

Роль стимульованого тиреоглобуліну в прогнозуванні персистенції папілярного раку щитоподібної залози



**В. О. Паламарчук¹, О. А. Товкай¹, В. В. Куц^{1,2}, М. Р. Боднар³,
П. О. Ліщинський¹, О. В. Мазур¹, Д. М. Квітка¹, О. П. Нечай¹**

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, Київ

³ Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, Львів

Радіойодтерапію (РЙТ) як один з етапів лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) вперше було застосовано близько 75 років тому. Нині немає єдиної думки щодо ефективності її застосування. Деякі ретроспективні дослідження показали, що РЙТ поліпшує виживаність і знижує частоту рецидивів папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) [1, 2]. Низка авторів повідомили про переваги введення ¹³¹I навіть пацієнтам з неметастазувальними мікрокарциномами, тоді як інші дослідники не вважають це доцільним [3, 4]. Триваліші спостереження на більшій кількості пацієнтів виявили непереконливе поліпшення результатів комплексного лікування після терапії ¹³¹I [5]. У настановах з лікування ДРЩЗ Американської тиреоїдної асоціації (ATA) 2015 року не рекомендується проводити РЙТ у пацієнтів з низьким і частково середнім ризиком рецидиву захворювання [6]. Невизначеність щодо обов'язковості виконання РЙТ зумовлена, по-перше, негативним впливом радіофармпрепарату (РФП), по-друге, відносно високою частотою локорегіонарних метастазів після тотальної тиреоїдектомії навіть

у пацієнтів з мікрокарциномами. Оскільки профілактична дисекція ший не отримала широкого поширення, а більше ніж половина метастазів мають розміри < 3 мм, застосування ультразвукового методу для їх діагностики на доопераційному етапі є проблематичним. Недіагностовані метастази можуть бути виявлені пізніше, що зазвичай розглядається як рецидив, який несприятливо впливає на прогноз захворювання [7].

Багато чинників (тип і стадія пухлини, обсяг операції, клінічні дані та результати візуалізації, очікувана тривалість життя пацієнта) впливають на вибір лікування, особливо у пацієнтів з низьким ризиком. Оцінка післяопераційного стану основного захворювання необхідна для оптимізації відбору пацієнтів для терапії ¹³¹I (видалення залишкової тканини щитоподібної залози, ад'ювантне лікування або лікування відомого захворювання). Незважаючи на те, що в більшості посібників містяться рекомендації щодо післяопераційного використання ¹³¹I, які ґрунтуються переважно на стадійних системах, фактична мета терапії ¹³¹I може бути визначена лише після

Паламарчук Володимир Олександрович, д. мед. н., зав. відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. E-mail: paldoc@i.ua. ORCID:<http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; Товкай Олександр Андрійович, к. мед. н., директор УНПЦЕХ, старший науковий співробітник відділу ендокринної хірургії УНПЦЕХ. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. ORCID:<http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>. E-mail: director.tovkai@gmail.com; Куц Володимир Васильович, ст. наук. співр. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій. 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. E-mail: lanadmin@ifp.kiev.ua. ORCID:<http://orcid.org/0000-0002-4434-7298>; Боднар Микола Романович, лікар вищої категорії з променевої терапії, завідувач відділення радіонуклідної діагностики та терапії. E-mail: bodnarmr@gmail.com. ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-4263-6755>. 79031, м. Львів, вул. Гашека 2а; Ліщинський Павло Олександрович, молодший науковий співробітник відділу «Патологія» Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, лікар-хірург хірургічного відділення. E-mail: oggg@bigmir.net. ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-3586-0468>; Мазур Олег Васильович, лікар-хірург, мол. наук. співр. відділу «Ендокринна хірургія». 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. E-mail: dr.oleg.mazur@gmail.com. ORCID:<http://orcid.org/0000-0002-8540-9192>; Квітка Дмитро Миколайович, лікар-хірург. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. E-mail: dnkvitka@gmail.com. ORCID:<http://orcid.org/0000-0002-7606-8365>; Нечай Олександр Павлович, к. мед. н., завідувач відділу патології. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. E-mail: Allanechay@ukr.net. ORCID:<http://orcid.org/0000-0002-5978-4458>.

оцінки післяопераційного стану основного захворювання [8]. Що стосується ПРЩЗ, то найчастіше визначають рівень тиреоглобуліну (ТГ) у сироватці крові, проводять ультразвукове дослідження (УЗД) ший та діагностичне сканування з радіоактивним йодом [9]. Результати УЗД зони операції значною мірою залежать як від класу діагностичного приладу, так і від професіоналізму дослідника, хоча в доопераційний період чутливість виявлення метастазів у ділянці ший висока, за винятком центрального компартмента, де його специфічність нижче за оптимальну [10—12].

Застосування ТГ як маркера персистенції також не ідеальне: вимірювання рівня ТГ проводять з використанням неоднакових діагностичних систем у різних лабораторіях, що зумовлює отримання різних результатів. На них впливає вміст тиреотропного гормону (ТТГ), автоантитіл до ТГ. Крім того, значення ТГ, базальне або стимульоване, залежить від обсягу втручання: радикальності тиреоїдектомії, наявності та рівня виконаної дисекції ший [13—15].

Діагностичне сканування проводять з використанням різних ізотопів йоду (^{123}I , ^{124}I і ^{131}I) та методів збору даних (планарна і однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) або ОФЕКТ/комп'ютерна томографія (КТ), позитронна емісійна томографія/КТ) з різною чутливістю і специфічністю. Цей метод допомагає здійснити стадійну стратифікацію ризику за рахунок виявлення не стільки залишкової тканини, скільки локорегіонарних і віддалених метастазів. Однак ці технології не дають необхідної інформації в разі йоднегативних метастазів [16, 17].

Упровадження технології емісійної комп'ютерної томографії/КТ підвищило діагностичну цінність сцинтиграфії з радіоактивним йодом і може сприяти точнішій оцінці післяопераційного стану основного захворювання [18, 19].

При виборі післяопераційної тактики лікування пацієнтів із ПРЩЗ немає єдиного «правильного» способу. Традиційні чинники (післяопераційна оцінка ризику рецидиву захворювання, передбачувана користь від РЙТ, а також інші важливі елементи (можливість проведення та якість УЗД, рівень стимульованого ТГ і антитіл до ТГ, кваліфікація хірургів, розуміння пацієнтом значення РЙТ)) належать до додаткових ключових компонентів, які слід урахувати при прийнятті рішення щодо доцільності проведення РЙТ [20].

Мета роботи — вивчити частоту виявлення локорегіонарних метастазів після радіойодтерапії за від-

сутності систематичної профілактичної дисекції ший у пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози залежно від рівня стимульованого тиреоглобуліну і можливості застосування його для прогнозування персистенції захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Характеристика груп. У дослідженні взяли участь 738 пацієнтів з ПРЩЗ, які перенесли тиреоїдектомію з дисекцією ший різного обсягу в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України та інших лікувальних установах України в період з грудня 2014 р. до грудня 2018 р. Розподіл на групи низького, середнього або високого ризику проведено відповідно до рекомендацій ATA 2015 року (TNM 2017, 8-ма редакція) за результатами післяопераційного клініко-патоморфологічного дослідження на групи ризику. Група низького ризику — це група без локорегіонарних і віддалених метастазів, пухлинної та судинної інвазії в тканини, клінічних ознак метастазування за даними доопераційного УЗД з менше ніж 5 метастазами в лімфатичні вузли ший центрального колектора (pN1a) і розміром пухлини до 2 см. Оскільки точна інформація про кількісний склад метастазів була відсутня, пацієнтів з pN1a було віднесено до групи середнього ризику (неагресивна пухлина розміром від 2 до 4 см без ознак екстраорганної або судинної інвазії, з наявністю локорегіонарних метастазів > 5 pN1a або pN1b, тобто pT2N0M0 і T1-2N1a-bM0). До групи високого ризику віднесли пацієнтів із пухлинами pT3-4N1a-bM1 [9].

Хірургічні операції не були стандартизовані як за рівнем кваліфікації хірургів, так і за обсягом втручання. Всім пацієнтам проведено тотальну тиреоїдектомію, а також несистематичну дисекцію центрального колектора. У пацієнтів з доведеним метастазуванням виконано лікувальну дисекцію (селективну, модифіковану) центрального та/або латерального лімфатичних колекторів відповідно до ступеня доведеного метастазування. Діагноз ПРЩР підтверджено для всіх пацієнтів за результатами патоморфологічного дослідження.

У всіх пацієнтів перед виконанням РЙТ визначено рівень стимульованого ТТГ, ТГ, антитіл до ТГ (АТ ТГ). Аналізували вміст стимульованого ТГ і результати РЙТ (наявність залишкової тканини або метастазів ПРЩЗ). Установлено частоту виявлення патологічного накопичення РФП (метастази) залежно

від рівня стимульованого ТГ у цілому та в групах ризику.

Методика радіойодтерапії та сцинтиграфії. Радіойодтерапію проводили у Львівському онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі в середньому через $(5,74 \pm 0,27)$ тиж (4—7 тиж) після операції або після відміни гормональної терапії левотироксином. Залежно від поширення захворювання сумарна активність введеного ^{131}I становила від 4 ГБк до 6,0 ГБк (100—150 мКи). Обстеження проводили за допомогою апарата «Symbia Т6» (Siemens Medical Solutions USA, Inc), який поєднує сучасну двохдетекторну ОФЕКТ із встановленими коліматорами для високих енергій і високоякісний шестизрізовий спіральний комп'ютерний томограф. ОФЕКТ/КТ забезпечує повну функціональність усіх діагностичних програм у режимі дослідження лише ОФЕКТ, ОФЕКТ/КТ і автономної КТ для онкології. Завдяки одночасному використанню компонентів ОФЕКТ і КТ відбувається збір даних для зображень ОФЕКТ/КТ. У зображеннях ОФЕКТ і КТ можна одночасно коригувати послаблення, їх можна поєднувати (fusion) для створення об'єднаних фізіологічних (ОФЕКТ) і анатомічних (КТ) зображень пацієнта (суміщення зображень).

