



DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.141-155>
УДК: 616-006.67.

Радіонуклідний моніторинг таргетної терапії йодонегативного диференційованого раку щитоподібної залози

Солодяннікова О. І., ORCID: 0000-0002-7592-1192, e-mail: oik2000@ukr.net

Кметюк Я. В., ORCID: 0000-0001-6091-5809, e-mail: k.yaroslav@gmail.com

Даниленко В. В., ORCID: 0000-0001-6536-2916, e-mail: vpribluda@ukr.net

Сукач Г. Г., ORCID: 0000-0002-5403-5394, e-mail: hornett.sukach13@gmail.com

Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Всеукраїнський центр радіохірургії при лікарні «Феофанія» Державного управління справами, Київ, Україна

Radionuclide monitoring of targeted therapy of iodine-negative differentiated thyroid cancer

Solodiannykova O. I., ORCID: 0000-0002-7592-1192, e-mail: oik2000@ukr.net

Kmetyuk Ya. V., ORCID: 0000-0001-6091-5809, e-mail: k.yaroslav@gmail.com

Danylenko V. V., ORCID: 0000-0001-6536-2916, e-mail: vpribluda@ukr.net

Sukach H. H., ORCID: 0000-0002-5403-5394, e-mail: hornett.sukach13@gmail.com

National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, All-Ukrainian Center for Radiosurgery of the Feofania Clinical Hospital of State Management of Affairs, Kiev, Ukraine

Ключові слова:

диференційований рак щитоподібної залози, радіойодонегативні метастази, нейодні радіофармпрепарати, таргетна терапія.

Для цитування:

Солодяннікова О. І., Кметюк Я. В., Даниленко В. В., Сукач Г. Г. Радіонуклідний моніторинг таргетної терапії йодонегативного диференційованого раку щитоподібної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 141–155. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.141-155>

Для кореспонденції:

Солодяннікова Оксана Іванівна
Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України;
вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: oik2000@ukr.net

© Солодяннікова О. І., Кметюк Я. В.,
Даниленко В. В., Сукач Г. Г., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Сучасний менеджмент лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) має свої особливості. За останні роки в Україні зареєстровані та почали використовуватись у лікуванні рефрактерних форм ДРЩЗ інгібітори тирозинкінази (сорафеніб, сунітиніб). Проте лише в поодиноких дослідженнях вивчалися цитологічні аспекти у прогнозуванні радіойодорезистентності папілярного раку щитоподібної залози, розроблявся радіонуклідний моніторинг та діагностичний алгоритм для виявлення рецидивів і метастазів у хворих з йодонегативними формами ДРЩЗ.

У той же час, науково-клінічні аспекти лікування радіойодорезистентного диференційованого раку щитоподібної залози в українській онкології та радіології практично не досліджуються.

Таким чином, стан проблеми лікування та післятерапевтичного моніторингу пацієнтів із йодонегативними формами ДРЩЗ, на даний час залишається недостатньо вивченим та потребує подальшої науково-клінічної розробки.

Мета роботи – розробити спосіб лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози.

Матеріали і методи. Проліковано 38 хворих із йодонегативними метастазами ДРЩЗ, із яких у 10 ефективність лікування оцінювалась з допомогою сцинтиграфії всього тіла (СВТ) з ^{99m}Tc -MIBI, у 10 – з ^{99m}Tc -DMSCA. У 10 хворих безпосередні результати лікування інгібіторами тирозинкінази оцінювались за допомогою ПЕТ з ^{18}F -ФДГ. 8 пацієнтів склали групу, у якій відмічалось ураження кісток і лікування здійснювалось за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Середній вік пацієнтів коливався від 43 до 76 років, медіана – 57,8 ± 3,9. Із них жінок – 24, чоловіків – 14. Патогістологічно папілярний рак діагностовано у 31, фолікулярний – у 5, папілярно-фолікулярний – у 2. Дослідження проводились із використанням таких технічних засобів – двоходетекторної гамма-камери фірми «Mediso» (Угорщина) та однофотонного емісійного комп'ютерного томографа (ОФЕКТ) «Е. САМ 180» фірми «Siemens» (ФРН). ПЕТ/КТ проводилися на комбінованому томографі «Biograph-64-TruePoint-Siemens» (Німеччина), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ядерних медиків.

Результати та їх обговорення. До початку терапії 10 хворим з ДРЩЗ була проведена СВТ з ^{99m}Tc -MIBI та повторне дослідження через три місяці з метою оцінки ефективності лікування.

Після проведення діагностичного обстеження пацієнтам була призначена таргетна терапія препаратом Нексавар згідно з протоколом лікування. Унаслідок лікування була досягнута регресія вогнища в легенях у межах 70 %. Подальший моніторинг ефективності протипухлинного лікування проводився за допомогою СВТ з ^{99m}Tc -MIBI.

10 пацієнтів, яким до лікування було проведено первинне діагностичне дослідження за допомогою ПЕТ/КТ – ^{18}F -ФДГ, також були проліковані за допомогою таргетної терапії препаратом Нексавар. Діагностичне сканування з ^{18}F -ФДГ після проведеної терапії виявило зниження функціональної активності вогнища в ділянці ший, однак зменшення розміру вогнища не спостерігалось.

Висновки. Лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ за допомогою інгібіторів тирозинкінази супроводжувалось зменшенням кількості метастатичних вогнищ та зниженням рівня їх функціональної активності.

Проведені дослідження підтвердили можливість використання методик з нейодними РПП (^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -DMCA) для оцінки ефективності лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ.

ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ є високоінформативною методикою для оцінки впливу інгібіторів тирозинкінази на функціональну активність метастатичних вогнищ за даними метаболічного сканування при лікуванні йодонегативних метастазів ДРЩЗ.

При відсутності позитивної динаміки після 3–4 курсів показано застосування дистанційної променевої терапії з СОД 30–50 Гр, яка дозволяє зменшити об'єм метастатичних осередків та знизити їх метаболічну активність.

Соціальне та економічне значення одержаних внаслідок виконання дослідження результатів дозволяє покращити показники загальної та безрецидивної виживаності у працездатної частини хворих на ДРЩЗ, зменшити вартість спостереження за пацієнтами з йодонегативними формами ДРЩЗ.

Keywords:

differentiated thyroid cancer, radioiodine-negative metastases, non-iodine RP, targeted therapy.

For citation:

Solodiannykova OI, Kmetyuk YaV, Danylenko VV, Sukach HH. Radionuclide monitoring of targeted therapy of iodine-negative differentiated thyroid cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(1): 141–155. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.141-155>

For correspondence:

Solodiannykova Oksana Ivanivna
National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine;
33/43, Lomonosova Str., Kyiv,
Ukraine, 03022;
e-mail: oik2000@ukr.net

© Solodiannykova O. I., Kmetyuk Ya. V.,
Danylenko V. V., Sukach H. H., 2021

ABSTRACT

Background. Current management of treating iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer has its features.

In recent years, tyrosine kinase inhibitors (sorafenib, sunitinib) have been registered and indicated to treat refractory forms of differentiated thyroid cancer in Ukraine. However, there were only few studies dealing with cytologic aspects of predicting radioiodine resistance of papillary thyroid cancer, development of radionuclide monitoring and diagnostic algorithm to detect relapses and metastases in patients with iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer.

At the same time, scientific and clinical aspects of treatment of radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer in Ukrainian oncology and radiology are barely studied.

Thus, the status of treatment and post-therapeutic monitoring of patients with iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer, still remains insufficiently studied and requires further scientific and clinical development.

Purpose – develop a technique of treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer.

Materials and methods. Thirty-eight patients with iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer were provided with treatment, where in 10 patients the efficiency of treatment was assessed by means of whole body scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI, in 10 patients – with ^{99m}Tc -DMCA. In 10 patients the short-term results of treatment with tyrosine kinase inhibitors were evaluated by PET with ^{18}F -FDG. Eight patients represented a group where the bones were affected and treatment was provided by means of radionuclide or external-beam radiotherapy. The average age of patients varied from 43 to 76, the median was 57.8 ± 3.9 ; out of those: 24 women, 14 men. Pathohistologically, papillary cancer was diagnosed in 31, follicular – in 5, papillary-follicular – in 2. The studies were performed by means of the two-detector gamma camera manufactured by Mediso (Hungary) and the single-photon emission computed tomography (SPECT) E. CAM 180, Siemens (Germany). PET/CT were performed on the Biograph-64-TruePoint-Siemens combined tomograph (Germany), according to the guidelines of the European Association of Nuclear Physicians.

