

УДК 616.441-006.6-089.87/-073.916:615.849.1
<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-31-41>

ПЭТ/КТ С РАЗЛИЧНЫМИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ В ДИАГНОСТИКЕ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР

Н. В. Центр^{✉*}, А. Э. Эртман[✉], Д. В. Рыжкова[✉]

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Медуллярный рак — редкая злокачественная нейроэндокринная опухоль щитовидной железы. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) не имеет характерной клинической картины. Ввиду отсутствия специфической симптоматики, заболевание, как правило, впервые диагностируют на стадии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, а иногда и внутренних органов. Пяти- и десятилетняя выживаемость после обнаружения отдаленных метастазов составляет 25% и 10% соответственно.

ЦЕЛЬ: Анализ имеющейся иностранной и отечественной литературы для определения роли ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими препаратами (РФП) в комплексной лучевой диагностике МРЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Проведен поиск научных публикаций и клинических рекомендаций в информационно-аналитических системах PubMed, eLibrary за последние десять лет, посвященных диагностике МРЩЖ, в том числе ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторДОФА, ¹⁸F-ФДГ, ⁶⁸Ga-ДОТА пептидами и др. по ключевым словам «медуллярный рак щитовидной железы», «medullary thyroid carcinoma», «ПЭТ/КТ», «¹⁸F-L-дигидроксифенилаланин», «¹⁸F-ДОФА», «¹⁸F-ДОРА», «⁶⁸Ga-ДОТА пептиды», «⁶⁸Ga-DOТА-peptides», «тераностика», «theranostics».

РЕЗУЛЬТАТЫ: Анализ публикаций продемонстрировал перспективы применения ПЭТ/КТ с различными РФП для диагностики рецидивных опухолей и распространенности процесса при биохимическом рецидиве МРЩЖ, а также возможности пептид-рецепторной радионуклидной терапии для лечения распространенных форм заболевания. Выбор РФП основан на результатах лабораторной диагностики и данных лучевых методов анатомической визуализации. ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ДОТА пептидами выполняется с целью прогнозирования эффективности пептид-рецепторной радионуклидной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПЭТ/КТ с различными РФП вносит значимый вклад в диагностику рецидивной опухоли, оценку распространенности опухолевого процесса и отбор пациентов на пептид-рецепторную радионуклидную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллярный рак щитовидной железы, ПЭТ/КТ, ¹⁸F-фторДОФА, ¹⁸F-ФДГ, ⁶⁸Ga-ДОТА пептиды, тераностика

*Для корреспонденции: Центр Никита Вячеславович, e-mail: ni.tse@mail.ru

Для цитирования: Центр Н.В., Эртман А.Э., Рыжкова Д.В. ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими препаратами в диагностике медуллярного рака щитовидной железы: обзор // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 31–41, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-31-41>.

PET/CT WITH VARIOUS RADIOPHARMACEUTICALS IN THE COMPLEX DIAGNOSIS OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA: A REVIEW

Nikita V. Tsentri^{✉*}, Alexander E. Ertman[✉], Daria V. Ryzhkova[✉]

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Medullary carcinoma is a rare malignant neuroendocrine tumor of the thyroid gland. Medullary thyroid carcinoma (MTC) has no specific clinical symptoms. Due to the absence of specific symptoms, the disease is usually diagnosed at the stage of metastatic lesions of regional lymph nodes, and sometimes, internal organs. The five- and ten-year survival after detection of distant metastases is 25% and 10%, respectively.

OBJECTIVE: To analyze the available foreign and domestic literature to determine the role of PET/CT with various radiopharmaceuticals in the complex radiological diagnosis of MTC.

MATERIALS AND METHODS: A search was made for scientific publications and clinical recommendations in the information and analytical systems PubMed, eLibrary over the past ten years, dedicated to the diagnosis of MTC, including PET/CT with

¹⁸F-DOPA, ¹⁸F-FDG, ⁶⁸Ga-DOTA peptides, etc. by keywords «medullary thyroid cancer», «medullary thyroid carcinoma», «PET/CT», «¹⁸F-L-dihydroxyphenylalanine», «¹⁸F-DOPA», «¹⁸F-DOPA», «⁶⁸Ga-DOTA peptides», «⁶⁸Ga-DOTA-peptides», «theranostics», «theranostics».

RESULTS: The analysis of publications demonstrated the prospects for the use of PET/CT with various radiopharmaceuticals for the diagnosis of recurrent tumors and the prevalence of the process in biochemical recurrence of MTC, as well as the possibility of peptide-receptor radionuclide therapy for the treatment of advanced forms of the disease. The choice of radiopharmaceuticals is based on the results of laboratory diagnostics and conventional methods of anatomical imaging. PET/CT with ⁶⁸Ga-DOTA peptides is performed to predict the effectiveness of peptide-receptor radionuclide therapy.

CONCLUSION: PET/CT with various radiopharmaceuticals makes a significant contribution to the diagnosis of recurrent tumors, assessment of the prevalence of the tumor process and selection of patients for peptide-receptor radionuclide therapy.

KEYWORDS: medullary thyroid carcinoma, PET/CT, ¹⁸F-L-dihydroxyphenylalanine, ¹⁸F-DOPA, ¹⁸F-FDG, ⁶⁸Ga-DOTA peptides, theranostics

*For correspondence: Nikita V. Tsentr, e-mail: ni.tse@mail.ru

For citation: Tsentr N.V., Ertman A.E., Ryzhkova D.V. PET/CT with various radiopharmaceuticals in the complex diagnosis of medullary thyroid carcinoma: a review // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 31–41, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-31-41>.

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу гетерогенных опухолей различной локализации, но сходных по происхождению и цитологическим характеристикам [1–3]. Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — редкая злокачественная нейроэндокринная опухоль, происходящая из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы. Медулярный рак щитовидной железы характеризуется высокой продукцией кальцитонина, многообразием клинической картины с высоким потенциалом к метастазированию и местному прогрессированию, а также вариабельностью форм течения — от индолентных до крайне агрессивных [1].

Медулярный рак щитовидной железы составляет 4–6% всех случаев рака щитовидной железы, при этом у 20–25% пациентов заболевание диагностируется в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2а и 2б типов, в остальных случаях заболевание возникает спорадически. В рамках синдромов МЭН 2 типа возникновение МРЩЖ ассоциировано с мутацией RET-протоонкогена (10q11.2) и характеризуется практически 100% пенетрантностью. При спорадическом МРЩЖ RET-мутация определяется в 40–60% случаев [1, 4].

Согласно данным литературы на момент установления диагноза МРЩЖ у 50–75% пациентов уже определяются регионарные метастазы опухоли, а в 7–23% случаев — отдаленные метастазы [4, 5]. Пяти- и десятилетняя выживаемость после обнаружения отдаленных метастазов составляет 25% и 10% соответственно [5].

Цель. Анализ имеющейся иностранной и отечественной литературы для определения роли ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими препаратами (РФП) в комплексной лучевой диагностике МРЩЖ.