Сканування всього тіла (СВТ) проводили на п'яту добу після абляції ^{131}I в положенні лежачи в двох проекціях (передня і задня) при швидкості сканування 10 см/хв з використанням матриці 1024×512 пікселів. Плоскі зображення шиї та грудної клітки отримували протягом 10 хв з використанням матриці 512×512 пікселів відразу після проведення СВТ. При атипичному розташуванні вогнищ поглинання ^{131}I , підвищеному ($> 10,0$ нг/мл) чи високому рівні стимульованого ТГ проводили ОФЕКТ/КТ. Для отримання даних ОФЕКТ використовували матрицю 128×128 пікселів і отримували 64 проекції на 360° (2,80 на одну проекцію). Експозиція — 12 с на одну проекцію. Дані ОФЕКТ були реконструйовані з використанням тривимірного ітераційного алгоритму «Flash 3D». КТ-скани отримано при напрузі трубки 130 кВ, час томографії — 25—30 с, товщина зрізу — 3 мм. Дані КТ використовували для отримання анатомічної інформації в аксіальній площині з реконструкціями в «м'якотканинному» та «легеневому» режимі по 1,0 мм, побудовою просторових реформатів у трьох площинах та об'ємі. Під час процедури використовували контрастну речовину з розрахунку 1,2 мл/кг маси тіла. Дані СВТ і ОФЕКТ/КТ аналізували за допомогою програмного забез-

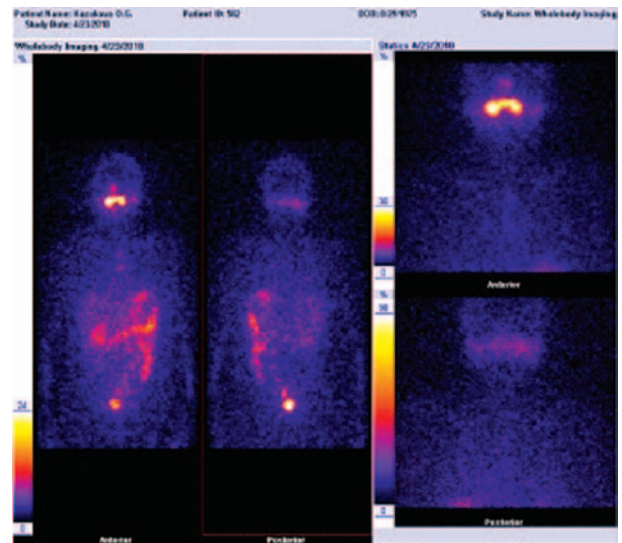


Рис. 1 Фізіологічне поглинання ^{131}I (папілярний рак щитоподібної залози, pT1bN0M0, І ст., ТТГ — 89,28 мкМО/мл, ТГ $< 0,04$ нг/мл, АТ ТГ $< 10,0$ МО/мл; радіойодтерапія — 4360,0 МБк)

печення syngo MI Applications (Siemens Medical Solutions USA, Inc).

Аналіз даних. При СВТ поглинання ^{131}I в шлунково-кишковому тракті та слинних залозах вважали фізіологічним, а іншими вогнищами на тлі, не сумісному із залишковою тканиною ЩЗ або фізіологічною активністю, вважали патологічним поглинанням. Зображення ОФЕКТ/КТ класифікували як:

- а) відсутність патологічного поглинання ^{131}I (рис. 1);
- б) залишкова тканина, якщо вогнища поглинання ^{131}I були локалізовані в проекції ложа ЩЗ паратрахе-

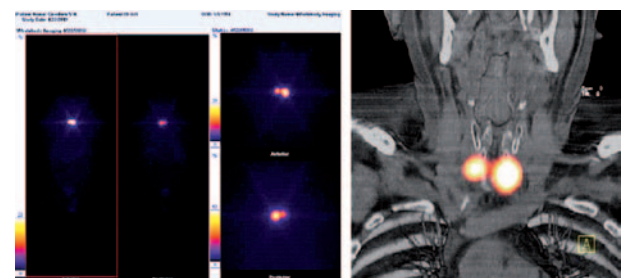


Рис. 2. Резидуальна паренхіма щитоподібної залози (папілярний рак щитоподібної залози, pT3aTnN0M0, II ст., ТТГ 45,99 мкМО/мл, ТГ 4,3 нг/мл, АТ ТГ $< 20,0$ МО/мл). При сцинтиграфії всього тіла (зліва) виявлено інтенсивне поглинання ^{131}I в проекції ложа щитоподібної залози з обох боків. Екстратиреоїдного накопичення не виявлено. На ОФЕКТ/КТ шиї (справа) виявлено резидуальну паренхіму щитоподібної залози паратрахеально на рівні перших півкілець трахеї з обох боків

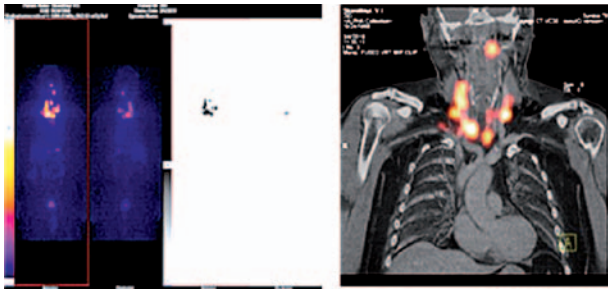


Рис. 3. Резидуальна паренхіма щитоподібної залози та множинні метастази в лімфатичні вузли (папілярний рак щитоподібної залози, pT3bN0M0, II ст., II кл. гр., ТТГ > 100,0 мкМО/мл, ТГ — 78,07 нг/мл, АТ ТГ — 17,2 МО/мл, радіоїодотерапія — 5995,0 МБк). При скінтиграфії всього тіла (зліва) виявлено множинні вогнища поглинання ^{131}I в проекції ложа щитоподібної залози та шиї з обох боків. При ОФЕКТ/КТ шиї та органів грудної клітки (справа) з контрастним підсиленням (Томогексол-300 — 100 мл) виявлено резидуальну паренхіму щитоподібної залози на рівні персеподібного хряща зліва, аберагентну паренхіму, розташовану спереду від під'язикової кістки, а також множинні дрібні метастази розміром 3,0—9,0 мм у паратрахеальні, яремні лімфатичні вузли з обох боків та надключичний лімфатичний вузол справа, які інтенсивно нагромаджують ^{131}I

ально з одного або обох боків (рис. 2), а також розташовані поверхнево в м'яких тканинах шиї у вигляді тяжів від нижньої третини щитоподібного хряща до рівня під'язикової кістки по серединній лінії шиї (щито-язикова протока — *d. thyreoglossus*);

в) метастази в лімфатичні вузли, якщо вогнища поглинання розташовані пре-, паратрахеально чи по латеральній поверхні шиї, середостінні, легенях чи інших ділянках і при суміщенні зображень ОФЕКТ і спіральної КТ відповідали структурно зміненим лімфатичним вузлам чи віддаленим метастазам (рис. 3);

г) радіоїодорефрактерні метастази, якщо, незважаючи на наявність чи відсутність вогнищ поглинан-

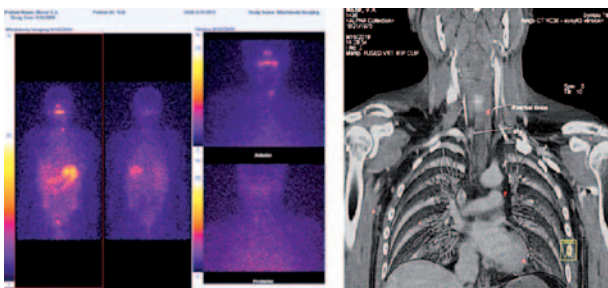


Рис. 4. Радіоїодорефрактерний рак щитоподібної залози (папілярний рак щитоподібної залози, pT2N1bM0, ТТГ — 93,69 мкМО/мл, ТГ — 142,0 нг/мл, АТ ТГ < 10,0 МО/мл, радіоїодотерапія — 5995,0 МБк)

ня ^{131}I , виявлено високі післяопераційні показники ТГ і АТ ТГ, а на спіральній КТ — структурно змінені лімфатичні вузли чи віддалені метастази (рис. 4).

Лабораторні дослідження. Вивчення сироваткового рівня ТТГ, стимульованого ТГ і АТ ТГ проводили в різних лабораторіях України і за різними методиками, але з порівнянними референтними діапазонами.

Статистичні методи дослідження. Збір та обробку даних здійснювали за допомогою програми MS Excel 2013, а також програми Atte Stat та спеціалізованого статистичного пакета StatPlus 7 (Analyst Soft Inc.) [21, 22]. Показники точності, інформативності та спряженості, котрі характеризують якість тесту, розраховували за загальноприйнятими формулами [23]. Для оцінки діагностичної ефективності методу з урахуванням наслідків помилкових рішень проведено ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої [24]. Таблиці спряженості з дихотомічними наборами аналізували залежно від характеру досліджуваних даних за допомогою Z-тесту і точного тесту Фішера—Фрімана—Халтона. Довірчий інтервал для часток визначали за методом Уілсона з використанням онлайн калькулятора «VassarStats» (США, <http://vassarstats.net/prop1.html?>) [25].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика груп. У загальній вибірці із 738 осіб (577 (78,2 %) жінок, 161 (21,8 %) чоловік; середній вік — $(49,1 \pm 11,9)$ року (9—81 рік)) до групи низького ризику віднесено 167 (22,6 %) пацієнтів, до групи середнього ризику — 349 (47,3 %), до групи високого ризику — 222 (30,1 %). Стратифікацію за ступенем ризику виконано згідно з класифікацією TNM у післяопераційний період до проведення РЙТ (табл. 1).