Results. Prior to initiating therapy, 10 patients with differentiated thyroid cancer underwent whole body scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI and re-examination in three months in order to assess treatment success.

After diagnostic examination, the patient was prescribed targeted therapy with Nexavar according to the treatment protocol. Regression of the focus in the lungs was achieved within 70 %. Further monitoring of antitumor treatment success was performed by means of whole body scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI.

Ten patients, who had PET/CT with ^{18}F -FDG made before treatment, also underwent targeted therapy by means of Nexavar. Diagnostic scanning with ^{18}F -FDG after therapy revealed decreased functional activity of the lesion in the neck, however no decrease in the dimensions of the lesion was observed.

Conclusions. Treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer by means of tyrosine kinase inhibitors was accompanied by a decreasing number of metastatic foci and reducing level of their functional activity.

The studies have confirmed the possibility of applying techniques with non-iodine RP (^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -DMCA) to assess the effectiveness of treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer.

PET/CT with ^{18}F -FDG is a highly informative technique for assessing the effect of tyrosine kinase inhibitors on the functional activity of metastatic foci according to metabolic scans in treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer.

If there are no positive changes after 3–4 courses, external-beam radiotherapy with total radiation dose of 30–50 Gy is indicated, which is capable of reducing the volume of metastatic foci as well as their metabolic activity.

The social and economic significance of the obtained findings have made it possible to improve the overall and recurrence-free survival rates in the working population of patients with differentiated thyroid cancer and reduce the cost of following-up patients with iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
12.01.2021

Отримано після рецензування
Received after review
05.02.2021

Прийнято до друку
Accepted for printing
23.02.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я «Розробити метод лікування пацієнтів із метастатичним, прогресуючим диференційованим раком щитовидної залози, рефрактерним до радіоїодотерапії» (номер державної реєстрації 0111U000376, керівник — доктор медичних наук, професор Солодяннікова О. І.).

ВСТУП

Сучасний менеджмент лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) має свої особливості. По-перше, це супресивна гормональна терапія тироксинам під контролем рівня ТТГ $< 0,1$ мУ/Л [1]. По-друге, при необхідності — променеве лікування окремого локуса. При прогресуванні призначається таргетна терапія першої лінії. Контроль за ефективністю лікування здійснюється за допомогою діагностичного дослідження з одержанням зображення кожні 4–6 місяців.

За останні роки в Україні зареєстровані та почали використовуватись у лікуванні рефрактерних форм ДРЩЗ інгібітори тирозинкінази (сорафеніб, сунітініб). Проте лише в поодиноких дослідженнях вивчалися цитологічні аспекти у прогнозуванні радіоїодорезистентності папілярного раку щитоподібної залози [2], розроблявся радіонуклідний моніторинг та діагностичний алгоритм для виявлення рецидивів і метастазів у хворих з йодонегативними формами ДРЩЗ [3–6]. У той же час науково-клінічні аспекти лікування радіоїодорезистентного диференційованого раку щитоподібної залози в українській онкології та радіології практично не досліджуються.

Слід відзначити, що віддалені метастази діагностуються у 10–15 % хворих на ДРЩЗ. Половина метастазів визначається при первинному обстеженні, інші — при спостереженні з медіаною 3–4 роки; 15 % віддалених метастазів діагностуються більш ніж за 10 років після первинного лікування, що свідчить про необхідність спостереження цих хворих протягом усього життя [7]. Зазвичай віддалені метастази виникають у легенях та кістках, значно рідше, приблизно у 3 % хворих, — у головному мозку, печінці, шкірі [8]. Майже всі хворі з віддаленими метастазами мають високий рівень тиреоглобуліну (ТГ), але з часом у 1/3 пацієнтів формується йодорезистентна форма ДРЩЗ.

Радіоїодотерапія є важливим і дієвим компонентом лікування, але вона може ставати неефективною у зв'язку з розвитком резистентності до лікування радіоактивним йодом. Радіоїодорезистентність осередків ДРЩЗ тією чи іншою мірою виникає первинно або у процесі лікування у 5–15 % хворих [9]. Розвиток радіоїодорезистентності суттєво погіршує прогноз, знижуючи загальну 10-річну виживаність до 10 %. Виживаність хворих на радіоїодорезистентний ДРЩЗ із віддаленими метастазами складає 2,5–3,5 року [10].

Щодо лікування йодонегативних форм ДРЩЗ, досліджуються можливості хіміотерапії. У літературних

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out within the scope of the planned research project of Nuclear Medicine Research Unit of National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine “Develop a technique for treating patients with metastatic, progressive differentiated thyroid cancer refractory to radioiodine therapy” (state registration No 0111U000376).

INTRODUCTION

Current management of treating iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer has its features. First, it is suppressive hormone therapy with thyroxine along with TSH levels < 0.1 mU/L control [1]. Secondly, where applicable, it is radiotherapy of a single locus. For progressive scenarios, frontline targeted therapy is prescribed. The treatment success is monitored by means of diagnostic study with obtaining images every 4–6 months.

In recent years, tyrosine kinase inhibitors (sorafenib, sunitinib) have been registered and indicated to treat refractory forms of differentiated thyroid cancer in Ukraine. However, there were only few studies dealing with cytologic aspects of predicting radioiodine resistance of papillary thyroid cancer [2], development of radionuclide monitoring and diagnostic algorithm to detect relapses and metastases in patients with iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer [3–6]. At the same time, scientific and clinical aspects of treatment of radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer in Ukrainian oncology and radiology are barely studied.

It is worth pointing out that distant metastases are diagnosed in 10–15 % of patients with differentiated thyroid cancer. Half of metastases are detected on initial examination, others — while monitoring with a median of 3–4 years; 15 % of distant metastases are diagnosed more than 10 years after initial treatment necessitating follow-up of these patients throughout life [7]. Distant metastases tend to affect the lungs and bones, less frequently, approx 3 % of patients — the brain, the liver, the skin [8]. Almost all patients with distant metastases have a high level of thyroglobulin (TG), but over time, 1/3 of patients develop an iodine-resistant form of differentiated thyroid cancer.

Radioiodine therapy is an essential and effective component of treatment, but it may become ineffective due to the development of resistance to radioactive iodine treatment. Radioiodine resistance of differentiated thyroid cancer lesions occurs, in a varying degree, initially or during treatment in 5–15 % of patients [9]. The development of radioiodine resistance significantly worsens the prognosis, reducing the overall 10-year survival to 10 %. Survival of patients with radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer with distant metastases is 2.5–3.5 years [10].

Regarding the treatment of iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer, the capabilities of chemotherapy are being studied. The literature provides the outcomes of administering doxorubicin-cisplatin combination, however, its high toxicity is noted as well [11]. The

джерелах наведені результати використання комбінації доксорубіцин – цисплатин, однак відмічається її висока токсичність [11]. Приведені перші результати клінічних досліджень з застосування молекулярно-таргетних препаратів, деякі з них уже використовуються у схемах лікування рефрактерних форм ДРЩЗ [12–14].

Інноваційним методом є застосування нової таргетної монотерапії протипухлинним препаратом Нексавар® (сорафеніб), інгібітором протеїнкіназ метастазів ДРЩЗ, які за результатами сканування з ^{131}I -NaI є нечутливими до радіойодотерапії.

Згідно з результатами багатоцентрових клінічних досліджень, Нексавар® суттєво знижує ризик прогресування захворювання, що складає 41 % в порівнянні з плацебо. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) дорівнює 10,8 міс. у групі сорафенібу (Нексавар®) у порівнянні з 5,8 міс. у групі плацебо. Максимальне зменшення цільової ділянки ураження досягається у 73 % в групі сорафенібу в порівнянні з 27 % при плацебо. Контроль над захворюванням установлюється у 54 % пацієнтів за рахунок стабілізації процесу на фоні нормалізації показників тиреоглобуліну.

Слід також зазначити, що на основі даних доказової медицини (рівень 1-A) препарат Нексавар® (сорафеніб) включений до схеми лікування метастатичного, прогресуючого ДРЩЗ, рефрактерного до лікування радіоактивним йодом у 2014 році у відповідності до Американських рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN®).

