Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

**ЛУХОВИЦЬКА НАТАЛІЯ ІГОРІВНА**

УДК 616.44–006+618.19–006

**ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА ЙОДОНЕГАТИВНИХ МЕТАСТАЗІВ
ТА РЕЦИДИВІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПОДОЛАННЯ
ЇХ РАДІОЙОДОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

14.01.23 – променева діагностика, променева терапія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва Академії медичних наук України», м. Харків

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Афанасьєва Наталія Іванівна, Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України», головний науковий співробітник відділення ядерної медицини

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор
**Мечев Дмитро Сергійович,** Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри медичної радіології

доктор медичних наук, Солодянникова Оксана Іванівна,
Державна установа «Національний інститут раку», керівник відділу ядерної медицини

Захиствідбудеться 14 травня 2009 року о \_\_\_\_\_ годині
в Харківській академії післядипломної освіти на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.609.01 за адресою:
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії післядипломної освіти за адресою:
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58.

Автореферат розісланий «\_\_\_\_» ­­­­­­­­­­­­­­­­­­\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук Ю.П. Бєлєвцов

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Зростання захворюваності на тироїдний рак, що простежується останніми роками, призвело до виникнення великої низки соціально-економічних та медичних проблем не тільки в України, але й в інших країнах світу.

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) належить до злоякісних пухлин, що характеризуються раннім метастазуванням в регіонарні лімфатичні вузли (Frasoldati A. et al., 2003), які уражуються в 40 – 75 % випадків (Toubert M.E., 2003). Прогноз ефективності лікування та виживаності хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ) залежить від багатьох факторів і найголовніше – від розповсюдження пухлинного процесу.Застосування
131І-натрію йодиду в комплексному лікуванні хворих на ДРЩЗ до повної абляції «залишкової» тироїдної тканини є невід’ємною складовою комплексного лікування, запорукою безрецидивного перебігу захворювання та повної вилікованості хворих.

Разом з тим відомо, що 30 – 40 % диференційованих тироїдних раків взагалі є радіо-йодорезистентними (Zarnegar R. et al., 2002). Таким чином, питання візуалізації та лікування метастазів і рецидивів тироїдного раку, які не накопичують радіойод, посідає окреме важливе місце. Випадки агресивного перебігу та радіойодорезистентність тироїдного раку створюють чималі проблеми у досягненні ефекту від протипухлинного лікування. Радіойодорезистентність унеможливлює застосування найбільш розповсюдженого сцинтиграфічного дослідження з 131І-натрію йодидом при діагностиці рецидивів та мета-стазів тироїдного раку з незадовільним накопиченням радіойоду (Boughattas S. et al., 2002).

Деякі закордонні дослідники пропонують розв’язувати задачу діагностики йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ за допомогою сцинтиграфії усього тіла із застосуванням таких неспецифічних туморотропних радіофармпрепаратів (РФП) як
99mTc-MIBI, 201Tl-хлорид або 99mTc-тетрофосмін (Nishiyama Y. et al., 2000). Але найчастіше сцинтиграфію всього тіла з використанням цих РФП поєднують з даними позитронної емісійної томографії (ПЕТ), що значно підвищує інформативність радіонуклідних методів діагностики (Lind P. et al., 2003). Неможливість застосування ПЕТ в наших умовах та ряд невирішених питань щодо визначення радіонуклідного препарату, з яким діагностика йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ стане інформативнішою, свідчать про актуальність та необхідність працювати в цьому напрямку.

Доцільність та новизна дослідження, спрямованого не тільки на комплексну діагностику, але й на підвищення ефективності лікування місцеворозповсюдженого та/або рецидивного диференційованого тироїдного раку з незадовільним накопиченням радіойоду, полягає у необхідності пошуку нових шляхів, спрямованих на підвищення чутливості «залишкової» тканини щитоподібної залози (ЩЗ), регіонарних і віддалених метастазів та рецидивів раку до дії 131I-натрію йодиду. Подолання радіойодорезистентності при лікуванні тироїдного раку пов’язане з необхідністю девіталізації «залишкової» тироїдної тканини, а також зі значною частотою метастазування пухлини у лімфатичні вузли, легені, кістяк і виникненням рецидивів.

Існують певні ендогенні умови радіойодорезистентності залишкової тироїдної тканини та регіонарних і віддалених метастазів, одним з яких є недостатня секреція ендогенного тиротропного гормону гіпофізу (ТТГ) (Sanchez R., 2002), низька поглинальна чутливість тироцитів до дії 131І-натрію йодиду через зниження диференціації пухлинних клітин. Дослідження, спрямовані на виявлення причин радіойодорезистентності тироїдного раку та розробку засобів її подолання в Україні не проводяться, і в усьому світі вони вкрай обмежені й неоднорідні. Вивчення патогенетичних причин радіойодорезистентності та можливості їх усунення – запорука підвищення ефективності лікування йодонегативного рецидивного, місцевопоширеного і генералізованого тироїдного раку.

Таким чином, питання діагностики, вивчення патогенетичних причин тироїдної радіойодорезистентності та розробка засобів, спрямованих на її подолання, є актуальною проблемою радіології та онкотироїдології.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Робота виконана згідно з планом НДР ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва Академії медичних наук України». Автор як виконавець брала участь у темі: «Розробити методику терапії хворих на диференційований тироїдний рак з низькою фіксацією радіойоду для підвищення ефективності його лікування», шифр теми АМН.01.06, номер державної реєстрації 0106U000256.

**Мета і завдання дослідження.** Удосконалити методи комплексної променевої діагностики йодонегативних метастазів та/або рецидивів у хворих на ДРЩЗ та визначити патогенетичні підходи до їх лікування.

Для досягнення даної мети необхідно вирішити такі задачі:

1. Оцінити ефективність радіонуклідної діагностики із застосуванням сучасних РФП у візуалізації йодонегативних метастазів та рецидивів.

2. Оцінити роль визначення тироглобуліну (ТГ) у формуванні групи «ризику» виникнення йодонегативних метастазів та рецидивів тироїдного раку.

3. З’ясувати частоту наявності йодонегативних метастазів та рецидивів у хворих на ДРЩЗ.

4. Встановити патогенетично обгрунтовані причини тироїдної радіойодорезистентності у хворих на ДРЩЗ.

5. Визначити показання та розробити способи відновлення захоплення радіойоду в йодорезистентних метастазах тироїдного раку з використанням лікарських засобів, спрямованих на подолання радіойодорезистентності.

