

О.І. Солодяникова<sup>1</sup>, Я.В. Кметюк<sup>2</sup>, О.Ю. Столярова<sup>1</sup>, В.В. Даниленко<sup>1</sup>, Г.Г. Сукач<sup>1</sup>

## Сорафеніб у лікуванні йодонегативного диференційованого раку щитоподібної залози

<sup>1</sup>Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна<sup>2</sup>Всеукраїнський центр радіохірургії при лікарні «Феофанія» Державного управління справами, Київ, Україна

Одержано 15.04.2024

Прийнято до друку 22.04.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32250

**Мета роботи** — розробити спосіб лікування йодонегативних метастазів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ). **Матеріали і методи дослідження.** Проліковано 20 хворих з йодонегативними метастазами ДРЩЗ, з яких у 10 ефективність лікування оцінювали за допомогою скінтиграфії всього тіла (СВТ) з <sup>99m</sup>Tc-MIBI. У 10 пацієнтів безпосередні результати терапії інгібіторами тирозинкінази оцінювали за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з <sup>18</sup>F-ФДГ. 8 осіб залучили у групу, в якій відмічалася ураження кісток і лікування здійснювалося за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Середній вік пацієнтів коливався від 43 до 76 років, медіана — 57,8±3,9 року, з них жінок — 24, чоловіків — 14. Патогістологічно папілярний рак діагностовано у 31 особи, фолікулярний — у 5 осіб, папілярно-фолікулярний — у 2 хворих. Дослідження проводилося за використанням наступних технічних засобів — 2-детекторної гамма-камери фірми «Mediso» (Угорщина) та однофотонного емісійного комп'ютерного томографа (ОФЕКТ) «Е. CAM 180» фірми «Siemens» (Німеччина). ПЕТ/комп'ютерну томографію (КТ) проводили на комбінованому томографі «Biograph-64-TruePoint-Siemens» (Німеччина) згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ядерної медицини (European Association of Nuclear Medicine — EANM). У групі порівняння охоплено 20 пацієнтів з йодопозитивними метастазами ДРЩЗ. **Результати.** До початку терапії 10 хворим на ДРЩЗ проведено СВТ з <sup>99m</sup>Tc-MIBI і повторне дослідження через 3 міс з метою оцінки ефективності лікування. Після проведення діагностичного обстеження пацієнтам призначено таргетну терапію препаратом Нексавар® згідно з протоколом лікування. Унаслідок терапії досягнуто регресії вогнища в легенях у межах 70%. Подальший моніторинг ефективності протипухлинного лікування проводився за допомогою СВТ з <sup>99m</sup>Tc-MIBI. 10 пацієнтів, яким до лікування було проведено первинне діагностичне дослідження за допомогою ПЕТ/КТ — <sup>18</sup>F-ФДГ, також проліковані за допомогою таргетної терапії препаратом Нексавар®. Завдяки діагностичному скануванню з <sup>18</sup>F-ФДГ після проведеної терапії виявили зниження функціональної активності вогнища в зоні шиї, однак зменшення розміру вогнища не зафіксовано. **Висновки.** Лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ за допомогою інгібіторів тирозинкінази супроводжувалося зменшенням кількості метастатичних вогнищ та зниженням рівня їх функціональної активності. У проведених дослідженнях доведено можливість використання методик з нейодними радіофармацевтиками (РФП) (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) для оцінки ефективності лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ. ПЕТ/КТ з <sup>18</sup>F-ФДГ є високоінформативною методикою для оцінки впливу інгібіторів тирозинкінази на функціональну активність метастатичних вогнищ за даними метаболічного сканування при лікуванні йодонегативних метастазів ДРЩЗ. За відсутності позитивної динаміки після 3–4 курсів показано застосування дистанційної променевої терапії із сумарною осередковою дозою (СОД) 30–50 Гр, яка дозволяє зменшити об'єм метастатичних осередків та знизити їх метаболічну активність. Соціальне та економічне значення одержаних результатів унаслідок виконання дослідження дозволили покращити показники загальної та безрецидивної виживаності у працездатній частині хворих на ДРЩЗ, здешевити спостереження пацієнтів з йодонегативними формами ДРЩЗ.