Після проведення РЙТ зафіксовано зміни за класифікацією TNM, пов'язані з виявленням невідомих раніше метастазів у 31 (4,2 %) пацієнта в центральному колекторі, у 12 (1,6 %) — в латеральних лімфатичних колекторах, у 20 (2,7 %) — віддалені метастази (в легені та кістки). Таким чином, у 63 (8,5 %) пацієнтів після хірургічного лікування виявлено метастази в тих ділянках, де їх наявність раніше не передбачалася. Загалом після проведення РЙТ з/без ОФЕКТ/КТ зафіксовано 141 (19,1 %) вогнища накопичення РФП поза ложем ЩЗ, класифіковане як метастази ПРЩЗ. У 19 (2,6 %) пацієнтів виявлено йоднегативні форми метастазів ПРЩЗ за даними ОФЕКТ/КТ (рис. 5).

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів

Показник		n = 738
Середній вік, роки		49,1 ± 11,9
Стать (жіноча/чоловіча)		577/161 (78,2 % / 21,8 %)
Середній розмір пухлини, см		2,41 ± 2,02
Характеристика пухлин (T1/T2/T3/T4)		319/199/182/38
Характеристика метастазів (N0 або Nx/N1a/N1b/M1)	До РЙТ	435/157/146/7
	Після РЙТ	392/188/158/27
Стимульований ТГ, нг/мл: (M ± SD)		73,95 ± 836,85 (0,04–21168,00)
АТ ТГ, МО/мл : (M ± SD)		103,17 ± 392,97 (0,10–4000,00)
Група ризику за АТА 2015 (низький/середній/високий)		167/349/222

Досить висока частота виявлення метастазування після хірургічного лікування (19,1 %) зумовлює необхідність ретельнішого вивчення проблеми діагностики. Ймовірність виявлення метастазів до виконання РЙТ можна прогнозувати на післяопераційному етапі. Для оцінки можливості застосування стимульованого ТГ як предиктора прихованого метастазування проаналізовано результати комплексного лікування 738 пацієнтів з ПРЩЗ.

На першому етапі дослідження за допомогою ROC-аналізу доведено принципову можливість використання стимульованого ТГ як маркера наявності метастазів і додаткового критерію при прийнятті рішення щодо доцільності призначення радіойодтерапії [26].

Для підвищення точності насамперед визначення «безпечних» рівнів ТГ, при яких хибнонегативний результат тесту є мінімальним, другим етапом проведено повторну процедуру ROC-аналізу зі збільшеною до 100 кількістю інтервалів. ROC-аналіз виконували за власною методикою, реалізованою засобами MS Excel і побудованою на відомому алгоритмі [24]. Крім того, з метою підтвердження коректності отриманих результатів та ефективності розробленої методики аналогічні розрахунки проведено за допомогою інших спеціалізованих програм. Результати виявилися порівнянними, про що свідчать отримані характеристичні криві, які відображують зв'язок між вірогідностями хибнопозитивних (1 — специфічність) та істинно позитивних (чутливість) результатів (рис. 6).

Також проаналізовано характеристики тесту, отримані у нижньому діапазоні значень ТГ — від

0 до 10 нг/мл, оскільки як за власними спостереженнями, так і за літературними даними саме цей діапазон є найінформативнішим і важливішим для діагностики (рис. 7). До цього діапазону належала більша частина спостережень — 76,0 % (561 пацієнт).

Для цього діапазону ТГ розраховано операційні характеристики тесту: чутливість (Se), специфічність (Sp), прогностичну цінність позитивного результату (+PV), прогностичну цінність негативного результату (-PV), співвідношення правдоподібності позитивного (+LR) та негативного результату (-LR), а також загальну діагностичну ефективність (ДЕ) (табл. 2).

У загальному випадку співвідношення правдоподібності (likelihood ratio) для позитивного результату показує, і скільки разів імовірність позитивного результату тесту у хворих більша, ніж у здорових осіб, співвідношення правдоподібності для негатив-



Рис. 5. Результати сцинтиграфії всього тіла ^{131}I з/без ОФЕКТ/КТ

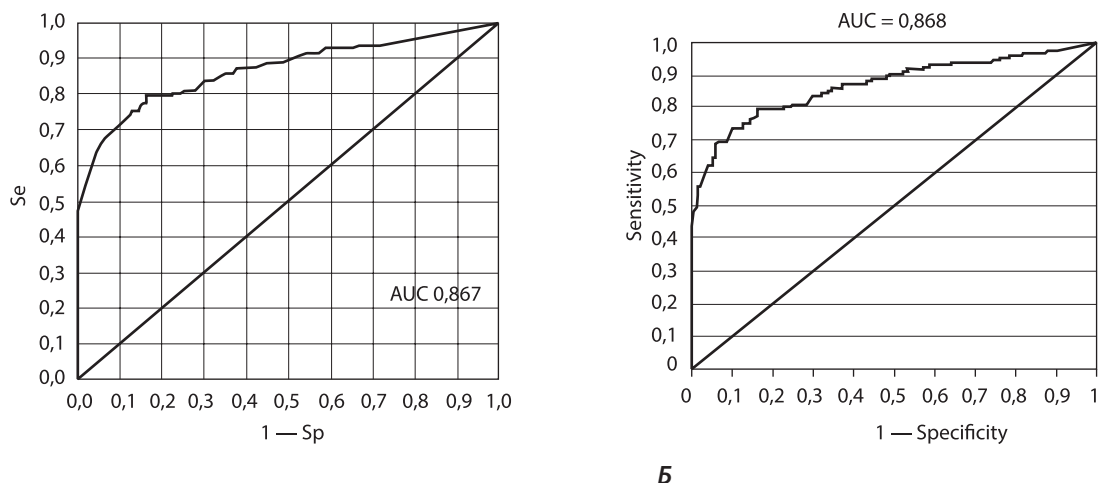


Рис. 6. ROC-криві, побудовані у різних програмах: а) MS Excel; б) StatPlus

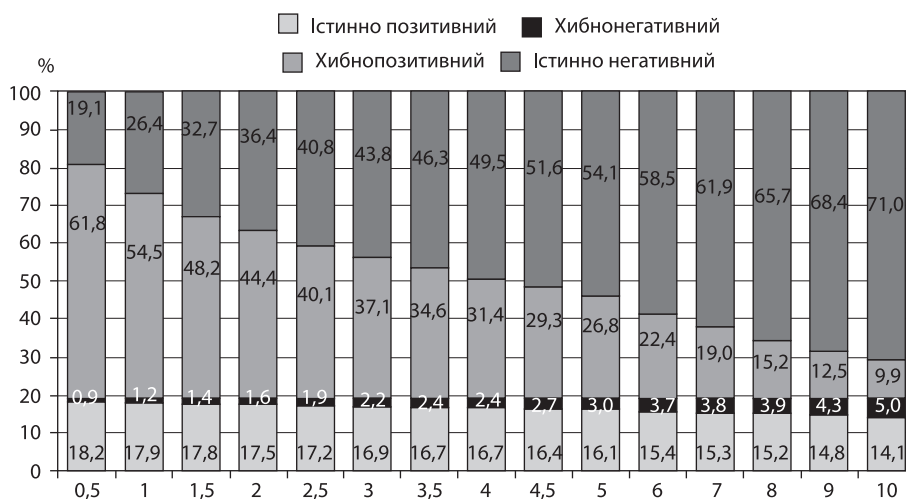


Рис. 7. Зміна результатів тесту при зміні порога відсікання у діапазоні стимульованого тиреоглобуліну від 0,5 до 10 нг/мл

ного результату — в скільки разів імовірність негативного тесту у хворих більша, ніж у здорових осіб. Діагностична ефективність тесту виражається процентним відношенням вірних (як позитивних, так і негативних) результатів тесту до загальної кількості отриманих результатів і суттєво зростає при збільшенні порога відсікання ТГ.

Зазвичай підвищення чутливості діагностичного тесту призводить до зниження його специфічності та навпаки. При виборі порога відсікання стимульованого ТГ 0,5 нг/мл забезпечується найвища чутливість (0,95) та прогностична цінність негативного результату (0,953) за невисокої специфічності (0,236) і загальної діагностичної ефективності 37,26 % (див. табл. 2). Майже однакової чутливості та специфічності (0,794 та 0,784 відповідно) досягають при порозі відсікання ТГ 7,5 нг/мл (діагностична ефек-

тивність — 78,59). Найкраще співвідношення чутливості ($Se = 0,794$) і специфічності ($Sp = 0,826$), що також може слугувати одним з можливих критеріїв вибору порогу відсікання, відповідає значенню ТГ = 8,5 нг/мл (індекс Юдена $J = 0,620$) (табл. 2).

Існують різні підходи до визначення оптимального порога відсікання залежно від вимог дослідника і завдань діагностичного тесту. На нашу думку, найважливішим завданням є не досягнення формально оптимальних показників тесту, а запобігання пропуску наявних метастазів, що неминуче призводить до гіпердіагностики.

Залежність вірогідності отримання хибнонегативного результату тесту (контр-чутливості) від порога відсікання ТГ ілюструють графіки на рис. 8.