*Об’єкт дослідження:*Диференційований РЩЗ, йодонегативні метастази та/або рецидиви.

*Предмет дослідження:*методи променевої діагностики йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ; шляхи подолання радіойодорезистентності.

*Методи дослідження:*Клінічні, рентгенологічні, в тому числі комп’ютерна томографія, ультразвукові із застосуванням кольорового допплерівського картування, цитологічні, імуноферментні та радіонуклідні методи дослідження, статистичні методи обробки інформації.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Вперше вирішено важливе наукове завдання – підвищено ефективність діагностики йодонегативних метастазів і рецидивів ДРЩЗ шляхом розробки методології радіонуклідної, ультразвукової та лабораторної діагностики і визначені патогенетичні підходи до подолання радіойодорезистентності.

Встановлено, що серед усіх застосованих радіофармпрепаратів, сцинтиграфія з
99mTc-(V)DMSA має найбільш високу інформативність у візуалізації йодонегативних метастазів та рецидивів тироїдного раку (чутливість методу становить 85 %, специфічність – 76 %, точність – 80,9 %).

Вперше визначена роль динамічного дослідження вмісту не тільки ТГ, але й антитіл до нього та виділено групу ризику щодо наявності йодонегативних метастазів та/або рецидивів диференційованого тироїдного раку серед хворих на тироїдний рак з йодонегативними постлікувальними сканами.

Вперше на основі вивчення патогенетичних ланок радіойодорезистентності (з використанням допплерографії, визначенням рівню тиротропіну та тироглобуліну) розроблено показання та науково обґрунтовані способи лікування хворих з йодонегативними метастазами та/або рецидивами диференційованого тироїдного раку з використанням засо-бів, спрямованих на подолання радіойодорезистентності та відновлення фіксації радіойоду.

**Практичне значення одержаних результатів.** Визначені найбільш чутливі променеві методи, які дозволяють удосконалити діагностику йодонегативних регіонарних або віддалених метастазів та рецидивів диференційованого тироїдного раку.

Розроблено методику цільової терапії йодонегативних метастазів та/або рецидивів у хворих на диференційований тироїдний рак, що дає змогу підвищити ефективність лікування пацієнтів з радіойодорезистентним тироїдним раком та поліпшити якість їх життя.

Розроблені методи діагностики та патогенетичного лікування йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ впроваджені в практику роботи ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України». Результати роботи використовуються в навчальному процесі кафедри променевої діагностики і променевої терапії та кафедри онкології Харківського Національного медичного університету; кафедри онкології та дитячої онкології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача**. Автор роботи самостійно проводила: аналіз наукової літератури, відбір хворих на ДРЩЗ, проводила радіонуклідні дослідження; аналізувала результати клінічних, клініко-інструментальних, променевих та лабораторних досліджень. Автор брала активну участь у статистичному опрацюванні отриманих результатів. Автором самостійно розроблені й написані всі розділи дисертації, підготовлені до друку наукові праці, методичні документи та дисертація до захисту.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Молекулярні основи і клінічні проблеми резистентності до лікарських засобів» (Київ, 2.–3.11.2006 р.); VІІІ конференції молодих онкологів «Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології» (Київ, 26.–27.04.2007 р.); ІІІ Українському з’їзді фахівців з ядерної медицини (Харків, 14.–16.06.2007 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення ядерної медицини» (Київ, 30.09.–01.10.2008 р.); науково-практичній конференції «Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики» (Харків, 30.10.2008 р.).

**Публікації.**За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, з них
8 статей; у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, – 4 статті, 5 тез доповідей на конференціях та з’їздах, отримано 4деклараційні патенти на корисну модель, подано до друку 2 методичних рекомендацій та 3 нововведення.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 179 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків і списку використаних джерел, що містить 172 джерела і складає 20 сторінок. Дисертація ілюстрована 23 таблицями та 20 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження**. Виконана робота базується на матеріалі спостережень 200 пацієнтів з ДРЩЗ і йодонегативними постлікувальними сканами, які лікувалися в клініці ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України».

Всім хворим було проведено ультразвукові дослідження шиї (УЗД), які виконували на апараті УЗ АСUSОN. Для верифікації наявності метастазів та рецидивів РЩЗ УЗД доповнювали проведенням тонкоголкової аспіраційної біопсії в умовах УЗ-візуалізації ураженої зони та положення інструмента. Визначення інтенсивності кровотоку в рецидивних пухлинах ЩЗ та метастатично змінених лімфовузлах шиї проводили з використанням кольорового допплерівського режиму картування.

Рентгенологічне дослідження грудної порожнини для виключення або підтвердження наявності віддалених метастазів тироїдного раку виконували у всіх пацієнтів, комп’ютерну томографію – за необхідності.

За допомогою радіонуклідних методів обстеження була проведена сцинтиграфія із застосуванням чотирьох радіофармпрепаратів: постлікувальну сцинтиграфію з 131І виконували всім пацієнтам за стандартною методикою на гамма-камері «Ohio-nuclear»; діагностичну сцинтиграфію з 99mTc-MIBI – у 48 хворих, з 99mTс-пертехнетатом у 27 та з 99mTc-(V)DMSA – у 47 хворих; методику сцинтиграфії тіла з 99mTc-(V)DMSA та з 99mTc-MIBI здійснювали за єдиною схемою: візуалізацію проводили у статичному режимі тричі – через 20, 60, 165 хв у положенні «на спині» або «сидячи» у передній та задній прямих проекціях; при сцинтиграфії з 99mTс-пертехнетатом – через 20 – 30 хв; дослідження виконували з використанням томографічної гамма-камери ОФЕКТ-1.

Визначення рівня ТГ, антитіл до нього і тиротропіну проводили імуноферментним методом.

Для подолання радіойодорезистентності у хворих з йодонегативними метастазами та рецидивами тироїдного раку були використані наступні методи лікування: 1. Алкоголізацію пухлини проводили шляхом інтратуморального введення 72 % етанолу в йодонегативну пухлину ЩЗ зі зниженим рівнем кровотоку. 2. Стимуляцію ендогенного тиротропіну проводили шляхом введення препарату «Тироген» або «Літосан». 3. Редиференційну терапію проводили шляхом призначення препаратів «Рогліт» або «Роаккутан».