**Ключові слова:** диференційований рак щитоподібної залози; радіойодонегативні метастази; нейодні РФП; ПЕТ/КТ з <sup>18</sup>F-ФДГ; таргетна терапія.

### ВСТУП

Важливість проблеми визначається тим, що останніми роками зросла кількість (4–20%) радіоїодорезистентних (РР) метастазів ДРЩЗ, клітини яких не можуть накопичувати радіоїод, а радіоїодотерапія (РІТ) як метод лікування стає для таких хворих не-ефективною [1]. Терапія цієї категорії пацієнтів проводиться згідно з протоколами Європейського консенсусу щодо ведення хворих на диференційовану карциному щитоподібної залози (European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium, 2010), РІТ є обов'язковим етапом комплексного лікування ДРЩЗ.

Останніми роками в Україні зареєстровані та почали застосовувати в лікуванні рефрактерних форм ДРЩЗ інгібітори тирозинкінази (сорафеніб, сунітиніб), проте лише в поодиноких дослідженнях вивчали цитологічні аспекти в прогнозуванні РР папілярного раку щитоподібної залози [2], не виявляли поєднаність кількісних показників радіонуклідних метаболічних зображень (СВТ з нейодними РФП та ПЕТ/КТ з <sup>18</sup>F-ФДГ) та цитологічних особливостей тиреоцитів. Важливим є і те, що науково-клінічні аспекти терапії РР папілярного раку щитоподібної залози та розробки адекватних способів оцінки ефективності лікування в українській онкології та радіології практично не досліджувалися.

РР осередків ДРЩЗ тією чи іншою мірою розвивається первинно або в процесі лікування у 5–15% хворих [3]. Розвиток

РР суттєво погіршує прогноз, знижуючи загальну 10-річну виживаність до 10%. Виживаність хворих на РР ДРЩЗ із віддаленими метастазами становить 2,5–3,5 року.

Щодо лікування йодонегативних форм ДРЩЗ, досліджуються можливості хіміотерапії. У джерелах медичної літератури наводяться результати застосування комбінації доксорубіцин + цисплатин, однак відмічається її підвищена токсичність [1]. Представлені перші результати клінічних досліджень із застосування молекулярно-таргетних препаратів, деякі з них уже застосовуються в схемах лікування рефрактерних форм ДРЩЗ [4–6].

Згідно з результатами багаточетрових клінічних досліджень інгібітори протеїнкіназ суттєво знижують ризик прогресування онкопатології, що становить 41% порівняно з плацебо. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) дорівнює 10,8 міс у групі сорафенібу (Нексавар®) порівняно з 5,8 міс у групі плацебо. Максимальне зменшення цільової ділянки ураження досягається у 73% хворих у групі застосування сорафенібу порівняно з 27% у групі плацебо. Контроль над захворюванням встановлюється у 54% пацієнтів завдяки стабілізації процесу на тлі нормалізації показників тироглобуліну.

Слід також зазначити, що на основі даних доказової медицини (рівень 1А) препарат Нексавар® (сорафеніб) включений до схеми лікування метастатичного прогресуючого ДРЩЗ, рефрактерного до терапії радіоактивним йодом, у 2014 р. відповідно до Амери-

канських рекомендацій Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN).

Так, проблема лікування та його ефективності при йодонегативних формах ДРЩЗ в Україні вивчена недостатньо, тому **метою нашого дослідження** стало вивчення впливу таргетних препаратів на йодонегативні метастази ДРЩЗ та використання радіонуклідних методів оцінки його ефективності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Нами проліковано 20 хворих з йодонегативними метастазами ДРЩЗ. Йодонегативний характер рецидивів та метастазів визначався за допомогою СВТ з нейодними РФП — <sup>99m</sup>Tc-MIBI, ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ. 8 пацієнтів залучено в групу, в якій відмічалось ураження кісток і лікування здійснювали за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Середній вік пацієнтів коливався від 43 до 76 років, медіана — 57,8±3,9 року. З них жінок — 11, чоловіків — 9. Патогістологічно папілярний рак діагностовано у 17 осіб, фолікулярний — у 3 пацієнтів.