Для показника контр-чутливості, який характеризує ймовірність пропуску досліджуваної ознаки,

Таблиця 2

Операційні характеристики тесту для порогів відсікання рівня стимульованого тиреоглобуліну від 0,5 до 10 нг/мл

Поріг відсікання, нг/мл	Se	Sp	+PV	-PV	+LR	-LR	ДЕ, %
0,5	0,950	0,236	0,227	0,953	1,24	0,21	37,26
1,0	0,936	0,327	0,247	0,956	1,39	0,20	44,31
1,5	0,929	0,404	0,269	0,960	1,56	0,18	50,41
2,0	0,915	0,451	0,282	0,957	1,67	0,19	53,93
2,5	0,901	0,504	0,300	0,956	1,82	0,20	57,99
3,0	0,887	0,541	0,313	0,953	1,93	0,21	60,70
3,5	0,872	0,573	0,325	0,950	2,04	0,22	63,01
4,0	0,872	0,611	0,346	0,953	2,24	0,21	66,12
4,5	0,858	0,638	0,359	0,950	2,37	0,22	68,02
5,0	0,844	0,668	0,375	0,948	2,54	0,23	70,19
5,5	0,837	0,693	0,392	0,947	2,73	0,24	72,09
6,0	0,809	0,724	0,409	0,941	2,93	0,26	73,98
6,5	0,809	0,754	0,437	0,943	3,28	0,25	76,42
7,0	0,801	0,765	0,447	0,942	3,42	0,26	77,24
7,5	0,794	0,784	0,465	0,942	3,68	0,26	78,59
8,0	0,794	0,812	0,500	0,944	4,23	0,25	80,89
8,5	0,794	0,826	0,519	0,944	4,56	0,25	81,98
9,0	0,773	0,846	0,542	0,940	5,02	0,27	83,20
9,5	0,752	0,861	0,561	0,936	5,41	0,29	84,01
10,0	0,738	0,878	0,588	0,934	6,03	0,30	85,09

проведено розрахунок довірчого інтервалу за методом Уілсона (табл. 3).

Кожній групі ризику відповідали певні рівні стимульованого ТГ, який виявився статистично значущим предиктором прихованого активного метастазування. Навіть при мінімальному порозі відсікання ТГ 0,5 нг/мл у підгрупах з невиявленими і виявленими після РЙТ метастазами зафіксовано

значну різницю за рівнем ТГ у всіх групах ризику (табл. 4, рис. 9).

Ряди значень ТГ і АТ ТГ не відповідали нормальному закону розподілу (за критерієм Шапіро—Франція), але ми свідомо використали форму запису результату $M \pm SD$ (середнє арифметичне значення $\pm$ стандартне відхилення). Медіана, яку в таких випадках зазвичай застосовують, є в даному

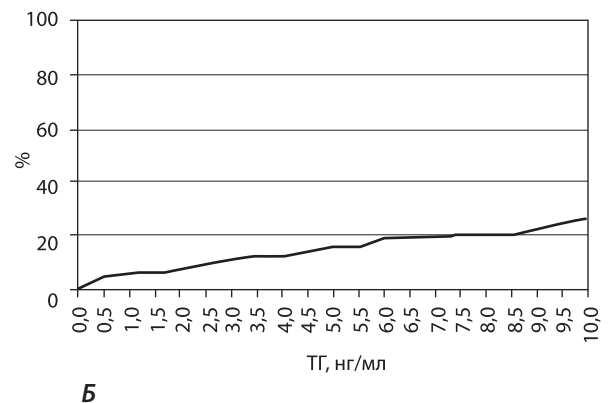
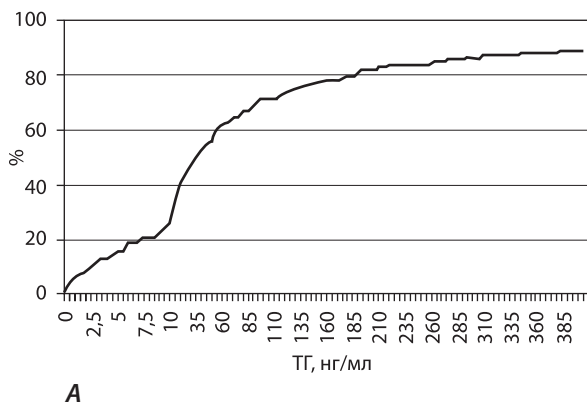


Рис. 8. Залежність вірогідності хибнонегативного результату тесту від порога відсікання рівня стимульованого тиреоглобуліну: а — в усьому діапазоні значень; б — у діапазоні від 0 до 10 нг/мл

Таблиця 3

Зміна вірогідності хибнонегативного результату тесту при зміні порогів відсікання у діапазоні значень стимульованого тиреоглобуліну від 0,5 до 10 нм/мл

Поріг відсікання, нг/мл	Вірогідність хибнонегативного результату, %	95 % довірчий інтервал
0,5	4,96	2,42; 9,89
1,0	6,38	3,39; 11,68
1,5	7,09	3,90; 12,56
2,0	8,51	4,93; 14,29
2,5	9,93	6,01; 15,98
3,0	11,35	7,11; 17,64
3,5	12,77	8,23; 19,28
4,0	12,77	8,23; 19,28
4,5	14,18	9,37; 20,89
5,0	15,60	10,53; 22,49
5,5	16,31	11,12; 23,29
6,0	19,15	13,51; 26,43
6,5	19,15	13,51; 26,43
7,0	19,86	14,11; 27,21
7,5	20,57	14,72; 27,98
8,0	20,57	14,72; 27,98
8,5	20,57	14,72; 27,98
9,0	22,70	16,56; 30,28
9,5	24,82	18,42; 32,55
10,0	26,24	19,68; 34,06

випадку ще менш показовою через те, що розмах діапазону значень є вкрай великим (найбільше значення ТГ відрізняється від найменшого у майже $5,3 \cdot 10^5$ разу). Повніше уявлення про розподіл спостережень у групах ризику за діапазонами значень ТГ дає рис. 9.

Проведене порівняння за допомогою критерію Манна—Уїтні виявило статистично значущі відмінності в групах ризику між підгрупами з виявленими та невиявленими метастазами. Проте, з огляду на характер даних і неоднорідність порівнюваних груп, до отриманих результатів слід ставитися з певним застереженням.

Аналіз графічних зображень залежності істинно позитивного та хибнонегативного результатів тесту від обраного порога відсікання ТГ у різних групах ризику (рис. 10 і 11) дав підставу припустити наявність відмінностей між групами середнього і висо-

кого ризиків та групою низького ризику, особливо у нижньому діапазоні значень ТГ від 0 до 10 нг/мл.

Нами було розглянуто гіпотезу про існування зв'язку між приналежністю пацієнтів до певної групи ризику і виявленням у них метастазів. Дані щодо частоти виявлення метастазів у пацієнтів різних груп ризику під час проведення сцинтиграфії всього тіла ^{131}I з/без ОФЕКТ/КТ наведено на рис. 12.

Рівень виявлення метастазів у групі низького ризику статистично значно нижче, ніж середній рівень у загальній вибірці, а в групі високого ризику — значно вищий (див. рис. 12). Крім того, наявний статистично значущий зв'язок ($p < 0,01$) між приналежністю до певної групи ризику і виявленням метастазів: з підвищенням ризику відповідно до класифікації TNM вірогідність виявлення метастазів збільшується (табл. 5).

Імовірність отримання хибнопозитивного результату (контр-специфічність) значно зменшується при підвищенні порога відсікання і при значенні ТГ ≥ 10 нг/мл становить лише 12,2 %, а при значеннях ≥ 40 нг/мл практично наближається до нуля. У разі порога відсікання 0,5 нг/мл (без урахування групи ризику) забезпечується мінімальна вірогідність пропуску метастазів (4,96 %, 95 % ДІ — 2,42—9,89) (див. табл. 2).

У загальній вибірці виявлено 148 (20,1 %) пацієнтів з рівнем стимульованого ТГ $< 0,5$ нг/мл, з них у 7 (0,9 %) після проведення РЙТ встановлено наяв-

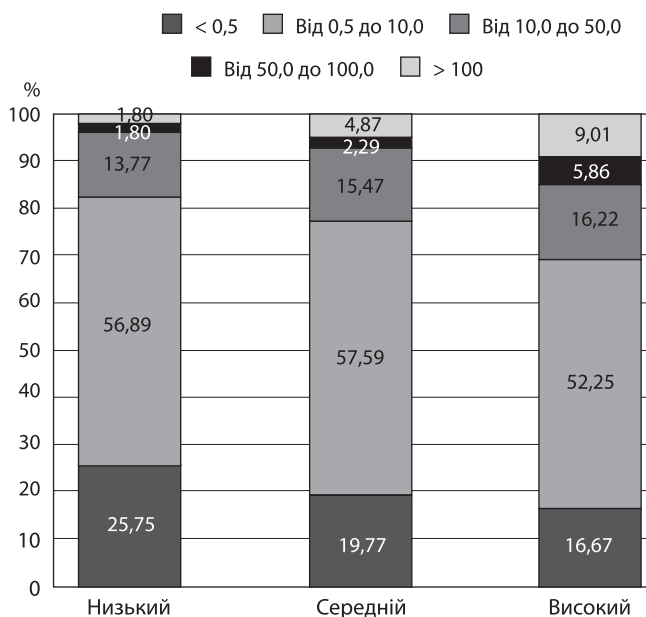


Рис. 9. Розподіл пацієнтів за діапазонами значень стимульованого тиреоглобуліну (нм/мл) у групах ризику