Материалы и методы. Проведен поиск научных публикаций и клинических рекомендаций в инфор-

мационно-аналитических системах PubMed, elibrary за последние десять лет, посвященных диагностике МРЩЖ, в том числе ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторДОФА, ¹⁸F-ФДГ, ⁶⁸Ga-ДОТА пептидами и др. по ключевым словам «медулярный рак щитовидной железы», «medullary thyroid carcinoma», «ПЭТ/КТ», «¹⁸F-L-дигидроксифенилаланин», «¹⁸F-ДОФА», «¹⁸F-DOPA», «⁶⁸Ga-ДОТА пептиды», «⁶⁸Ga-DOTA-peptides», «тераностика», «theranostics».

Результаты. Медулярный рак щитовидной железы не имеет характерной клинической картины. Типичным симптомом заболевания является узловое образование щитовидной железы. При больших размерах узлов могут появиться симптомы, обусловленные сдавлением или прорастанием опухоли в окружающие ткани, такие как дисфагия, нарушение фонации и др. У трети пациентов наблюдается секреторная и/или гиперкинетическая диарея, обусловленная гиперпродукцией кальцитонина опухолевыми клетками. У некоторых пациентов встречаются симптомы гиперкортицизма, так как наряду с продукцией кальцитонина опухолевые клетки медулярной карциномы способны синтезировать адренокортикотропный (АКТГ) или кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). Ввиду неспецифической симптоматики спорадические формы МРЩЖ диагностируются поздно, когда уже, как правило, выявляется метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Первичная диагностика МРЩЖ в рамках синдрома МЭН2 несколько «упрощается» в связи с наличием у пациента клинических проявлений феохромоцитомы и/или гиперпаратиреоза, а также наследственным анамнезом [4, 6].

Оценка кальцитонина и ракового эмбрионального антигена. Кальцитонин представляет собой полипептидный гормон из 32 аминокислот, который главным образом вырабатывается парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Кроме того,

синтез кальцитонина может наблюдаться в клетках APUD-системы легких, тонкой кишки, тимуса, печени, паращитовидных желез. Кальцитонин образуется из более крупного прогормона — прокальцитонина.

Наиболее частый лабораторный признак МРЩЖ — это повышение уровня базального кальцитонина у пациентов подозрением на спорадический МРЩЖ или медуллярную карциному в рамках МЭН 2. Повышение базального кальцитонина у таких пациентов до уровней <100 пг/мл позволяет заподозрить МРЩЖ; >100 пг/мл — достоверно установить диагноз; >500 пг/мл — предположить метастатическое распространение опухоли. Известно также о положительной корреляции уровня базального кальцитонина и размеров первичной опухоли [7]. Отмечается прогностическая значимость высокого содержания базального кальцитонина в оценке риска послеоперационного рецидива МРЩЖ. В исследовании H. Park и соавт. доказана значимость повышения уровня предоперационного базального кальцитонина более 309 пг/мл как независимого предиктора рецидива заболевания [8]. Несмотря на более значимую в сравнении с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТИАБ) диагностическую ценность, необходимость рутинного определения уровня базального кальцитонина у пациентов с узловатой патологией щитовидной железы для ранней диагностики МРЩЖ остается предметом дискуссии [9]. Полезен анализ уровней базального кальцитонина в сочетании с кальцитонином, стимулированным пентагастрином или кальцием: повышение обоих показателей выше 100 пг/мл подозрительно в отношении МРЩЖ и более специфично при 3–4-кратном увеличении концентрации кальцитонина на фоне стимуляции [10].

Высокая концентрация прокальцитонина в плазме крови не имеет самостоятельного значения в первичной диагностике МРЩЖ, однако доказана его отрицательная прогностическая ценность для пациентов с гиперкальцитонинемией менее 100 пг/мл [11].

В послеоперационном периоде уровень базального кальцитонина позволяет проводить мониторинг персистирующей опухоли или диагностировать ее рецидив. Пациенты с неопределяемым или нормальным уровнем базального кальцитонина (<10 пг/мл) в послеоперационном периоде находятся в состоянии биохимической ремиссии. Стойкое повышение уровня базального кальцитонина (>10 пг/мл) может свидетельствовать о наличии резидуальной опухолевой ткани, местного рецидива или регионарных и отдаленных метастазов, причем при повышении показателя более 150 пг/мл часто диагностируются отдаленные метастазы МРЩЖ.

Определение уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови у пациентов в послеоперационном периоде также играет важную роль в диагностике рецидива опухоли. Высокий уровень РЭА в сочетании с умеренными цифрами кальцитонина характерен для дедифференцировки кле-

ток МРЩЖ и более агрессивного течения заболевания [7].

Скрининг RET-мутаций. Скрининг на наличие мутаций RET-протоонкогена рекомендован всем пациентам с отягощенным наследственным анамнезом по МРЩЖ или МЭН 2-го типа. Следует проводить скрининг и у пациентов со спорадическим МРЩЖ, так как в 6–10% случаев он также ассоциирован с RET-мутацией. Определение локализации мутантного гена позволит дать прогноз заболевания: мутации RET M918T ассоциированы с более агрессивным течением и высочайшим риском возникновения МРЩЖ; RET A883F и C634F/G/R/S/W/Y — с высоким риском развития МРЩЖ, остальные точки мутации — с умеренным риском [6].

Ультразвуковое исследование в сочетании с тонкоигольной биопсией узла щитовидной железы. Ультразвуковое исследование является основным методом для поиска и динамического наблюдения узлов щитовидной железы. Однако с учетом низкой специфичности метода и оператор-зависимости роль УЗИ шеи в рамках диагностики МРЩЖ ограничивается оценкой риска злокачественности обнаруженных узлов, поиском локорегионарных метастазов, определением показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ). Для определения риска злокачественности и показаний к ТИАБ предлагается использовать систему EU-TIRADS, которая представлена в табл. 1 [12].

Дальнейшая оценка полученного биоптата производится морфологом по системе Bethesda, которая позволяет предположить степень злокачественности узловатого образования щитовидной железы (табл. 2) [13].

ТИАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия. Чувствительность ТИАБ в выявлении МРЩЖ переменна и по данным различных литературных источников составляет 30–89% [14–16]. Причинами ложноотрицательных результатов ТИАБ являются высокое сходство цитологической картины МРЩЖ с дифференцированными и анапластической карциномами, отсутствие повсеместной доступности наборов для анализа смывов с биопсийной иглы на кальцитонин. При устранении вышеуказанных причин чувствительность и специфичность ТИАБ под контролем УЗИ повышается практически до 100% [10, 14–16].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Проведение томографических исследований в рамках первичной диагностики МРЩЖ в большинстве случаев не требуется. Компьютерная томография (КТ) не играет важной роли в диагностике первичной опухоли, проявляя меньшую чувствительность (61,6% против 75,3%) и специфичность (82,8% против 93,1%), чем УЗИ экспертного уровня [17]. КТ-признаки МРЩЖ неспецифичны, первичная опухоль, как правило, представляет собой гиподенсные по отношению

Таблица 1

Определение риска злокачественности узлового образования и показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии [12]

Table 1

The risk of nodular malignancy and indications for fine-needle aspiration [12]

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
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.

Note: ETA — European Thyroid Association, TIAS — stands for fine-needle aspiration biopsy.

