увеличением концентрации базального кальцитонина сыворотки крови, достигая наибольших значений в группе с уровнем онкомаркера выше 1000 пг/мл (рисунок 17).

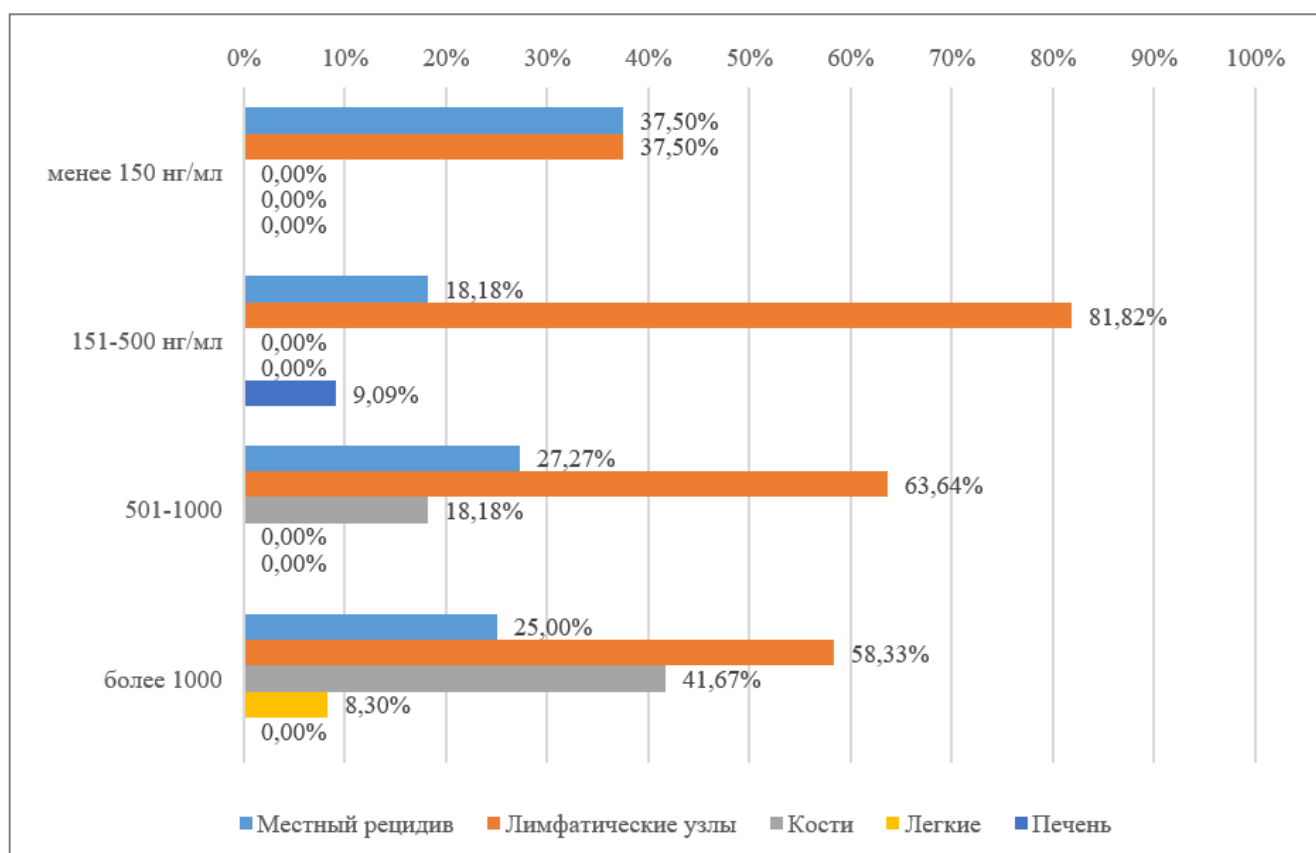


Рисунок 17 – Распределение ПЭТ-положительных результатов по локализации опухолевых очагов в зависимости от уровня базального кальцитонина сыворотки крови

Примечание к рисунку 17: распределение ПЭТ-положительных очагов по локализациям рецидива отражает частоту выявления поражения каждой анатомической области в группах с разным уровнем базального кальцитонина.

Единицей анализа является не пациент, а локализация опухолевого очага: у одного пациента может быть одновременно несколько ПЭТ-позитивных очагов (например, лимфатические узлы и кости, лёгкие и печень и т.д.). Соответственно, показатели для разных локализаций в пределах одной группы не являются взаимоисключающими, а сумма процентов закономерно превышает 100%.

Суммарное число очагов, идентифицированных при ПЭТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ/НОК составило 107, медиана суммарного объема ПЭТ-позитивной опухолевой ткани составила $6,17 \text{ см}^3$ [2,35;13,35].

Установлена слабая, но статистически значимая положительная корреляция между уровнем базального кальцитонина и числом патологических очагов (коэффициент Спирмена 0,392, $p < 0,05$). Статистически значимой корреляции между концентрацией онкомаркера и суммарным объемом ПЭТ-позитивной опухолевой ткани не установлено (коэффициент Спирмена 0,201, $p = 0,148$).

Проведенный анализ продемонстрировал высокую чувствительность (78,6%) ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ/НОК у пациентов с рецидивом МРЩЖ. Установлена статистически значимая положительная корреляция между концентрацией онкомаркера, числом патологических очагов гипераккумуляции ^{68}Ga -ДОТА-пептидов.

Даже при относительно низких значениях онкомаркера ($< 150 \text{ пг/мл}$) у 5 из 8 (62,5%) пациентов удалось идентифицировать опухолевый очаг – источник биохимического рецидива, что свидетельствует о целесообразности выполнения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ/НОК независимо от концентрации онкомаркера.

Ложноотрицательные результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами обусловлены малыми размерами опухолевых очагов у пациентов с низкими значениями кальцитонина и метастатическим поражением паренхиматозных органов с интенсивной физиологической аккумуляцией РФЛП (печени), которое было верифицировано на основании результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и/или рентгеновской компьютерной томографии с внутривенным фазным контрастированием.

3.4 Сравнительный анализ диагностических возможностей позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы

Тридцати пяти пациентам с рецидивом МРЩЖ было выполнено два исследования ПЭТ/КТ: с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. При сравнении результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами и с ^{18}F -ДОФА методом Уилкоксона по числу пациентов с ПЭТ-положительными результатами статистически значимых различий между обеими методиками не обнаружено ($p=0,346$).

Также для оценки степени согласия между двумя методами использовали коэффициент каппа Коэна, который при анализе частоты обнаружения ПЭТ-положительных и ПЭТ-негативных результатов на число пациентов составил 0,839, $p<0,01$ (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение методик ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА по числу пациентов с ПЭТ-положительными и ПЭТ-негативными результатами у пациентов с рецидивом МРЩЖ (из расчета на число пациентов)

	ПЭТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами (положительные)	ПЭТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами (негативные)
ПЭТ с ^{18}F -ДОФА (положительные)	26	2
ПЭТ с ^{18}F -ДОФА (негативные)	0	7

При анализе результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА по числу выявляемых патологических очагов также была отмечена высокая согласованность методик (коэффициент каппа Коэна 0,724, $p<0,01$). Однако, у 8/35 пациентов (13,63%) при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА диагностировано

большее число патологических очагов, чем при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами (58 против 41, критерий Уилкоксона, $p < 0,05$).

В таблице 10 представлена частоты обнаружения ПЭТ-позитивных и ПЭТ-негативных очагов при применении различных РФЛП.

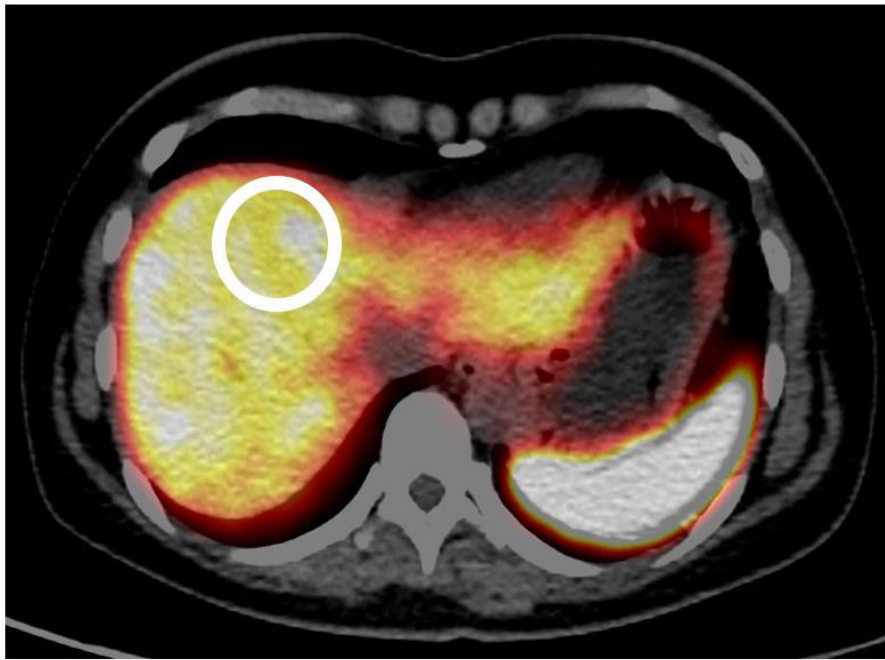
Таблица 10 – Сравнение методов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА по числу ПЭТ-позитивных и ПЭТ-негативных очагов у пациентов с рецидивом МРЦЖ.

	ПЭТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами (позитивные)	ПЭТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами (негативные)
ПЭТ с ^{18}F -ДОФА (позитивные)	100	17
ПЭТ с ^{18}F -ДОФА (негативные)	0	Не применимо

Клинический пример № 4

Пациентка Х., 41 год (ИБ № 122616/A2025), диагноз медуллярный рак щитовидной железы pT3N1bM0, RET-мутации не обнаружены, состояние после тиреоидэктомии, центральной и левосторонней боковой шейной лимфаденэктомии 2-5 уровней. Концентрация базального кальцитонина на момент ПЭТ/КТ-исследования составила 4837 пг/мл, концентрация РЭА – 120,83 нг/мл. Проведены ПЭТ/КТ-исследования с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-НОК (рисунок 18). Интервал между исследованиями 7 дней. По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в обеих долях печени визуализируются гиподенсные образования с нативной денситометрической плотностью до +30 HU, с гипераккумуляцией ^{18}F -ДОФА. По данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-НОК, на фоне интенсивной физиологической гиперфиксации РФЛП в паренхиме печени, очаги патологической гиперэкспрессии соматостатиновых рецепторов не обнаружены.

