Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в оценке эффективности таргетной терапии при радиойодрезистентном высокодифференцированном раке щитовидной железы (клиническое наблюдение)

А.А. Оджарова, М.Б. Долгушин, А.М. Мудунов, И.С. Романов, П.Е. Тулин, Д.И. Невзоров

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Акгуль Атаевна Оджарова odzharova07@yandex.ru

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой включена в алгоритм обследования и наблюдения у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с уже установленной радиойодрезистентностью или при подозрении на нее. При оценке эффективности таргетной терапии используются критерии, основанные на значениях SUV_{max} (стандартизованный уровень накопления) в метастазах. В статье показаны результаты ПЭТ-исследований у больной радиойодрезистентным папиллярным раком щитовидной железы, получавшей лечение препаратом сорафениб. Оценена динамика опухолевой активности метастазов по разным количественным показателям.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография, метаболический объем и общий гликолиз опухоли, сорафениб

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-103-107

^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in evaluation of effectiveness of targeted therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (clinical observation)

A.A. Odzharova, M.B. Dolgushin, A.M. Mudunov, I.S. Romanov, P.E. Tulin, D.I. Nevzorov

N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Positron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose is included in the algorithm of examination and monitoring in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. In assessing the effectiveness of targeted therapy, criteria based on the values of SUV_{max} (standardized uptake value) in metastases are used. The article shows the results of PET studies in a patient with radioactive iodine-refractory papillary thyroid cancer treated with sorafenib. The dynamics of tumor activity of metastases by different quantitative indicators were evaluated.

Key words: differentiated thyroid cancer, positron emission tomography/computed tomography, metabolic tumor volume and total lesion glycolysis, sorafenib

Введение

Ежегодная смертность от рака щитовидной железы (РЩЖ) в мире составляет менее 1 % всех смертных исходов от злокачественных новообразований, в России на 100 тыс. человек это 0,7 мужчин и до 3,6 женщин [1]. Папиллярный и фолликулярный типы РЩЖ относятся к высокодифференцированному раку (ВДРЩЖ), составляют до 90 % от всех злокачественных опухолей щитовидной железы и имеют благоприятный прогноз. Несмотря на высокую эффективность комплексной терапии ВДРЩЖ (оперативное вмешательство, супрессивная гормональная терапия и проведение послеоперационной радиойодтерапии), у 20 % пациентов через 5–15 лет заболевание прогрессирует

с метастатическим поражением шейных лимфатических узлов, легких, костной ткани [2].

Патогенез развития и метастазирования ВДРЩЖ весьма важен. При прогрессировании опухолевого процесса биологические характеристики нормальной (фолликулярной) клетки щитовидной железы теряются, в частности снижается содержание на мембране тироцитов белка-переносчика ионов йода — натрий-йодного симпортера, что приводит к потере способности накапливать радиоактивный йод внутри клетки и, как следствие, к развитию радиойодрезистентности [3, 4]. К другим независимым прогностическим факторам риска прогрессирования заболевания относят часто встречающуюся при папиллярном РЩЖ мутацию

гена *BRAF*. Мутация коррелирует с уменьшенной экспрессией натрий-йодного симпортера и увеличенной экспрессией транспортера глюкозы типа 1 (GLUT1), что предполагает более агрессивное течение ВДРЩЖ [5, 6]. Помимо этого, у некоторых пациентов может быть изначальная рефрактерность к радиоактивному йоду либо множественные опухолевые очаги, которые по-разному его накапливают.

Радиойодрезистентность может также возникнуть после или в процессе лечения. В этом случае она обусловлена рядом механизмов нарушения биохимических особенностей опухолевых клеток (изменением генетической регуляции, качественным и количественным изменением синтеза и метаболизма белков, усилением анаэробного гликолиза), которые приводят к так называемой дедифференциации опухолевых клеток. Пятилетняя выживаемость больных с такими нарушениями достигает 66 %, тогда как 10-летняя общая выживаемость составляет только 10 % [7–9].