Таким чином, стан проблеми лікування та післятерапевтичного моніторингу пацієнтів із йодонегативними формами ДРЩЗ, на даний час залишається недостатньо вивченим та потребує подальшої науково-клінічної розробки.

Мета роботи – розробити спосіб лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було проліковано 38 хворих із йодонегативними метастазами ДРЩЗ, з яких у 10 ефективність лікування оцінювалась за допомогою скінтиграфії всього тіла (СВТ) з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, у 10 – з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMCA. У 10 хворих безпосередні результати лікування інгібіторами тирозинкінази оцінювались за допомогою ПЕТ з ^{18}F -ФДГ. 8 пацієнтів склали групу, у якій відмічалось ураження кісток і лікування здійснювалось за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Середній вік пацієнтів коливався від 43 до 76 років, медіана – $57,8 \pm 3,9$. Із них жінок – 24, чоловіків – 14. Патогістологічно папілярний рак діагностовано у 31, фолікулярний – у 5, папілярно-фолікулярний – у 2.

Лікування та спостереження пацієнтів проводилось за такою схемою.

initial findings of clinical trials on prescribing molecular target drugs are presented; some of them are being already used in treatment schemes for differentiated thyroid cancer refractory forms [12, 13, 14].

An innovative method is targeted monotherapy of differentiated thyroid cancer metastases, which according to scanning with ^{131}I -NaI are not sensitive to radioiodine therapy, with an antitumor drug, protein kinase inhibitor Nexavar® (sorafenib).

According to the findings of multicenter clinical trials, Nexavar® significantly reduces the risk of disease progression, which is 41 % compared to placebo. The median progression-free survival is 10.8 months in the sorafenib group (Nexavar®) compared to 5.8 months in the placebo group. The maximum reduction in the target lesion was achieved in 73 % in the sorafenib group compared to 27 % in placebo. The disease is monitored in 54 % of patients via stabilizing the process in the setting of thyroglobulin level improvement.

It should be emphasized that based on evidence based medicine data (1-A level), Nexavar® (sorafenib) was included in the treatment regimen of metastatic, progressive differentiated thyroid cancer, refractory to radioactive iodine treatment, in 2014 in accordance with the US National Comprehensive Cancer Network (NCCN®).

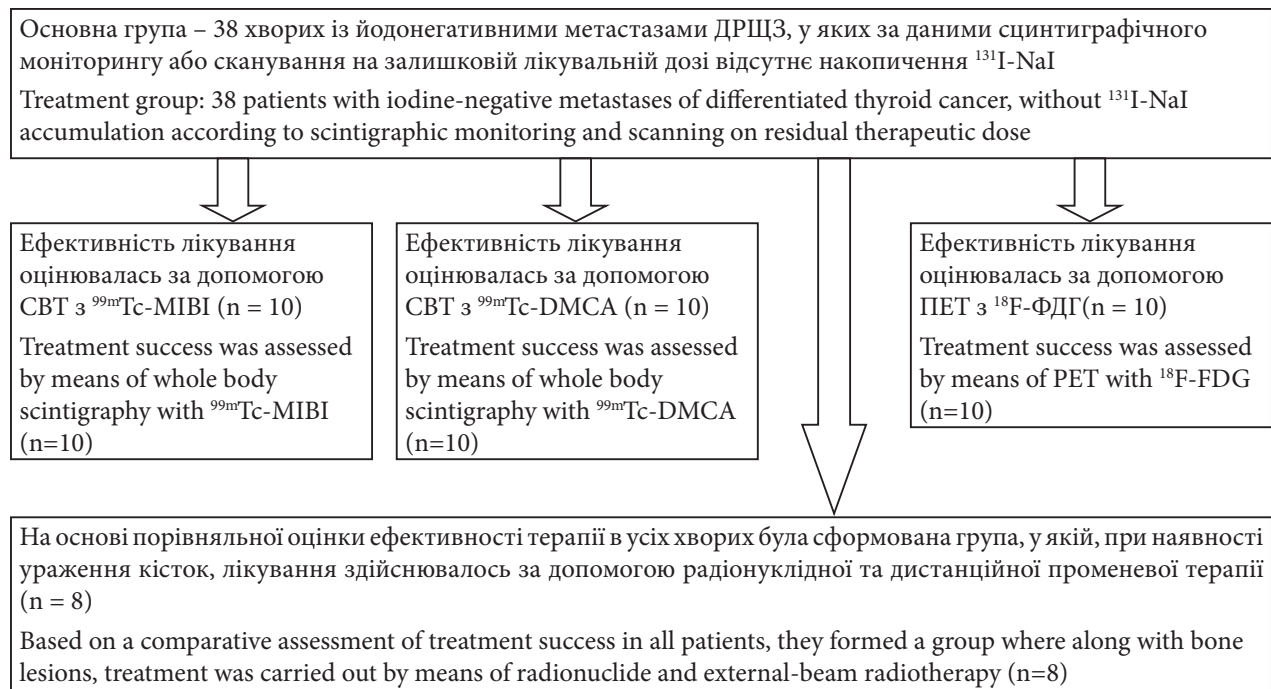
Thus, the treatment and post-therapeutic follow-up of patients with iodine-negative forms of differentiated thyroid cancer is currently insufficiently studied and it requires further scientific and clinical development.

Purpose – to develop a treatment technique for iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer.

MATERIALS AND METHODS

Thirty-eight patients with iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer were provided with treatment, where in 10 patients the efficiency of treatment was assessed by means of whole body scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, in 10 patients – with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMCA. In 10 patients the short-term outcomes of treatment with tyrosine kinase inhibitors were evaluated by PET with ^{18}F -FDG. Eight patients represented a group where the bones were affected and treatment was provided by means of radionuclide or external-beam radiotherapy. The average age of patients varied from 43 to 76, the median was 57.8 ± 3.9 ; out of those: 24 women, 14 men. Pathohistologically, papillary cancer was diagnosed in 31, follicular – in 5, papillary-follicular – in 2.

Treatment and follow-up of patients was provided in accordance with the scheme below.



Методика лікування сорафенібом. Застосування препарату Нексавар® (сорафенібу) як пероральної таргетної монотерапії у пацієнтів із ДРЩЗ, рефрактерним до RIA-терапії, проводиться в дозі 800 мг на добу (2 таб. по 200 мг два рази на добу), що сприяє досягненню позитивного результату лікування з передбачуваним та керованим профілем побічних явищ. Механізм дії препарату Нексавар® базується на тому, що він є інгібітором низки ферментів із групи кіназ, що знижує проліферацію пухлинних клітин *in vitro*. Доведено, що сорафеніб інгібує численні внутрішньоклітинні кінрази (с-CRAF, BRAF та мутовану BRAF) та кінрази клітинної поверхні (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β).

Основними критеріями оцінки ефективності препарату були результати сцинтиграфічних досліджень з нейодними РПП та динаміка показників онкомаркера – тиреоглобуліну.

Оцінювання ефективності лікування сорафенібом в першій групі проводилось з $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в індикаторній дозі 450–500 МБк. Препарат вводився внутрішньовенно. Дослідження проводилися на гамма-камері з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора високого розділення при налаштуванні на фотопік 140 кеВ і шириною вікна дискримінації 10 %. Запис діагностичного зображення здійснювався через 40–60 хв після внутрішньовенного введення 450–500 МБк з $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ з такими параметрами:

- розмір матриці 128 × 128;
- швидкість просування стола, залежно від маси тіла пацієнта становила від 6 до 10 см на хвилину;
- включена функція розпізнавання контуру тіла.

При необхідності здійснювалася планарна прицільна сцинтиграфія з $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ з розміром матриці 128 × 128 і набором не менше 250 000 імпульсів на кадр.

У другій групі порівняння ефективність лікування сорафенібом оцінювалась за допомогою сцинтиграфічного зображення, одержаного з $^{99m}\text{Tc-DMCA}$ в індикаторній дозі 450–500 МБк.

Sorafenib treatment. Sorafenib (Nexavar®) as a peroral targeted monotherapy in patients with differentiated thyroid cancer, which is refractory to RIA-therapy, is administered at a dose of 800 mg per day (2 pills, 200 mg each twice per day) contributing to positive response to treatment with predictable and manageable profile of adverse effects.

Nexavar® mechanism is based on being an inhibitor of a number of enzymes from the kinase group reducing tumor cell proliferation *in vitro*. Sorafenib has been proved to inhibit numerous intracellular kinases (с-CRAF, BRAF and mutated BRAF) and cell surface kinases (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β).