^{68}Ga -ДОТА-НОК



^{18}F -ДОФА



Красным кругом и красной стрелкой отмечен вторичный очаг в S4 печени.

Рисунок 18 – Результаты ПЭТ/КТ-исследований ^{68}Ga -ДОТА-НОК и с ^{18}F -ДОФА пациентки Х. (ИБ№122616/A2025),
томографические срезы в аксиальной проекции

Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА точнее отражает распространенность опухолевого процесса, поэтому эта технология является методом выбора в топической диагностике рецидива медуллярного рака щитовидной железы при ее доступности. Учитывая сопоставимую чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами, данную технологию следует рассматривать как альтернативу ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Также необходимо отметить, что важным преимуществом ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами является оценка гиперэкспрессии соматостатиновых рецепторов в опухоли, что, в свою очередь, имеет важное значение при отборе пациентов на пептид-рецепторную радионуклидную терапию.

На основании полученных результатов и их сопоставления с данными зарубежной литературы был разработан и внедрен диагностический алгоритм, предлагающий персонифицированный подход к обследованию пациентов с рецидивом МРЩЖ (рисунок 19).

Первый этап предполагает лабораторное и инструментальное обследование при любом уровне базального кальцитонина выше 10 пг/мл: УЗИ шеи с доплерографией, определение РЭА, оценку времени удвоения онкомаркеров. Концентрация кальцитонина ≥ 150 пг/мл является бесспорным показанием к назначению ПЭТ/КТ. Вместе с тем, как показало настоящее исследование, ожидание достижения порогового значения кальцитонина ≥ 150 пг/мл для назначения ПЭТ/КТ нецелесообразно, т.к. у 40% пациентов с уровнем онкомаркера ниже этого показателя метод позволяет диагностировать в большинстве случаев местный рецидив и/или регионарные метастазы, технически доступные для хирургической циторедукции.

На втором этапе диагностического алгоритма предполагается выполнение ПЭТ/КТ всего тела. ^{18}F -ДОФА является предпочтительным РФЛП, обеспечивающим наиболее точное определение числа опухолевых очагов. Сбор данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА следует начинать через 15 минут после внутривенного введения РФЛП по протоколу «всё тело». При отсутствии РФЛП ^{18}F -ДОФА в диагностическом центре возможна его замена на ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами, т.к. этот метод имеет сопоставимую чувствительность.

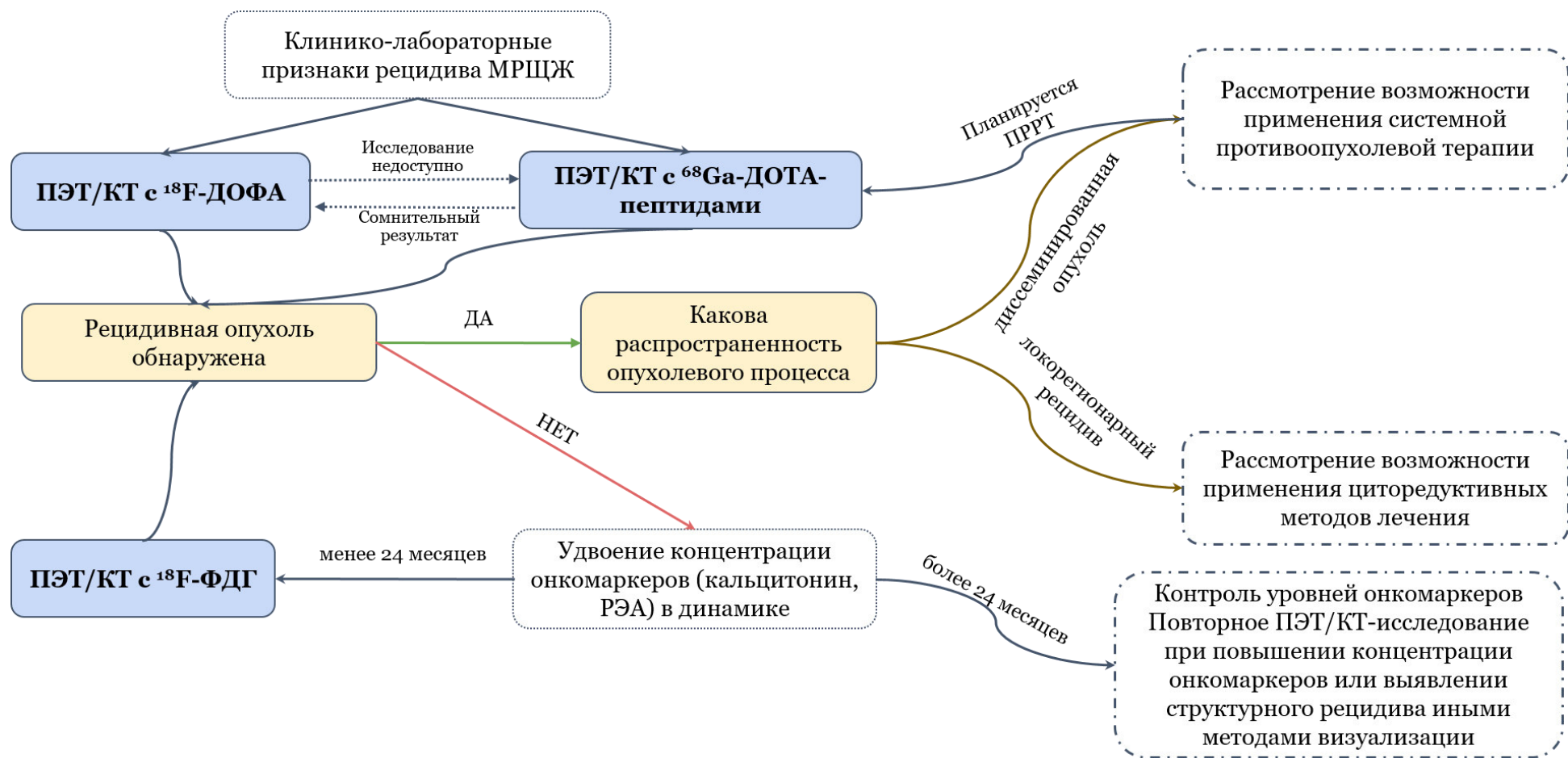


Рисунок 19 – Диагностический алгоритм обследования пациентов с рецидивом МРЦЖ с применением технологии ПЭТ/КТ

При отрицательных результатах ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА или ^{68}Ga -ДОТА-пептидами у пациентов с высоким уровнем базального кальцитонина (>500 пг/мл) и коротким времени удвоения онкомаркеров (менее 24 месяцев), свидетельствующем о дедифференцировке опухоли, на третьем этапе показано выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. При планировании ПРРТ метастазов МРЦЖ обязательным этапом диагностики является ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами для подтверждения гиперэкспрессии ССР, т.к. на основании высокой интенсивности накопления РФЛП в опухолевых очагах прогнозируется эффективность ПРРТ.

Предложенный алгоритм отражает персонифицированный подход к топической диагностике рецидива МРЦЖ, в котором учтен выбор РФЛП в зависимости от клинико-биохимических характеристик заболевания и дальнейшей стратегии лечения.

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Медуллярный рак щитовидной железы составляет 4-6% всех злокачественных новообразований щитовидной железы и характеризуется высокой склонностью к лимфогенному и гематогенному метастазированию. Даже после радикального хирургического лечения у значительной части пациентов (22-35%) развивается рецидив заболевания, манифестирующий прежде всего повышением уровня базального кальцитонина. Топическая диагностика источника гиперкальцитонинемии представляет собой ключевую задачу, определяющую дальнейшую лечебную тактику: от повторного хирургического вмешательства при местном рецидиве и регионарных метастазах до назначения системной таргетной или радионуклидной терапии при диссеминированном процессе.

Настоящее диссертационное исследование посвящено одной из актуальных проблем современной онкологии и лучевой диагностики – улучшению топической диагностики рецидива медуллярного рака щитовидной железы с помощью гибридной технологии ПЭТ/КТ. Актуальность работы обусловлена высокой частотой послеоперационных рецидивов заболевания (22-35%), достигающей при биохимически неполном ответе 50% в течение 10 лет, и отсутствием единых стандартизированных подходов к выбору радиофармацевтического препарата и протокола ПЭТ/КТ исследования (Prete A. et al., 2023; Abou Azar S. et al., 2024; Nair R.R. et al., 2024).

В работе впервые на репрезентативной когорте (129 пациентов, 189 исследований с ^{18}F -ДОФА; 42 пациента и 53 исследования с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами) проведен комплексный сравнительный анализ чувствительности ПЭТ/КТ с различными РФЛП, оптимизирован протокол ПЭТ/КТ исследования с ^{18}F -ДОФА и разработан дифференцированный алгоритм обследования пациентов с рецидивом МРЩЖ. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в обнаружении

рецидивной опухолевой ткани составила 69% при стандартном протоколе сканирования (временном интервале экспозиции 30 минут после инъекции РФЛП) и 77,8% – при оптимизированном протоколе (временном интервале экспозиции 15 минут после инъекции РФЛП). Полученные данные в целом согласуются с результатами большинства ключевых зарубежных исследований: согласно накопленному международному опыту, чувствительность данной методики в обнаружении локального рецидива и отдалённого метастазирования составляет 64-83% (Marzola M.C. et al., 2010; Archier A. et al., 2016; Romero-Lluch A.R. et al., 2017; Giovanella L. et al., 2020; Asa S. et al., 2021; Kim M. et al., 2021). Столь значимая вариативность показателя чувствительность объясняется как малым размером выборки пациентов (Kauhanen S. et al., 2011), так и различиями в биологическом «поведении» опухолевых клонов: так, в работе H.N.G. Verbeek et al., включавшей пациентов с преимущественно агрессивным клиническим течением МРЦЖ, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА составила лишь 34% (Verbeek H.N.G. et al., 2012). Столь низкие показатели авторы объяснили снижением экспрессии L-аминокислотного транспортёра (LAT1) и L-ДОФА-декарбоксилазы при дедифференцировке опухолевых клеток, что приводит к утрате способности к захвату ^{18}F -ДОФА.