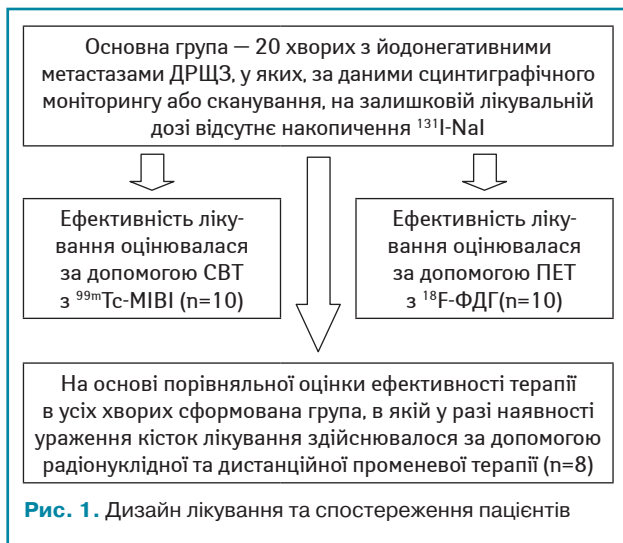
Лікування та спостереження хворих проводили за наступною схемою (рис. 1).

**Методика лікування сорафенібом.** Застосування препарату сорафенібуму (Нексавар®) в якості пероральної таргетної монотерапії у пацієнтів з ДРЩЗ, рефрактерним до RIA-терапії, проводиться в дозі 800 мг на добу (2 табл. по 200 мг два рази на добу), що сприяє досягненню позитивного результату лікування з передбачуваным 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 кінази (с-CRAF, BRAF та мутовану BRAF) та кінази 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 РФП та динаміка показників онкомаркера — тироглобуліну.

Оцінювання ефективності лікування сорафенібом у першій групі проводили з <sup>99m</sup>Tc-MIBI в індикаторній дозі 450–500 МБк. Препарат вводився внутрішньовенно. Дослідження проводили паралельного коліматора високого розрішення 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 <sup>99m</sup>Tc-MIBI з наступними параметрами:

- розмір матриці 128×128;
- швидкість просування столу залежно від маси тіла пацієнта;
- становила від 6 до 10 см/хв;
- включена функція розпізнавання контуру тіла.



**Рис. 1.** Дизайн лікування та спостереження пацієнтів

У разі потреби здійснювалася планарна прищільна сцинтиграфія з <sup>99m</sup>Tc-MIBI з розміром матриці 128×128 і набором не менше 250 000 імпульсів на кадр.

Отримані дані оброблялися 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 сумаші кадрів, а проведення статичної сцинтиграфії в декількох проєкціях або ОФЕКТ — підвищити точність топографічної діагностики.

Коефіцієнт відносного накопичення РФП у метастатичних осередках визначався за формулою:

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

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

N<sub>T</sub> — кількість імпульсів на 1 піксель у «зоні інтересу», побудованої на осередку метастазу;

N<sub>F</sub> — кількість імпульсів на 1 піксель у «зоні інтересу», побудованої на симетричній ділянці нормальної тканини.

Усі радіонуклідні дослідження виконувалися на 2-детекторній гамма-камері фірми «Mediso» (Угорщина) та ОФЕКТ Е. САМ 180 фірми «Siemens» (Німеччина).

У 3-й групі порівняння ефективності лікування сорафенібом оцінювалася за допомогою ПЕТ/КТ-обстеження.