к ткани щитовидной железы солидные массы с редкими некрозами, обычно демонстрирующие плотную, неравномерную, грубую кальцификацию. При внутривенном контрастировании опухолевые массы характеризуются слабым неравномерным накоплением рентгеноконтрастного вещества или не накапливают его вовсе [18, 19].

Для поиска костных метастазов возможно применение остеосцинтиграфии. В послеоперационном мониторинге данные методики позволяют проводить оценку проведенного лечения [6, 18, 20].

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией. Позитронная эмиссионная томогра-

Таблица 2

Система Bethesda по оценке цитологии щитовидной железы, полученной методом тонкоигольной аспирационной биопсии [13]

Table 2

The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology [13]

Bethesda	Категория	Вероятность злокачественности
I	Неинформативная или недиагностическая пункция	—
II	Доброкачественные изменения	0–3%
III	Атипия неопределенной значимости (AUS) или фолликулярное поражение неопределенной значимости (FLUS)	5–15%
IV	Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию	15–30%
V	Подозрение на злокачественную опухоль	60–75%

Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в предоперационном периоде ограничивается оценкой распространенности процесса. Пациентам с обширным опухолевым процессом, уровнем кальцитонина свыше 500 пг/мл и/или с признаками отдаленных метастазов рекомендуется проведение КТ шеи и грудной клетки с контрастным усилением, а также КТ исследование печени с трехфазным контрастированием или МРТ печени [6].

Метастазы медуллярного рака щитовидной железы в печень характеризуются высокой васкуляризацией, как и при большинстве других НЭО, поэтому интенсивно накапливают рентгеноконтрастное вещество в артериальную фазу с замедленным вымыванием в портальную фазу [18, 20].

Костные метастазы МРЦЖ могут быть остеобластическими, остеолитическими и смешанными.

ПЭТ) — технология радионуклидной визуализации, основанная в 60-х годах прошлого столетия, с 80-х годов стала доступной для клинической медицины. Начало XXI века было ознаменовано широким внедрением в клиническую практику гибридных сканеров — совмещенных систем для позитронной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ). Радиофармацевтические препараты (РФП), меченные позитрон-излучающими изотопами, являются субстратами биохимических реакций клеток живого организма или их синтетическими аналогами, нейротрансммиттерами, лигандами к клеточным рецепторам. Оценка пространственного распределения РФП в организме пациентов с помощью ПЭТ/КТ позволяет не только диагностировать опухолевой процесс, но и оценить биологические свойства опухоли, такие как интенсивность

гликолиза, трансмембранного транспорта аминокислот, степень экспрессии рецепторов на поверхностной мембране опухолевых клеток. Для диагностики МРЩЖ могут использоваться различные РФП, однако наибольшей информативностью обладает ПЭТ/КТ с ^{18}F -L-дигидроксифенилаланином (^{18}F -фторДОФА).

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА. Радиофармацевтический препарат ^{18}F -L-дигидроксифенилаланин (^{18}F -фторДОФА) представляет собой синтетический аналог предшественника норадреналина — аминокислоты L-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА), меченой изотопом ^{18}F . Подобно своему биологическому аналогу, ^{18}F -фторДОФА транспортируется в опухолевую клетку трансмембранным переносчиком аминокислот L-типа с последующим метаболическим превращением ^{18}F -фторДОФА в ^{18}F -фтордопамин под действием L-аминокислотной декарбоксилазы. В свою очередь, ^{18}F -фтордопамин депонируется в секреторных гранулах опухолевых клеток [21, 22].

Основным показанием для выполнения ПЭТ-КТ с ^{18}F -фторДОФА при МРЩЖ является поиск рецидивной опухоли у пациентов с биохимическим рецидивом. Чувствительность в определении местного рецидива и отдаленного метастазирования для ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА, согласно накопленному мировому опыту, составляет более 70% [23–25].

Стандартный протокол ПЭТ/КТ исследования с ^{18}F -фторДОФА включает в себя сканирование в режиме «все тело», которое начинают через 45–60 мин после внутривенного введения 300 МБк РФП [3, 26, 27]. В исследовании S. Tagalli и соавт. предложены дополнительные временные интервалы сканирования: ультрараннее сканирование (через 2–5 мин после инъекции РФП) и раннее сканирование (через 5–10 минуты после инъекции РФП). При этом, значимого различия по показателю чувствительности метода между ультраранным, ранним и поздним сканированием (через 40–45 мин после инъекции РФП) в исследовании обнаружено не было. Ряд авторов указывают на необходимость пересмотра рекомендуемых стандартных протоколов ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА ввиду того, что накопление РФП в опухолевой ткани при отсроченном сканировании снижается на 40% по сравнению с ранним сканированием [25, 27, 28].

При выборе РФП для ПЭТ/КТ следует обращать внимание на лабораторные признаки, характерные для персистирующего МРЩЖ или биохимического рецидива заболевания. В исследовании A. R. Romero-Lluch и соавт. отмечена прямая зависимость между значениями базального кальцитонина и чувствительностью ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА и ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Авторами продемонстрирована более высокая чувствительность метода при уровне базального кальцитонина выше 150 пг/мл, чем при уровне ниже 150 пг/мл

(90,9% vs 28,6 для ^{18}F -фторДОФА и 72,7% vs 14,3% для ^{18}F -ФДГ соответственно). Кроме того, в исследование было указано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА обладает большей чувствительностью в диагностике рецидивирующего МРЩЖ, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (90,9% vs 72,7%) [29].

На рис. 1 представлены результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА и ^{18}F -ФДГ пациента после тиреоидэктомии с биохимическим рецидивом МРЩЖ: кальцитонин = 596 пмоль/л; РЭА = 84 нг/мл, демонстрирующие множественное метастатическое поражение печени с ^{18}F -фторДОФА-позитивными метастазами. При этом наблюдаются ПЭТ признаки дедифференцировки метастаза в четвертом сегменте печени в виде гиперфиксации в нем ^{18}F -ФДГ. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА и ^{18}F -ФДГ выполнены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова».

В исследовании F. Saobelli и соавт. доказана высокая прогностическая значимость ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА, у пациентов с МРЩЖ, 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 [30].

Как было показано в исследованиях последних лет, ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА обладает высокой чувствительностью в диагностике регионарных и отдаленных метастазов МРЩЖ [23, 27, 29–31]. В сравнительных исследованиях информативности по чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА превосходит другие методы медицинской визуализации, особенно в случаях высокодифференцированного МРЩЖ с длительным периодом удвоения РЭА [23].

Обнаружение метастазов в регионарные лимфатические узлы на дооперационном этапе является важным предиктором рецидива МРЩЖ [32]. В исследовании S. Rasul и соавт. предложена оценка распространенности опухолевого процесса с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА перед хирургическим лечением. Авторами продемонстрирована более высокая чувствительность ПЭТ/КТ в определении регионарных метастазов по сравнению с ультразвуковым исследованием шеи (63% и 42% соответственно).

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Укорочение периода удвоения концентраций кальцитонина и РЭА до 24 месяцев и меньше свидетельствует о дедифференцировке опухоли и повышении ее злокачественного потенциала [29, 31, 33–35]. Включение в план обследования пациентов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволит оценить дальнейший прогноз течения заболевания: появление ^{18}F -ФДГ-позитивных очагов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [31, 33].