The essential criteria for evaluating the drug effectiveness were the findings of scintigraphic studies with non-iodine RP (radiopharmaceutical) and changes in tumor marker measures – thyroglobulin.

Sorafenib efficiency in Group 1 was assessed with $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ at an indicator dose of 450–500 MBq. The drug was administered intravenously. The studies were performed on a gamma camera applying a low-energy high-resolution parallel collimator being set to 40 keV photo peak and 10 % discrimination window width. The diagnostic image was recorded 40–60 min after intravenous administration of 450–500 MBq with $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ following the parameters:

- 128 × 128 matrix dimension;
- the speed of the table, depending on the patient's body weight was from 6 to 10 cm per minute;
- enabled body contour recognition function.

When applicable, planar localized scintigraphy was performed with $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, 128 × 128 matrix dimension and a set of at least 250000 pulses per frame.

In Group 2, sorafenib treatment success was assessed by means of scintigraphic image obtained with $^{99m}\text{Tc-DMCA}$ at an indicator dose of 450–500 MBq.

The obtained data were processed by means of Syngo software (Siemens Healthcare). Computer processing included standard image contrast operations, forming

Отримані дані оброблялись за допомогою комп'ютерного забезпечення «Syngo» (фірма «Siemens Healthcare»). Комп'ютерна обробка включала стандартні операції контрастування зображень, побудову «зон інтересу», кривих «активність – час», визначення коефіцієнтів відносного накопичення РФП «осередок / фон». Побудова кривих «активність – час» дозволяла виявити оптимальні інтервали для сумарної кадрів, а проведення статичної сцинтиграфії в декількох проекціях або ОФЕКТ – підвищити точність топографічної діагностики.

Коефіцієнт відносного накопичення РФП в метастатичних осередках визначався за формулою:

$$P = \frac{N_T}{N_F} \cdot 100$$

де P – коефіцієнт відносного накопичення РФП у метастатичних осередках, %;

N_T – кількість імпульсів на один піксель у «зоні інтересу», побудованої на осередку метастазу;

N_F – кількість імпульсів на один піксель у «зоні інтересу», побудованої на симетричній ділянці нормальної тканини.

Усі радіонуклідні дослідження виконувались на двохдетекторній гамма-камері фірми «Mediso» (Угорщина) та однофотонному емісійному комп'ютерному томографі (ОФЕКТ) «E. CAM 180» фірми «Siemens» (ФРН).

У третій групі порівняння ефективності лікування сорафенібом проводилось за допомогою ПЕТ/КТ-обстеження.

Перед дослідженням проводиться контроль рівня глюкози крові та лише після встановлення допустимих значень < 11 ммоль/л або < 200 мг/дл, дослідження ПЕТ з ^{18}F -ФДГ могло бути виконаним. Якщо рівень глюкози в плазмі крові становить > 11 ммоль/л, дослідження має бути перенесене. Аналіз крові на глюкозу повинен виконуватися за допомогою каліброваного і затвердженого методу, оскільки використовується як поправка при визначенні рівня накопичення РФП. Для клінічних досліджень рекомендовані верхні показники рівня глюкози від 7 до 8,3 ммоль/л.

Дозування РФП здійснюється стандартним методом, виходячи з маси тіла пацієнта. Введення препарату проводилось внутрішньовенно з подальшим промиванням місця ін'єкції 10 мл фізіологічного розчину.

Під час ін'єкції ^{18}F -ФДГ і подальшої фази поглинання РФП пацієнт повинен сидіти або лежати спокійно, щоб мінімізувати накопичення ^{18}F -ФДГ у м'язах. З метою мінімізації накопичення ^{18}F -ФДГ в бурій жировій тканині пацієнт має весь час перебувати в теплому приміщенні.

Серед пролікованих не було хворих із цукровим діабетом (ЦД), які потребують особливого протоколу дослідження.

Значення активності ^{18}F -ФДГ визначаються за типом сканування та розраховуються згідно з масою тіла. Так, у разі 2D сканування – 5 МБк/кг маси тіла, у випадку 3D сканування – 2,5 МБк/кг маси тіла. У середньому при вазі 75–80 кг і введеній активності

“regions of interest”, “activity-time” curves, assessing the coefficients of relative accumulation of RP “lesion/background”. Forming “activity-time” made it possible to reveal optimal intervals for summation of frames, while static scintigraphy in several projections or SPECT was capable of increasing accuracy of topographic diagnosis.

The coefficient of relative accumulation of RP in metastatic lesions was calculated according to the formula:

$$P = \frac{N_T}{N_F} \cdot 100$$

where P – coefficient of relative accumulation of RP in metastatic lesions, %;

N_T – the number of impulses per pixel in “region of interest”, formed on the metastatic lesion;

N_F – the number of impulses per pixel in “region of interest”, formed on the symmetric region of the healthy tissue.

All radionuclide studies were performed by means of the two-detector gamma camera manufactured by Mediso (Hungary) and the single-photon emission computed tomography (SPECT) E. CAM 180, Siemens (Germany).

In treatment Group 3, sorafenib therapy success was assessed by means of PET/CT.

Blood glucose levels were monitored prior to the study, and only after acceptable values < 11 mmol/L or < 200 mg/dL, PET with ^{18}F -FDG could be performed. If plasma glucose level is > 11 mmol/L, the study should be postponed. Blood glucose testing should be carried out by means of calibrated and approved method, since it is used as an adjustment in assessing the level of RP accumulation. Upper glucose levels from 7 to 8.3 mmol/L are recommended for clinical trials.

RP dosing is carried out by the standard method depending on the patient's weight. The drug was administered intravenously, followed by rinsing the injection site with 10 ml of saline.

During ^{18}F -FDG injecting and further RP absorption phase, a patient should sit or lie still to minimize ^{18}F -FDG accumulation in the muscles. In order to minimize ^{18}F -FDG accumulation in the “brown adipose tissue”, a patient should be in a warm room.

Among those patients who underwent treatment, there were no patients with diabetes mellitus (DM) who needed a special examination protocol.

The values of ^{18}F -FDG activity are assessed by scanning pattern and calculated according to body weight. Thus, when 2D scanning – 5 MBq/kg of body weight, 3D scanning – 2.5 MBq/kg of body weight. On average, having the weight of 75–80 kg along with 180 MBq of administered activity, the effective radiation PET dose will be approx 6–11 mSv. The part of ^{18}F -FDG is about 3–4 mSv, the rest is CT-related.

The recommended interval between ^{18}F -FDG administration and the onset of scanning is 60 minutes. Changes in the time interval have to be clearly recorded, since it does influence the measurement of RP accumulation values.

The standardized accumulation value of ^{18}F -FDG (SUV) was used as a supplement to the visual assessment and was calculated by the formula:

180 МБк, ефективна доза опромінення при ПЕТ-дослідженні складе близько 6–11 мЗв. Складові від ^{18}F -ФДГ дорівнює близько 3–4 мЗв, решта відноситься до КТ.

Рекомендований інтервал між часом введення ^{18}F -ФДГ та початком сканування складає 60 хвилин. Зміни часового інтервалу повинні чітко фіксуватися, оскільки від цього залежить вимірювання значень накопичення РФП.

Стандартизоване значення накопичення ^{18}F -ФДГ (SUV) використовувалось як додаток до візуальної оцінки і розраховувалось за формулою:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Act}_{\text{voi}} \text{ (kBq/ml)}}{\text{Act}_{\text{administered}} \text{ (MBq)/BW(kg)}},$$

де Act_{voi} – активність, виміряна в об'ємі інтересу, $\text{Act}_{\text{administered}}$ – введена активність із поправкою на фізичний розпад ^{18}F -ФДГ, BW – маса тіла.

При виконанні ПЕТ/КТ враховувалось, що між попереднім діагностичним обстеженням чи курсом лікування має бути певний інтервал – не менше 21 дня.

Статистична обробка отриманих даних виконувалась за допомогою пакетів програм «Ахум v 5.0», «Statistica v 5.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку терапії 10 хворим із ДРЩЗ була проведена СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI і повторне дослідження через три місяці з метою оцінки ефективності лікування.