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

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

Під час ін'єкції <sup>18</sup>F-ФДГ і подальшої фази поглинання РФП пацієнт повинен бути в положенні сидячи або лежачи у спокійному стані, щоб мінімізувати накопичення <sup>18</sup>F-ФДГ у м'язах. З метою мінімізації накопичення <sup>18</sup>F-ФДГ в «бурій жировій тканині» увесь час перебування пацієнта повинно бути в теплому приміщенні.

Серед пролікованих не було хворих з цукровим діабетом (ЦД), що потребували особливого протоколу дослідження.

Значення активності <sup>18</sup>F-ФДГ визначаються типом сканування та розраховуються згідно з показниками маси тіла. Так, в разі 2D-сканування — 5 МБк/кг маси тіла, у випадку 3D-сканування — 2,5 МБк/кг маси тіла. У середньому при масі тіла 75–80 кг і введеній активності 180 МБк ефективна доза опромінення при ПЕТ-дослідженні становить близько 6–11 мЗв. Складова від <sup>18</sup>F-ФДГ дорівнює близько 3–4 мЗв, решта належить до КТ.

Рекомендований інтервал між часом введення <sup>18</sup>F-ФДГ та початком сканування становить 60 хв. Зміни часового інтервалу повинні чітко фіксуватися, так як від цього залежить вимірювання значень накопичення РФП.

Стандартизоване значення накопичення <sup>18</sup>F-ФДГ (SUV) використовувалося як додаток до візуальної оцінки і розраховувалося за формулою:

$$SUV = \frac{Act_{voi} (kBq/ml)}{Act_{administered} (MBq)/BW(kg)}$$

де Act<sub>voi</sub> — активність, виміряна в «об'ємі інтересу»;

$Act_{administered}$  — введена активність з поправкою на фізичний розпад  $^{18}F$ -ФДГ;

BW — маса тіла.

При виконанні ПЕТ/КТ враховувалося, що між попереднім діагностичним обстеженням чи курсом лікування має бути певний інтервал — не менше 21 доби.

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

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В основну групу спостереження залучено 20 хворих з йодонегативним раком щитоподібної залози. Перед проведенням лікування таргетним препаратом пацієнтам проводили СВТ з  $^{99m}Tc$ -MIBI для підтвердження наявності йодонегативних вогнищ, оскільки на скануванні діагностичному або постлікувальному з  $^{131}I$ -NaI накопичення РФП не відмічено.

В основній групі у 12 пацієнтів зафіксовано метастази в легені, які виявлено за допомогою КТ. На СВТ при використанні максимальної діагностичної дози (200 МБк) накопичення РФП не встановлено. У 4 пацієнтів розвинулися метастази в середостіння, а ще у 4 — в лімфатичні вузли ший (надключичні справа та підключичні зліва).

В окрему групу охоплено 8 пацієнтів, у яких відмічалася ураження кісток, у 5 з них лікування здійснювалося за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії. Середній вік хворих коливався в діапазоні від 43 до 76 років, медіана —  $57,8 \pm 3,9$  року, з них жінок — 11, чоловіків — 9. Патогістологічно папілярний рак діагностовано у 17 осіб, фолікулярний — у 3 хворих.

До початку терапії 10 хворим з ДРЩЗ проведено СВТ з  $^{99m}Tc$ -MIBI і повторне дослідження через 3 міс з метою оцінки ефективності лікування.

Наводимо клінічний приклад СВТ з  $^{99m}Tc$ -MIBI у пацієнта з ДРЩЗ та йодорефрактерністю за результатами останніх постлікувальних сканувань (рис. 2).

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

Після проведення діагностичного обстеження пацієнту призначено таргетну терапію препаратом Нексавар® згідно з протоколом лікування. Досягнуто регресії вогнища в легенях у межах 70% (рис. 3). Подальший моніторинг ефективності протипухлинного лікування проводився за допомогою СВТ з  $^{99m}Tc$ -MIBI.