Вопрос зависимости чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА от концентрации базального кальцитонина является дискуссионным. При разделении пациентов на группы по концентрации онкомаркера была обнаружена чёткая закономерность: при значениях кальцитонина менее 150 пг/мл ПЭТ-позитивный результат был получен в 40,82% случаев, при 151-500 пг/мл – в 71,43%, при 501-1000 пг/мл – в 82,93%, при значениях выше 1000 пг/мл – в 91,66%. Сопоставление полученных результатов с данными зарубежных исследований демонстрирует определённое сходство общей тенденции при расхождении конкретных пороговых значений. В исследовании A.R. Romero-Lluch et al. было установлено, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА резко возрастает при превышении порогового значения кальцитонина в 150 пг/мл и составляла 90,9%, тогда как при низком уровне она не превышала 28,6% (Romero-

Lluch A.R. et al., 2017). В работе Hoegerle et al. отмечена наибольшая чувствительность методики при концентрации кальцитонина выше 550 пг/мл (Hoegerle S. et al., 2001). Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании S. Asa et al., в которой по результатам ROC-анализа определили оптимальный порог кальцитонина 421 пг/мл, при котором отмечена высокие чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА топической диагностике рецидива МРЦЖ (84,5% и 92,3%, соответственно) (Asa S. et al., 2021). Напротив, в публикации Archier et al., обнаружена наибольшую чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА у пациентов с относительно невысокими значениями кальцитонина (29-141 пг/мл) (Archier A. et al., 2016). Столь значительная вариабельность пороговых значений между исследованиями обусловлена различиями в дизайне, размере выборок, применяемых протоколах сканирования, а также критериях верификации результатов.

Значимым результатом настоящего исследования является научное обоснование целесообразности выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА даже при уровне базального кальцитонина ниже установленного клиническими рекомендациями (Jara M.A. et al., 2025; Lindsay C.V. et al., 2025; Yu L.I. et al., 2025; Onuma A.E. et al., 2026) порогового значения в 150 пг/мл, так как методика обеспечивает идентификацию опухолевых очагов у 40,82% больных с рецидивом МРЦЖ и низкими значениями онкомаркера. Это наблюдение имеет важное практическое значение, опровергая концепцию о неоправданности проведения ПЭТ/КТ при низких показателях кальцитонина и обосновывает раннее направление пациентов на функциональную визуализацию. Особую клиническую значимость данный факт приобретает в контексте возможности раннего хирургического вмешательства, т.к. именно при невысоких значениях кальцитонина, опухолевый процесс, как правило, ограничен местным рецидивом и регионарными метастазами.

В настоящем диссертационном исследовании изучена взаимосвязь между концентрацией базального кальцитонина и количественными характеристиками ПЭТ с ^{18}F -ДОФА, отражающими опухолевую нагрузку, при этом установлена

статистически значимая положительная корреляция между уровнем онкомаркера и числом выявленных очагов (коэффициент Спирмена 0,472, $p < 0,001$) и суммарным метаболическим объёмом опухолевой ткани (коэффициент Спирмена 0,493, $p < 0,001$). Данные закономерности свидетельствуют о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА является не только инструментом топической диагностики, но и объективным методом оценки распространённости опухолевого процесса, коррелирующим с биохимическими показателями активности заболевания. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА следует рассматривать не только как диагностическую, но и как прогностическую технологию, результаты которой должны учитываться при выборе стратегии противоопухолевого лечения, т.к. согласно результатам зарубежных публикаций ПЭТ-позитивный статус ассоциирован с неблагоприятным прогнозом по показателям безрецидивной выживаемости (отношение рисков 8,37, $p = 0,016$) и онкоспецифической выживаемости (отношение рисков 5,16, $p = 0,0023$) по сравнению с ДОФА-негативными пациентами (Caobelli F. et al., 2018).

Одним из ключевых результатов настоящей работы стало научное обоснование преимущества короткого интервала экспозиции (15 минут) от момента внутривенного введения ^{18}F -ДОФА пациенту до начала ПЭТ/КТ-сканирования по сравнению со стандартным временем (30 минут). Согласно данным зарубежной литературы, протокол ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА до настоящего времени не стандартизирован, а именно, в большинстве публикаций ПЭТ/КТ-сканирование начинают через 45-60 минут после введения 300 МБк РФЛП (Giovanella L. et al., 2020; Treglia G. et al., 2023; Raue F. et al., 2025), что определяется традиционной концепцией необходимости достижения максимального соотношения «опухоль/фон» к моменту исследования. Тем не менее, в ряде исследований был отмечен феномен быстрого вымывания ^{18}F -ДОФА из опухолевых очагов, что обосновывает короткий временной интервал от момента инъекции РФЛП до начала сбора данных ПЭТ/КТ. В исследовании S. Taralli et al. был предложен протокол с ультранормальным (2-5 минут) и ранним (5-10 минут) сканированием. Статистически значимых различий по чувствительности метода при различных интервалах

экспозиции достичь не удалось, тем не менее, при раннем сканировании было идентифицировано большее число рецидивных очагов (21/21 против 18/21) (Taralli S. et al., 2020). Аналогичные результаты были получены в работе M. Soussan et al., авторам удалось обнаружить 51/51 очагов при раннем начале сбора ПЭТ/КТ данных и 43/51 патологических очагов при общепринятом времени экспозиции (Soussan M. et al., 2012). Однако в других исследованиях с похожим дизайном диагностическое преимущество раннего начала сканирования доказано не было (Treglia G. et al., 2013).

В нашем исследовании на большей выборке (63 пациента) было установлено статистически значимое ($p < 0,001$) преимущество раннего сканирования через 15 минут: при нем выявлено 154 очагов против 137 при стандартном протоколе через 30 минут. Интенсивность аккумуляции ^{18}F -ДОФА в идентичных патологических очагах при раннем сканировании была в среднем на 18,89% выше по показателю $\text{SUV}_{\text{lbm max}}$ ($p < 0,001$). Примечательно, что показатель соотношения «патологический очаг/фон» при этом существенно не различался между двумя временными точками ($p = 0,569$), что свидетельствует о том, что снижение накопления в очагах при отсроченном сканировании носит абсолютный, а не относительный характер, и может приводить к «исчезновению» очагов с изначальной низкой аккумуляцией, не достигающей порога визуального распознавания.

Патофизиологическим объяснением описанного феномена являются фармакокинетические особенности ^{18}F -ДОФА в клетках МРЦЖ. В отличие от хорошо дифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и надпочечников, в которых ^{18}F -ДОФА превращается во ^{18}F -фтордофамин под действием L-аминокислотной декарбоксилазы и прочно аккумулируется в секреторных гранулах, клетки МРЦЖ могут обладать более вариабельной активностью L-аминокислотной декарбоксилазы, ответственной за трансформацию ^{18}F -ДОФА в ^{18}F -фтордофамин. Опухолевые очаги с относительно низкой декарбоксилазной активностью будут демонстрировать быстрое перераспределение ^{18}F -ДОФА из внутриклеточного компартмента в системный

кровоток, что приводит к снижению интенсивности аккумуляции РФЛП в разные временные точки (Рыжкова Д.В. и соавт., 2013; Lindström P., 1986; Hoegerle S. et al., 2001).

Помимо диагностических преимуществ, применение однофазного раннего протокола (вместо двухфазного) имеет иные достоинства, а именно позволяет отказаться от дополнительного КТ-сканирования для коррекции аттенуации, тем самым снижая эффективную дозу облучения пациента. Одновременно возрастает пропускная способность ПЭТ/КТ-аппарата: в условиях ограниченного времени годности ^{18}F -ДОФА (период полураспада изотопа ^{18}F составляет 109,8 минут, что существенно ограничивает число исследований в течение рабочего дня) (Firnau G. et al., 1973; Antuganov D.O. et al., 2016; Neves Â.C.B. et al., 2021) сокращение продолжительности одной диагностической сессии позволяет увеличить число обследуемых пациентов. Таким образом, предложенный протокол ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА является экономически и логистически обоснованным, что важно для его внедрения в рутинную клиническую практику.

Согласно данным зарубежной литературы ПЭТ/КТ с синтетическими аналогами соматостатина, мечеными ^{68}Ga : ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ, ^{68}Ga -ДОТА-НОК, ^{68}Ga -ДОТА-ТОК также могут применяться в топической диагностике МРЩЖ. Повышенная аккумуляция ^{68}Ga -ДОТА-пептидов в опухолевой ткани обусловлена гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов (ССР), преимущественно 2-го типа, на поверхности клеточных мембран (Baber E.C., 1876; Hazard J.B. et al., 1959; Bozkurt M.F. et al., 2017; Christ E. et al., 2022). Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами при МРЩЖ, по данным зарубежной литературы, варьирует в широком диапазоне (25-100%), что объясняется значительной гетерогенностью экспрессии ССР в опухолях данного типа (Ganeshan D. et al., 2013; Kushchayev S.V. et al., 2019). Крупный мета-анализ G. Treglia et al., включавший девять исследований, установил чувствительность метода 64% в обнаружении рецидива МРЩЖ при использовании аналогов ССР, с ее увеличением до 83% при уровне базального кальцитонина выше 500 пг/мл (Treglia G. et al., 2017). В исследовании E. Kalender et al. на выборке 18 пациентов

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-TATE выявила рецидивные очаги в 72,2% случаев (Kalender E. et al., 2023). Команды исследователей L.Y.U. Yamaga et al. и N. Naswa et al. получили более высокие показатели чувствительности – 93,3% и 80,7% соответственно (Naswa N. et al., 2012; Yamaga L.Y.I. et al., 2017). В работе S.E. Serfling et al. было продемонстрировано диагностическое преимущество ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами в определении дополнительных КТ-негативных очагов в 39,1% случаев, что повлекло изменение лечебной тактики у 69,6% пациентов (Serfling S.E. et al., 2022).