^{18}F -фтордезоксиглюкоза является синтетическим аналогом глюкозы, в котором одна из гидроксильных групп заменена на атом ^{18}F . ^{18}F -ФДГ попадает в клетку под действием глюкозотранспортных бел-

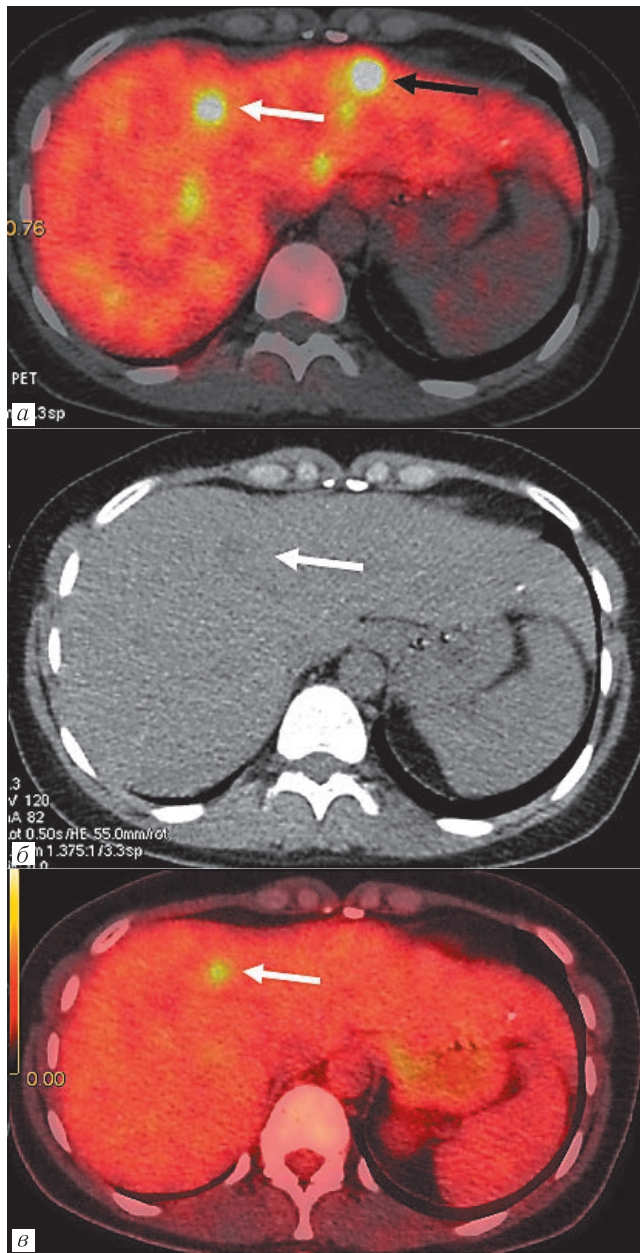


Рис. 1. Результаты ПЭТ/КТ у пациента с МРЦЖ, срезы в аксиальной плоскости: *a* — ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА; *б* — нативное КТ-изображение; *в* — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Белой стрелкой обозначено ^{18}F -фторДОФА позитивное образование, гиподенсное по отношению к ткани печени на нативных КТ-изображениях, характеризующееся гиперфиксацией ^{18}F -ФДГ. Черной стрелкой обозначен ^{18}F -фторДОФА позитивный очаг без гиперфиксации ^{18}F -ФДГ

Fig. 1. Results of PET/CT in a patient with MTC, sections in the axial plane: *a* — ^{18}F -DOPA PET/CT; *б* — native CT image; *в* — ^{18}F -FDG PET/CT. The white arrow indicates a ^{18}F -DOPA positive mass, hypodense to liver tissue on native CT images, characterized by ^{18}F -FDG hyperaccumulation. The black arrow indicates a ^{18}F -DOPA positive lesion without uptake of ^{18}F -FDG

ков 1 и 3 типов (GLUT1, GLUT3), где подвергается внутриклеточному фосфорилированию под воздействием фермента гексокиназы с образованием молекулы ^{18}F -ФДГ-6-фосфата. В отличие от своего

биологического аналога, ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не является субстратом для следующего фермента гликолитического каскада глюкозо-6-фосфат изомеразы, а следовательно ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не подвергается дальнейшим метаболическим превращениям и остается в цитоплазме опухолевой клетки. При этом уровень накопления РФП отражает интенсивность анаэробного гликолиза. Высокий захват ^{18}F -ФДГ клетками большинства опухолей связан с эффектом Варбурга, а именно их склонностью к получению энергии АТФ преимущественно за счет активации гликолиза с окислением глюкозы до молочной кислоты [26, 36]. Тем не менее высоко дифференцированные НЭО G1–2, в том числе МРЦЖ, характеризуются низкой гликолитической активностью, следовательно, низким накоплением ^{18}F -ФДГ. И все же применение ^{18}F -ФДГ оправдано при низкодифференцированном МРЦЖ и наличии ^{18}F -фторДОФА-негативных очагов. Метастазы низкодифференцированного МРЦЖ характеризуются патологической гиперфиксацией ^{18}F -ФДГ, что обусловлено высокой гликолитической активностью опухоли и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [3, 24, 37]. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике рецидива МРЦЖ составляет 47–93% и находится в прямой зависимости от концентрации РЭА и кальцитонина.

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами. Большинство НЭО экспрессирует на поверхностной мембране опухолевых клеток соматостатиновые рецепторы (ССР), при этом плотность ССР находится в прямой зависимости от степени дифференцировки опухоли. Данный факт открывает возможности для создания РФП на основе лигандов к ССР [37–39]. Наиболее широко внедренными в клиническую практику РФП из группы ^{68}Ga -ДОТА пептидов являются ^{68}Ga -ДОТА-Phe1-Tyr3-Octreotide (^{68}Ga -DOTATOC), ^{68}Ga -ДОТА-NaI3-Octreotide (^{68}Ga -DOTANOC) и ^{68}Ga -ДОТА-Tyr3-Octreotate (^{68}Ga -DOTATATE). Все они характеризуются высоким сродством к ССР, различаясь по профилю аффинности в зависимости от типа рецептора (табл. 3). Как показано в табл. 3, большинство НЭО экспрессируют ССР 2 типа [24, 26].

К достоинствам ^{68}Ga -ДОТА пептидов относится низкий уровень накопления РФП в нетаргетных зонах, интенсивная и длительная фиксация на опухолевых клетках, высокое соотношение опухоль/фон [37, 38].

На рис. 2 представлены результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторДОФА и ^{18}F -ФДГ пациента после тиреоидэктомии с биохимическим рецидивом МРЦЖ, демонстрирующие множественное метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов и костей. Наблюдается гиперфиксация ^{18}F -ФДГ и ^{68}Ga -ДОТА-TATE в костных метастазах и метастазах во внутригрудные лимфатические узлы, при этом на ПЭТ-изображении с ^{68}Ga -ДОТА-TATE дополнительно визуализируется метастаз в левой лонной

кости и латеральных отделах тела пятого поясничного позвонка. Пациент был направлен на пептид-рецепторную радионуклидную терапию с учетом высокого накопления ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ в метастазах опухоли. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ и ^{18}F -ФДГ выполнены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова».