Як візуалізовано на рис. 3, після таргетної терапії на сцинтиграфічному зображенні відмічається зменшення функціональної активності метастатичних вогнищ.

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

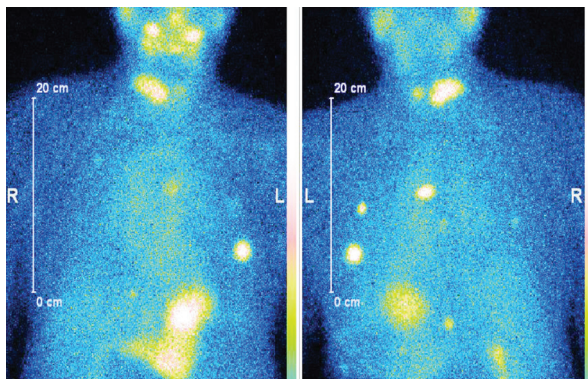


Рис. 2. СВТ з  $^{99m}Tc$ -MIBI, локальний рецидив ДРЩЗ та множинне ураження легень (йодонегативні вогнища)

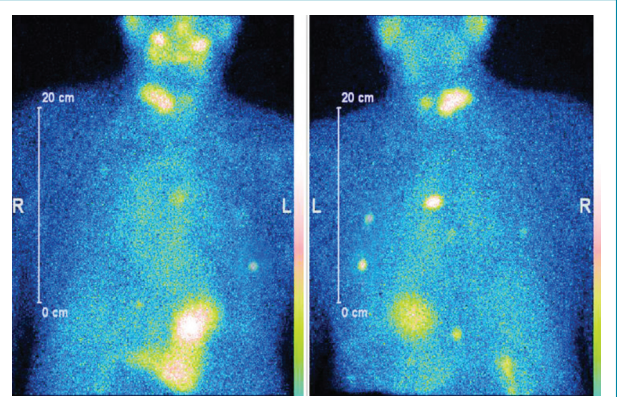


Рис. 3. СВТ з  $^{99m}Tc$ -MIBI, локальний рецидив ДРЩЗ та множинне ураження легень (йодонегативні вогнища) після таргетної терапії

В якості ілюстрації наводимо клінічні випадки проведення ПЕТ/КТ з  $^{18}F$ -ФДГ у пацієнтів з йодонегативними вогнищами ДРЩЗ з метою діагностики та постлікувального моніторингу.

Хворий А., папілярний рак щитоподібної залози, 4 курси РІТ, відсутність накопичення  $^{131}I$ -NaI на постлікувальному скані після 3-го курсу. За даними ультразвукового та КТ-обстежень — підозра на можливі вогнища в зоні ший та легень. Хворому назначено ПЕТ/КТ з  $^{18}F$ -ФДГ (рис. 4–5).

За даними ПЕТ/КТ з  $^{18}F$ -ФДГ, у цього пацієнта підтверджена наявність вогнища гіперфіксації РФП в зоні ший, водночас не виявлено ознак пролонгації процесу в легенях. Вірогідно, ідентифіковані вогнища, за даними КТ, відповідають фіброзним змінам після перенесених запальних процесів.

Після проведення діагностичного обстеження пацієнту призначено таргетну терапію препаратом Нексавар® згідно з протоколом лікування.

Діагностичне сканування з  $^{18}F$ -ФДГ виявило зниження функціональної активності вогнища в зоні ший (SUV — від 6,9 до 4,2). Зменшення розміру вогнища не зафіксовано (рис. 6).