Международная группа экспертов Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций (АТА и ЕТА) считает, что если один или более метастатических очагов ВДРЩЖ перестают накапливать радиоактивный йод и прогрессируют в размерах, то опухоль признается радиойодрезистентной и следует прекратить лечение радиоактивным йодом и начинать таргетную системную терапию потенциально эффективным мультикиназным ингибитором. В настоящее время в Российской Федерации также приняты критерии радиойодрезистентности ВДРЩЖ, которые совпадают с международными рекомендациями [10–12].

Доказано, что роль позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), как моно-ПЭТ, так и совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с применением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) при первичной диагностике РЩЖ сомнительна и опухоли часто обнаруживаются как инциденталомы при проведении томографии по поводу других заболеваний. Первые сообщения о повышенном накоплении ^{18}F -ФДГ в метастазах ВДРЩЖ были опубликованы более 15 лет назад. Сегодня ПЭТ с ^{18}F -ФДГ включают в алгоритм обследования и наблюдения у больных с уже установленной радиойодрезистентностью или при подозрении на нее [13–15].

Как известно, степень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли определяется несколькими факторами, самыми важными механизмами из них являются повышенная регуляция определенного типа трансмембранных белков (GLUT1) и относительная гипоксия тканей. Высокий уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли отображает ее агрессивность и указывает на низкую степень дифференцировки клеток, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. В оценке результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных с радиойодрезистентным ВДРЩЖ проведены многочисленные работы с созданием одно-

и многофакторных анализов прогноза, которые бы коррелировали с выживаемостью. Основные изученные факторы — это количество и расположение метастазов, а также уровень накопления ^{18}F -ФДГ по максимальным значениям стандартизованного уровня накопления (SUV_{max}). Во всех работах определено, что основным фактором прогноза, влияющим на выживаемость у этих больных, явились высокие уровни SUV_{max} в очагах [16, 17]. М. Rivera и соавт. в 2008 г. провели гистологические исследования метастазов у 70 пациентов с радиойодрезистентным папиллярным РЩЖ, у которых, по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, определялась высокая метаболическая активность в метастазах, а результаты морфологии выявили, что в некоторых из них морфологические признаки отличались от первичной опухоли. Исследование генотипирования в них дополнительно показало наличие мутаций *PIK3CA* и *AKT1*, которые не встречались в большинстве других метастазов, что могло отражать более «агрессивный» гистологический подтип [18].

При оценке результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у больных со злокачественными опухолями определяющим фактором прогноза являются значения SUV_{max} , а динамика изменений SUV_{max} в процессе лекарственной терапии солидных опухолей широко используется для оценки эффективности лечения (критерии PERCIST — Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors) [19–21]. Независимо от этого за последние несколько лет в медицинском сообществе повысился интерес к другим количественным показателям, получаемым при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, — к метаболическому объему опухоли (MTV — metabolic tumor volume) и производному значению, которое определяет общий гликолиз опухоли (TLG — total lesion glycolysis): $\text{TLG} = \text{SUV}_{\text{mean}} \times \text{MTV}$. По данным ряда исследований, у больных с метастазами солидных опухолей эти значения связаны с общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования. Указанные параметры были впервые предложены S.M. Larson и соавт. для оценки эффективности лечения местно-распространенных опухолей гортаноглотки [22]. В своей работе В.Н. Kim и соавт. оценили значения SUV_{max} , MTV и TLG в опухолевом узле железы у 51 пациента со случайно выявленным ВДРЩЖ при ПЭТ-исследовании щитовидной железы. Они обнаружили, что у 13 больных со значениями MTV более 2,5 см³ и TLG выше 9 мл имелись метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи, тогда как значения SUV_{max} у этих больных существенно не отличались от всех других [23].

До недавнего времени вариантов лечения пациентов с радиойодрезистентным ВДРЩЖ было крайне мало. В качестве альтернативной системной терапии применение таргетных препаратов расширило возможности лекарственного лечения. В настоящее время, после успешных многоцентровых исследований, не-

сколько препаратов из группы мультикиназных ингибиторов вошли в клиническую практику для лечения радиодрезистентного ВДРЩЖ. Наиболее тщательно изученными и одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США молекулярными препаратами при лечении местно-распространенного, метастатического рефрактерного к препаратам радиоактивного йода ВДРЩЖ являются сорафениб и ленватиниб [24–26].