Наводимо клінічний приклад СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI у пацієнта з ДРЩЗ та йодорефрактерністю за результатами останніх постлікувальних сканувань (рис. 1).

$$\text{SUV} = \frac{\text{Act}_{\text{voi}} \text{ (kBq/ml)}}{\text{Act}_{\text{administered}} \text{ (MBq)/BW(kg)}},$$

where Act_{voi} – activity measured in the volume of interest,

$\text{Act}_{\text{administered}}$ – administered activity adjusted to physical destruction of ^{18}F -FDG, BW – body weight.

When performing PET/CT, it was taken into account that there should be a certain interval of at least 21 days between the previous diagnostic examination or the course of treatment.

The obtained data were statistically processed by means of Axum v 5.0, Statistica v 5.0 software packages.

RESULTS AND DISCUSSION

Prior to initiating therapy, 10 patients with differentiated thyroid cancer underwent whole body scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI and re-examination in three months in order to assess treatment success.

The figure below represents a clinical example of whole body scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI in a patient with differentiated thyroid cancer and iodine refractoriness

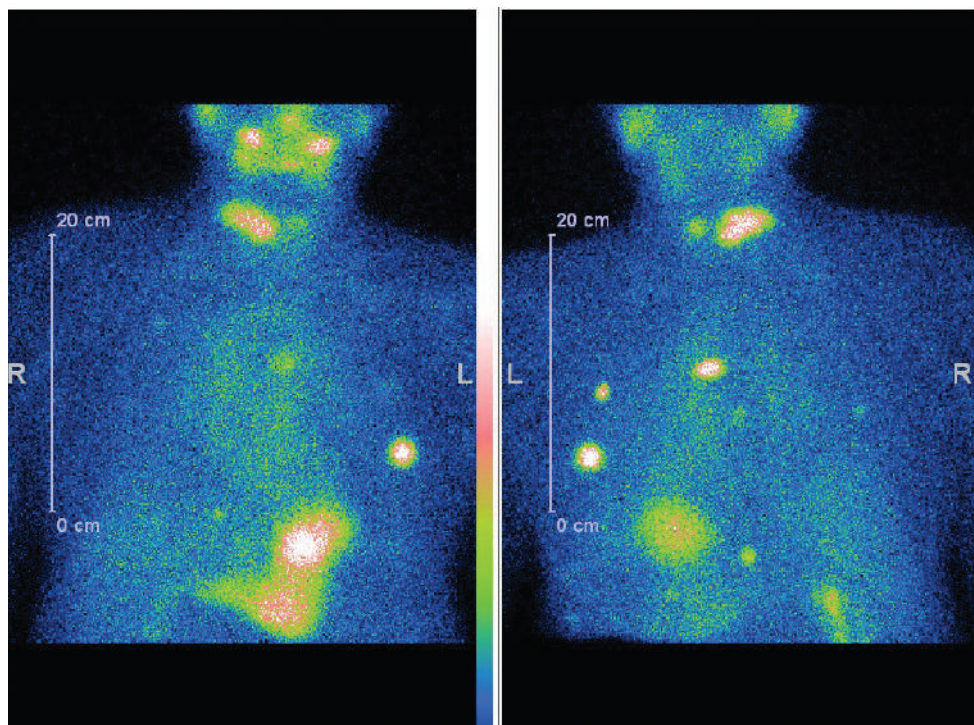


Рис. 1. СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, локальний рецидив ДРЩЗ та множинне ураження легень (йодонегативні вогнища)
Fig. 1. Whole body scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, local relapse of differentiated thyroid cancer and multiple lung lesions (iodine-negative foci)

На сцинтиграфічному планарному зображенні з ^{99m}Tc -MIBI в передній та задній проєкціях візуалізуються множинні вогнища ураження легень при первинному диференційованому йодонегативному раку щитоподібної залози.

Після проведення діагностичного обстеження пацієнту була призначена таргетна терапія препаратом Нексавар згідно з протоколом лікування. Була досягнута регресія вогнища в легенях у межах 70 % (рис. 2). Подальший моніторинг ефективності протипухлинного лікування проводився за допомогою СБТ з ^{99m}Tc -MIBI.

based on the findings of recent post-treatment scans (Fig. 1).

Multiple foci of pulmonary involvement in primary differentiated iodine-negative thyroid cancer are visible on the scintigraphic planar image with ^{99m}Tc -MIBI in anterior and posterior projections.

After diagnostic examination, the patient was prescribed targeted therapy with Nexavar according to the treatment protocol. Regression of the focus in the lungs was achieved within 70 % (Fig. 2). Further monitoring of antitumor treatment success was performed by means of whole body scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI.

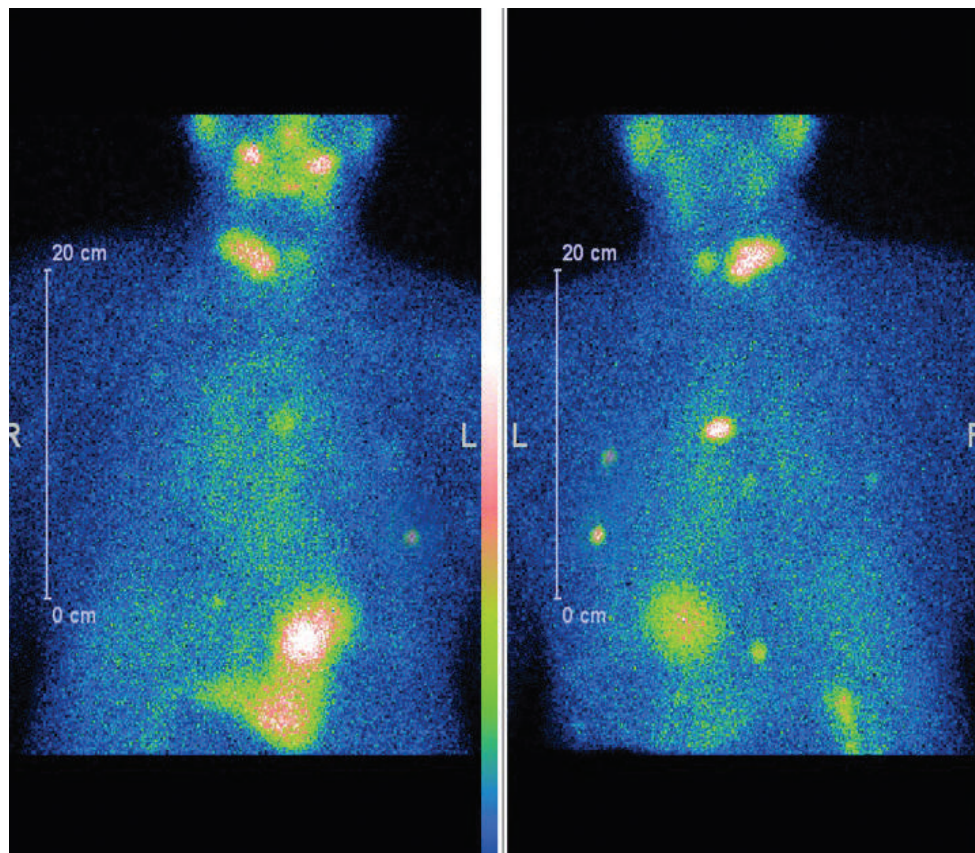


Рис. 2. СБТ з ^{99m}Tc -MIBI, локальний рецидив ДРЩЗ та множинне ураження легень (йодонегативні вогнища) після таргетної терапії

Fig. 2. Whole body scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI, local relapse of differentiated thyroid cancer and multiple lung lesions (iodine-negative foci) after targeted therapy

Як видно з рис. 2, після таргетної терапії на сцинтиграфічному зображенні відмічається зменшення функціональної активності метастатичних вогнищ.

10 пацієнтів, яким до лікування було проведено дослідження ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ, також були проліковані за допомогою таргетної терапії препаратом Нексавар®.

Як ілюстрацію наводимо клінічні випадки проведення ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ у пацієнтів із йодонегативними вогнищами ДРЩЗ із метою діагностики та постлікувального моніторингу.

Хворий А. папілярний рак ЩЗ, 4 курси РЙТ, відсутність накопичення ^{131}I -NaI на постлікувальному скані після 3 курсу. За даними УЗД та КТ обстеження – підозра на можливі вогнища в ділянці ший та легень. Хворому призначена ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ (рис. 3, 4).

As Figure 2 shows, there is decreasing functional activity of metastatic foci after targeted therapy on the scintigraphic image.