У пацієнта Б. з фолікулярною формою ДРЩЗ на постлікувальному скані після 5-го курсу РІТ встановлено відсутність

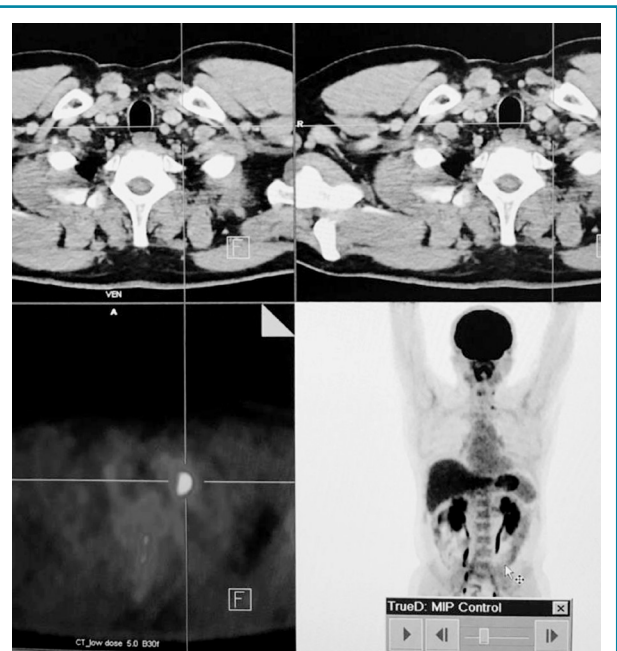


Рис. 4. ПЕТ/КТ з  $^{18}F$ -ФДГ. Візуалізується вогнище гіперфіксації  $^{18}F$ -ФДГ в надключичній зоні справа

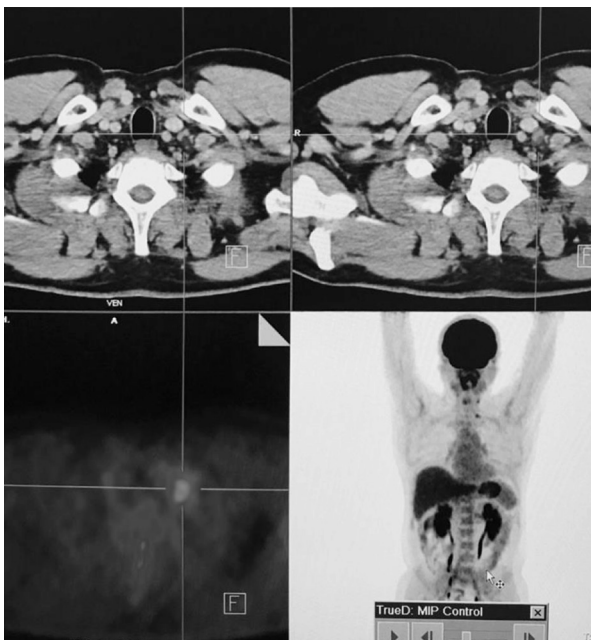


**Рис. 5.** ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Візуалізується вогнище в зоні шиї

накопичення  $^{131}\text{I}$ -NaI. При цьому, за даними КТ та підвищеними значеннями тиреоглобуліну, можна було передбачити вірогідність метастазування. Хворому рекомендовано виконання ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (рис. 7).

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

Отже, на етапі одержання структурного зображення вже було отримано інформацію про наявність метастатичного вогнища в легені, яка була підтверджена за допомогою 3D-трансформації (рис. 8).



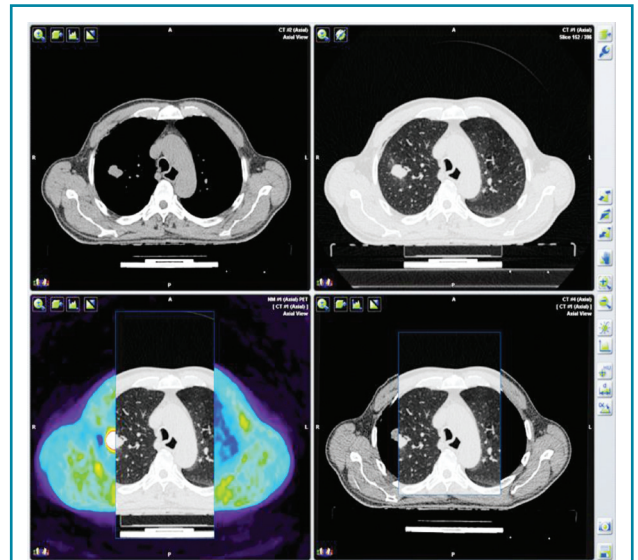
**Рис. 6.** ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Вогнище гіперфіксації  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в надключичній зоні справа, метаболічне зображення після проведення таргетної терапії