Представляем клиническое наблюдение больной папиллярным РЩЖ, у которой в качестве мониторинга эффективности таргетной терапии сорафенибом использовались результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Исследования выполнены в отделении позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Клиническое наблюдение

Больной Р., 1953 г.р., с радиодрезистентным папиллярным РЩЖ проводили ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в качестве мониторинга эффективности таргетной терапии сорафенибом (ингибитор тирозинкиназы).

Из анамнеза: в 1998 г. больной проведена тиреоидэктомия (гистологическое заключение: микрофолликулярные аденомы фетального типа). В 2014 г. при КТ органов грудной клетки (ОГК) выявлены множественные метастазы в легких (размером от 0,2 до 1,7 см), расцененные как метастатическое поражение без выявленного первичного очага. При динамическом наблюдении по данным КТ ОГК определялась умеренно выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров метастазов. В апреле 2015 г. выполнена видеоторакоскопическая резекция латерального сегмента (S4) правого легкого с узловым образованием (гистологическое заключение: метастаз папиллярного РЩЖ). В июле 2015 и мае 2016 г. проведены 2 курса радиоiodотерапии (накопления I^{131} в исследованных отделах не выявлено); уровень тиреоглобулина увеличился с 14,0 до 68,5 нг/мл. Установлена радиодрезистентность, при иммуногистохимии выявлено наличие BRAF-мутации. До начала терапии сорафенибом (800 мг/сут) в июне 2016 г. проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по результатам которой определяются множественные метастазы в легких с высокой метаболической активностью радиофармацевтического препарата (рис. 1а). Через 3 мес (в сентябре 2016 г.) при контрольном ПЭТ/КТ-исследовании отмечено уменьшение размеров всех опухолевых очагов и снижение метаболической активности (рис. 1б). При контрольном исследовании в марте 2017 г., по данным ПЭТ/КТ, определяется отрицательная динамика опухолевого процесса в виде увеличения размеров очагов и метаболической активности (рис. 1в). Отмечено повышение уровня тиреоглобулина с 1,10 до 5,95 нг/мл.

Рис. 1. Позитронная эмиссионная томограмма больной Р., 1953 г.р., с радиодрезистентным папиллярным РЩЖ (все тело в режиме проекции максимальной интенсивности, стрелками указаны некоторые опухолевые очаги). Динамика изменений до начала таргетной терапии (а) и в процессе терапии сорафенибом: положительная динамика (б) и прогрессирование (в)

Fig. 1. Positron emission tomography image of female patient R., born in 1953, with radioactive iodine-resistant papillary thyroid cancer (whole-body maximum-intensity projection, arrows point out some of the tumor lesions). Dynamics of changes before the start of targeted therapy (a) and during sorafenib therapy: positive dynamics (b) and progression (c)

Рис. 2. Та же больная. Снимки совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (стрелками показаны аксиальные срезы 5 опухолевых очагов): в верхней доле (I) и языковых сегментах (II) левого легкого, в нижней доле правого (III и IV) и левого (V) легкого. Динамика изменений (продолжение), слева направо: до начала терапии сорафенибом (июнь 2016 г.), на фоне терапии сорафенибом в процессе (сентябрь 2016 г.) и к концу мониторинга (март 2017 г.)

Fig. 2. The same patient. Images of positron emission tomography combined with computed tomography (arrows show axial sections of 5 tumor lesions): in the upper lobe (I) and lingular lobes (II) of the left lung, in the lower lobes of the right (III and IV) and left (V) lungs. Dynamics of the changes (continuation), from left to right: before sorafenib therapy (June of 2016), during sorafenib therapy (September of 2016) and at the end of monitoring (March of 2017)

Рис. 3. График изменений SUV_{max} (максимального значения стандартизованного уровня накопления радиофармацевтического препарата) в 5 выбранных очагах в процессе мониторинга: в метастазах верхней доли (I) и языковых сегментах (II) левого легкого, в нижней доле правого (III и IV) и левого (V) легкого

Fig. 3. Changes in SUV_{max} (maximum standardized uptake value for a radio-pharmaceutical) in the 5 chosen lesions during monitoring: in metastases of the upper lobe (I) and lingular lobes (II) of the left lung, in the lower lobes of the right (III and IV) and left (V) lungs

Рис. 4. График изменений метаболического объема опухоли (MTV) по 5 очагам

Fig. 4. Changes in metabolic tumor volume (MTV) for the 5 lesions

Пациентке назначена терапия другим таргетным препаратом.