Для визначення чутливості та специфічності діагностичних тестів використовували ОХП-аналіз із побудовою операційних характеристик приймача (ОХП) кривих; для визначення точності методу дослідження використовували пакет SPSS 10.

Для статистичного опрацювання даних використовували пакет програм загального призначення «Statistica for Windows» версії 6.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі статі та віку 200 хворих, було встановлено, що їх вік становив 17 – 81 років з піком захворюваності у віці 40 – 60 років; середній вік склав (48,4 ± 13,7) років, медіана віку – 49,0 року. Переважну більшість хворих на РЩЗ склали жінки – 162 хворих (81 % випадків), 38 – чоловіки (19 %). Співвідношення чоловіки: жінки склало 1,0:4,3. Ступінь розповсюдження пухлинного процесу у хворих з йодонегативними постлікувальними сканами згідно з класифікацією наведено у таблиці 1.

*Таблиця 1*

**Розподіл хворих на ДРЩЗ з йодонегативними постлікувальними сканами
за стадією захворювання**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Стадія****ДРЩЗ** | **Всього хворих** | **Жінки** | **Чоловіки** |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| I | 84 | 42,0 | 68 | 42,0 | 14 | 36,8 |
| II | 59 | 29,5 | 53 | 32,7 | 6 | 15,8 |
| III | 33 | 16,5 | 27 | 16,7 | 8 | 21,1 |
| IV | 24 | 12,0 | 14 | 8,6 | 10 | 26,3 |
| Разом | 200 | 100,0 | 162 | 100,0 | 38 | 100,0 |

Переважна кількість хворих (71,5%) мали I та II стадії захворювання, що може свідчити про задовільну ефективність ранньої діагностики онкологічної патології ЩЗ та підтверджує наявність усіх умов для досягнення успіху під час проведення адекватного протипухлинного лікування і не повинно призводити до виникнення рецидивів, регіонарних та віддалених метастазів за умов дотримання правил та стандартів протипухлинного лікування. Разом з тим, у 116 (58 %) обстежених хворих тироїдний рак мав поширення, що надає актуальності питанню щодо подальшого пошуку більш інформативних діагностичних тестів, особливо у хворих з метастазами та/або рецидивами тироїдного раку, які взагалі не здатні накопичувати радіойод або втратили таку здатність протягом радіойодотерапії.

Встановлено, що на етапі первинної діагностики ДРЩЗ серед 116 хворих з поширеним пухлинним процесом найчастіше – в 72 % випадків – спостерігалося метастатичне ураження шийних лімфовузлів, в 12,1 % – поєднання метастазів в шийні лімфовузли та паренхіму легень, що погіршує стан хворих та перспективу швидкого одужання (табл. 2).

*Таблиця 2*

**Розподіл хворих на ДРЩЗ з йодонегативними постлікувальними сканами за характером розповсюдження РЩЗ на момент встановлення діагнозу**

|  |  |
| --- | --- |
| **Локалізація метастатичного ураження** | **Кількість хворих (n=116)** |
| абс. | % |
| Шийні лімфовузли | 84 | 72,3 |
| Легені  | 13 | 11,2 |
| Шийні лімфовузли та легені | 14 | 12,1 |
| Кістки | 3 | 2,6 |
| Легені та кістки | 1 | 0,9 |
| Внутрішньогрудні лімфовузли | 1 | 0,9 |
| Разом | 116 | 100,0 |

При проведенні комплексу спеціальних променевих досліджень (УЗД, сцинтиграфії з 99mТс-МІВІ, з 99mТс-(V)-DMSA) із загальної кількості хворих (200 пацієнтів) з йодонегативними сканами у 47 пацієнтів (23,5 %), діагностовано виникнення рецидивів та/або метастазів (регіонарних та віддалених), які мали ознаки первинної або набутої радіойодорезистентності в процесі радіонуклідної терапії. Вік хворих становив 18 – 81 рік з піком захворюваності у 40 – 60 років. Середній вік склав (52,9 ± 15,2), медіана віку – 54,0 роки. Переважну більшість хворих на РЩЗ з йодонегативними рецидивами та метастазами склали жінки – 35 хворих (74,5 %), 12 – чоловіки (25,5 %).

Згідно з класифікацією, хворі з йодонегативними рецидивами та метастазами ДРЩЗ були розподілені за стадіями захворювання (табл. 3).

*Таблиця 3*

**Розподіл хворих з йодонегативними рецидивами та метастазами ДРЩЗ за стадією захворювання**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Стадія РЩЗ** | **Всього хворих****(n=47)** | **Жінки****(n=35)** | **Чоловіки****(n=12)** |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| I | 16 | 34,0 | 9 | 25,7 | 7 | 58,3 |
| II | 11 | 23,4 | 11 | 31,4 | – | – |
| III | 11 | 23,4 | 9 | 25,7 | 2 | 16,7 |
| IV | 9 | 19,2 | 6 | 17,2 | 3 | 25,0 |

Встановлено, що у хворих переважно спостерігалась І стадія захворювання (16 хворих – 34,0 %), ІІ та ІІІ – по 11 хворих (23,4 %), причому ІІ стадія – тільки у жінок; IV стадія захворювання – у 9 хворих (19,2 %). Враховуючи розподіл пацієнтів за стадією пухлинного процесу можна зробити висновок, що виникнення локальних та віддалених метастазів та рецидивів неопластичного процесу залежить не стільки від діагностованої стадії, скільки від характеру та якості протипухлинного лікування.

Радіонуклідна діагностика метастазів та/або рецидивів проведена 77 хворим на ДРЩЗ з йодонегативними постлікувальними сканами. З урахуванням визначеної чутливості, специфічності та точності виконаних сцин-тиграфічних досліджень із різними РФП встановлено, що використання рутинної сцинтиграфії з 99mTc-пертехнетатом у пацієнтів з наявністю йодонегативних метастазів та/або рецидивів, що підтверджено УЗ-дослідженням та тонкоголковою аспіраційною біопсією (ТАБ), є неінформативним як метод, що має дуже низьку чутливість. Високі показники специфічності (85,0 %), чутливості (76,0 %) і точності (80,9 %) у діагностиці йодонегативних метастазів та/або рецидивів тироїдного раку належать сцинтиграфії з використанням 99mTc-(V)DMSA. Сцинтиграфія з 99mTc-MIBI також досить інформативна, її специфічність складає 87,0 при чутливості 66,0 % і точності 81,3% (табл. 4).