ДОТА пептидами по сравнению со стандартным КТ-исследованием: при обследовании 23 пациентов с подозрением на прогрессирование МРЩЖ в 39,1% случаев были обнаружены дополнительные находки на ПЭТ/КТ, при этом из 73 обнаруженных очагов 27 (37%) были обнаружены только при помощи ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами. Также

Профили аффинности различных типов соматостатиновых рецепторов [24]

Таблица 3

Affinity profiles of various types of somatostatin receptors [24]

Table 3

РФП	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). РФП — радиофармацевтический препарат; ССР — соматостатиновые рецепторы.

Note: the values of the concentration of half-maximal inhibition (IC50, nmol/l) are indicated. РФП — stands for radiopharmaceutical, ССР — stands for somatostatin receptor.

^{68}Ga -ДОТА пептиды в диагностике МРЩЖ применяются реже других РФП ввиду высокой вариабельности экспрессии ССР опухолевыми клетками. По данным литературы чувствительность метода варьирует в диапазоне 25–100% [40, 41].

по результатам данного исследования ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами привело к изменению тактики лечения у 16/23 (69,6%) пациентов [42].

По данным М. Tuncel и соавт. результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами изменяют тактику ведения

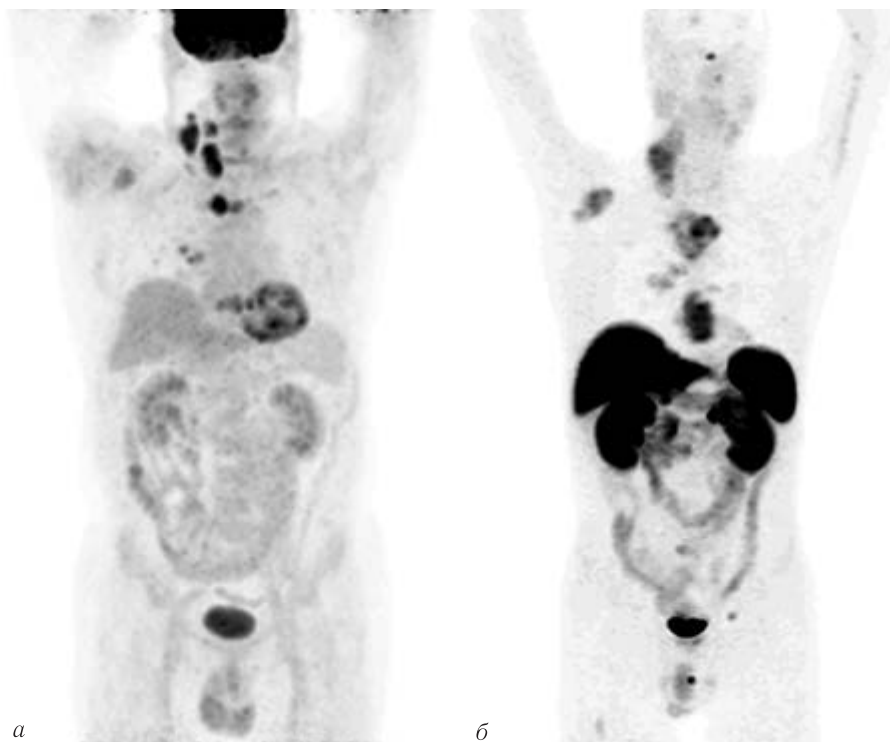


Рис. 2. Результаты ПЭТ/КТ у пациента с МРЩЖ, изображения МИР: а — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (МИР); б — ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ (МИР). Наблюдается гиперфиксация ^{18}F -ФДГ и ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ в костных метастазах и метастазах во внутригрудные лимфатические узлы

Fig. 2. PET/CT findings in a patient with MTC, MIP images: a — ^{18}F -FDG PET/CT (MIP); б — ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT (MIP). High uptake of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTA-TATE is observed in bone metastases and metastases to intrathoracic lymph nodes

В исследовании S. E. Serfling и соавт. определена более высокая информативность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -

пациентов в 34% случаев, так как гиперэкспрессия ССР на поверхности опухолевых клеток определяет

возможность тераностического подхода в стратегии ведения пациентов с МРЩЖ и применения пептид-рецепторной радионуклидной терапии [43].

Тераностика — это область медицины, сочетающая в себе радионуклидную диагностику и радионуклидную терапию путем использования одной химической молекулы, но различных радиоизотопов для диагностики и лечения злокачественных опухолей. Для диагностики и лечения создаются тераностические пары диагностического и терапевтического РФП. Преимуществом этих тераностических пар является одинаковое биораспределение и селективность к биологическим мишеням, что позволяет избежать несоответствия, которое может возникнуть при использовании разных агентов для диагностики и лечения. В последние годы одними из наиболее широко используемых тераностических агентов стали меченные лиганды к ССР.

Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) представляет собой таргетную молекулярную лучевую терапию, основанную на системном введении меченого радиоизотопом пептида, обладающего высокой аффинностью к рецепторам опухолевой клетки. В аспекте 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 [44].

В аспекте тераностики медуллярного рака щитовидной железы имеется достаточно небольшое количество исследований с малыми группами наблюдения. Например, А. Salavati и соавт. сообщают о достижении стабилизации заболевания у 17/28 пациентов (60,7%), и частичного ответа у 5/28 пациентов (17,7%) с МРЩЖ после проведенного комбинированного лечения (первичного хирургического в сочетании с химиотерапией или лучевой терапией), при применении ПРРТ мечеными ^{90}Y -DOTATATE и ^{177}Lu -DOTATATE [45]. Исследование Н. Dadgar и соавт. демонстрирует достижение частичного ответа у 2/6 пациентов и стабилизации заболевания у 2/6 пациентов с МРЩЖ на фоне терапии ПРРТ ^{177}Lu -DOTATATE, при этом медиана общей выживаемости составила 19 мес [46]. В исследовании R. V. Parghane и соавт., включающем 43 пациента с медуллярной карциномой, отмечена эффективность и безопасность ^{177}Lu -DOTATATE у пациентов с метастатическим МРЩЖ [47].

Обобщенный анализ накопленного мирового опыта ПРРТ при МРЩЖ продемонстрирован в работе E. Grossrubatscher и соавт. [48]. В статье отмечено достижение полного или частичного ответа, а также стабилизации заболевания в 62,4% случаев после ПРРТ, при этом у 54,7% достигается именно стабилизация процесса [48]. Как и для большинства НЭО других локализаций, сохраняется возможность радиосенсибилизации капецитабином,

что повышает частоту благоприятных результатов терапии до 86% [49].

При резистентности к терапии бета-излучателями альтернативой в тераностике НЭО может стать ПРРТ с использованием ССР, меченных альфа-эмиттерами. Из-за высокого линейного переноса энергии альфа-эмиттеры обладают более высокой радиотоксичностью для опухолевых клеток благодаря более высокой вероятности разрушения молекул ДНК. В то же время короткий пробег альфа-частицы (<100 мкм) позволяет проводить селективную абляцию с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей [50]. Имеющиеся публикации в отношении эффективности применения альфа-ПРРТ демонстрируют превосходство последней над терапией препаратами, мечеными бета-эмиттерами, однако представлены в основном доклиническими исследованиями и клиническими исследованиями на ранних этапах [50, 51].