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

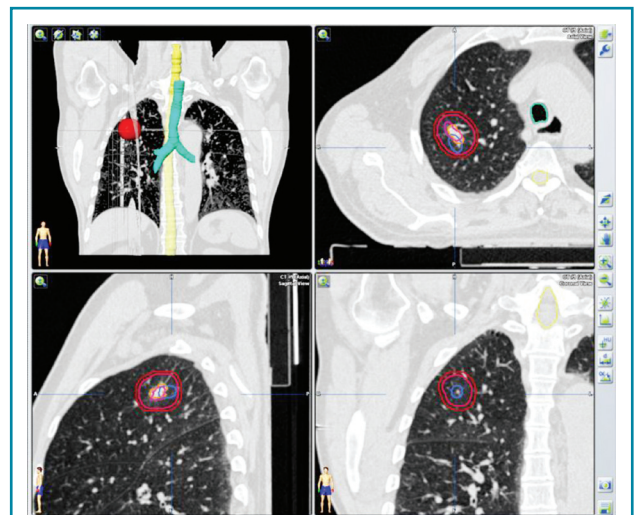
У 8 пацієнтів після проведення таргетної терапії залишалися вогнища в кістках, які продовжували накопичувати нейодний РФП при діагностичному скануванні. Цим хворим рекомендовано дистанційну променевою терапію, під час якої пацієнти одержали сумарну вогнищеву дозу 30 Гр, по 3 Гр за 10 фракцій. Ефект лікування проявився під час проведення 4–5 фракцій опромінення.

Через 3 міс після дистанційної променевої терапії на остеоцинтиграфії з нейодним РФП  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI відмічалось значне зниження відсотка накопичення препарату. У 5 хворих відсоток зменшення накопичення РФП становив  $>45\%$ . Разом з цим у 6 хворих больовий синдром був відсутнім, у 2 — помірно зниженим.

Отже, проведення досліджень з одержанням метаболічних зображень у пацієнтів з йодонегативною формою ДРЩЗ до та після проведення таргетної та дистанційної променевої



**Рис. 7.** ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Візуалізується вогнище в лівій легені



**Рис. 8.** Трансформація зображення — метастатичне вогнище в легені

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 супроводжувалося зменшенням кількості метастатичних вогнищ та зниженням рівня їх функціональної активності.

2. У результатах проведеного дослідження підтверджено можливість використання методик з нейодними РФП ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) для оцінки ефективності лікування йодонегативних метастазів ДРЩЗ.

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

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L. J., Robinson, B., Brose, M. S., Elisei, R., ... Sherman, S. I. (2015). Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(7), 621–630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
- Зелінська, Г. В., Куліниченко, Г. М., & Устименко, Г. Я. (2016). Субклональна структура популяції тироцитів радіоіодофрагментних та радіоіодчутливих метастазів папілярного раку щитоподібної залози. *Український радіологічний журнал*, 3, 15–18.
- Durante, C., Haddy, N., Baudin, E., Lebouilleux, S., Hartl, D., Travagli, J. P., ... Schlumberger, M. (2006). Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(8), 2892–2899. doi: 10.1210/jc.2005-2838.
- Czepczyrski, R., Gryczyrski, M., & Ruchala, M. (2016).  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of differentiated thyroid carcinoma refractory to radioiodine treatment. *Nuclear Medicine Review*, 19(2), 67–73. doi: 10.5603/NMR.2016.0015.
- Bannas, P., Derlin, T., Growth, M., Apostolova, I., Adam, G., Mester, J., & Klutmann, S. (2012). Can  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative  $^{131}\text{I}$  whole-body scan? *Annals of Nuclear Medicine*, 26(1), 77–85. doi: 10.1007/s12149-011-0545-4.
- Schlumberger, M., Brose, M., Elisei, R., Lebouilleux, S., Luster, M., Pitoia, F., & Pacini, F. (2014). Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(5), 356–358. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.