В настоящем исследовании нами установлена высокая чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами составила 78,57% (33/42), что объясняется с высоким медианным уровнем базального кальцитонина в данной подгруппе (544 пг/мл [222; 1041,5]). Выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем онкомаркера и числом обнаруженных опухолевых очагов коэффициент Спирмена 0,392, $p < 0,05$). Число опухолевых очагов, обнаруженных методом ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами, у пациентов с уровнем кальцитонина ниже 150 пг/мл было несколько выше, чем аналогичный показатель для ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА (62,50% против 40,54%). Данный факт может косвенно свидетельствовать о том, что при начальных стадиях рецидива, когда опухолевая масса невелика и продукция кальцитонина ещё не достигла высоких значений, экспрессия ССР в опухолевых клетках может быть представлена в большей мере, чем активность декарбоксилазного метаболизма ^{18}F -ДОФА.

Существенным ограничением применения ^{68}Ga -ДОТА-пептидов при МРЦЖ является интенсивная физиологическая аккумуляция РФЛП в паренхиме печени, затрудняющая дифференциацию опухолевых очагов от интактной паренхимы, что было отмечено в настоящей работе и зарубежных публикациях (Calabria F. et al., 2024; Raue F. et al., 2025). Для преодоления данного ограничения перспективным подходом является применение дополнительных методов визуализации метастазов в печени, в частности МРТ с гепатоспецифическим контрастным веществом – гадоксетовой кислотой (Puhr-Westerheide D. et al., 2019).

Главным достоинством настоящей диссертации является прямое сопоставление результатов исследований ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами на репрезентативной выборке пациентов с рецидивом МРЦЖ, в результате которого были получены данные, имеющие принципиальное значение для клинической практики. На основании статистического анализа значимых различий в чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами получено не было что свидетельствует об их взаимозаменяемости. Вместе с тем у 8/35 (13,63%) пациентов при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА было выявлено большее число патологических очагов, чем при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами. Дискордантность результатов в пользу ^{18}F -ДОФА наблюдалась преимущественно при локализации метастазов в печени, что связано с физиологической аккумуляцией РФПЛ, и в неувеличенных регионарных лимфатических узлах. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА точнее определяет распространенность опухолевого процесса и является методом выбора в топической диагностике рецидива МРЦЖ при его доступности. В свою очередь ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами представляет собой равноценную альтернативу и позволяет осуществлять отбор на пептид-рецепторную радионуклидную терапию (ПРРТ).

Концепция тераностики предполагает, что диагностическое исследование с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами идентифицирует опухоли, экспрессирующие ССР в достаточной степени для обеспечения терапевтического воздействия меченых аналогов соматостатина (^{177}Lu -ДОТА-TATE) (Zaknun J.J. et al., 2013; Grossrubatscher E. et al., 2020). Согласно данным Tuncel et al., результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами изменяют стратегию ведения больных в 34% случаев именно за счёт выявления или исключения гиперэкспрессии ССР (Tuncel M. et al., 2020). В исследовании S.E. Serfling et al. изменение тактики лечения на основании результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами реализовано у 69,6% пациентов (Serfling S.E. et al., 2022). Следовательно, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами является незаменимым инструментом отбора пациентов с рецидивом МРЦЖ на ПРРТ.

Немаловажно, что имеющиеся литературные данные об эффективности ПРРТ при МРЦЖ, свидетельствуют о её высоком терапевтическом потенциале, хотя и базируются на небольших когортах. В публикации A. Salavati et al. сообщается о достижении стабилизации заболевания у 60,7% и частичного ответа у 17,7% пациентов при применении ^{90}Y - или ^{177}Lu -ДОТА-TATE (Salavati A. et al., 2016). Приемлемый профиль безопасности и эффективности ^{177}Lu -ДОТА-TATE при метастатическом МРЦЖ был подтвержден R.V. Parghane et al. на выборке из 43 пациентов (Parghane R.V. et al., 2020). Мета-анализ E. Grossrubatscher et al. продемонстрировал клинически значимый ответ (полный ответ, частичный ответ или стабилизация) на ПРРТ в 62,4% случаев, причём стабилизация заболевания являлась наиболее частым вариантом ответа – 54,7% (Grossrubatscher E. et al., 2020). Перспективным направлением противоопухолевого лечения метастатических форм МРЦЖ также является комбинация ПРРТ с капецитабином как радиосенсибилизатором, позволяющая повысить частоту клинически значимых ответов до 86% (Satapathy S. et al., 2020).

В настоящем диссертационном исследовании изучен вклад модальностей ПЭТ с ^{18}F -ДОФА или ^{68}Ga -ДОТА-пептидами и КТ с контрастным усилением в топическую диагностику рецидива МРЦЖ в рамках гибридного метода ПЭТ/КТ. Нами было обнаружено диагностическое преимущество ПЭТ с обоими РФЛП перед рентгеновской компьютерной томографией в обнаружении метастазов в неувеличенные лимфатические узлы и кости. Наиболее частой локализацией опухолевых очагов при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в нашем исследовании являлись регионарные лимфатические узлы (75,82% исследований), что объясняется высокой частотой лимфогенного метастазирования МРЦЖ (Пинский С.Б. и соавт., 2019; Giovanella L. et al., 2026; Onuma A.E. et al., 2026; Yang Y. et al., 2026). Метастатическое поражение лимфатических узлов без увеличения их размеров является типичным при МРЦЖ, так как инфильтрация опухолевыми клетками не приводит к реактивной гиперплазии лимфоидной ткани, что объясняет высокую чувствительность ПЭТ модальности. Аналогичная закономерность наблюдается при диагностике костных метастазов МРЦЖ. До появления структурной

перестройки костной ткани, доступной КТ-визуализации, инфильтрирующие костный мозг опухолевые клетки, активно аккумулируют ^{18}F -ДОФА или ^{68}Ga -ДОТА-пептиды, обеспечивая высокую информативность ПЭТ, при отсутствии типичных изменений на КТ изображениях. Данные наблюдения согласуются с литературными данными о высокой частоте поражения костного мозга при МРЦЖ (19-54% по различным источникам) (Пинский С.Б. и соавт., 2019; Wells S.A. et al., 2015; Kim M. et al., 2021; Haddad R.I. et al., 2025) и подчёркивают незаменимость ПЭТ модальности в оценке костного поражения.

Тем не менее, рентгеновская КТ с контрастным усилением в составе гибридного метода вносит самостоятельный вклад в топическую диагностику рецидивной опухоли МРЦЖ при ее дедифференцировке. В нашем исследовании у двух пациентов рецидивные очаги были обнаружены только на КТ изображениях при ПЭТ-негативном результате ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Также КТ модальность вносит значимый вклад в идентификацию неопухолевой природы повышенной аккумуляции ^{18}F -ДОФА по ходу суставных поверхностей костей у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов. Таким образом, полученные данные подтверждают высокую чувствительность именно гибридной технологии ПЭТ/КТ, где вклад каждой модальности способствует повышению диагностической точности.

Наличие опухоли с утратой способности к захвату специфических туморотропных РФЛП, в том числе ^{18}F -ДОФА, было подтверждено данными ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В высокодифференцированных НЭО различных локализаций, в том числе МРЦЖ, гликолитическая активность, как правило, невысокая, что приводит к появлению негативных результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (Treglia G. et al., 2012a; Saponjski J. et al., 2020; Calabria F. et al., 2024; Raue F. et al., 2025). Тем не менее, при дедифференцировке опухоли, сопровождающейся повышением ее гликолитической активности, ^{18}F -ФДГ может оказаться единственным РФЛП, позволяющим обнаружить рецидивную опухолевую ткань (Verbeek H.N.G. et al., 2012; Kaliszewski K. et al., 2022). Согласно принципу «flip-flop» (переключение), характерному для нейроэндокринных опухолей различных локализаций,

при дедифференцировке клеток происходит снижение активности специфических биохимических путей (синтез биогенных аминов, рецепторный аппарат ССР) с одновременным нарастанием гликолитической активности, что приводит к утрате способности опухолевых клеток к аккумуляции ^{18}F -ДОФА – и ^{68}Ga -ДОТА-пептидов, но высокому накоплению ^{18}F -ФДГ в патологической ткани (Рыжкова Д.В. и соавт., 2013; Bozkurt M.F. et al., 2017; Christ E. et al., 2022). ПЭТ/КТ паттерн дедифференцировки опухоли ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и быстрым прогрессированием заболевания (Marzola M.C. et al., 2010; Kauhanen S. et al., 2011; Verbeek H.N.G. et al., 2012).

В нашем исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволила выявить очаги патологической гиперфиксации РФЛП, верифицированные морфологически как метастазы МРЦЖ. Описанные наблюдения согласуются с результатами исследования Romero-Lluch et al., продемонстрировавшими высокую чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с парадоксально коротким времени удвоения онкомаркеров (Romero-Lluch A.R. et al., 2017). Следует отметить, что время удвоения базального кальцитонина и РЭА является высокочувствительным предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Сокращение периода удвоения до 24 месяцев и менее указывает на высокую пролиферативную активность опухолевых клеток, что является косвенным признаком их дедифференцировки (Kauhanen S. et al., 2011; Verbeek H.N.G. et al., 2012; Romero-Lluch A.R. et al., 2017; Saponjski J. et al., 2020; Şahin O.E. et al., 2020). Именно этот лабораторный показатель должен служить показанием для назначения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в ситуации отрицательных результатов специфической визуализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем диссертационном исследовании на основании анализа результатов, полученных на большой когорте пациентов с рецидивом МРЦЖ, доказана высокая чувствительность позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией как основного метода лучевой диагностики при данном заболевании. Впервые на большой когорте пациентов проведено прямое сравнение диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами, показавшее их сопоставимую чувствительность и взаимодополняющее значение.

Важным результатом настоящей работы стала оптимизация протокола ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Доказано, что начало сбора ПЭТ/КТ данных через 15 минут после инъекции РФЛП позволяет статистически значимо повысить выявляемость опухолевых очагов без потери качества ПЭТ изображения. Данный подход уменьшает временные затраты и снижает лучевую нагрузку на пациента, способствовало его быстрому внедрению в рутинную клиническую практику.

Несмотря на тот факт, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ^{68}Ga -ДОТА-пептидами зависит от концентрации базального кальцитонина, при низких значениях онкомаркера (≤ 150 пг/мл) метод позволяет диагностировать рецидивную опухоль у 40% пациентов. Полученные результаты опровергают ранее существовавшее мнение о нецелесообразности назначения ПЭТ/КТ при низких значениях онкомаркера и обосновывают необходимость своевременного направления пациентов на радионуклидное исследование.