Перспективные радиофармацевтические препараты. В настоящее время наблюдается тенденция к поиску альтернативных РФП для диагностики и стадирования НЭО. Перспективным направлением считается разработка тераностических пар на основе антагонистов к соматостатиновым рецепторам. Радиофармацевтические препараты этой группы проявляют сродство к большему количеству сайтов связывания и, в отличие от препаратов-агонистов, не вызывают интернализацию рецепторов. Перспективными тераностическими парами этой группы препаратов являются ^{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-LM3 [52, 53].

Также представляются перспективными РФП на основе лигандов к ССР, меченные альтернативными изотопами — ^{18}F -фтор и ^{64}Cu -медь ([^{18}F]F-AlF-NOTA-octreotide, [^{18}F]F-SiFalin-TATE, [^{64}Cu]Cu-SARTATE); меченных антагонистов соматостатиновых рецепторов ([^{68}Ga] Ga-OPS202 (NODAGA-JR11)); агонистов рецепторов глюкагон-подобного пептида-1 (Ga-NOTA-MAL-Cys39-exendin-4); C-X-C хемокиновых рецепторов 4-го типа ([^{68}Ga]Ga-CXCR4). Кроме того, имеются ограниченные данные о возможности таргетной радионуклидной терапии МРЩЖ, нацеленной на рецепторы холецистокинина 2/гастрина [52].

Особый интерес представляет возможность использования уже известных меченных соединений, которые применяются в радионуклидной диагностике других патологических состояний, например ^{68}Ga -ПСМА или ^{68}Ga -FAPi. Тем не менее их эффективность в диагностике МРЩЖ требует изучения [37, 38, 54].

Заключение. Совмещенная позитронная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография применяется, как правило, в рамках послеоперационного наблюдения пациентов с МРЩЖ. Процедура

ПЭТ/КТ рекомендуется пациентам при подозрении на биохимический рецидив МРЩЖ с целью поиска рецидивной опухоли и оценки распространенности метастатического процесса. При выборе РФП рекомендуется обращать внимание на результаты лабораторной диагностики, методов анатомической визуализации и клинической картины. В большинстве случаев РФП первой линии является ^{18}F -фторДОФА. ^{18}F -фтордезоксиглюкоза обладает меньшей чувствитель-

ностью ввиду низкой гликолитической активности в высокодифференцированных клетках МРЩЖ. Тем не менее при низкодифференцированном МРЩЖ и подозрении на дедифференцировку метастазов опухоли, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выходит на первый план. Диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ДОТА пептидами весьма вариабельна и, как правило, исследование выполняется с целью отбора пациентов на пептид-рецепторную радионуклидную терапию.

Сведения об авторах:

Центр Никита Вячеславович — клинический ординатор кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; e-mail: ni.tse@mail.ru; ORCID 0000-0002-7344-1726;

Эртман Александр Энгельсович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2, e-mail: ertman_ae@almazovcentre.ru;

Рыжкова Дарья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; e-mail: d_ryjkova@mail.ru; ORCID 0000-0002-7086-9153.

Information about the authors:

Nikita V. Tsentr — resident of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with the clinic of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Center, 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, d. 2; e-mail: ni.tse@mail.ru; ORCID 0000-0002-7344-1726;

Alexander E. Ertman — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the clinic of the Institute of Medical Education of the National Medical Research Center named after V. A. Almazov, Ministry of Health of Russia; 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, 2, e-mail: ertman_ae@almazovcentre.ru;

Daria V. Ryzhkova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with a clinic of the Institute of Medical Education, Chief Researcher of the Research Department of Nuclear Medicine and Theranostics of the Almazov National Medical Research Center, 197341, St. Petersburg, st. Akkuratova, d. 2; e-mail: d_ryjkova@mail.ru; ORCID 0000-0002-7086-9153.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *Д. В. Рыжкова*; сбор и математический анализ данных — *Н. В. Центр, А. Э. Эртман*; подготовка рукописи — *Н. В. Центр, А. Э. Эртман, Д. В. Рыжкова*.

Author contribution. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study — *DVR*; provided collection and mathematical analysis of data — *NVTs, AEE*; preparation of the manuscript — *NVTs, AEE, DVR*.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Поступила/Received: 19.01.2023.

Принята к печати/Accepted: 24.05.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Кондратович В.А., Жуковец А.Г., Леонова Т.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и прогноз клинического течения медуллярного рака щитовидной железы // *Онкологический журнал*. 2021. Т. 15, № 2. С. 13–18. [Konratovich V.A., Zhukovets A.G., Leonova T.A. Clinical and epidemiological characteristics and prognosis of the course of medullary thyroid cancer. *Oncology journal*, 2021, Vol. 15, No. 2, pp. 13–18 (In Russ.).]
- Кузьминов А.Е., Полозкова С.А., Орел Н.Ф., Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли // *Эффективная фармакотерапия*. 2012. № 34. С. 44–48. [Kuz'minov A.E., Polozkova S.A., Orel N.F., Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors. *Effective pharmacotherapy*, 2012, No. 34, pp. 44–48 (In Russ.).]
- Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей // *Сибирский онкологический журнал*. 2013. № 1 (6). С. 56–63. Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva E.N. Methods of nuclear medicine in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Siberian journal of oncology*, 2013, No. 1 (6), pp. 56–63 (In Russ.).]
- Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К. Наследственный медуллярный рак щитовидной железы // *Поволжский онкологический вестник*. 2019. Т. 10, № 3. С. 33–39. [Pinskiy S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V., Batoroev Yu.K. Hereditary medullary thyroid cancer. *Povolzhsky Oncological Bulletin*, 2019, Vol. 10, No. 3, pp. 33–39 (In Russ.).]
- Schlumberger M., Bastholt L., Dralle H., Jarzab B., Pacini F., Smit J.W.A. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer // *European Thyroid Journal*. 2012. Vol. 1, No. 1. P. 5–14. <https://doi.org/10.1159/000336977>.
- Kim M., Kim B.H. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma // *Endocrinology and Metabolism*. 2021. Vol. 36, No. 3. P. 514–524. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1082>.
- Kiriakopoulos A., Giannakis P., Menenakos E. Calcitonin: current concepts and differential diagnosis // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2022. Vol. 13. P. 204201882210993. <https://doi.org/10.1177/20420188221099344>.
- Park H., Park S.Y., Park J., Choe J.H., Chung M.K., Woo S.-Y., Choi J.Y., Kim S.W., Chung J.H., Kim T.H. Prognostic Value of Preoperative Serum Calcitonin Levels for Predicting the Recurrence of Medullary Thyroid Carcinoma // *Frontiers in Endocrinology*. 2021. Vol. 12. P. 1–8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749973>.
- Çalapkulu M., Sencar M.E., Hepsen S., Bostan H., Sakiz D., Ozturk Unsul I., Duger H., Kizilgul M., Ucan B., Taskin Turkmenoglu T., Ozbek M., Cakal E. The value of routine measurement of serum calcitonin on insufficient, indeterminate, and suspicious thyroid nodule cytology: The value of routine measurement of calcitonin // *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2021. Vol. 22. P. 118–123. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2021.5756>.
- Станьякина Е.Е., Романов И.С., Кондратьева Т.Т., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Ширяев С.В. Медуллярный рак щитовидной железы. К вопросу необходимости определения предоперационного базального уровня кальцитонина у пациентов с узловой патологией щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. 2019. Т. 12, № 4. С. 188–195. [Stanyakina E.E., Romanov I.S., Kondrat'eva T.T., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Shiryayev S.V. Medullary thyroid cancer. To the question of the need to determine the preoperative basal level of calcitonin in patients with nodular thyroid pathology. *Endocrine surgery*, 2019, Vol. 12, No. 4, pp. 188–195 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/serg10044>.
- Rosario P.W., Mourão G.F. Diagnostic Utility of Procalcitonin for Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma in Patients with Nodular Disease and Mild or Moderate Hypercalcitoninemia // *Hormone and Metabolic Research*. 2022. Vol. 54, No. 04. P. 220–223. <https://doi.org/10.1055/a-1773-1127>.

12. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan M.F., Durante C., Ngu R., Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS // *European Thyroid Journal*. 2017. Vol. 6, No. 5. P. 225–237. <https://doi.org/10.1159/000478927>.
13. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology // *Thyroid*. 2017. Vol. 27, No. 11. P. 1341–1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>.
14. Малов А.А., Яркова Н.А., Акulenko С.В., Улитина Е.П. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы подконтролем ультразвукового сканирования: ее использование значение в клинической практике // *Медицинский альманах*. 2022. № 2 (71). С. 103–114. [Malov A.A., Yarkova N.A., Akulenko S.V., Ulitina E.P. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: its use and significance in clinical practice. *Medical Almanac*, 2022. No. 2 (71), pp. 103–114.
15. Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. 2013. № 3. С. 4–21. [Gazizova D.O., Bel'tsevich D.G. Gazizova D.O., Beltsevich D.G. A modern view on the problem of diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Endocrine surgery*, 2013, No. 3, pp. 4–21 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/serg201334-21>.
16. Liu Z., Zhou W., Han R., Zhou W., Zhang J., Li H., Wan Z., Jin Y., Shen L., Zhou Y., Wang S., Chen X., Ye L. Cytology versus calcitonin assay in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid (FNAB-CT) in diagnosis of medullary thyroid microcarcinoma // *Endocrine*. 2021. Vol. 74, No. 2. P. 340–348. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02759-1>.
17. Kaliszewski K., Ludwig M., Ludwig B., Mikula A., Greniuk M., Rudnicki J. Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years? // *Cancers*. 2022. Vol. 14, No. 15. P. 1–24. <https://doi.org/10.3390/cancers14153643>.
18. Ganeshan D., Paulson E., Duran C., Cabanillas M.E., Busaidy N.L., Charnsangavej C. Current Update on Medullary Thyroid Carcinoma // *American Journal of Roentgenology*. 2013. Vol. 201, No. 6. P. W867–W876. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.10370>.
19. Wang L., Kou H., Chen W., Lu M., Zhou L., Zou C. The Diagnostic Value of Ultrasound in Medullary Thyroid Carcinoma: A Comparison With Computed Tomography // *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2020. Vol. 19. P. 1–6. <https://doi.org/10.1177/1533033820905832>.
20. Uhrig M., Delorme S. Bildgebung beim medullären Schilddrüsenkarzinom // *Der Radiologe*. 2019. Vol. 59, No. 11. P. 992–1001. <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0575-9>.
21. Lindström P. Aromatic-L-amino-acid decarboxylase activity in mouse pancreatic islets // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects*. 1986. Vol. 884, No. 2. P. 276–281. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(86\)90174-1](https://doi.org/10.1016/0304-4165(86)90174-1).
22. De Lonlay P., Simon-Carre A., Ribeiro M.-J., Boddaert N., Giurgea I., Laborde K., Bellanné-Chantelot C., Verkarre V., Polak M., Rahier J., Syrota A., Seidenwurm D., Nihoul-Fékété C., Robert J.-J., Brunelle F., Jaubert F. Congenital Hyperinsulinism: Pancreatic [¹⁸F]Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanine (DOPA) Positron Emission Tomography and Immunohistochemistry Study of DOPA Decarboxylase and Insulin Secretion // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. Vol. 91, No. 3. P. 933–940. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1713>.
23. Archier A., Heimbürger C., Guerin C., Morange I., Palazzo F.F., Henry J.-F., Schneegans O., Mundler O., Abdullah A.E., Sebag F., Imperiale A., Taïeb D. ¹⁸F-DOPA PET/CT in the diagnosis and localization of persistent medullary thyroid carcinoma // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016. Vol. 43, No. 6. P. 1027–1033. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3227-y>.
24. Bozkurt M.F., Virgolini I., Balogova S., Beheshti M., Rubello D., Decristoforo C., Ambrosini V., Kjaer A., Delgado-Bolton R., Kunikowska J., Oyen W.J.G., Chiti A., Giammarile F., Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017. Vol. 44, No. 9. P. 1588–1601. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3728-y>.
25. Santhanam P., Taïeb D. Role of ¹⁸F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology // *Clinical Endocrinology*. 2014. Vol. 81, No. 6. P. 789–798. <https://doi.org/10.1111/cen.12566>.
26. Radiopharmaceuticals: A Guide to PET/CT and PET/MRI / ed. Calabria F., Schillaci O. Cham: Springer International Publishing, 2020. ISBN: 978-3-030-27778-9.
27. Fargette C., Imperiale A., Taïeb D. Molecular imaging of endocrine neoplasms with emphasis on ¹⁸F-DOPA PET: a practical approach for well-tailored imaging protocols // *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2022. Vol. 66, No. 2. P. 141–147. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.22.03450-1>.
28. Taralli S., Lorusso M., Capotosti A., Lanni V., Indovina L., Rufini V. Which Is the Optimal Scan Time of ¹⁸F-DOPA PET/CT in Patients With Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma?: Results From a Dynamic Acquisition Study // *Clinical Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 45, No. 3. P. e134–e140. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002925>.
29. Romero-Lluch A.R., Cuenca-Cuenca J.I., Guerrero-Vázquez R., Martínez-Ortega A.J., Tirado-Hospital J.L., Borrego-Dorado I., Navarro-González E. 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 // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017. Vol. 44, No. 12. P. 2004–2013. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3759-4>.
30. Caobelli F., Chiaravalloti A., Evangelista L., Saladini G., Schillaci O., Vadrucchi M., Scalorbi F., Donner D., Alongi P., Young AIMN Working Group. Predictive and prognostic value of ¹⁸F-DOPA PET/CT in patients affected by recurrent medullary carcinoma of the thyroid // *Annals of Nuclear Medicine*. 2018. Vol. 32, No. 1. P. 7–15. <https://doi.org/10.1007/s12149-017-1213-0>.
31. Kauhaneen S., Schalin-Jäntti C., Seppänen M., Kajander S., Virtanen S., Schildt J., Lisinen I., Ahonen A., Heiskanen I., Väisänen M., Arola J., Korsoff P., Ebeling T., Sane T., Minn H., Välimäki M.J., Nuutila P. Complementary Roles of ¹⁸F-DOPA PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in Medullary Thyroid Cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2011. Vol. 52, No. 12. P. 1855–1863. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.094771>.
32. Rasul S., Hartenbach S., Rebhan K., Göllner A., Karanikas G., Mayerhoefer M., Mazal P., Hacker M., Hartenbach M. [¹⁸F]DOPA PET/ceCT in diagnosis and staging of primary medullary thyroid carcinoma prior to surgery // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018. Vol. 45, No. 12. P. 2159–2169. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4045-9>.
33. Verbeek H.H.G., Plukker J.T.M., Koopmans K.P., de Groot J.W.B., Hofstra R.M.W., Muller Kobold A.C., van der Horst-Schrivers A.N.A., Brouwers A.H., Links T.P. Clinical Relevance of ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-DOPA PET in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma // *Journal of Nuclear Medicine*. 2012. Vol. 53, No. 12. P. 1863–1871. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105940>.
34. Saponjski J., Macut D., Saranovic D.S., Radovic B., Artiko V. Clinical relevance of ¹⁸F-FDG PET/CT in the postoperative follow-up of patients with history of medullary thyroid cancer // *Radiology and Oncology*. 2020. Vol. 55, No. 1. P. 18–25. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0069>.
35. Şahin O.E., Uslu-Beşli L., Asa S., Sağır S., Sönmezoğlu K. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in the follow-up of patients with medullary thyroid cancer // *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 23, No. 3. P. 321–329. <https://doi.org/10.1967/s002449912220>.
36. Feng H., Wang X., Chen J., Cui J., Gao T., Gao Y., Zeng W. Nuclear Imaging of Glucose Metabolism: Beyond ¹⁸F-FDG // *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2019. Vol. 2019. P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2019/7954854>.
37. Christ E., Wild D., Refardt J. Molecular Imaging in neuroendocrine neoplasias // *La Presse Médicale*. 2022. Vol. 51, No. 2. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104115>.
38. Refardt J., Hofland J., Wild D., Christ E. New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms // *Current Oncology Reports*. 2021. Vol. 23, No. 12. P. 143. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01139-2>.
39. Gubbi S., Koch C.A., Klubo-Gwiedzinska J. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Thyroid Cancer // *Frontiers in Endocrinology*. 2022. Vol. 13. P. 1–16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.896287>.
40. Lee S.-W., Shim S.R., Jeong S.Y., Kim S.-J. Comparison of 5 Different PET Radiopharmaceuticals for the Detection of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: A Network Meta-analysis // *Clinical Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 45, No. 5. P. 341–348. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002940>.
41. Giovannella L., Treglia G., Iakovou I., Mihailovic J., Verburg F.A., Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020. Vol. 47, No. 1. P. 61–77. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04458-6>.
42. Serfling S.E., Zhi Y., Megerle F., Fassnacht M., Buck A.K., Lapa C., Werner R.A. Somatostatin receptor-directed molecular imaging for therapeutic decision-making in patients with medullary thyroid carcinoma // *Endocrine*. 2022. Vol. 78, No. 1. P. 169–176. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03116-6>.
43. Tuncel M., Kılıçkap S., Süslü N. Clinical impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer // *Annals of Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 34, No. 9. P. 663–674. <https://doi.org/10.1007/s12149-020-01494-3>.
44. Zaknun J.J., Bodei L., Mueller-Brand J., Pavel M.E., Baum R.P., Hörsch D., O'Dorisio M.S., O'Dorisio T.M., Howe J.R., Cremonesi M., Kwekkeboom D.J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013. Vol. 40, No. 5. P. 800–816. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>.