*Таблиця 4*

**Статистичні показники інформативності сцинтиграфії з
99mTc-пертехнетатом, 99mTc-(V)DMSA та 99mTc-MIBI
у хворих на ДРЩЗ з йодонегативними метастазами, рецидивами**

|  |  |
| --- | --- |
| **Радіофармпрепарат.****Кількість хворих** | **Інформативні показники. Методи дослідження. Кількість хворих (n=77)** |
| Чутливість | Специфічність |
| УЗД | Сцинтигра-фічне дослід-ження | ± δ | УЗД | Сцинтигра-фічне дослід-ження | ± δ |
| 99mTc-пертехнетат (n=27) | 20 | 4 | 0,200±0,091 | 7 | 7 | 1,0 |
| 99mTc-(V)DMSA(n=47) | 26 | 22 | 0,850±0,070 | 21 | 16 | 0,760±0,100 |
| 99mTc-MIBI(n=48) | 33 | 29 | 0,879±0,058 | 15 | 10 | 0,667±0,126 |

В наших дослідженнях точність сцинтиграфії з 99mTc-MIBI та з 99mTc-(V)DMSA практично не відрізняється, але клінічно, з огляду на отримані результати, ми віддаємо перевагу сцинтиграфії з 99mTc-(V)DMSA у зв’язку з можливістю діагностики цим методом не тільки регіонарних, але й віддалених (легеневих) йодонегативних метастазів.

Таким чином, застосування таких сучасних РФП як 99mTc-(V)DMSA та 99mTc-MIBI має вагому цінність у діагностиці йодонегативних метастазів та/або рецидивів диференційованого тироїдного раку і ефективно сприяє виявленню не тільки локально розташованих метастатичних осередків, але й віддалених метастазів у легені.

Все це свідчить про необхідність застосування сцинтиграфії з цими препаратами безпосередньо для обстеження хворих з підозрою на наявність йодонегативного тироїдного раку, а також для виключення наявності йодонегативних метастазів та рецидивів у хворих з йодонегативними постлікувальними сканами.

При моніторингу пацієнтів з йодонегативними сканами важливого сенсу набуває визначення ТГ і антитіл до нього. Для встановлення ролі динамічного визначення ТГ нами було обстежено 123 хворих на диференційований тироїдний рак з йодонегативними постлікувальними сканами. Залежно від динаміки вмісту ТГ всі 123 пацієнти були розподілені на 4 групи: перша група – 19 хворих (15,5 %), в яких у динаміці простежувалося стабільне зниження рівня ТГ з підвищених (від 320,0 до 5,9 нг/мл) до нормальних і невизначуваних показників (0 – 5 нг/мл); друга – 11 хворих (8,9 %), в яких вміст ТГ підвищувався від низького до значно підвищеного (від 0 до 324,4 нг/мл), третя – зі стабільно низькими показниками ТГ протягом періоду обстеження (від 0 до 5 нг/мл) – 81 хворих (65,9 %); четверта – 12 пацієнтів (9,7 %) зі стабільно підвищеним рівнем ТГ
(від 50–140 нг/мл) (табл. 5).

*Таблиця 5*

**Розподіл хворих з йодонегативними постлікувальними сканами
за рівнем ТГ в динаміці**

|  |  |
| --- | --- |
| **Група хворих.** **Кількість хворих (n=123)** | **Характеристика динаміки та рівень ТГ, нг/мл****(max та min показники)** |
| 1 (n=19) | Зниження: ≤ 320; ≥ 0 |
| 2 (n=11) | Підвищення: ≥ 0; ≤ 324 |
| 3 (n=81) | Стабільно низький: ≥ 0; ≤ 5 |
| 4 (n=12) | Стабільно підвищений: ≥ 50; ≤ 140 |

Одноразове дослідження вмісту ТГ в осіб з йодонегативними постлікувальними сканами не дає інформації ані щодо вилікуваності хворих (при низькому або невизначуваному вмісті ТГ), ані щодо виникнення у них метастазів або рецидивів (при підвищеному вмісті ТГ). Тільки динамічне вивчення вмісту ТГ та антитіла до тироглобуліну (АтТГ) у хворих на ДРЩЗ з йодонегативними постлікувальними сканами дає змогу виділити групу ризику щодо виникнення метастазів та рецидивів (особливо йодонегативних) та визначити претендентів на завершення лікування.

Усі пацієнти з йодонегативними постлікувальними сканами, низьким або невизначуваним рівнем ТГ та антитіл до нього (вони можуть бути першою ознакою розвитку метастазів та рецидивів РЩЗ) потребують детальнішого обстеження сцинтиграфічними методами з використанням 99m Tc-MIBI або 99m Tc-(V)DMSA, щоб виключити можливість виникнення метастазів та/або рецидивів тироїдного раку, що не продукують ТГ та не фіксують радіойод. Негативні скани з 99mTc-MIBI або 99mTc-(V)DMSA з високою вірогідністю можуть свідчити про відсутність йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ.

Динамічне визначення ТГ, антитіл до нього та сцинтиграфію з 99mTc-MIBI або
99mTc-(V)DMSA необхідно включити до стандарту моніторингу за хворими на ДРЩЗ, в яких у процесі радіойодотерапії отримано йодонегативні постлікувальні скани.

Комплексне лікування диференційованого тироїдного раку обов’язковою складовою включає до себе радіойодотерапію. Отже важливим питанням, яке розв’язується після діагностики (візуалізації) йодонегативних метастазів та/або рецидивів, є визначення причин радіойодорезистентності та пошук шляхів її подолання.

Відомо, що запорукою достатнього захоплення радіойоду, на фоні відміни гормонотерапії у хворих на ДРЩЗ є рівень ендогенного ТТГ ≥ 25 мМОд/л. Ми встановили, що серед 123 обстежених пацієнтів у переважної кількості – 108 хворих (87,8 %) вміст стимульованого ТТГ був достатній і коливався в межах 25,0 – 63,8 мМОд/л. Разом з тим, у
15 обстежених пацієнтів (12,2 %) рівень стимульованого ТТГ був низьким і коливався в межах 2,0 – 17,5 мМОд/л. Недостатня стимуляція ТТГ є однією з причин низького захоплення радіойоду під час протипухлинного лікування. Індивідуальний аналіз величин недостатньо стимульованого ТТГ у групах (1 – 4) за розподілом динаміки ТГ свідчить, що найбільша кількість хворих із низьким ТТГ – 11 осіб, спостерігалась у пацієнтів
3 групи (зі стабільно низьким рівнем ТГ). В двох випадках фіксували низький рівень ТТГ в хворих першої групи (пацієнти з поступовим зниженням ТГ) та по одному випадку в осіб з підвищенням (друга група) та стійко високим ТГ (четверта група).