Ten patients, who had PET/CT with ^{18}F -FDG made before treatment, also underwent targeted therapy by means of Nexavar.

As an example here are case reports of PET/CT with ^{18}F -FDG in patients with iodine-negative foci of differentiated thyroid cancer aimed at diagnosing and post-treatment monitoring.

A patient A., papillary thyroid cancer, 4 courses of radioactive iodine therapy, no ^{131}I -NaI accumulation on post-treatment scan after course 3. According to ultrasound and CT: suspected possible foci in the neck and lungs. The patient was prescribed PET/CT with ^{18}F -FDG (Fig. 3, 4).

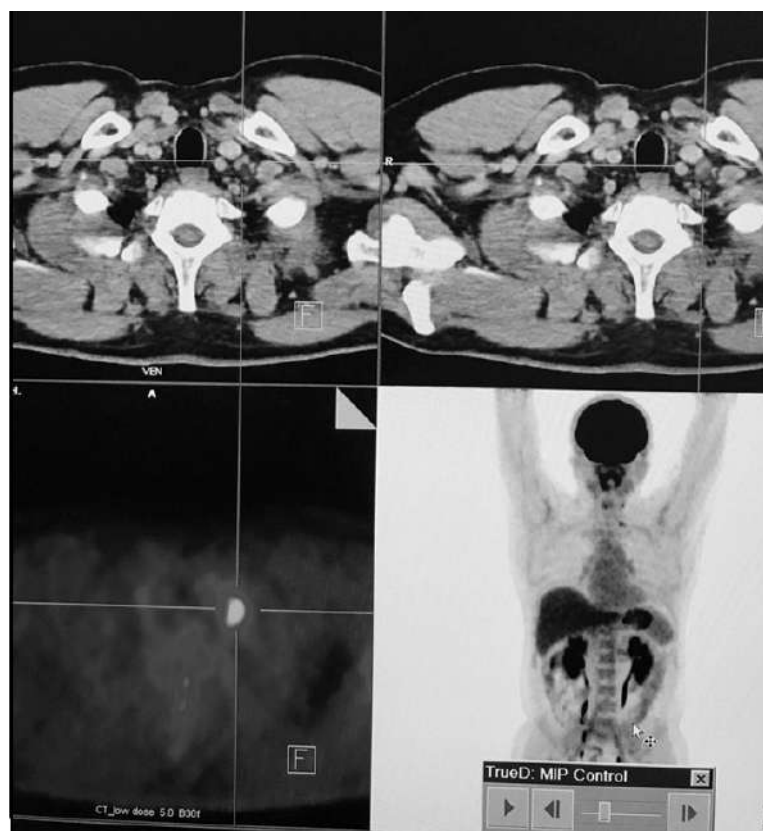


Рис. 3. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. Візуалізується вогнище гіперфіксації ^{18}F -ФДГ у надключичній ділянці справа
Fig. 3. PET/CT with ^{18}F -FDG. Visible focus of ^{18}F -FDG hyperfixation in the supraclavicular region on the right

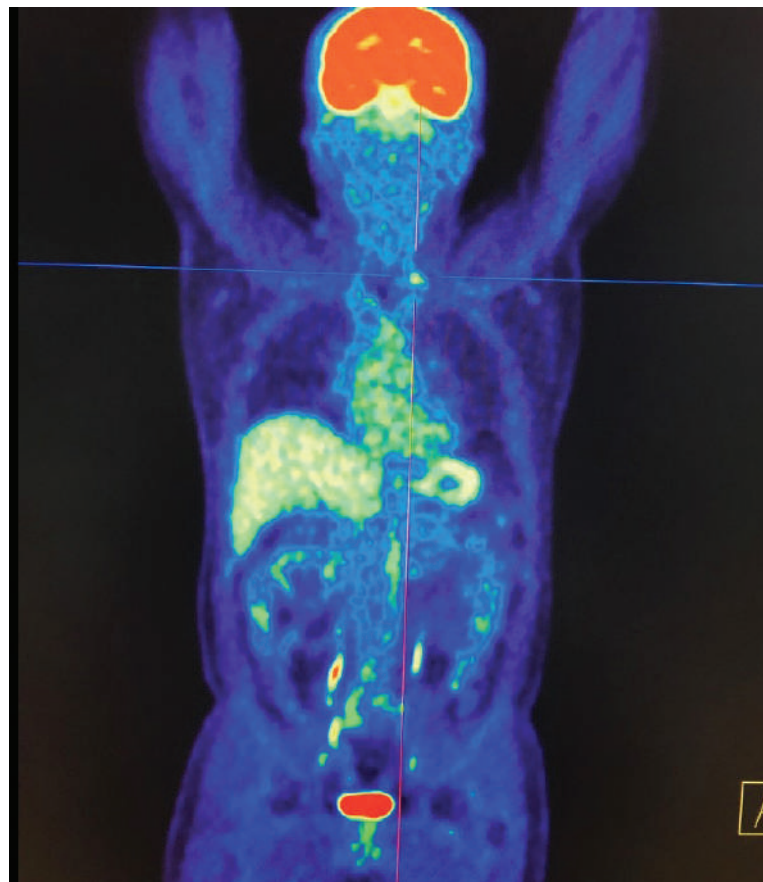


Рис. 4. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. Візуалізується вогнище в ділянці шиї
Fig. 4. PET/CT with ^{18}F -FDG. Visible focus in the neck region

За даними ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ у даного пацієнта підтверджена наявність вогнища гіперфіксації РФП у ділянці шиї, у той же час не виявлено ознак пролонгації процесу в легенях. Вірогідно, вогнища, знайдені за даними КТ, відповідають фіброзним змінам після перенесених запальних процесів.

Після проведення діагностичного обстеження пацієнту була призначена таргетна терапія препаратом Нексавар® згідно з протоколом лікування.

Діагностичне сканування з ^{18}F -ФДГ виявило зниження функціональної активності вогнища в ділянці шиї (SUV – від 6,9 до 4,2). Зменшення розміру вогнища не спостерігалось (рис. 5).

According to PET/CT with ^{18}F -FDG, this patient was confirmed to have foci of RP hyperfixation in the neck, at the same time no signs of prolongation of the process in the lungs. Probably, the detected foci correspond to fibrotic changes after prior inflammatory processes according to CT.

After diagnostic examination, the patient was prescribed targeted therapy with Nexavar according to the treatment protocol.

Diagnostic scanning with ^{18}F -FDG revealed decreasing functional activity of the focus in the neck (SUV – from 6.9 to 4.2). No reduced dimensions of the lesion were observed (Fig. 5).

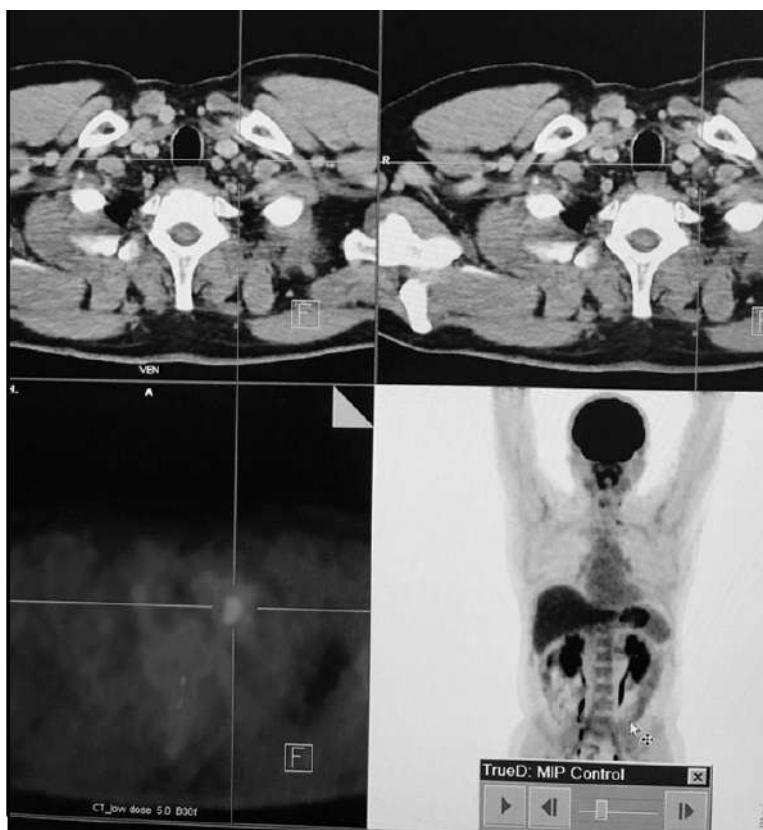


Рис. 5. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. Вогнище гіперфіксації ^{18}F -ФДГ у надключичній ділянці справа, метаболічне зображення після проведення таргетної терапії

Fig. 5. PET/CT with ^{18}F -FDG. A focus of ^{18}F -FDG hyperfixation in the supraclavicular region on the right, metabolic image after targeted therapy

У пацієнта Б. з фолікулярною формою ДРЩЗ на постлікувальному скані після 5 курсу РЙТ відмічалась відсутність накопичення ^{131}I -NaI. При цьому за даними КТ та високими значеннями ТГ можна було передбачити можливість метастазування. Хворому була рекомендована ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ (рис. 6).