Разработанный и внедренный в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России диагностический алгоритм обследования пациентов с рецидивом МРЦЖ позволяет реализовывать персонифицированный подход к выбору радиофармацевтического лекарственного препарата, минимизировать число диагностических процедур, сократить время до

установления топического диагноза и своевременно определить оптимальную лечебную стратегию. Совокупность полученных данных свидетельствует о достижении цели исследования и решении поставленных задач.

ВЫВОДЫ

1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА является высокочувствительным методом топической диагностики рецидива медуллярного рака щитовидной железы. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА повышается с увеличением концентрации базального кальцитонина сыворотки крови; уровень кальцитонина более 150 пг/мл свидетельствует о диссеминированном опухолевом процессе.

2. В рамках гибридного метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА вклад модальности ПЭТ существенно превышает КТ с контрастным усилением (чувствительность ПЭТ – 69%, чувствительность КТ – 40,3%), т.к. позволяет обнаружить ДОФА-позитивные метастазы в неувеличенных лимфатических узлах и в структурно неизменной костной ткани.

3. Усовершенствованный протокол ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с началом сбора данных ПЭТ через 15 минут после инъекции РФЛП повышает чувствительность метода с 69% до 77,8% за счет обнаружения опухолевых очагов с быстрым вымыванием ^{18}F -ДОФА и не оказывает негативное влияние на качество ПЭТ изображения.

4. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами обладает высокой чувствительностью (78,6%) в топической диагностике опухолевых очагов, сопоставимую с чувствительностью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА (77,8%). Чувствительность метода зависит от уровня базального кальцитонина, локализации и размеров метастазов.

5. У пациентов с рецидивом МРЩЖ и значением кальцитонина ≤ 150 пг/мл при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами диагностированы преимущественно локализованные формы рецидива МРЩЖ, являющиеся технически доступными для повторного хирургического лечения.

6. Разработанный диагностический алгоритм обследования пациентов с рецидивом МРЩЖ позволяет реализовывать персонифицированный подход к выбору радиофармацевтического лекарственного препарата, минимизировать

число диагностических процедур, сократить время до установления распространенности опухолевого процесса и своевременно определить оптимальную лечебную стратегию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА следует начинать через 15 минут после инъекции РФЛП, что позволяет улучшить топическую диагностику рецидива медуллярного рака щитовидной железы. Данный протокол не уступает стандартному по показателю соотношения «очаг/фон» и рекомендован к применению в качестве основного.

2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА или ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами показана всем пациентам с повышенной концентрацией базального кальцитонина >10 пг/мл; при уровне базального кальцитонина >150 пг/мл исследование следует выполнять в приоритетном порядке ввиду высокой вероятности диссеминированного опухолевого процесса.

3. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ рекомендуется выполнять при отрицательных результатах ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА или ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-пептидами у пациентов с высоким уровнем базального кальцитонина (>500 пг/мл) и/или коротким временем удвоения онкомаркеров.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время отмечается тенденция к поиску альтернативных РФЛП для диагностики и стадирования НЭО. Перспективным направлением является разработка тераностических пар на основе антагонистов к соматостатиновым рецепторам. Радиофармацевтические препараты данной группы демонстрируют сродство к большему количеству сайтов связывания и, в отличие от препаратов-агонистов, не индуцируют интернализацию рецепторов. Перспективными тераностическими парами данной группы препаратов служат ^{68}Ga -DOTA-JR11/ ^{177}Lu -DOTA-JR11, ^{68}Ga -NODAGA-JR11/ ^{177}Lu -DOTA-JR11, а также ^{68}Ga -DOTA/NODAGA-LM317/ ^{177}Lu -DOTA-LM33 (Fani M. et al., 2017; Hofland J. et al., 2022).

Также представляются перспективными РФЛП на основе лигандов к ССР, меченные альтернативными изотопами – ^{18}F и ^{64}Cu (^{18}F -AlF-NOTA-octreotide, ^{18}F -SiFalin-TATE, ^{64}Cu -SARTATE); меченные антагонисты соматостатиновых рецепторов (^{68}Ga -OPS202 (NODAGA-JR11)); агонисты рецепторов глюкагон-подобного пептида-1 (^{68}Ga -NOTA-MAL-Cys39-exendin-4); C-X-C хемокиновые рецепторы 4 типа (^{68}Ga -CXCR4). Кроме того, имеются ограниченные данные о возможности таргетной радионуклидной терапии МРЦЖ, направленной на рецепторы холецистокинина 2/гастрина (Fani M. et al., 2017; Refardt J. et al., 2021b).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ	– адренокортикотропный гормон
ЗНО	– злокачественное новообразование
КРГ	– кортикотропин-рилизинг-гормон
КТ	– компьютерная томография (рентгеновская)
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МРЦЖ	– медуллярный рак щитовидной железы
МЭН	– множественные эндокринные неоплазии
ПРРТ	– пептид-рецепторная радионуклидная терапия
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ/КТ	– позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией
РФЛП	– радиофармацевтический лекарственный препарат
ТИАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ	– ультразвуковое исследование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батрак, Г.А. Медулярный рак щитовидной железы в составе МЭН 2 А (синдром Сиппла) / Г.А. Батрак, Е.М. Глебова // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5, № 7. – С. 103-106.
2. Бородавина, Е.В. Пептид-рецепторная радионуклидная терапия ^{177}Lu -DOTA-TATE прогрессирующего медулярного рака щитовидной железы. Зарубежный и отечественный опыт: обзор / Е.В. Бородавина, М.А. Сигов, А.Ю. Шуринов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2026. – Т. 16, № 4. – С. 27-35.
3. Газизова, Д.О. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медулярного рака щитовидной железы / Д.О. Газизова, Д.Г. Бельцевич // Эндокринная хирургия. – 2013, № 3. – С. 4-21.
4. Гуревич, Л.Е. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2а, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности / Л.Е. Гуревич, Н.А. Корсакова, И.А. Воронкова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 4. – С. 378-390.
5. Илясова Е.Б. Лучевая диагностика: учебное пособие / Е.Б. Илясова, М.Л. Чехонацкая, В.Н. Приезжева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 432 с.
6. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Н.Ю. Золотарева. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 178 с.
7. Малов, А.А. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы под контролем ультразвукового сканирования: её использование и значение в клинической практике / А.А. Малов, Н.А. Яркова, С.В. Акуленко, Е.П. Улитина // Медицинский альманах. – 2022. – Т. 71, № 2. – С. 103-114.

8. Огнерубов, Н.А. Диагностика рецидивов медуллярного рака щитовидной железы: возможности ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА / Н.А. Огнерубов, О.О. Мирсалимова // Consilium Medicum. – 2026. – Т. 28, № 4. – С. 270-277.
9. Панкратова, Е.А. Рецепторы к соматостатину: локализация и методы визуализации (обзор литературы) / Е.А. Панкратова, З.С. Шпрах // Российский биотерапевтический журнал. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 10-20.
10. Пинский, С.Б. Наследственный медуллярный рак щитовидной железы / С.Б. Пинский, В.А. Белобородов, В.В. Дворниченко, Ю.К. Батороев // Поволжский онкологический вестник. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 33-39.
11. Рыжкова, Д.В. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей / Д.В. Рыжкова, Д.Н. Тихонова, Е.Н. Гринева // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 56-63.
12. Станякина, Е.Е. Медуллярный рак щитовидной железы. К вопросу необходимости определения предоперационного базального уровня кальцитонина у пациентов с узловой патологией щитовидной железы / Е.Е. Станякина, И.С. Романов, Т.Т. Кондратьева [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 188-195.
13. Тимофеева, Н.И. Редкий случай АКТГ-продуцирующей медуллярной карциномы щитовидной железы / Н.И. Тимофеева, Р.А. Черников, И.В. Слепцов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2025. – Т. 71, № 3. – С. 25-33.
14. Труфанов, Г.Е. Лучевая диагностика : учебник / Г.Е. Труфанов. – 3-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 484 с.
15. Шепелькевич, А.П. Диагностика феохромоцитомы, первичного гиперпаратиреоза и медуллярного рака щитовидной железы как компонентов синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа / А.П. Шепелькевич, Ю.В. Дыдышко, Е.В. Юреня // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2026. – Т. 23, № 1. – С. 38-48.

16. Abdulkadir, A.S. Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy for advanced medullary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis / A.S. Abdulkadir, D. Al-Adhami, H. Shi [et al.] // *Thyroid Research*. – 2026. – Vol. 19, № 1. – P. 7.
17. Abou Azar, S. Medullary Thyroid Cancer: Single Institute Experience Over 3 Decades and Risk Factors for Recurrence / S. Abou Azar, J. Tobias, M. Applewhite [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2024. – Vol. 109, № 11. – P. 2729-2734.
18. Alzumaili, B. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome / B. Alzumaili, B. Xu, P.M. Spanheimer [et al.] // *Modern Pathology*. – 2020. – Vol. 33, № 9. – P. 1690-1701.
19. Amin, A.A. Medullary thyroid cancer (MTC): Risk Factors for Recurrence and Prognostic Variables that Influence Outcome / A.A. Amin, H.M. Hussein, A.K. Fekry, M. Mubarak // *SVU-International Journal of Medical Sciences*. – 2025. – Vol. 8, № 1. – P. 249-261.
20. Antuganov, D.O. Synthesis of [18F]-L-DOPA radiopharmaceutical on a modified GE TracerLAB Fx F-E platform / D.O. Antuganov, M.P. Zykov, D.V. Ryzhkova [et al.] // *Radiochemistry*. – 2016. – Vol. 58, № 6. – P. 649-653.
21. Archier, A. 18F-DOPA PET/CT in the diagnosis and localization of persistent medullary thyroid carcinoma / A. Archier, C. Heimbürger, C. Guérin [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2016. – Vol. 43, № 6. – P. 1027-1033.
22. Asa, S. Evaluation of F-18 DOPA PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: comparison with GA-68 DOTA-TATE PET/CT / S. Asa, K. Sonmezoglu, L. Uslu-Besli [et al.] // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2021. – Vol. 35, № 8. – P. 900-915.
23. Baber, E.C. XXI. Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog / E.C. Baber // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. – 1876. – Vol. 166. – P. 557-568.