Таким чином, ми виявили недостатню стимуляцію рівня ТТГ на фоні відміни гормонотерапії у 12,2 % обстежених, це, очевидно, є однією з причин відсутності захоплення радіойоду.

Серед 47 хворих з йодонегативними метастазами та/або рецидивами тироїдного раку у 27осіб вони були підтверджені цитологічно (пухлинна тканина на шиї) і при сцинтиграфії з 99mTс-MIBI та 99mTс-(V)DMSA; у 8 хворих при сцинтиграфії (локалізація віддалених метастазів у легені) та у 12 пацієнтів також сцинтиграфічно (метастази та/або рецидиви тироїдного раку на шиї при УЗД не візуалізувалися). УЗД з допплерографією було проведено 27 пацієнтам. З урахуванням шкали визначення швидкості кровотоку серед 27 обстежених пацієнтів у 12 метастатичні пухлинні осередки мали знижений рівень кровотоку. У 7 хворих кровотік у пухлинній тканині був підвищеним і в 8 – його рівень коливався в межах норми. Не виключено, що йодонегативність пухлин зі зниженним рівнем кровотоку була зумовлена саме його порушенням у пухлинних осередках за рахунок здавлення судин, які її живлять, та внаслідок цього порушенням транспорту РФП до пухлинного утвору. Таке становище є показанням до застосування засобів, спрямованих на підвищення рівня кровотоку в пухлині, зокрема введення алкоголю, що за рахунок створення асептичного запалення приведе до підвищення інтенсивності кровотоку в йодонегативній пухлині та створить умови для покращення проникності радіойоду в метастатичну та/або рецидивну тканину.

Як ми встановили, ще однією, третьою причиною радіойодорезистентності є більш низький ступінь диференціювання метастазів та рецидивів тироїдного раку. Очевидно, що низький або невизначуваний рівень ТГ і є доказом втрати пухлинними тироцитами їх природної функції продукувати ТГ і, як наслідок, втрати здатності поглинати радіойод, що є результатом їх зниженого диференціювання. Низький вміст ТГ (0 – 20 нг/мл) спостерігався у 16 хворих з діагностованими йодонегативними метастазами та/або рецидивами тироїдного раку.

Таким чином, після проведеного нами комплексного обстеження хворих з йодонегативними метастазами та рецидивами тироїдного раку були виділені такі патогенетичні причини радіойодорезистентності: знижений рівень кровотоку в пухлинних осередках (12 хворих); недостатній рівень ендогенного ТТГ перед радіойодотерапією (8 хворих) та знижений рівень диференціювання метастазів і рецидивів (16 хворих).

У 12 хворих зі зниженим рівнем кровотоку (0 – 20 %) в йодонегативних метастазах та рецидивах було проведено алкоголізацію етанолом з наступним уведенням радіойоду. В усіх хворих на постлікувальних сканах отримали візуалізацію йодонегативної тканини, яка після алкоголізації захопила 131І.

Для стимуляції ендогенного ТТГ було використано 2 препарати: препарат «Тироген» (рекомбінантний людський тиротропін) та препарат літію «Літосан». Використання «Літосану» було проведено у 6 пацієнтів з йодонегативними метастазами та рецидивами тироїдного раку, в 2 випадках з 6 була відновлена здатність пухлинних клітин до захоплення радіойоду після підвищення рівня ендогенного ТТГ до 40 мМОд/л. У решти хворих позитивного ефекту не спостерігали. Препарат «Тироген» був використаний у 2 випадках. В обох пацієнтів спостерігалось підвищення рівня ТТГ від 0 до 60 – 70 мМОд/л протягом 2 діб та появу фіксації радіойоду в раніше йодонегативних пухлинних утворах.

Редиференційна терапія була проведена 16 хворим з йодонегативними метастазами та рецидивами ДРЩЗ (підтвердженими сцинтиграфічно з 99mTс-MIBI або з 99mTс-(V)DMSA), у яких пухлини внаслідок низької диференціації втратили або зменшили здатність продукувати ТГ.

У 8хворих як таргетний редиференційний засіб ми використовували препарат похідний 13-цис-ретиноєвої кислоти «Роаккутан». Після тривалого застосування цього препарату хворим проводили радіойодотерапію активністю не менше 1850 МБк. У 4 хворих визначалося відновлення здатності метастатичної/рецидивної тканини накопичувати радіойод, в трьох випадках ми спостерігали помірне накопичення радіофармпрепарату в раніше йодонегативній пухлинній тканині, в одному випадку ефект оцінити неможливо через припинення лікування.

Іншим шляхом відновлення диференціювання пухлинних тироцитів є використання похідних тіазолідиндіонів – цукрознижуючого препарату «Рогліт». Показаннями для використання препарату «Рогліт» у хворих на ДРЩЗ є наявність йодонегативних метастазів та/або рецидивів зі зниженим ступенем диференціювання (низький рівень ТГ), метаболічний синдром, що поєднується з порушеною толерантністю до вуглеводів, або цукровий діабет ІІ типу середньої тяжкості. Лікування препаратом «Рогліт» було проведено у 8 хворих. Після прийому препарату «Рогліт» протягом щонайменше 12 тижнів усім хворим проводили радіойодотерапію аналогічними активностями. Відновлення накопичення радіойоду спостерігалось у 5випадках, помірний ефект – у двох (хворі отримували препарат нерегулярно), в одному випадку ефект оцінити не вдалося – хвора померла через прогресування пухлини та кровотечу. Для доведення редиференціювання пухлинних тироцитів, було вивчено динаміку синтезу ТГ до та після таргетного лікування. Підвищення вмісту ТГ сироватки крові після редиференційної терапії (максимальні дані – з 0 до 679,9 нг/мл) зафіксовано в 13 з 16 випадків (при застосуванні роаккутану – 5 пацієнтів; рогліту – 4 пацієнти та у 4 хворих, що отримували ці препарати та мали помірне накопичення радіойоду). Варто відзначити, що всі частково йодонегативні метастатичні/рецидивні пухлини продукували ТГ, але після редиференціювання така функціональна активність пухлин значно підвищилася. Разом з тим, хворі з чисто йодонегативними пухлинами до лікування мали невизначуваний або низький вміст ТГ (переважно 0–20 нг/мл). Після проведення таргетної терапії редиференційовані пухлини почали продукувати ТГ інтенсивніше (його вміст становив переважно понад 200 нг/мл). У пацієнтів, що не відреагували на проведення редиференціювальної терапії (за даними сцинтиграфії), вміст ТГ як до, так і після лікування лишався низьким або невизначуваним.