На КТ-зображенні відмічається чітке вогнище в лівій легені, яке співпадає при накладанні метаболічного ПЕТ-скану. Інші дрібні вогнища відповідають фіброзним та кальцинатним утворенням.

Таким чином, на етапі одержання структурного зображення вже була одержана інформація про наявність метастатичного вогнища в легені, яка була підтверджена за допомогою 3D-трансформації (рис. 7).

A patient B. with follicular differentiated thyroid cancer showed no ^{131}I -NaI accumulation on post-treatment scan after course 5 of radioactive iodine therapy. At the same time, according to CT and high TG values, the probability of metastasis could be predicted. The patient was recommended PET/CT with ^{18}F -FDG (Fig. 6).

The CT image shows a clear focus in the left lung coinciding when a metabolic PET scan overlaps. Other small foci correspond to fibrous and calcified formations.

Thus, at the stage of obtaining a structural image, there were already available data on a metastatic lesion in the lung confirmed by 3D transformation (Fig. 7).

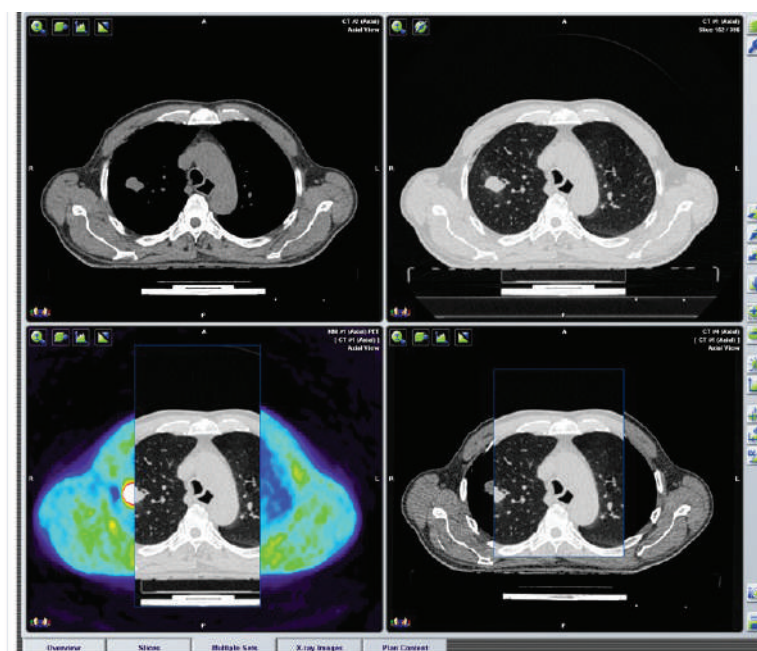


Рис. 6. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. Візуалізується вогнище в лівій легені

Fig. 6. PET CT with ^{18}F -FDG. Visible focus in the left lung

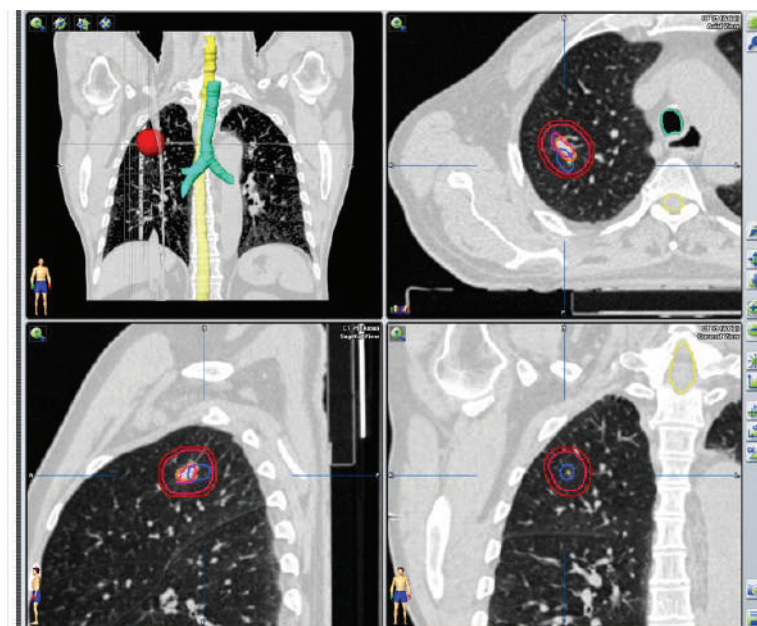


Рис. 7. Трансформація зображення – метастатичне вогнище в легені

Fig. 7. Image transformation – metastatic focus in the lungs

Наступним етапом була таргетна терапія йодонегативного метастатичного вогнища в легені. Для оцінки результативності лікування була проведена ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ. За даними метаболічного сканування, достовірних змін як щодо розмірів вогнища, так і ступеня його функціональної активності не виявлено.

У 8 пацієнтів після проведення таргетної терапії залишалися вогнища, які продовжували накопичувати нейодний РФП при діагностичному скануванні. Цим хворим була рекомендована дистанційна променева терапія, під час якої пацієнти одержали сумарну

The following step was targeted therapy of iodine-negative metastatic foci in the lung. To assess treatment success, PET/CT with ^{18}F -FDG was performed. According to the metabolic scan, no significant changes in terms of the dimensions of the focus as well as its functional activity were detected.

Eight patients after targeted therapy showed foci further accumulating non-iodine RP on the diagnostic scan. These patients were recommended external-beam radiotherapy, during which patients received a total focal dose of 30 Gy, 3 Gy for 10 fractions. The treatment effect was evident during the 4–5 fraction of irradiation.

вогнищеву дозу 30 Гр, по 3 Гр за 10 фракцій. Ефект лікування проявився під час проведення 4–5 фракції опромінення.

Через 3 місяці після дистанційної променевої терапії на остеосцинтиграфії з нейодним радіофармпрепаратом ^{99m}Tc -MIBI відмічалось значне зниження процента накопичення препарату. У 5 хворих відсоток зменшення накопичення РПП склав більше 45 %. Разом з цим, у 6 хворих больовий синдром був відсутнім, у 2 – помірно зниженим.

Таким чином, проведення досліджень з одержанням метаболічних зображень у пацієнтів з йодонегативною формою ДРЩЗ до та після проведення таргетної та дистанційної променевої терапії дозволило оцінити її ефективність, як за розмірами метастатичного вогнища, так і рівнем його функціональної активності.

ВИСНОВКИ

1. Лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ за допомогою інгібіторів тирозинкінази супроводжувалось зменшенням кількості метастатичних вогнищ та зниженням рівня їх функціональної активності.

2. Проведені дослідження підтвердили можливість використання методик із нейодними РПП (^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -DMCA) для оцінки ефективності лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ.

3. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ є високоінформативною методикою для оцінки впливу інгібіторів тирозинкінази на функціональну активність метастатичних вогнищ за даними метаболічного сканування при лікуванні йодонегативних метастазів ДРЩЗ.