Таблиця 4

Виявлення метастазування після проведення радіойодотерапії при значенні порога відсікання рівня стимульованого тиреоглобуліну 0,5 нг/мл для різних груп ризику

Загалом	Загальна група n = 738	Група низького ризику, n = 167				Група середнього ризику, n = 349				Група високого ризику, n = 222		
		МТС+	МТС-	Загалом		МТС+	МТС-	Загалом		МТС+	МТС-	
Поріг відсікання ТГ = 0,5 нг/мл	< 0,5	148 (20,1 %)	7 (0,9 %)	141 (19,1 %)	42 (25,1 %)	69 (19,8 %)	0 (0 %)	69 (19,8 %)	37 (16,7 %)	3 (1,4 %)	33 (15,3 %)	
	≥ 0,5	590 (79,9 %)	134 (18,2 %)	456 (61,8 %)	125 (74,9 %)	280 (81,2 %)	57 (16,3 %)	223 (63,9 %)	185 (83,3 %)	63 (28,4 %)	122 (55,0 %)	
Стимульований ТГ, нг/мл	M ± SD	73,07 ± 835,58	362,13 ± 1889,77*	4,80 ± 6,91	12,98 ± 53,93	21,70 ± 89,83	89,45 ± 293,17*	4,54 ± 5,77	201,29 ± 1513,60	658,73 ± 2735,53#	7,76 ± 40,20	
	min	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	
	max	211 68,00	211 68,00	61,48	576,90	1306,0	1306,00	38,50	211 68,00	211 68,00	500,00	

Примітка. МТС+ — група з виявленими метастазами; МТС- — група з невиявленими метастазами; М — середнє арифметичне значення; SD — стандартне відхилення; різниця між підгрупами з виявленими та невиявленими метастазами у групі ризику статистично значуща: * — $p < 0,05$; # — $p < 0,001$.

ність метастазів. У групі з 590 (79,9 %) пацієнтів з ТГ ≥ 0,5 нг/мл метастази виявлено у 134 (18,2 %). У групі низького ризику у 18 (10,8 %) хворих виявлено метастази, з них у 4 (2,3 %/22,2 %) — йод-негативні. У 12 пацієнтів у підгрупі з ТГ < 0,5 нг/мл зафіксовано наявність 4 (0,54 %/2,4 %) вогнищ гіперфіксації РФП, у підгрупі з ТГ ≥ 0,5 нг/мл — 14 (1,90 %/8,38 %). У групі із середнім ризиком у 57 (16,33 %) пацієнтів при проведенні РЙТ з/без ОФЕКТ/КТ виявлено метастази. Всі вони належали до підгрупи з ТГ ≥ 0,5 нг/мл. Пацієнти з йод-позитивними метастазами мали вищі значення ТГ, ніж хворі з йод-негативними, але різниця не була статистично значущою. Найбільшу кількість виявлених метастазів зафіксовано в групі високого ризику — 66 (8,94 %/29,73 %).

Аналіз виявлення метастазів у різних групах ризику при виборі порога відсікання ТГ 0,5 нг/мл дав такі результати. В усіх групах ризику при значеннях ТГ < 0,5 нг/мл виявлення метастазів було низьким та практично не залежало від ступеня ризику ($p > 0,05$). При значеннях ТГ ≥ 0,5 нг/мл відмінність у виявленні метастазів між підгрупами з виявленими та невиявленими метастазами була статистично значущою: $p < 0,05$ — у групі низького ризику та $p < 0,001$ — у групах середнього і високого ризику (див. табл. 4). Тому можна зробити висновок, що вибір певних рівнів стимульованого ТГ дає змогу поліпшити виявлення прихованого метастазування.

Потребує перевірки гіпотеза про можливий вплив систематичної профілактичної дисекції шиї на виявлення метастазів та зміни рівнів «безпечного» порога ТГ.

У нашому дослідженні частота виявлення метастазів на ^{131}I з/без ОФЕКТ/КТ була досить високою з урахуванням проведеного хірургічного лікування у пацієнтів з ПРЩЗ у всіх групах ризику (10,5, 16,3 і 29,7 %). Застосування ТГ як маркера персистенції у післяопераційний період могло б мати певну діагностичну ефективність, на ступінь якої впливають різноманітні чинники: відсутність стандартизації визначення ТГ, непрогнозований вплив АТ до ТГ, різна кваліфікація хірургів, що визначає різний ступінь радикальності тиреоїдектомії, наявність і рівень дисекції шиї [13—15].

Групу пацієнтів відібрано саме з позицій неоднорідності обсягу хірургічного втручання, що, на нашу думку, дало змогу об'єктивізувати діагностичне застосування стимульованого ТГ як маркера персистенції захворювання.

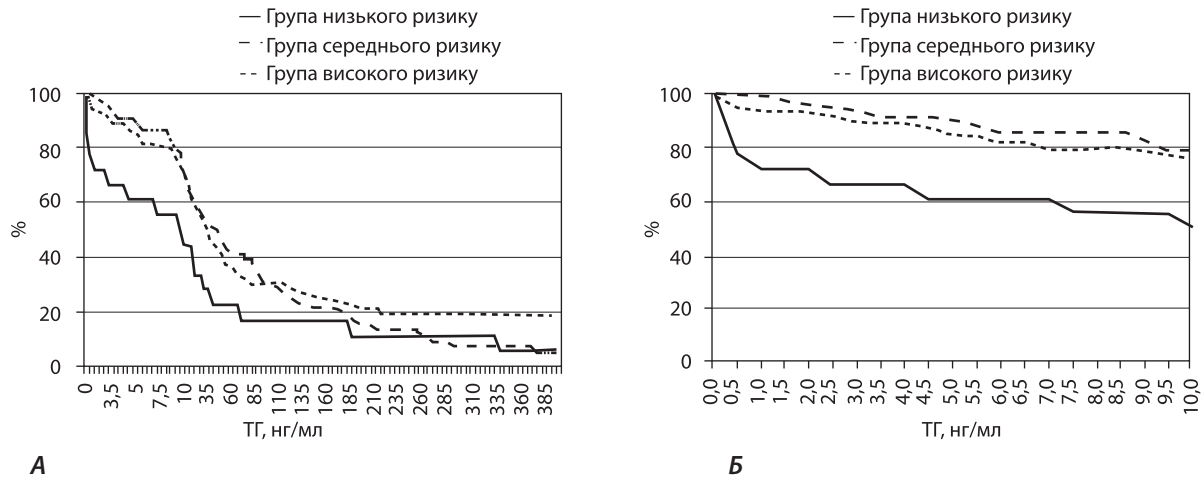


Рис. 10. Залежність істинно позитивного результату від обраного порога відсікання рівня тиреоглобуліну: а — в усьому діапазоні значень; б — у діапазоні від 0 до 10 нг/мл

У багатьох ретроспективних дослідженнях установлено, що стимульований ТГ у ранній післяопераційний період є значущим предиктором персистенції ДРЩЗ. Н. Т. Phan і співавт. повідомили про виявлення йод-позитивних метастазів при порозі відсікання стимульованого ТГ < 1,5 нг/мл у 6,0 % пацієнтів [27]. У нашому дослідженні таких пацієнтів було 4,9 %, тобто дані узгоджуються, якщо брати до уваги неможливість забезпечення абсолютно однорідних умов порівняння. У проведеному нами дослідженні рівень стимульованого ТГ до проведення РЙТ статистично значущо відрізнявся у пацієнтів з виявленими на ^{131}I з/без ОФЕКТ/КТ метастазами (ТГ — $(354,66 \pm 156,42)$ нг/мл, min — 0,04 нг/мл, max — 21168,00 нг/мл) та без метастазів (ТГ — $(4,83 \pm$

0,28) нг/мл, min — 0,04 нг/мл, max — 61,48 нг/мл). Серед 144 (19,5 %) пацієнтів з рівнем стимульованого ТГ < 0,5 нг/мл у 7 (4,8 %) виявлено метастази.

Значення основних параметрів, отримані в результаті наших досліджень, можна порівняти з даними інших авторів, проте пряме порівняння результатів ускладнюється через відмінності в реєстрації пацієнтів і методиках візуалізації вогнищ накопичення ^{131}I [28—30]. Оптимальне граничне значення стимульованого ТГ прогнозування наявності метастазів у загальній групі, визначене за допомогою ROC-кривої, становило 0,5 нг/мл (чутливість — 0,950, контр-специфічність — 0,764, площа під кривою — 0,868; $p = 0,022$; див. рис. 2). Отже, певний рівень стимульованого ТГ ($\geq 0,5$ нг/мл) можна використовувати