Таким чином, нами було доведено, що у 23,5 % хворих з йодонегативними постлікувальними сканами визначаються йодонегативні метастази або рецидиви, які з високою точністю 80,9 і 81,3 % можна діагностувати при сцинтиграфії з 99mTc-(V)DMSA та 99mTc-MIBI відповідно. На основі аналізу строків виникнення йодонегативних метастазів та рецидивів тироїдного раку розроблено їх класифікацію (табл. 6).

*Таблиця 6*

**Класифікація йодонегативних метастазів та/або рецидивів**

**тироїдного раку**

|  |  |
| --- | --- |
| **Первинна радіойодорезистентність** | **Вторинна радіойодорезистентність** |
| Повна або часткова |
| Пухлинна тканина не накопичує радіойод при першому курсі лікування 131І | Пухлинна тканина не накопичує радіойодпри другому та наступних курсах лікування 131І |

Після індивідуального визначення причин радіойодорезистентності доцільно проводити таргетну терапію, результатом якої є відновлення здатності пухлинної тканини поглинати радіойод. Застосування патогенетичної терапії дозволяє отримати позитивний лікувальний ефект принаймні у 83 % хворих з йодонегативними метастазами та рецидивами тироїдного раку. Такий діагностично-лікувальний підхід підвищує якість не тільки діагностики йодонегативних пухлин, а й сприяє зростанню якості протипухлинного лікування.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі дано нове наукове вирішення актуального питання сучасної радіології – удосконалення променевих методів обстеження хворих на ДРЩЗ з йодонегативними метастазами та/або рецидивами та теоретичне обґрунтування патогенетичних шляхів для подолання радіойодорезистентності.

2. Визначено, що найбільш інформативним методом діагностики для виявлення йодонегативних метастазів і рецидивів у хворих на ДРЩЗ з йодонегативними сканами є сцинтиграфія з 99mTc-(V)DMSA (чутливість методу 85 %, специфічність 76 %, точність 80,9 %) та з 99mTc-MIBI (чутливість 88 %, специфічність – 67 %, точність 81,3 %), які дозволяють виявити не тільки локально розташовані, але й віддалені метастази та/або рецидиви ДРЩЗ.

3. Визначено чотири типи динаміки вмісту ТГ, які дозволяють виділити групу ризику щодо наявності йодонегативних метастазів та/або рецидивів диференційованого тироїдного раку, а в поєднанні зі сцинтиграфічними дослідженнями з 99mTc-(V)DMSA та/або 99mTc-MIBI – діагностувати тироїдні пухлини.

4. Встановлено, що частота наявності йодонегативних метастазів та рецидивів ДРЩЗ складає 23,5 % від усіх обстежених хворих з йодонегативними постлікувальними сканами.

5.Встановлено три патогенетичні причини йодонегативних метастазів та/або рецидивів диференційованого тироїдного раку: знижений (≤ 20 %) рівень кровотоку в пухлині; недостатній рівень (≤ 25 мМОд/л) стимульованого ТТГ та знижений рівень диференціювання пухлинних тироцитів (з секрецією 0 <ТГ <20 нг/мл).

6.Для подолання радіойодорезистентності у хворих з метастазами та рецидивами ДРЩЗ розроблено 3 способи таргетного лікування: алкоголізація пухлини, спрямована на підвищення кровотоку за рахунок створення асептичного запалення, стимуляція ендогенного ТТГ (препарат «Тироген» та «Літосан») та застосування редиференціювальної терапії (препарати «Рогліт», «Роаккутан»). Доведено, що застосування усіх способів подолання радіойодорезистентності мало позитивний ефект у 30 з 36 хворих, що підтверджено появою фіксації радіойоду на постлікувальних сканах; відновленням секреції тироцитами специфічного білка ТГ (з 0 до 679,9 нг/мл) та підвищенням ендогенного тиротропіну
> 70 мМОд/л. Використання літосану є альтернативою для стимуляції ТТГ (з помірним ефектом від лікування).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

В результаті проведеного дослідження удосконалені діагностичні променеві методи, які можуть бути рекомендовані для практичного використання:

1. Для діагностики йодонегативних метастазів та/або рецидивів ДРЩЗ у хворих з досягненою тироїдною абляцією слід проводити наступний комплекс обстежень:

– сонологічне дослідження ділянки шиї;

– визначення рівня ТГ та антитіл до нього у динаміці (через 6 місяців після досягнення тироїдної абляції і надалі 1 раз на рік);

– радіонуклідні дослідження з використанням 99mTc-(V)DMSA або 99mTc-MIBI для виключення або підтвердження наявності йодонегативних метастазів або рецидивів ДРЩЗ.

2. При діагностуванні у хворих на ДРЩЗ йодонегативних метастазів або рецидивів необхідно визначити їх патогенетичні причини і призначити таргетне лікування. При зниженому рівні кровотоку у пухлинному утворі на шиї слід призначити алкоголізацію пухлини; при недостатньо стимульованому вмісті тиротропіну – застосування препарату «Тироген»; при низькому рівні ТГ – редиференціювальну терапію препаратом «Роаккутан» або «Рогліт».