24. Bodei, L. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities / L. Bodei, K. Herrmann, H. Schöder [et al.] // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 19, № 8. – P. 534-550.
25. Bozkurt, M.F. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA / M.F. Bozkurt, I. Virgolini, S. Balogova [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2017. – Vol. 44, № 9. – P. 1588-1601.
26. Calabria, F. Radiopharmaceuticals: A Guide to PET/CT and PET/MRI. Radiopharmaceuticals / F. Calabria, O. Schillaci. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2024. – URL: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-54196-4> (date accessed: 11.02.2026).
27. Cam, I. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for locoregional recurrence of medullary thyroid carcinoma / I. Cam, A. Shatat, D. Köksalan [et al.] // *International Journal of Hyperthermia*. – 2025. – Vol. 42, № 1. – P. 2533305.
28. Cameselle-Teijeiro, J. M. Histopathology of C Cells and Medullary Thyroid Carcinoma / J. M. Cameselle-Teijeiro, M. Sobrinho-Simões // *Medullary Thyroid Carcinoma : Recent Results in Cancer Research* / F. Raue, K. Frank-Raue eds. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2025. – Vol. 223. – P. 9-50. – URL: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-80396-3_2 (date accessed: 01.07.2026).
29. Caobelli, F. Predictive and prognostic value of ¹⁸F-DOPA PET/CT in patients affected by recurrent medullary carcinoma of the thyroid / F. Caobelli, A. Chiaravalloti, L. Evangelista [et al.] // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 7-15.
30. Censi, S. Other markers of medullary thyroid cancer, not only calcitonin / S. Censi, J. Manso, C. Mian // *European Journal of Endocrinology*. – 2023. – Vol. 188, № 1. – P. R1-R13.
31. Chen, J. All-cause mortality in patients with medullary thyroid carcinoma of different ages: an inverse L-curve analysis study / J. Chen, J. Chen, M. Zhang, Y. Hong // *Frontiers in Endocrinology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1574985.

32. Chevais, A. C-cells etiology and calcitonin/cgrp family of peptides. Literature review / A. Chevais, E.V. Bondarenko, K. Yu. Slashchuk [et al.] // Clinical and experimental thyroidology. – 2024. – Vol. 20, № 3. – P. 4-13.
33. Christ, E. Molecular Imaging in neuroendocrine neoplasias / E. Christ, D. Wild, J. Refardt // La Presse Médicale. – 2022. – Vol. 51, № 2. – P. 1-8.
34. Cibas, E.S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology / E.S. Cibas, S.Z. Ali // Thyroid. – 2017. – Vol. 27, № 11. – P. 1341-1346.
35. Cohen, R. Preoperative Calcitonin Levels Are Predictive of Tumor Size and Postoperative Calcitonin Normalization in Medullary Thyroid Carcinoma / R. Cohen, J.-M. Campos, C. Salaün [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – Vol. 85, № 2. – P. 919-919.
36. Copp, D.H. Calcitonin—a Hormone from the Parathyroid which Lowers the Calcium-level of the Blood / D.H. Copp, B. Cheney // Nature. – 1962. – Vol. 193, № 4813. – P. 381-382.
37. Dadgar, H. Feasibility and therapeutic potential of the 68Ga/177Lu-DOTATATE theranostic pair in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma / H. Dadgar, E. Jafari, H. Ahmadzadehfar [et al.] // Annales d'Endocrinologie. – 2023. – Vol. 84, № 1. – P. 45-51.
38. de Lonlay, P. Congenital Hyperinsulinism: Pancreatic [¹⁸ F]Fluoro- L - Dihydroxyphenylalanine (DOPA) Positron Emission Tomography and Immunohistochemistry Study of DOPA Decarboxylase and Insulin Secretion / P. de Lonlay, A. Simon-Carre, M.-J. Ribeiro [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Vol. 91, № 3. – P. 933-940.
39. Du, Y. Updated Thresholds of Basal Calcitonin Level and Extent of Lymph Node Metastasis in Initially Treated Medullary Thyroid Cancer / Y. Du, C. Shen, K. Song [et al.] // JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2025. – Vol. 151, № 8. – P. 761.
40. Duval, M.A.D.S. An Undetectable Postoperative Calcitonin Level Is Associated with Long-Term Disease-Free Survival in Medullary Thyroid Carcinoma: Results

- of a Retrospective Cohort Study / M.A.D.S. Duval, C.V. Ferreira, L. Marmitt [et al.] // *Thyroid*. – 2023. – Vol. 33, № 1. – P. 82-90.
41. Fani, M. Current Status of Radiopharmaceuticals for the Theranostics of Neuroendocrine Neoplasms / M. Fani, P. Peitl, I. Velikyan // *Pharmaceuticals*. – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 30.
 42. Fargette, C. Molecular imaging of endocrine neoplasms with emphasis on ¹⁸F-DOPA PET: a practical approach for well-tailored imaging protocols / C. Fargette, A. Imperiale, D. Taïeb // *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2022. – T. 66, № 2. – P. 141-147.
 43. Feng, H. Nuclear Imaging of Glucose Metabolism: Beyond ¹⁸F-FDG / H. Feng, X. Wang, J. Chen [et al.] // *Contrast Media & Molecular Imaging*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1-12.
 44. Filetti, S. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / S. Filetti, C. Durante, D. Hartl [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30, № 12. – P. 1856-1883.
 45. Firnau, G. The preparation of (18F)5-fluoro-DOPA with reactor-produced fluorine-18 / G. Firnau, C. Nahmias, S. Garnett // *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*. – 1973. – Vol. 24, № 3. – P. 182-184.
 46. Foster, G.V. Thyroid origin of Calcitonin / G.V. Foster, A. Baghdiantz, M.A. Kumar [et al.] // *Nature*. – 1964. – Vol. 202, № 4939. – P. 1303-1305.
 47. Gambale, C. ¹⁸F-DOPA-PET/CT role in medullary thyroid cancer patients with biochemical incomplete response / C. Gambale, A. Faranda, A. Ambrogio [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2026. – Vol. 194, № 5. – P. 663-673.
 48. Ganeshan, D. Current Update on Medullary Thyroid Carcinoma / D. Ganeshan, E. Paulson, C. Duran [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2013. – Vol. 201, № 6. – P. W867-W876.
 49. Gauduchon, T. Selpercatinib in the treatment of thyroid cancer / T. Gauduchon, R. Varnier, P. A. Cassier // *Future Oncology*. – 2025. – Vol. 21, № 20. – P. 2585-2592.

50. Giovanella, L. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma / L. Giovanella, G. Treglia, I. Iakovou [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2020. – Vol. 47, № 1. – P. 61-77.
51. Giovanella, L. Laboratory diagnostics and follow-up of medullary thyroid cancer / L. Giovanella, F. D'Aurizio, P. Petranović Ovčariček, J.J. Hillebrand // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2026. – Vol. 76, № 2. – P. e250185.
52. Grossrubatscher, E. Advances in the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: Focus on Peptide Receptor Radionuclide Therapy / E. Grossrubatscher, G. Fanciulli, L. Pes [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 1-15.
53. Gubbi, S. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Thyroid Cancer / S. Gubbi, C.A. Koch, J. Klubo-Gwiedzinska // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-16.
54. Guo, F. Time Kinetics and prognosis roles of calcitonin after surgery for medullary thyroid carcinoma / F. Guo, G. Fu, F. Li [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2024. – Vol. 22, № 1. – P. 121.
55. Haddad, R.I. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma / R.I. Haddad, L. Bischoff, S.A. Salgado [et al.] – 2025. – URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1470> (date accessed: 07.12.2025).
56. Haddad, R.I. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / R.I. Haddad, L. Bischoff, D. Ball [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2022. – Vol. 20, № 8. – P. 925-951.
57. Hadoux, J. J Real-world external control arm for the single-arm LIBRETTO-001 trial of selpercatinib in RET-mutation-positive medullary thyroid cancer: RECALIB-RET / J. Hadoux, J. Hernando, K.H. Wong [et al.] // *ESMO Open*. – 2026. – Vol. 11, № 3. – P. 106083.
58. Hazard, J.B. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid – a clinicopathologic entity / J.B. Hazard, W.A. Hawk, G. Crile // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1959. – Vol. 19, № 1. – P. 152-161.

59. Hoegerle, S. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels / S. Hoegerle, C. Althoefer, N. Ghanem [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine*. – 2001. – Vol. 28, № 1. – P. 64-71.
60. Hofland, J. Peptide Receptor Radionuclide Therapy / J. Hofland, T. Brabander, F.A. Verburg [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2022. – Vol. 107, № 12. – P. 3199-3208.
61. Hope, T. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for SSTR PET: Imaging Neuroendocrine Tumors / T. Hope, M. Allen-Auerbach, L. Bodei [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2023. – Vol. 64, № 2. – P. 204-210.
62. Imperiale, A. Molecular imaging and related therapeutic options for medullary thyroid carcinoma: state of the art and future opportunities / A. Imperiale, V. Berti, M. Burgy [et al.] // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2023. – URL: <https://link.springer.com/10.1007/s11154-023-09836-y> (date accessed: 30.09.2023).
63. Jara, M.A. Overview of management and therapeutic advances in medullary thyroid cancer / M.A. Jara, L.A. Castroneves // *Endocrine Oncology*. – 2025. – Vol. 5, № 1. – P. e240077.
64. Kalender, E. 68Ga-DOTATATE PET/CT on the Follow-up of Patients with Medullary Thyroid Carcinoma / E. Kalender, V. ÇiMen, U. Elboga [et al.] // *Experimental and Applied Medical Science*. – 2023. – Vol. 4, № 2. – P. 526-531.
65. Kaliszewski, K. Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years? / K. Kaliszewski, M. Ludwig, B. Ludwig [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, № 15. – P. 1-24.
66. Kauhanen, S. Complementary Roles of ¹⁸F-DOPA PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in Medullary Thyroid Cancer / S. Kauhanen, C. Schalin-Jäntti, M. Seppänen [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2011. – Vol. 52, № 12. – P. 1855-1863.
67. Kim, M. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma / M. Kim, B. H. Kim // *Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 36, № 3. – P. 514-524.