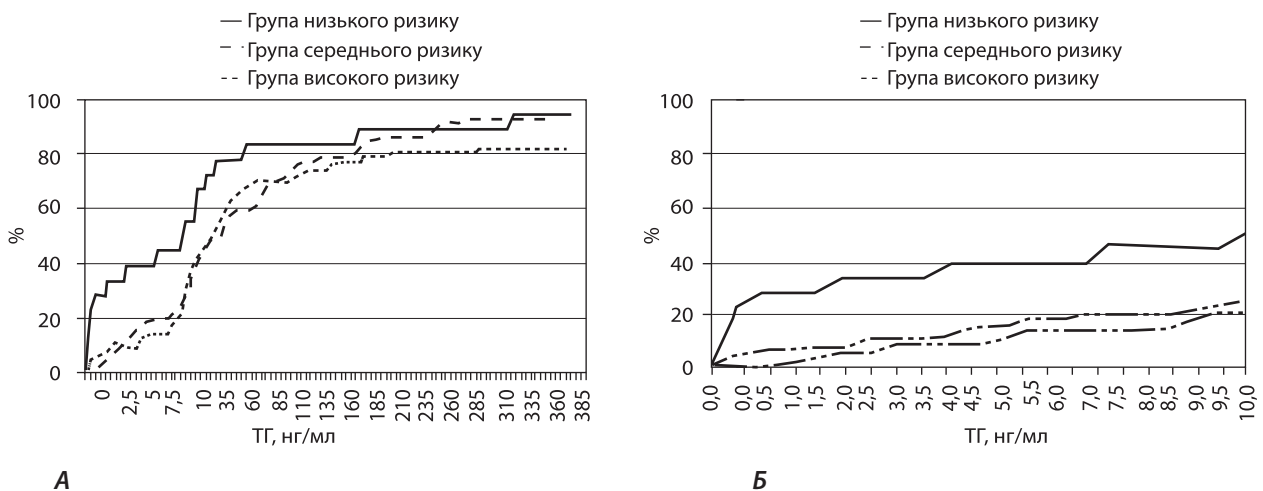


Рис. 11. Залежність хибнонегативного результату від обраного порога відсікання рівня тиреоглобуліну: а — в усьому діапазоні значень; б — у діапазоні від 0 до 10 нг/мл

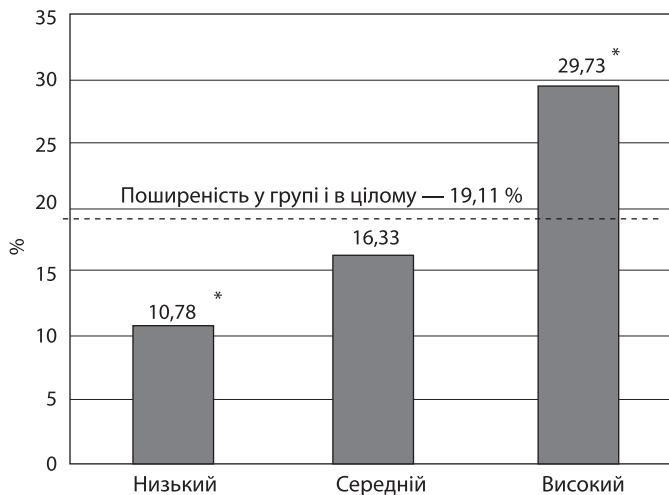


Рис. 12. Частота виявлення метастазів у групах ризику
* — різниця із середнім рівнем поширеності статистично значуща ($p < 0,01$)

вати для визначення показань до застосування РЙТ у всіх групах ризику. Використання технології ОФЕКТ/КТ розширило можливості виявлення метастатичних вогнищ.

Діагностична ефективність планарного сканування в диференційній діагностиці йод-позитивних метастазів та накопичення на залишковій тканині ЩЗ може бути знижена через відсутність анатомічних орієнтирів та перекриття ділянок фіксації РФП. Поєднання ОФЕКТ/КТ і планарного сканування дає додаткову інформацію про наявність та розташування метастатичних вогнищ. Н. Wang і співавт. повідомили, що ОФЕКТ/КТ може ідентифікувати нове метастатичне ураження, пропущене при площинному скануванні у 7 % пацієнтів [31]. S. Y. Jeong і співавт. повідомили, що частота виявлення метастазів із застосуванням ОФЕКТ/КТ порівняно з планарним скануванням збільшилася на 5,2 % [32]. У нашому дослідженні зафіксовано 2,6 % пацієнтів з йод-

негативними метастазами, виявленими за допомогою технології ^{131}I з/без ОФЕКТ/КТ.

Проведене нами дослідження мало декілька обмежень. По-перше, використано ретроспективний дизайн дослідження із залученням пацієнтів з різних лікувальних установ України, що унеможливає стандартизацію обсягу хірургічного втручання і лабораторні дослідження. Оскільки пацієнтам не проводили систематичну профілактичну центральну дисекцію шиї, отримані дані можуть відрізнятися від результатів пацієнтів, яким таку дисекцію виконували.

По-друге, хоча група низького ризику, визначена відповідно до рекомендацій ATA 2015 року, включає клінічні N0 або менше п'яти патологічних мікрометастазів N1a ($< 0,2$ см у найбільшому вимірі), у нас була обмежена інформація про їх розмір і кількість. До того ж профілактичну як центральну, так і латеральну дисекцію шиї в більшості лікувальних установ України не виконують.

По-третє, залишкова тканина ЩЗ може впливати на рівень ТГ, а її об'єм залежить від кваліфікації хірургів і застосування оперативних методик. У нашому дослідженні операції були виконані великою кількістю хірургів (більше ніж 10). Таким чином, кількість залишкової тканини може сильно відрізнятися залежно від оператора. Крім того, значення ТГ також можуть відрізнятися залежно від аналітичних наборів, які використано.

По-четверте, не зовсім зрозуміло, як впливає на зміну вірогідності хибнонегативний результат тесту виконання систематичної дисекції шиї. Ця гіпотеза потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів із папілярним раком щитоподібної залози після тиреоїдектомії без систематичної дисекції шиї рівень виявлення метастазів при скінтиграфії всього тіла ^{131}I з/без ОФЕКТ/КТ був відносно високим у всіх групах стратифікаційного ризику (у групі низького ризику — 10,8 %, у групі середнього — 16,3 %, у групі високого — 29,7 %).

При виборі порога відсікання ТГ 0,5 нг/мл забезпечуються найвища чутливість (0,95) та прогностична цінність негативного результату (0,953), специфічність і загальна діагностична ефективність становлять 0,236 і 37,26 % відповідно. Майже однакової чутливості та специфічності (0,794 та 0,784 відповідно) досягають при порозі відсікання ТГ 7,5 нг/мл (діагностична ефективність — 78,59 %).

Таблиця 5

Виявлення метастазів у групах ризику

Група	Мтс+	Мтс-
Низького ризику (n = 167)	18 (10,8 %)	149 (89,2 %)
Середнього ризику (n = 349)	57 (16,3 %)	292 (83,7 %)
Високого ризику (n = 222)	66 (29,7 %)	156 (70,3 %)
Загалом	141 (19,1 %)	597 (80,9 %)

* — зв'язок між приналежністю до групи ризику і виявленням метастазів статистично значущий ($p < 0,01$).

Незалежно від групи стратифікаційного ризику у пацієнтів з рівнем стимульованого ТГ $< 0,5$ нг/мл вірогідність хибнонегативного результату становить 4,96, частота виявлення метастазування є досить низькою (0,54, 0 та 0,41 %) і необхідність у радіоїод-терапії сумнівна.

У пацієнтів з низьким та середнім ризиком після операційні значення від 1,0 до 10,0 нг/мл асоціюються зі сприятливим прогнозом, але не виключають повністю можливість виявлення метастазів при сцинтиграфії всього тіла ^{131}I з/без ОФЕКТ/КТ (вірогідність хибнонегативного результату становить 6,4—24,2 %). У разі ТГ ≥ 10 нг/мл збільшується ймовірність персистенції (вірогідність хибнонегативного результату $> 26,2$ %), що потребує додаткової терапії.

Результати дослідження дають підставу вважати, що підвищений рівень стимульованого ТГ можна розглядати як предиктор метастазування та використовувати для індивідуалізації тактики лікування пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози.

Перспективи. Доцільно продовжити вивчення ймовірності наявності зв'язків між персистенцією або рецидивами локорегіонарних і віддалених метастазів та приналежністю пацієнтів до певної групи стратифікаційного ризику в умовах систематичної профілактичної дисекції шиї.

Етичне схвалення. Усі процедури, проведені із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам настанов із клінічної практики та вимогам Гельсінкської декларації 1964 року з поправками. Пацієнти, батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди на проведення лікування та всіх необхідних діагностичних процедур.

Гонорар: не задекларовано.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці цієї статті.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — В. О. Паламарчук, О. А. Товкай, В. В. Куц, М. Р. Боднар; обстеження/проведення оперативного лікування — В. О. Паламарчук, О. А. Товкай, О. В. Мазур, Д. М. Квітка, П. О. Ліщинський, О. П. Нечай; збирання та обробка матеріалу — М. Р. Боднар, О. В. Мазур, Д. М. Квітка; написання тексту — В. О. Паламарчук, В. В. Куц, П. О. Ліщинський, О. П. Нечай; редагування — В. О. Паламарчук, О. А. Товкай, М. Р. Боднар.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial

surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. The American Journal of Medicine. 1994;97(5):418-28. PMID:7977430. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90321-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90321-2).

2. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1992;75(3):714-20. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517360>.
3. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2008;37(2):457-80. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.02.007>.
4. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(5):1748-61. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3882>.
5. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: asystematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(8):3668-76. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031167>.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
7. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. The Journal of Nuclear Medicine. 2012;53(5):754-64. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.104133>.
8. Hertz B, Schuller KE. Saul Hertz (1905–1950): A pioneer in the use of radioactive iodine. Endocrine Practice. 2010;16(4):713-5. DOI: 10.4158/EP10065.CO. PMID:20350908.
9. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid. 2006;16:1229-42.
10. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. European

- Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *European Thyroid Journal*. 2013;2:147-59. <https://doi.org/10.1159/000354537>.
11. Verburg FA, Mader U, Giovanella L, Luster M, Reiners C. Low or undetectable basal thyroglobulin levels obviate the need for neck ultrasound in differentiated thyroid cancer patients after total thyroidectomy and 131I ablation. *Thyroid*. 2018;28(6):722-8. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0352>.
 12. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Serial neck ultrasound is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically significant disease in low-risk papillary thyroid cancer patients. *Endocrine Practice*. 2015;21(12):1372-9. <https://doi.org/10.4158/EP15851.OR>.
 13. Giovanella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Grebe SK, Plebani M, Clark PM. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(9):1301-13. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0813>.
 14. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(7):2487-95. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0723>.
 15. Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J. Serum basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20(6):587-95. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0338>.
 16. Lee SW. SPECT/CT in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;51(4):297-303. doi: 10.1007/s13139-017-0473-x.
 17. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and 131-I therapy planning. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(5):1895-902. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4043>.
 18. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2012;53(5):754-64. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.104133>.
 19. Ahn BC. Personalized medicine based on theranostic radioiodine molecular imaging for differentiated thyroid cancer. *BioMed Research International*. 2016;2016:1680464. <https://doi.org/10.1155/2016/1680464>.
 20. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019;29(4):461-70. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0597>.
 21. Kenneth B, Patrick K. *Data Analysis Using Microsoft Excel*. Williams Publishing House, 2005. 560 p.
 22. Gaydyshev IP. Quality assessment of binary classifiers. *Bulletin of Omsk University*. 2016;1:14-7 (in Russian).
 23. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Clinical epidemiology: Fundamentals of evidence-based medicine*. Media Sphere, 1998. 352 p.
 24. Grigoriev SG, Lobzin SE, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic problems. *Journal of Infectology*. 2016;8(4):36-45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45> (in Russian).
 25. Grzhibovsky AM. Confidence intervals for frequencies and fractions. *Human Ecology*. 2008;5:57-60 (in Russian).
 26. Palamarchuk VO, Tovkay OA, Kuts VV, Bodnar MR, Mazur OV, Kvitka DM. Substantiation of the possibility of using stimulated thyroglobulin as an additional criterion for determining the feasibility of radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2019;4:14-21. <https://doi.org/10.30978/CEES-2019-4-14> (in Ukrainian).
 27. Phan HT, Jager PL, van der Wal JE, et al. The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(1):77-83. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0399>.
 28. De Rosario PW, Guimaraes VC, Maia FF, et al. Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. *Laryngoscope*. 2005;115(2):264-7. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000154730.31281.0c>.
 29. Lee CH, Jung JH, Son SH, et al. Risk factors for radioactive iodine-avid metastatic lymph nodes on post I-131 ablation SPECT/CT in low- or intermediate-risk groups of papillary thyroid cancer. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202644>.

30. Giovannella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, Grebe SK, Plebani M, Clark PM. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(9):1301-13. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0813>.
31. Wang H, Fu HL, Li JN, Zou RJ, Gu ZH, Wu JC. The role of single-photon emission computed tomography / computed tomography for precise localization of metastases in patients with differentiated thyroid cancer. *Clinical Imaging*. 2009;33(1):49-54. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2008.06.024>.
32. Jeong SY, Lee SW, Kim HW, Song BI, Ahn BC, Lee J. Clinical applications of SPECT/CT after first I-131 ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2014;81(3):445-51. <https://doi.org/10.1111/cen.12460>.

РЕЗЮМЕ

Роль стимульованого тиреоглобуліну в прогнозуванні персистенції папілярного раку щитоподібної залози

В. О. Паламарчук¹, О. А. Товкай¹, В. В. Куц^{1,2}, М. Р. Боднар³, П. О. Ліщинський¹, О. В. Мазур¹, Д. М. Квітка¹, О. П. Нечай¹

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

²Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, Київ

³Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, Львів

Мета роботи — вивчити частоту виявлення локальних метастазів після радіойодтерапії (РЙТ) за відсутності систематичної профілактичної дисекції шиї у пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози (ПРЩЗ) залежно від рівня стимульованого тиреоглобуліну (ТГ) і можливості застосування його для прогнозування персистенції захворювання.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 738 пацієнтів (78,2 % жінок і 21,8 % чоловіків, середній вік — $(49,1 \pm 11,9)$ року) з ПРЩЗ, які перенесли тиреоїдектомію з дисекцією шиї різного обсягу у лікувальних закладах України, а потім — РЙТ. Групи ризику сформовано згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (2015). Дослідження стимульованого ТГ проведено в різних лабораторіях України і за різними методиками, але з порівнянними референсними діапазонами. Статис-

тичні розрахунки виконано з використанням MSExcel, AtteStat та StatPlus 7 (Analyst Soft Inc.), ROC-аналізу, Z-тесту і точного тесту Фішера—Фрімана—Халтона. Довірчий інтервал для часток визначали за методом Уїлсона з використанням онлайн калькулятора «VassarStats».

Результати та обговорення. Обстежено 738 пацієнтів, з яких 22,6, 47,3 і 30,1 % належали до груп низького, середнього і високого ризику відповідно. Після проведення РЙТ, однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) і ОФЕКТ/КТ частота виявлення метастазів становила загалом 19,1 % (2,6 % йод-негативні), в групах — 10,8, 16,3 та 29,7 % відповідно та залежала від рівня ТГ. У разі порога відсікання ТГ 0,5 нг/мл (без урахування групи ризику) забезпечується мінімальна вірогідність пропуску метастазів (4,96 %, 95 % довірчий інтервал — 2,42—9,89). У загальній вибірці виявлено 148 (20,1 %) пацієнтів з рівнем стимульованого ТГ < 0,5 нг/мл, з них у 7 (0,9 %) після проведення РЙТ встановлено наявність метастазів. У групі з 590 (79,9 %) пацієнтів з ТГ ≥ 0,5 нг/мл метастази виявлено у 134 (18,2 %). У групі низького ризику у 18 (10,8 %) хворих виявлено метастази, з них у 4 (2,3 %/22,2 %) — йод-негативні. У 12 пацієнтів у підгрупі з ТГ < 0,5 нг/мл зафіксовано наявність 4 (0,54 %/2,4 %) метастазів, у підгрупі з ТГ ≥ 0,5 нг/мл — 14 (1,90 %/8,38 %). У групі із середнім ризиком у 57 (16,33 %) пацієнтів виявлено метастази. Всі вони належали до підгрупи з ТГ ≥ 0,5 нг/мл. Пацієнти з йод-позитивними метастазами мали вищі значення ТГ, ніж хворі з йод-негативними, але різниця не була статистично значущою. Найбільшу кількість виявлених метастазів зафіксовано в групі високого ризику — 66 (8,94 %/9,73 %). У всіх групах ризику при значеннях ТГ < 0,5 нг/мл частота виявлення метастазів була низькою та практично не залежала від ступеня ризику ($p > 0,05$). При значеннях ТГ ≥ 0,5 нг/мл відмінність у виявленні метастазів між підгрупами з виявленими та виявленими метастазами була статистично значущою: $p < 0,05$ — у групі низького ризику та $p < 0,001$ — у групах середнього і високого ризику.

Висновки. Після тиреоїдектомії без систематичної дисекції шиї частота виявлення метастазів при сцинтиграфії всього тіла 131I з/без ОФЕКТ/КТ була відносно високою в усіх групах стратифікаційного ризику (в групі низького ризику — 10,8 %, у групі середнього — 16,3 %, у групі високого — 29,7 %). Підвищений рівень стимульованого ТГ можна роз-

глядати як предиктор метастазування, який можна використовувати для індивідуалізації тактики лікування пацієнтів з ПРЩЗ. У разі порога відсікання ТГ 0,5 нг/мл забезпечується найвища чутливість — 0,95 та прогностична цінність негативного результату ($-PV = 0,953$), специфічність і загальна діагностична ефективність становлять 0,236 та 37,26 % відповідно. Майже однакової чутливості та специфічності (0,794 і 0,784 відповідно) досягають при порозі відсікання ТГ = 7,5 нг/мл (діагностична ефективність — 78,59 %). Незалежно від групи стратифікаційного ризику у пацієнтів з рівнем стимульованого ТГ < 0,5 нг/мл вірогідність хибнонегативного результату становить 4,96 %, частота виявлення метастазування є досить низькою (0,54, 0,0 і 0,41 %), а потреба в РЙТ сумнівна. У пацієнтів з низьким та проміжним ризиком післяопераційні значення ТГ від 1,0 до 10,0 нг/мл асоціюються зі сприятливим прогнозом, але повністю не виключають виявлення метастазів (вірогідність хибнонегативного результату становить 6,4—24,2 %). У разі ТГ ≥ 10 нг/мл збільшується ймовірність персистенції (вірогідність хибнонегативного результату > 26,2 %), що потребує додаткової терапії. Найкраще співвідношення чутливості ($Se = 0,794$) і специфічності ($Sp = 0,826$), що також може слугувати одним з можливих критеріїв вибору порогу відсікання, відповідає значенню ТГ = 8,5 нг/мл (індекс Юдена $J = 0,620$).

Ключові слова: диференційований папілярний рак щитоподібної залози, радіойодтерапія, тиреоглобулін, ROC-аналіз.

РЕЗЮМЕ

Роль стимульованого тиреоглобуліна в прогнозуванні персистенції папілярного рака щитовидної залози

В. А. Паламарчук¹, А. А. Товкай¹, В. В. Куц^{1,2}, Н. Р. Боднар³, П. А. Лищинський¹, О. В. Мазур¹, Д. Н. Квитка¹, А. П. Нечай¹

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, Київ

² Національний інститут фізичної медицини та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, Київ

³ Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, Львів

Цель работы — изучить частоту выявления локорегионарных метастазов после радиойодтерапии (РЙТ) при отсутствии систематической профи-

лактической диссекции шеи у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) в зависимости от уровня стимулированного тиреоглобулина (ТГ) и возможности использования его для прогнозирования персистенции заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 738 пациентов (78,2 % женщин и 21,8 % мужчин, средний возраст — $(49,1 \pm 11,9)$ года) с ПРЩЖ, перенесших тиреоидэктомию с диссекцией шеи разного объема в лечебных учреждениях Украины, а потом — РЙТ. Группы риска сформированы согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (2015). Исследования стимулированного ТГ проведены в разных лабораториях Украины разными методиками, но с сопоставимыми референсными диапазонами. Статистические расчеты выполнены с использованием MSExcel, AtteStat и StatPlus 7 (Analyst Soft Inc.), ROC-анализа, Z-теста и точного теста Фишера—Фримана—Халтона. Доверительный интервал для частот определяли методом Уилсона с использованием онлайн калькулятора «VassarStats».