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Радионуклидная диагностика йоднегативних опухолей щитовидной железы [Текст] / Н.И. Афанасьева, А.В. Грушка, О.Н. Астапьева, Н.И. Одинокая // Фундаментальні питання експериментальної та клінічної ендокринології : мат. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, Харків, 24–25 лютого 2005 р. – Харків, 2005. – С.54–56. (Дисертанткою здійснено відбір хворих, радіонуклідні дослідження, аналіз отриманих даних).
2. Сучасна програма лікування та довгострокового моніторингу хворих на диференційований тиреоїдний рак [Текст] / Н.І. Афанасьєва, А.В. Грушка, О.М. Астапьева, Н.І. Одинока // Фундаментальні питання експериментальної та клінічної ендокринології : мат. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, Харків, 24–25 лютого 2005 р. – Харків, 2005. – С. 19–22. (Дисертанткою проведено аналіз даних літератури та архівного матеріалу, курація хворих).
3. Афанасьєва, Н.І. Роль визначення рівня тиреоглобуліну в діагностиці йоднегативних метастазів та рецидивів диференційованого тироїдного раку [Текст] /
Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька // Укр. радіол. журнал. – 2007. – Т.ХV, Вип. 2. – С.233–236. (Дисертанткою проведено аналіз даних літератури, відбір хворих, аналіз отриманих результатів).
4. Афанасьєва, Н.І. Радіонуклідна діагностика йоднегативних метастазів та рецидивів у хворих на диференційований рак щитоподібної залози [Текст] / Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька // Укр. радіол. журнал. – 2007. – Т.ХV, Вип. 2. – С.253-256. (Дисертантка брала участь в плануванні дослідження, відборі хворих, проведенні радіонуклідних досліджень, аналізі даних, проведенні ОХП – аналізу отриманого матеріалу).
5. Афанасьєва, Н.І. Роль динамічного визначення рівня тиреоглобуліну сироватки в діагностиці йодонегативних метастазів та рецидивів диференційованого тироїдного раку [Текст] / Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька // Променева діагностика, променева терапія. – 2007. – №3. – С.11–14. (Дисертантка проводила аналіз даних літератури, відбір та курацію хворих, аналіз отриманих результатів).
6. Афанасьєва, Н.І. Можливості радіонуклідної діагностики у виявленні йодонегативних метастазів та/або рецидивів диференційованого тиреоїдного раку [Текст] / Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька, О.І. Паскевич // Сучасні досягнення ядерної медицини : матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, Київ, 30 вересня–1 жовтня 2008 р. – К., 2008. – С. 16–19. (Дисертанткою сплановано проведення радіонуклідних досліджень, здійснено відбір хворих, аналіз отриманих результатів, проведення ОХП – аналізу отриманого матеріалу, написання роботи).
7. Афанасьєва, Н.І. Йодонегативні матастази та рецидиви тиреоїдного раку. Напрямки таргетної терапії [Текст] / Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька // Там же. – С. 20–24. (Дисертанткою здійснено відбір та курація хворих, клінічне спостереження, аналіз проведенного лікування).
8. Афанасьєва, Н.І. Порівняння інформативності сцинтиграфії з 99mTс-пертехнетатом, 99mTc-MIBI та 99mTс-(V)DMSA у візуалізації йодонегативних метастазів та/або рецидивів диференційованого тироїдного раку [Текст] / Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька // Укр. радіол. журнал. – 2008. – Т.ХVІ, Вип. 2. – С.146–152. (Дисертанткою сплановано проведення радіонуклідних досліджень, здійснено відбір хворих, аналіз отриманих результатів, проведення ОХП – аналізу отриманого матеріалу).
9. Луховицька Н.І. Нові аспекти патогенетичного лікування йодонегативних метастазів та рецидивів тироїдного раку [Текст]/ Н.І. Луховицька // Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики : мат. наук.-практ. конф., Харків, 30 жовтня 2008 р. – Харків, 2008. –С. 84.
10. Пути преодоления радиойодрезистентности при дифференцированном раке щитовидной железы [Текст] / Н.И. Афанасьева, Н.И. Луховицкая, О.Н. Астапьева, А.В. Грушка // Молекулярні основи і клінічні проблеми резистентності до лікарських засобів : мат. всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Київ, 2–3 листопада 2006 р. – К., 2006. – С.14. (Дисертанткою здійснено проведення дослідження, відбір та курація хворих, клінічне спостереження, аналіз проведенного лікування).
11. Сцинтиграфия c 99mTc-MIBI в визуализации йод-негативных метастазов и рецидивов дифференцированного тиреоидного рака [Текст] / Н.И. Афанасьева, Н.И. Одинокая, О.И. Паскевич, А.В. Грушка, О.Н. Астапьева, О.Г. Кондратьева // Актуальні проблеми ядерної медицини : мат. наук.-практ. конф., Севастополь, 20–21 вересня 2006 р. – Севастополь, 2006. – С.151. (Дисертанткою сплановано радіонуклідні дослідження, проведено аналіз і статистичну обробку отриманих даних).
12. Луховицкая, Н.И. Роль тиреоглобулина и антител к нему в диагностике йоднегативных метастазов и рецидивов тиреоидного рака [Текст] / Н.И. Луховицкая // Современные проблемы экспериментальной и клинической онкологи : мат. VIII конф. молодых онкологов с международным участием, Киев, 26–27 апреля 2007 г. – К., 2007. –
С. 49.
13. Луховицкая, Н.И. Редифференциирущая роль производных цис-ретиноивой кислоты и роглитазонов в лечении йоднегативных метастазов и рецидивов тиреоидного рака [Текст] / Н.И. Луховицкая // Сучасні проблеми експериментальної і клиничної онкології: матер. IX міжнародної конф. молодих онкологів, Київ, 23–24 квітня 2008 р. – К., 2008. –
С. 79.
14. Пат. № 27354 UA, МПК7 А61N5/10. Спосіб лікування радіойодрезистентних метастазів та рецидивів диференційованого тироїдного раку [Текст] / Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька, О.Г. Кондратьєва та ін. (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМНУ» (UA). –№200707127; заявл. 25.06.2007; опубл. 25.10.2007. Бюл. №17. (Дисертанткою сплановано дослідження, проведено відбір та курація хворих, аналіз отриманих результатів).
15. Пат. № 31379 UA, МПК7 А61В6/10. Спосіб радіонуклідної діагностики йодонегативних рецидивів та/або метастазів диференційованого раку щитоподібної залози [Текст] / Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька, Г.В. Грушка, О.Г. Паскевич (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор’єва АМНУ» (UA). –
№ 200711940; заявл. 29.10.2007; опубл. 10.04.2008. Бюл. № 7. (Дисертанткою сплановано та проведено радіонуклідні дослідження, здійснено аналіз і статистична обробка отриманих даних).
16. Пат. № 35075 UA, МПК7 А61N 5/10. Спосіб таргетної терапії йодонегативних рецидивів та/або метастазів диференційованого раку щитоподібної залози [Текст] / Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор’єва АМНУ» (UA). – № 200805499; заявл. 29.04.2008; опубл. 26.08.2008. Бюл. №16. (Дисертантою проведено клінічне спостереження, планування дослідження, відбір та курація хворих, аналіз стану хворих, статистичну обробку отриманих даних).
17. Пат. № 38881 UA, МПК51 А61В 6/00. Спосіб ранньої діагностики йодонегативних рецидивів та/або метастазів диференційованого раку щитоподібної залози [Текст] / Н.І. Афанасьєва, Н.І. Луховицька (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМНУ» (UA). – № 200809729; заявл. 25.07.2008; опубл. 26.01.2009. Бюл. №2. (Дисертанткою здійснено відбір та курація хворих, клінічне спостереження, аналіз проведеного дослідження).