## Sorafenib in the treatment of iodine-negative differentiated thyroid cancer

O.I. Solodiannykova<sup>1</sup>, Ya.V. Kmetiyuk<sup>2</sup>, O.Yu. Stolyarova<sup>1</sup>, V.V. Danylenko<sup>1</sup>, G.G. Sukach<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>All-Ukrainian Center of Radiosurgery, Clinical Hospital «Feofaniya», Kyiv, Ukraine

**Summary.** The aim of the work is to develop a method of treatment of iodine-negative metastases of differentiated thyroid cancer. **Materials and methods of research.** 38 patients with iodine-negative metastases of the thyroid gland were treated, of which in 10 the effectiveness of treatment was assessed by whole body scintigraphy (WBS) with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. In 10 patients, the immediate results of treatment with tyrosine kinase inhibitors were evaluated by PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG. 8 patients formed a group in which bone lesions were noted and treatment was carried out with the help of radionuclide and remote radiation therapy. The mean age of patients ranged from 43 to 76, the median was

57.8+3.9, of these, women — 24, men — 14. Pathohistologically, papillary cancer was diagnosed in 31, follicular — in 5, papillary-follicular — in 2. The research was carried out using the following technical means — a two-detector gamma camera from Mediso (Hungary) and a single-photon emission computer tomograph (SPECT) «E. CAM 180» by Siemens (Germany). Positron emission tomography/Computed Tomography (PET/CT) were performed on a combined tomograph «Biograph-64-TruePoint-Siemens» (Germany), according to the recommendations of the European Association of Nuclear Physicians. **Results.** Prior to treatment, 10 patients with ADHD underwent WBS with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and re-examination after three months to assess the effectiveness of treatment. After the diagnostic examination, the patients were prescribed targeted therapy with Nexavar according to the treatment protocol. As a result of treatment, regression of the focus in the lungs was achieved within 70%. Further monitoring of the effectiveness of antitumor treatment was performed using WBS with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. 10 patients who underwent primary diagnostic testing with PET/CT —  $^{18}\text{F}$ -FDG prior to treatment were also treated with targeted therapy with Nexavar. Diagnostic scan with  $^{18}\text{F}$ -FDG after therapy revealed a decrease in the functional activity of the lesion in the neck, but no decrease in the size of the lesion was observed. **Conclusions.** Treatment of iodine-negative metastases of thyroid cancer with tyrosine kinase inhibitors was accompanied by a decrease in the number of metastatic foci and a decrease in the level of their functional activity. Studies have confirmed the possibility of using techniques with non-iodine RFP ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) to assess the effectiveness of treatment of iodine-negative metastases of the thyroid gland. PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG is a highly informative technique for assessing the effect of tyrosine kinase inhibitors on the functional activity of metastatic foci according to metabolic scanning in the treatment of iodine-negative metastases of thyroid. In the absence of positive dynamics after 3–4 courses, the use of remote radiation therapy with total focal dose (TFD) 30–50 Gy is shown, which allows to reduce the volume of metastatic foci and reduce their metabolic activity. The social and economic significance of the results, as a result of the study, allowed to improve the overall and recurrence-free survival rates in the working population of patients with thyroid disease, to reduce the cost of monitoring patients with iodine-negative forms of thyroid disease.

**Key words:** differentiated thyroid cancer; radioiodine-negative metastases; non-iodine RFP; PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG; targeted therapy.

Адреса для листування:

Солодяникова Оксана Іванівна

03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: oik2000@ukr.net

Correspondence:

Oksana Solodyannikova

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: oik2000@ukr.net