68. Kiriakopoulos, A. Calcitonin: current concepts and differential diagnosis / A. Kiriakopoulos, P. Giannakis, E. Menenakos // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-16.
69. Kjærulff, M.L.G. Early acquisition of [18F]FDOPA PET/CT imaging in patients with recurrent or residual medullary thyroid cancer is safe—and slightly better! / M.L.G. Kjærulff, A. H. Dias, P. Iversen [et al.] // *European Journal of Hybrid Imaging*. – 2022. – Vol. 6, № 1. – P. 20.
70. Kopanos, S. Procalcitonin as a Tumour Marker in Medullary Thyroid Carcinoma: A Comparative Study with Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen / S. Kopanos, A.H. Khalil, S.N. Scheel [et al.] // *Hormone and Metabolic Research*. – 2026. – Vol. 58, № 02. – P. 63-69.
71. Kunikowska, J. Targeted α -Emitter Therapy of Neuroendocrine Tumors / J. Kunikowska, L. Królicki // *Seminars in Nuclear Medicine*. – 2020. – Vol. 50, № 2. – P. 171-176.
72. Kushchayev, S.V. Medullary Thyroid Carcinoma: An Update on Imaging / S.V. Kushchayev, Y.S. Kushchayeva, S.H. Tella [et al.] // *Journal of Thyroid Research*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1-17.
73. Laçin, Ş. Medullary Thyroid Cancer / Ş. Laçin, S. Yalcin. – Text : electronic // *Neuroendocrine Tumours* / S. Yalcin, K. Öberg eds. – Cham : Springer International Publishing, 2024. – P. 485-506. – URL: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-56968-5_23 (date accessed: 01.07.2026).
74. Laurretta, R. Prognostic Factors in Medullary Thyroid Cancer: A Real-World Study in a Referral Center / R. Laurretta, G. Puliani, I. Terrenato [et al.] // *Biomedicines*. – 2026. – Vol. 14, № 7. – P. 1431.
75. Lee, S.-W. Comparison of 5 Different PET Radiopharmaceuticals for the Detection of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: A Network Meta-analysis / S.-W. Lee, S.R. Shim, S.Y. Jeong, S.-J. Kim // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2020. – Vol. 45, № 5. – P. 341-348.
76. Lemaire, C. Automated production at the curie level of no-carrier-added 6-[¹⁸F]fluoro- L -dopa and 2-[¹⁸F]fluoro- L -tyrosine on a FASTlab synthesizer /

- C. Lemaire, L. Libert, X. Franci [et al.] // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 2015. – Vol. 58, № 7. – P. 281-290.
77. Lincango, E.P. Total Thyroidectomy vs Lobectomy for Sporadic Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / E.P. Lincango, L. Vilatuna-Andrango, A. Arce-Camposano [et al.] // *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2026. – Vol. 152, № 4. – P. 400.
 78. Lindsay, C.V. Prognostic Thresholds for Lymph Node Metastasis in Medullary Thyroid Cancer: A Restricted Cubic Splines Analysis / C.V. Lindsay, F. Wang, S.M. Thomas [et al.] // *Thyroid®*. – 2025. – Vol. 35, № 11. – P. 1297-1310.
 79. Lindström, P. Aromatic-l-amino-acid decarboxylase activity in mouse pancreatic islets / P. Lindström // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. – 1986. – Vol. 884, № 2. – P. 276-281.
 80. Liu, Z. Cytology versus calcitonin assay in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid (FNAB-CT) in diagnosis of medullary thyroid microcarcinoma / Z. Liu, W. Zhou, R. Han [et al.] // *Endocrine*. – 2021. – Vol. 74, № 2. – P. 340-348.
 81. Ma, J. Ultrasound-based radiomics for prediction of lateral neck lymph node metastasis in patients with medullary thyroid cancer / J. Ma, M. Long, K. Su [et al.] // *Gland Surgery*. – 2026. – Vol. 15, № 1. – P. 12-12.
 82. Machens, A. Surgical Management of Medullary Thyroid Cancer / A. Machens, H. Dralle // *Controversies in Cancer of the Thyroid and Parathyroid Glands* / P.S. Pai eds. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2026. – P. 395-414. – URL: https://link.springer.com/10.1007/978-3-032-13130-0_22 (date accessed: 01.07.2026).
 83. Marzola, M.C. Dual PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in metastatic medullary thyroid carcinoma and rapidly increasing calcitonin levels: Comparison with conventional imaging / M.C. Marzola, M.R. Pelizzo, M. Ferdeghini [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 414-421.

84. Midhat, I. Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC) in Children / I. Midhat, H. Boualam, S. Rafi [et al.] // Scholars Journal of Medical Case Reports. – 2026. – Vol. 14, № 04. – P. 748-751.
85. Nair, R.R. Oncological Outcome and Treatment Options of Medullary Thyroid Cancers: Experience at a Tertiary Cancer Centre / R.R. Nair, A. Attakkil, S. Vijay [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Care. – 2024. – Vol. 9, № 3. – P. 437-441.
86. Nanabala, R. Experience of 6-l-[18F]FDOPA Production Using Commercial Disposable Cassettes and an Automated Module / R. Nanabala, M.R.A. Pillai, B. Gopal // Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2022. – Vol. 56, № 3. – P. 127-136.
87. Naswa, N. Prospective evaluation of 68Ga-DOTA-NOC PET-CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT / N. Naswa, P. Sharma, S. Suman Kc [et al.] // Nuclear Medicine Communications. – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 766-774.
88. Neves, Â.C.B. Advances in the automated synthesis of 6-[18F]Fluoro-L-DOPA / Â.C.B. Neves, I. Hrynychak, I. Fonseca [et al.] // EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 11.
89. Newbold, K. Targeting RET in medullary thyroid cancer / K. Newbold, L. Cheng // Endocrine-Related Cancer. – 2025. – Vol. 32, № 8. – P. e240291.
90. Niederle, M.B. Tailored Surgery for Medullary Thyroid Cancer (MTC) Based on Pretherapeutic Basal Calcitonin and Intraoperative Diagnosis of Desmoplastic Stroma Reaction: A Proposal for a New Surgical Concept / M.B. Niederle, T. Binter, P. Riss [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2025. – Vol. 32, № 7. – P. 4742-4753.
91. Nilsson, M. On the Origin of Cells and Derivation of Thyroid Cancer: C Cell Story Revisited / M. Nilsson, D. Williams // European Thyroid Journal. – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 79-93.

92. Nonidez, J.F. The origin of the 'parafollicular' cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog / J.F. Nonidez // *American Journal of Anatomy*. – 1932. – Vol. 49, № 3. – P. 479-505.
93. Oh, M.Y. Distinct Impacts of Clinicopathological and Mutational Profiles on Long-Term Survival and Recurrence in Medullary Thyroid Carcinoma / M.Y. Oh, K.Y. Jung, H. Choi [et al.] // *Endocrinology and Metabolism*. – 2024. – Vol. 39, № 6. – P. 877-890.
94. Ökten, I.N. Real-world clinical responses to selpercatinib in RET M918T-mutant medullary thyroid carcinoma / I.N. Ökten, T. Baydaş // *Discover Oncology*. – 2026. – Vol. 17, № 1. – P. 769.
95. Onuma, A.E. The Management of Medullary Thyroid Cancer: A Review / A.E. Onuma, S. Kurtom, L.N. Krumeich [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2026. – Vol. 33, № 7. – P. 5976-5987.
96. Oweidat, M. Ectopic Cushing Syndrome due to Metastatic Medullary Thyroid Cancer / M. Oweidat, A. Abu Rumilah // *AACE Endocrinology and Diabetes*. – 2025. – Vol. 12, № 1. – P. 19-23.
97. Ozkan, Z.G. Comparison of 68Ga-DOTATATE PET-CT, 18F-FDG PET-CT and 99mTc-(V)DMSA scintigraphy in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma / Z.G. Ozkan, S. Kuyumcu, A.K. Uzun [et al.] // *Nuclear Medicine Communications*. – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 242-250.
98. Pak, S.J. Evaluating the necessity of prophylactic lateral neck dissection in medullary thyroid carcinoma based on preoperative calcitonin levels: a multicenter retrospective cohort study / S.J. Pak, D. Kwon, B.-C. Kim [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2026. – Vol. 112, № 1. – P. 1332-1339.
99. Papadopoulos, K. The Efficacy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan (PET CT Scan) in the Diagnosis of Local Recurrence and Metastases in Surgical Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Last 5 Years (2020-2024) / K. Papadopoulos, I. Iakovou, S. Mantalovas [et al.] // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16, № 24. – P. 4236.

100. Parghane, R.V. Clinical utility of ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE PRRT in somatostatin receptor-positive metastatic medullary carcinoma of thyroid patients with assessment of efficacy, survival analysis, prognostic variables, and toxicity / R.V. Parghane, C. Naik, S. Talole [et al.] // *Head & Neck*. – 2020. – Vol. 42, № 3. – P. 401-416.
101. Park, H. Prognostic Value of Preoperative Serum Calcitonin Levels for Predicting the Recurrence of Medullary Thyroid Carcinoma / H. Park, S.Y. Park, J. Park [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 1-8.
102. Pearse, A. Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular reference to calcitonin and the thyroid C cells / A. Pearse // *Veterinary Record*. – 1966. – Vol. 79, № 21. – P. 587-590.
103. Pearse, A.G.E. 5-Hydroxytryptophan Uptake by Dog Thyroid 'C' Cells, and its Possible Significance in Polypeptide Hormone Production / A.G.E. Pearse // *Nature*. – 1966. – Vol. 211, № 5049. – P. 598-600.
104. Pellegriti, G. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging / G. Pellegriti, S. Leboulleux, E. Baudin [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2003. – Vol. 88, № 10. – P. 1537-1542.
105. Prete, A. Clinical Evolution of Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma With Biochemical Incomplete Response After Initial Treatment / A. Prete, C. Gambale, L. Torregrossa [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2023. – Vol. 108, № 8. – P. e613-e622.
106. Puhr-Westerheide, D. The added diagnostic value of complementary gadoxetic acid-enhanced MRI to 18F-DOPA-PET/CT for liver staging in medullary thyroid carcinoma / D. Puhr-Westerheide, C.C. Cyran, J. Sargsyan-Bergmann [et al.] // *Cancer Imaging*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 73.
107. Puri, S. SUN-351 Clinical Features And Outcomes Of Medullary Thyroid Cancer Based On Different Bethesda Cytology Categories / S. Puri, M.Y. Roth, K. Madani [et al.] // *Journal of the Endocrine Society Annual Meeting of the Endocrine Society*. – San Francisco, CA, 2025. – Vol. 9. – P. bvaf149.2363. – URL:

<https://academic.oup.com/jes/article/doi/10.1210/jendso/bvaf149.2363/8298552>
(date accessed: 01.07.2026).