45. Salavati A., Puranik A., Kulkarni H.R., Budiawan H., Baum R.P. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2016. Vol. 46, No. 3. P. 215–224. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.01.010>.
46. Dadgar H., Jafari E., Ahmadzadehfard H., Rekabpour S.J., Ravanbod M.R., Kalantarhormozi M., Nabipour I., Assadi M. Feasibility and therapeutic potential of the $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE theranostic pair in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma // *Annales d'Endocrinologie*. 2022. Vol. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.08.001>.
47. Parghane R.V., Naik C., Talole S., Desmukh A., Chaukar D., Banerjee S., Basu S. 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 // *Head & Neck*. 2020. Vol. 42, No. 3. P. 401–416. <https://doi.org/10.1002/hed.26024>.
48. Grossrubatscher E., Fanciulli G., Pes L., Sesti F., Dolci C., de Cicco F., Colao A., Faggiano A., NIKE Group. Advances in the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: Focus on Peptide Receptor Radionuclide Therapy // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, No. 11. P. 1–15. <https://doi.org/10.3390/jcm9113507>.
49. Satapathy S., Mittal B.R., Sood A., Verma R., Panda N. Efficacy and safety of concomitant ^{177}Lu -DOTATATE and low-dose capecitabine in advanced medullary thyroid carcinoma: a single-centre experience // *Nuclear Medicine Communications*. 2020. Vol. 41 (7). P. 629–635. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001205>.
50. Shi M., Jakobsson V., Greifenstein L., Khong P.-L., Chen X., Baum R.P., Zhang J. Alpha-peptide receptor radionuclide therapy using actinium-225 labeled somatostatin receptor agonists and antagonists // *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 9. P. 1–18. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1034315>.
51. Kunikowska J., Królicki L. Targeted α -Emitter Therapy of Neuroendocrine Tumors // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 50, No. 2. P. 171–176. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.11.003>.
52. Fani M., Peitl P., Veliky I. Current Status of Radiopharmaceuticals for the Theranostics of Neuroendocrine Neoplasms // *Pharmaceuticals*. 2017. Vol. 10, No. 4. P. 1–22. <https://doi.org/10.3390/ph10010030>.
53. Hoiland J., Brabander T., Verburg F.A., Feelders R.A., de Herder W.W. Peptide Receptor Radionuclide Therapy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022. Vol. 107, No. 12. P. 3199–3208. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac574>.
54. Fortunati E., Argalia G., Zannoni L., Fanti S., Ambrosini V. New PET Radiotracers for the Imaging of Neuroendocrine Neoplasms // *Current Treatment Options in Oncology*. 2022. Vol. 23, No. 5. P. 703–720. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00967-z>.

Библиотека журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии». НОВИНКИ 2020–2022



Монографии подготовлены в виде избранных лекций по отдельным направлениям как информационно-аналитическое издание для непрерывного медицинского образования с использованием первого клинического опыта. На основании анализа публикаций ведущих клиник и лабораторий, работающих в области изучения новой коронавирусной инфекции COVID-19, освещены природа вируса, патогенез и клинические проявления заболевания. Дан анализ применяемых методов лечения и профилактики. Введены элементы анализа течения инфекции в различных регионах и странах мира, представлено осмысление авторами эпидемического процесса и организации помощи больным. В ряду диагностических методов описаны применяемые клинические, лабораторные и инструментальные, включая молекулярно-биологические, биохимические, радиологические исследования возможных изменений. Уделено особое внимание иммунной системе и органам пищеварения при COVID-19. Издания подготовлены для врачей и клинических ординаторов различного профиля, работающих в период развития эпидемии коронавирусной инфекции, аспирантов и студентов медицинских вузов.

**Приобрести книги можно
на сайте издательства <https://www.bmoc-spb.ru/>**