**АНОТАЦІЯ**

Луховицька Н.І.Променева діагностика йодонегативних метастазів та рецидивів диференційованого раку щитоподібної залози та подолання їх радіойодорезистентності. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.23 – променева діагностика, променева терапія. – Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, 2009.

Дисертація присвячена питанню удосконалення променевих методів обстеження хворих на ДРЩЗ з йодонегативними метастазами та/або рецидивами та визначенню патогенетичних шляхів подолання радіойодорезистентності.

За результатами отриманих даних визначена частота наявності йодонегативних метастазів та рецидивів у хворих на ДРЩЗ з йодонегативними сканами; вивчено роль визначення ТГ у формуванні групи «ризику» виникнення йодонегативних метастазів та рецидивів тироїдного раку, визначені показання до проведення та діагностична цінність сцинтиграфії з 99mTc-пертехнетатом, 99mTc-MIBI та 99mTc-(V)DMSA у візуалізації йодонегативних метастазів та рецидивів тироїдного раку; визначені патогенетичні причини тироїдної радіойодорезистентності у хворих з йодонегативними метастазами та рецидивами ДРЩЗ та запропоновані таргетні способи подолання радіойодорезистентності шляхом використання лікарських засобів, що підвищують ступінь готовності пухлинної тканини поглинати радіойод через стимуляцію в ній ступеня кровотоку, редиференціювання пухлинної метастатичної тканини та підвищення ендогенного ТТГ. Вперше запропонована класифікація йодонегативних метастазів та/або рецидивів тироїдного раку та дано визначення терміна «йодонегативна тироїдна пухлина».

*Ключові слова:* рак щитоподібної залози, йодонегативні метастази та/або рецидиви, діагностика, лікування.

**АННОТАЦИЯ**

Луховицкая Н.И. Лучевая диагностика йоднегативных метастазов и рецидивов дифференцированного рака щитовидной железы и преодоление их радиойодрезистентности. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – лучевая диагностика, лучевая терапия. – Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, 2009.

Диссертация посвящена вопросу усовершенствования лучевых методов обследования больных ДРЩЖ с йоднегативными метастазами и/или рецидивами и определению патогенетических путей для преодоления радиойодорезистентности.

По результатам полученных данных определена частота наличия йоднегативных метастазов и рецидивов у больных дифференцированным раком щитовидной железы с йоднегативними сканами; изучена диагностическая ценность лучевых методов исследования, включая УЗД с допплерографией и радионуклидные исследования с применением таких РФП, как 99mTc-пертехнетат, 99mTc-MIBIи 99mTc-(V)DMSA в визуализации йоднегативных метастазов и рецидивов тиреоидного рака, рассчитаны чувсявительность, специфичность и точность этих диагностических тестов; изучена роль определения тиреоглобулина в формировании группы «риска» возникновения йоднегативных метастазов и рецидивов тиреоидного рака, определены патогенетические причины тиреоидной радиойодрезистентности и предложены таргетные способы преодоления радиойодрезистентности путем использования лекарственных средств, повышающих готовность опухолевой ткани поглощать радиойод путем стимуляции в ней уровня кровотока, редифференцировки опухолевой и метастатической ткани и повышения эндогенного ТТГ. Впервые предложена классификация йоднегативных метастазов и/или рецидивов тиреоидного рака и предоставлено определение термина «йоднегативная тиреоидная опухоль».

*Ключевые слова:* рак щитовидной железы, йоднегативные метастазы и/или рецидивы, диагностика, лечение.

**SUMMARY**

Lukhovitska N.I. Radiodiagnosis of iodine-negative metastases and relapses of differentiated thyroid carcinoma and overcoming their radioiodine resistance. – Manuscript.

Dissertation for scientific degree of candidate of sciences (medicine) in specialty 14.01.23 – radiation diagnosis, radiation therapy. – Kharkiv Medical Academy for Post-graduate training, Kharkiv, 2009.

The work covers the questions of improving radiation methods of investigation of the patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) with iodine negative metastases and/or relapses and determining pathogenetic ways of radioiodine resistance overcoming.

Based on the obtained findings, frequency of iodine-negative metastases and relapses in patients with differentiated thyroid carcinoma with iodine negative scans was determined. The role of thyroglobulin investigation in forming risk groups of iodine negative metastases and relapses of thyroid carcinoma was studied. The indications to and diagnostic significance of scintigraphy with 99mTc-pertechnetate, 99mTc-MIBI та 99mTc-(V)DMSA in visualization of iodine negative metastases and relapses of thyroid cancer were determined. Pathogenetic causes of thyroid radioiodine resistance in patients with iodine negative metastases and relapses of differentiated thyroid cancer were studied. Target methods of overcoming radioiodine resistance by use of drugs increasing the degree of the tumor tissue readiness to absorb radioiodine via stimulation of circulation, redifferentiation of the tumor metastatic tissue and increase of endogenous TTH were suggested.

For the first time, the classification of iodine-negative metastases and/or relapses of thyroid cancer was suggested. The term «iodine-negative thyroid tumor» was defined.

*Key words:* thyroid cancer, iodine negative metastases and/or relapses, diagnosis, treatment.

**ПЕРЕЛIК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АтТГ | – антитіла до тироглобуліну |
| ДРЩЗ | – диференційований рак щитоподібної залози |
| ОХП | – операційна характеристика приймача |
| РФП | – радіофармацевтичний препарат |
| РЩЗ | – рак щитоподібної залози |
| ТАБ | – тонкоголкова аспіраційна біопсія |
| ТГ | – тироглобулін |
| ТТГ | – тиротропний гормон |
| УЗД | – ультразвукове дослідження |
| ЩЗ | – щитоподібна залоза |
| ПЕТ | – позитронна емісійна томографія |

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>