108. Rasul, S. [18F]DOPA PET/ceCT in diagnosis and staging of primary medullary thyroid carcinoma prior to surgery / S. Rasul, S. Hartenbach, K. Rebhan [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2018. – Vol. 45, № 12. – P. 2159-2169.
109. Raue, F. *Medullary thyroid carcinoma: biology, management, and treatment of sporadic and hereditary MTC : Recent Results in Cancer Research* / F. Raue, K. Frank-Raue. – Second Edition. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2025. – No. volume 223.
110. Refardt, J. *New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms* / J. Refardt, J. Hofland, D. Wild, E. Christ // *Current Oncology Reports*. – 2021a. – Vol. 23, № 12. – P. 143.
111. Refardt, J. *Theranostics in neuroendocrine tumors: an overview of current approaches and future challenges* / J. Refardt, J. Hofland, A. Kwadwo [et al.] // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2021b. – Vol. 22s, № 3. – P. 581-594.
112. Romero-Lluch, A.R. *Diagnostic utility of PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff* / A.R. Romero-Lluch, J.I. Cuenca-Cuenca, R. Guerrero-Vázquez [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2017. – Vol. 44, № 12. – P. 2004-2013.
113. Rosario, P.W. *Diagnostic Utility of Procalcitonin for Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma in Patients with Nodular Disease and Mild or Moderate Hypercalcitoninemia* / P.W. Rosario, G.F. Mourão // *Hormone and Metabolic Research*. – 2022. – Vol. 54, № 04. – P. 220-223.
114. Russ, G. *European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS* / G. Russ, S.J. Bonnema, M.F. Erdogan [et al.] // *European Thyroid Journal*. – 2017. – Vol. 6, № 5. – P. 225-237.

115. Saeed, F. Therapeutic Outcomes of ^{177}Lu -DOTATATE Targeted Therapy in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Case Series of 10 Patients / F. Saeed, R. Hossein, S. Yalda [et al.] // Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2026. – URL: <https://link.springer.com/10.1007/s13139-026-00992-y> (date accessed: 01.07.2026).
116. Şahin, O.E. The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT in the follow-up of patients with medullary thyroid cancer / O.E. Şahin, L. Uslu-Beşli, S. Asa [et al.] // Hellenic Journal of Nuclear Medicine. – 2020. – Vol. 23, № 3. – P. 321-329.
117. Salavati, A. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues / A. Salavati, A. Puranik, H.R. Kulkarni [et al.] // Seminars in Nuclear Medicine. – 2016. – Vol. 46, № 3. – P. 215-224.
118. Santhanam, P. Role of ^{18}F -FDOPA PET/CT imaging in endocrinology / P. Santhanam, D. Taïeb // Clinical Endocrinology. – 2014. – Vol. 81, № 6. – P. 789-798.
119. Saponjski, J. Clinical relevance of ^{18}F -FDG PET/CT in the postoperative follow-up of patients with history of medullary thyroid cancer / J. Saponjski, D. Macut, D.S. Saranovic [et al.] // Radiology and Oncology. – 2020. – Vol. 55, № 1. – P. 18-25.
120. Satapathy, S. Efficacy and safety of concomitant ^{177}Lu -DOTATATE and low-dose capecitabine in advanced medullary thyroid carcinoma: a single-centre experience / S. Satapathy, B.R. Mittal, A. Sood [et al.] // Nuclear Medicine Communications. – 2020. – Vol. 41, № 7. – P. 629-635.
121. Schlumberger, M. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer / M. Schlumberger, L. Bastholt, H. Dralle [et al.] // European Thyroid Journal. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 5-14.
122. Schonebaum, L.E. Prediction of distant metastases at diagnosis in medullary thyroid cancer: combining calcitonin with lymph node imaging /

- L.E. Schonebaum, H. Razaghi Siahroudi, L. Chaker [et al.] // Journal of the Endocrine Society. – 2026. – Vol. 10, № 3. – P. bvag002.
123. Serfling, S.E. Somatostatin receptor-directed molecular imaging for therapeutic decision-making in patients with medullary thyroid carcinoma / S.E. Serfling, Y. Zhi, F. Megerle [et al.] // Endocrine. – 2022. – Vol. 78, № 1. – P. 169-176.
 124. Shi, M. Alpha-peptide receptor radionuclide therapy using actinium-225 labeled somatostatin receptor agonists and antagonists / M. Shi, V. Jakobsson, L. Greifenstein [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 1-18.
 125. Soussan, M. Added value of early 18F-FDOPA PET/CT acquisition time in medullary thyroid cancer / M. Soussan, V. Nataf, K. Kerrou [et al.] // Nuclear Medicine Communications. – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 775-779.
 126. Souteiro, P. 68Ga-DOTANOC and 18F-FDG PET/CT in metastatic medullary thyroid carcinoma: novel correlations with tumoral biomarkers / P. Souteiro, P. Gouveia, G. Ferreira [et al.] // Endocrine. – 2019. – Vol. 64, № 2. – P. 322-329.
 127. Spörlein, A. Is hemithyroidectomy enough? Low risk of occult contralateral disease in sporadic medullary thyroid cancer / A. Spörlein, C. Becker, J. Berthelot [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2026. – Vol. 283, № 3. – P. 1931-1937.
 128. Strosberg, J.R. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial / J.R. Strosberg, M.E. Caplin, P.L. Kunz [et al.] // The Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 1752-1763.
 129. Su, H. Risk factor analysis of distant metastases in patients with primary medullary thyroid cancer: a population-based study / H. Su, Q. Men, J. Hao, F. Zhang // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2024. – Vol. 281, № 3. – P. 1525-1530.
 130. Taralli, S. Which Is the Optimal Scan Time of 18F-DOPA PET/CT in Patients With Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma?: Results From a Dynamic

- Acquisition Study / S. Taralli, M. Lorusso, A. Capotosti [et al.] // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. e134-e140.
131. Terroir, M. Prospective study on the [18F]FDOPA PET/CT role in the management of medullary thyroid cancer patients with high residual calcitonin level after surgery / M. Terroir, A. Lusque, E. Hindié [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2026. – URL: <https://link.springer.com/10.1007/s00259-026-07992-2> (date accessed: 01.07.2026).
 132. Treglia, G. A standardized dual-phase 18F-DOPA PET/CT protocol in the detection of medullary thyroid cancer / G. Treglia, A. Stefanelli, P. Castaldi, V. Rufini // *Nuclear Medicine Communications*. – 2013. – Vol. 34, № 2. – P. 185-186.
 133. Treglia, G. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma / G. Treglia, P. Castaldi, M.F. Villani [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2012a. – Vol. 39, № 4. – P. 569-580.
 134. Treglia, G. Detection Rate of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma Using Fluorine-18 Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography / G. Treglia, F. Cocciolillo, F. Di Nardo [et al.] // *Academic Radiology*. – 2012b. – Vol. 19, № 10. – P. 1290-1299.
 135. Treglia, G. Detection rate of somatostatin receptor PET in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: a systematic review and a meta-analysis / G. Treglia, A. Tamburello, L. Giovanella // *Hormones*. – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 362-372.
 136. Treglia, G. Update on Management of Medullary Thyroid Carcinoma: Focus on Nuclear Medicine / G. Treglia, V. Rufini, A. Piccardo, A. Imperiale // *Seminars in Nuclear Medicine*. – 2023. – Vol. 53, № 4. – P. 481-489.
 137. Tuncel, M. Clinical impact of 68Ga-DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer / M. Tuncel, S. Kılıçkap, N. Süslü // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2020. – Vol. 34, № 9. – P. 663-674.

138. Uhrig, M. Bildgebung beim medullären Schilddrüsenkarzinom / M. Uhrig, S. Delorme // *Der Radiologe*. – 2019. – Vol. 59, № 11. – P. 992-1001.
139. Verbeek, H.H.G. Clinical Relevance of ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-DOPA PET in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma / H.H.G. Verbeek, J.T.M. Plukker, K.P. Koopmans [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2012. – Vol. 53, № 12. – P. 1863-1871.
140. Wang, L. The Diagnostic Value of Ultrasound in Medullary Thyroid Carcinoma: A Comparison With Computed Tomography / L. Wang, H. Kou, W. Chen [et al.] // *Technology in Cancer Research & Treatment*. – 2020. – Vol. 19. – P. 1-6.
141. Wang, L. Ultrasound characteristics of medullary thyroid carcinoma and prognostic significance / L. Wang, Y. Wang, X. Wei, X. Wei // *Ultrasound*. – 2026. – P. 1742271X261418671.
142. Wells, S.A. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma / S.A. Wells, S.L. Asa, H. Dralle [et al.] // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 567-610.
143. Yamaga, L.Y.I. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in recurrent medullary thyroid carcinoma: a lesion-by-lesion comparison with ¹¹¹In-octreotide SPECT/CT and conventional imaging / L.Y.I. Yamaga, M.L. Cunha, G.C. Campos Neto [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2017. – Vol. 44, № 10. – P. 1695-1701.
144. Yang, Y. Combined Detection of Preoperative Serum Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen in Medullary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Multicenter Cohort Study / Y. Yang, Y. He, B. Lin [et al.] // *Health Care Science*. – 2026. – Vol. 5, № 3. – P. 223-230.
145. Yu, L.I. Update of pathology in medullary thyroid carcinoma / L.I. Yu, Z. Yu. Lyu // *Chinese journal of pathology*. – 2025. – Vol. 54, № 10. – P. 1016-1021.
146. Zaknun, J.J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours / J.J. Zaknun,

- L. Bodei, J. Mueller-Brand [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 800-816.
147. Zhang, Z. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of 140 cases of medullary thyroid carcinoma: validation of the international medullary thyroid carcinoma grading system in a chinese cohort / Z. Zhang, Y. Yang, Y. Dou [et al.] // Diagnostic Pathology. – 2026. – Vol. 21, № 1. – P. 50.