Результаты и обсуждения. Обследованы 738 пациентов, из них 22,6, 47,3 и 30,1 % относились соответственно к группе низкого, среднего и высокого риска. После проведения РЙТ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и ОФЭКТ/КТ частота выявления метастазов составила в целом 19,1 % (2,6 % — йод-негативные), в группах — 10,8, 16,3 и 29,7 % соответственно и зависела от уровня ТГ. При пороге отсекания ТГ = 0,5 нг/мл (без учета группы риска) обеспечивается минимальная вероятность пропуска метастазов (4,96 %, 95 % доверительный интервал — 2,42—9,89). В общей выборке выявлено 148 (20,1 %) пациентов с ТГ < 0,5 нг/мл, из них у 7 (0,9 %) после проведения РЙТ установлено наличие метастазов. В группе из 590 (79,9 %) пациентов с ТГ $\geq 0,5$ нг/мл выявлено у 134 (18,2 %). В группе низкого риска у 18 (10,8 %) больных выявлены метастазы, из них у 4 (2,3 % / 22,2 %) — йод-негативные. У 12 пациентов в подгруппе с ТГ < 0,5 нг/мл зафиксировано наличие 4 (0,54 %/2,4 %) метастазов, в подгруппе с ТГ $\geq 0,5$ нг/мл — 14 (1,90 %/8,38 %). В группе со средним риском у 57 (16,33 %) пациентов выявлены метастазы. Все они принадлежали к подгруппе с ТГ $\geq 0,5$ нг/мл. Пациенты с йод-позитивными метастазами имели более высокие значения ТГ, чем пациенты с йод-негативными, но разница не была статистически значимой. Наибольшее количество

выявленных метастазов зафиксировано в группе высокого риска — 66 (8,94 %/29,73 %). Во всех группах риска при значениях ТГ < 0,5 нг/мл частота выявления метастазов была низкой и практически не зависела от степени риска ($p > 0,05$). При значениях ТГ $\geq 0,5$ нг/мл отличия в выявлении метастазов между подгруппами с выявленными и невыявленными метастазами были статистически значимыми: $p < 0,05$ — в группе низкого риска и $p < 0,001$ — в группах среднего и высокого риска.

Выводы. После тиреоидэктомии без систематической диссекции шеи частота выявления метастазов при сцинтиграфии всего тела ^{131}I с/без ОФЭКТ/КТ была относительно высокой во всех группах стратификационного риска (в группе низкого риска — 10,8 %, в группе среднего — 16,3 %, в группе высокого — 29,7 %). Повышенный уровень стимулированного ТГ можно рассматривать как предиктор метастазирования, который можно использовать для индивидуализации тактики лечения пациентов с ПРЩЖ. При пороге отсекания ТГ 0,5 нг/мл обеспечивается наивысшая чувствительность — 0,95 и прогностическая ценность негативного результата ($-PV = 0,953$), специфичность и общая диагностическая эффективность составляют 0,236 и 37,26 % соответственно. Почти одинаковой чувствительности и специфичности (0,794 и 0,784 соответственно) достигают при пороге отсекания ТГ 7,5 нг/мл (диагностическая эффективность — 78,59 %). Независимо от группы стратификационного риска у пациентов с уровнем стимулированного ТГ < 0,5 нг/мл вероятность ложнонегативного результата составляет 4,96 %, частота выявления метастазирования будет достаточно низкой (0,54, 0,0 и 0,41 %) и необходимость РЙТ сомнительна. У пациентов с низким и промежуточным риском послеоперационные значения от 1,0 до 10,0 нг/мл являются оптимистичными, но полностью не исключают выявления метастазов (вероятность ложнонегативного результата составляет 6,4—24,2 %). При ТГ ≥ 10 нг/мл увеличивается вероятность персистенции (вероятность ложнонегативного результата > 26,2 %), что требует дополнительной терапии. Наилучшее соотношение чувствительности ($Se = 0,794$) и специфичности ($Sp = 0,826$), что также может служить одним из возможных критериев выбора порога отсекания, соответствует значению ТГ = 8,5 нг/мл (индекс Юдена $J = 0,620$).

Ключевые слова: дифференцированный папиллярный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, тиреоглобулин, ROC-анализ.

SUMMARY

The role of stimulated thyroglobulin in the prognosis of persistent papillary thyroid carcinoma

V. O. Palamarchuk¹, O. A. Tovkai¹, V. V. Kuts^{1,2}, M. R. Bodnar³, P. O. Lishchinsky¹, O. V. Mazur¹, D. M. Kvitka¹, O. P. Nechay¹

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² State organization «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine»

³ Municipal non-profit enterprise «Lviv State Cancer Oncology Regional Diagnostic Center», Lviv

Objective — to study the incidence of regional metastases after radioiodine therapy in the absence of routine prophylactic neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC), depending on the levels of stimulated thyroglobulin (TG) and its use for predicting disease persistence.

Material and methods. Treatment outcomes were investigated for 738 patients (78.2 % female, 21.8 % male; mean age 49.1 ± 11.9 years) with PTC who underwent thyroidectomy with neck dissection of varying volume in medical institutions of Ukraine with further radioiodine therapy. Risk groups are formed according to ATA 2015 recommendations. The stimulated TG testing was conducted in different laboratories in Ukraine and by different methods, but with comparable reference ranges. Statistical calculations were done with MS Excel, AtteStat and StatPlus 7 (AnalystSoftInc.), ROC analysis, Z-test and Fisher-Freeman-Halton exact test. Particle confidence intervals were determined using Wilson method and VassarStats online calculator.

Results and discussion. 738 patients were examined, of whom 22.6 %, 47.3 % and 30.1 % were in the low, medium, and high-risk groups. After the ^{131}I therapy and SPECT (single-photon emission computed tomography) incidence of metastases was 19.1 % overall (2.6 % iodine negative), and 10.8 %, 16.3 %, and 29.7 %, respectively, depending on the TG level. Choosing a cut-off threshold for TG = 0.5 ng/ml (without taking into account the risk group) provides a minimum probability of missing metastases (4.96 %, 95 % CI: 2.42—9.89). In total, 148 (20.1 %) patients were identified in the total of 738 subjects with TG stimulated levels < 0.5 ng/ml, of which 7 (0.9 %) had metastasized after ^{131}I . In 590 (79.9 %) patients with TG ≥ 0.5 ng/ml,

134 (18.2 %) had metastases, while in the low-risk group, 18 (10.8 %) had metastases, including 4 (2.3 %/22.2 %) were found to be iodine-negative. In 12 patients in the TG subgroup < 0.5 ng/ml, 4 (0.54 %/2.4 %) cases with metastases were identified, whereas in the TG subgroup ≥ 0.5 ng/ml, 14 (1.90 %/8.38 %). In the intermediate-risk group, 57 (16.33 %) patients had metastases and all of them were in the subgroup with TG ≥ 0.5 ng/ml. Patients with iodine-positive metastases had higher TG values than patients with iodine-negative ones, but the difference was not statistically significant. The highest incidence of metastases was recorded in the high-risk group, in which 66 (8.94 %/29.73 %) were detected. In all risk groups at TG values < 0.5 ng/ml, the detectability of metastases was low and practically independent of risk level ($p > 0.05$). At TG values ≥ 0.5 ng/ml, the difference in the detection of metastases between subgroups with metastatic positive and metastatic negative were statistically significant: $p < 0.05$ in the low-risk group and $p < 0.001$ in the medium- and high-risk groups.

Conclusions. After thyroidectomy without routine neck dissection, the incidence of metastases in whole body ^{131}I scintigraphy and SPECT was relatively high in all stratification risk groups (low — 10.8 %, medium — 16.3 %, high — 29.7 %). An elevated level of

stimulated TG can be considered as a predictor of metastasis, which can be used to individualize further tactics for the treatment of patients with PTC. When the cut-off threshold TG = 0.5 ng/ml is selected, the highest sensitivity (0.95) and the predictive value of the negative result ($-PV = 0.953$) are provided, specificity and overall diagnostic efficiency are 0.236 and 37.26 %, respectively. Almost the same sensitivity and specificity (0.794 and 0.784, respectively) are reached at the cut-off threshold TG = 7.5 ng/ml (DE = 78.59 %). Regardless of the stratification risk groups in patients with stimulated TG up to 0.5 ng/ml, the probability of a false-negative result is 4.96 %, the detection of metastasis is quite low (0.54 %/0 %/0.41 %) and the need for radioiodine therapy is questionable. In patients with low and intermediate risk, postoperative values from 1.0 to 10.0 ng/ml are optimistic, but they do not completely exclude the detection of metastases (the probability of false-negative result is 6.4—24.2 %). With postoperative values of stimulated TG ≥ 10 ng/ml, the likelihood of persistence increases (probability of false-negative result > 26.2 %), which requires additional therapy.

Key words: differentiated papillary thyroid carcinoma, radioiodine therapy, thyroglobulin, ROC analysis.

Дата надходження до редакції 01.06.2020 р.