4. При відсутності позитивної динаміки після 3–4 курсів показано застосування дистанційної променевої терапії з СОД 30–50 Гр, яка дозволяє зменшити об'єм метастатичних осередків та знизити їх метаболічну активність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Rothenberg S. M., McFadden D. G., Palmer E. L. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clinical cancer research*. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2915>
2. Зелінська Г. В., Кулініченко Г. М., Устименко Г. Я. Субкласна структура популяції тироцитів радіоїоднефрактерних та радіоїодчутливих метастазів папілярного раку щитоподібної залози. *Український радіологічний журнал*. 2016. № 3. С. 15–18.
3. Ozkan G., Aras N. O., Kucuk Ozkan E. Correlation ^{18}F -FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative ^{131}I whole-body scan results. *Clinical nuclear medicine*. 2013. Vol. 38. P. 326–331. DOI: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318286827b>
4. Trubek T., Kowalska A., Lesiak J. et al. The role of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography

Three months after external-beam radiotherapy, osteoscintigraphy with non-iodine radiopharmaceutical ^{99m}Tc -MIBI showed a significant reduction in the percentage of drug accumulation. In 5 patients, the reduction percentage of RP accumulation was more than 45 %. At the same time, in 6 patients the pain syndrome was absent, in 2 patients – moderately reduced.

Therefore, studies with metabolic images in patients with iodine-negative form of differentiated thyroid cancer before and after targeted therapy and external-beam radiotherapy have made it possible to assess its effectiveness in terms of the dimensions of the metastatic focus as well as the level of its functional activity.

CONCLUSIONS

1. Treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer by means of tyrosine kinase inhibitors was accompanied by a decreasing number of metastatic foci and reducing level of their functional activity.

2. The studies have confirmed the possibility of applying techniques with non-iodine RP (^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -DMCA) to assess the effectiveness of treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer.

3. PET/CT with ^{18}F -FDG is a highly informative technique for assessing the effect of tyrosine kinase inhibitors on the functional activity of metastatic foci according to metabolic scans in treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer.

4. If there are no positive changes after 3–4 courses, external-beam radiotherapy with total radiation dose of 30–50 Gy is indicated, which is capable of reducing the volume of metastatic foci as well as their metabolic activity.

REFERENCES

1. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clinical cancer research*. 2014. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2915>
2. Zelinska GV, Kulinichenko GM, Ustimenko GYa. Subclonal structure of thyrocyte population of radioiodine-refractory and radiosensitive metastases of papillary thyroid cancer. *Ukrainian Radiological*. 2016;3:15–8. (In Ukrainian).
3. Ozkan G, Aras NO, Kucuk Ozkan E. Correlation ^{18}F -FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative ^{131}I whole-body scan results. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38:326–31. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318286827b>
4. Trubek T, Kowalska A, Lesiak J et al. The role of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence or

- in patients with suspected recurrence or metastatic differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin and negative I-131 whole body scan. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*. 2014. Vol. 17, № 2. P. 87–93. DOI: <https://doi.org/10.5603/NMR.2014.0023>
5. Rosenbaum-Krumme S. J., Gorges R., Bockish A. et al. 18FDG-PET/CT changes therapy in high-risk DTC after first radioiodine. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012. Vol. 39. P. 1373–1380. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2065-4>
 6. Avram A. M. Radioiodine scintigraphy with SPECT/KT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *Journal of nuclear medicine technology*. 2012. Vol. 53. P. 754–764. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.104133>
 7. Amin A., Badwey A., Al-Fatah S. Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clinical nuclear medicine*. 2014. Vol. 39. P. 142–146. DOI: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000324>
 8. Eustatia-Rutten C. F., Corssmith E. P., Biermasz N. R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006. Vol. 91. P. 313–319. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1322>
 9. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006. Vol. 91. P. 2892–2899. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>
 10. Муфазалов Ф. Ф., Шарипова Н. С. Современное состояние проблемы лечения резистентного к радиоактивному йоду дифференцированного рака щитовидной железы и клинический случай успешного лечения сорафенибом. *Злокачественные опухоли*. 2015. № 3. С. 24–32.
 11. Schlumberger M., Tahara M. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015. Vol. 372. P. 620–629. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>
 12. Czepczyrski R., Gryczyriska M., Ruchala M. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*. 2016. Vol. 19(2). P. 67–73. DOI: <https://doi.org/10.5603/NMR.2016.0015>
 13. Bannas T., Derlin T., Groth M. et al. Can (18)F-FDG PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative 131I whole-body scan? *Annals of nuclear medicine*. 2012. Vol. 26. P. 77–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12149-011-0545-4>
 14. Schlumberger M., Brose M. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2014. Vol. 2. P. 356–358. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70215-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8)
 - metastatic differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin and negative I-131 whole body scan. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*. 2014;17(2):87–93. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5603/NMR.2014.0023>
 5. Rosenbaum-Krumme SJ, Gorges R, Bockish A et al. 18FDG-PET/CT changes therapy in high-risk DTC after first radioiodine. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39:1373–80. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2065-4>
 6. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/KT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *Journal of nuclear medicine technology*. 2012;53:754–64. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.104133>
 7. Amin A, Badwey A, Al-Fatah S. Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clinical nuclear medicine*. 2014;39:142–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000324>
 8. Eustatia-Rutten CF, Corssmith EP, Biermasz NR et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:313–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1322>
 9. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:2892–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>
 10. Mufazalov FF, Sharipova NS. The current state of the problem of treatment of differentiated thyroid cancer resistant to radioactive iodine and a clinical case of successful treatment with sorafenib. *Malignant tumors*. 2015;3:24–32. (In Russian).
 11. Schlumberger M, Tahara M et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372:620–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>
 12. Czepczyrski R, Gryczyriska M, Ruchala M. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*. 2016;19(2):67–73. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5603/NMR.2016.0015>
 13. Bannas T, Derlin T, Groth M et al. Can (18)F-FDG PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative 131I whole-body scan? *Annals of nuclear medicine*. 2012;26:77–85. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12149-011-0545-4>
 14. Schlumberger M, Brose M. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2014;2:356–8. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70215-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8)

Перспективи подальших досліджень

Планується розробити метод лікування пацієнтів з метастатичним, прогресуючим диференційованим раком щитоподібної залози, рефрактерним до лікування радіоактивним йодом, з використанням можливостей як таргетної, так і променевої терапії.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Developing a treatment technique for patients with metastatic, progressive differentiated thyroid cancer which is refractory to treatment with radioactive iodine, using the possibilities of both targeted and radiation therapy.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

The study is financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Солодяннікова Оксана Іванівна — доктор медичних наук, професор, завідувач науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;

e-mail: oik2000@ukr.net

моб.: +38 (050) 961-46-72.

***Внесок автора:** розробка концепції дослідження, загальне керівництво проведенням дослідження.*

Кметюк Ярослав Володимирович — кандидат медичних наук, директор Всеукраїнського центру радіохірургії при лікарні «Феофанія» Державного управління справами; вул. Академіка Заболотного, буд. 21, Київ, Україна, 03143;

e-mail: k.yaroslav@gmail.com

моб. +38 (050) 373-60-03.

***Внесок автора:** збір, обробка, аналіз інформації.*

Даниленко Вікторія Вікторівна — науковий співробітник науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;

e-mail: vpribluda@ukr.net

моб. +38 (098) 287-16-87.

***Внесок автора:** збір, обробка, аналіз інформації.*

Сукач Георгій Георгійович — кандидат медичних наук, завідувач клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;

e-mail: hornett.sukach13@gmail.com

моб. +38 (067) 135-55-56.

***Внесок автора:** статистичне опрацювання отриманих даних, написання тексту статті.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Solodiannykova Oksana Ivanivna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Nuclear Medicine Research Unit of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;

e-mail: oik2000@ukr.net

tel.: +38 (050) 961-46-72.

***Author contributions:** Study concept development, general management of the study.*

Kmetyuk Yaroslav Volodymyrovych – Candidate of Medical Science, Director of All-Ukrainian Center for Radiosurgery of the Feofania Clinical Hospital of State Management of Affairs; 21, Akademika Zabolotnoho Str., Kyiv, Ukraine, 03143;

e-mail: k.yaroslav@gmail.com

tel.: +38 (050) 373-60-03.

***Author contributions:** Collecting, processing and analyzing information.*

Danylenko Viktoriya Viktorivna – Researcher of Nuclear Medicine Research Unit of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;

e-mail: vpribluda@ukr.net

tel.: +38 (098) 287-16-87.

***Author contributions:** Collecting, processing and analyzing information.*

Sukach Heorhii Heorhiiiovych – Candidate of Medical Science, Head of Clinical Department of Radionuclide Diagnosis and Therapy of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;

e-mail: hornett.sukach13@gmail.com

tel.: +38 (067) 135-55-56.

***Author contributions:** Statistical processing the obtained data, writing the article.*