Помимо оценки метаболической активности опухолевых очагов по значениям SUV_{max} , по пяти наиболее «активным» метастазам дополнительно был проведен анализ изменений TLG и MTV (рис. 2).

Рис. 5. График изменений общего гликолиза опухоли (TLG) по 5 очагам

Fig. 5. Changes in total lesion glycolysis (TLG) for the 5 lesions

Анализ результатов ПЭТ показал, что на начальном этапе исследования значения SUV_{max} во всех очагах были высокими, снижались в процессе наблюдения с различной динамикой, а к концу мониторинга метаболическая активность во всех очагах вновь увеличилась (рис. 3). Анализ динамики изменений значений MTV (рис. 4) и TLG (рис. 5) выявил, что MTV в выбранных очагах имел схожую со значениями SUV_{max} тенденцию снижения и увеличения показателей в процессе мониторинга. Уровень TLG снижался в процессе терапии незначительно, а к концу исследования возрос практически до начального.

Заключение

С учетом возрастающих требований к значениям любого диагностического метода разрабатывается и изучается большое количество различных показателей, имеющих диагностическую и прогностическую значимость. Результаты динамических ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности терапии сорафенибом у пациентки с радиойодрезистентным папиллярным РЩЖ показали, что, помимо динамики изменений SUV_{max} , значения MTV и TLG при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также могут быть применены в процессе оценки эффективности таргетной терапии. Для определения прогностической значимости каждого из показателей необходим анализ на большей группе больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал

ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf>. [State of oncological care in Russia in 2015 (morbidity and

mortality). Editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI imeni P.A. Hertzena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii, 2017. (In Russ.) Available at: <http://>

- oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2015.pdf.]
2. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167–214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110. PMID: 19860577.
 3. Spitzweg C., Bible K.C., Hofbauer L.C., Morris J.C. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(10):830–42. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70051-8. PMID: 24898835.
 4. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Фарафонова У.В. и др. Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2015;11(1):50–8. [Semyonov D.Yu., Boriskova M.E., Farafonova U.V. et al. Prognostic value of sodium-iodide symporter (NIS) in differentiated thyroid cancer. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology* 2015;11(1):50–8. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/ket2015150-58.
 5. Riesco-Eizaguirre G. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻-targeting to the membrane. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(1):257–69. DOI: 10.1677/erc.1.01119.
 6. Zhang Q., Liu S.Z., Zhang Q. et al. Meta-Analyses of Association Between BRAF (V600E) Mutation and Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2016;38(2):763–76. DOI: 10.1159/000443032. PMID: 26871894.
 7. Mian C., Barollo S., Pennelli G. et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2008;68(1):108–16. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03008.
 8. Lee W., Min H. S., Lee S. M. et al. Relations between pathological markers and radioiodine scan and 18F-FDG PET/CT findings in papillary thyroid cancer patients with recurrent cervical nodal metastases. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49(2):127–34. DOI: 10.1007/s13139-015-0324-6. PMCID: PMC4463869.
 9. Wong K.P., Lang B.H. New molecular targeted therapy and redifferentiation therapy for radioiodine-refractory advanced papillary thyroid carcinoma: literature review. *J Thyroid Res* 2012;2012:818204. DOI: 10.1155/2012/818204.
 10. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. 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;26:1–33. DOI: 10.1089/thy.2016.0628. PMID: 28114862.
 11. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). *J Clin Oncol* 2014;23(Suppl.):Abstract LBA6008:5s. DOI: 10.1200/jco.2014.32.18.
 12. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2014;3:4–9. [Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V. Criteria of the resistance of the high differentiated thyroid gland carcinoma to the active iodine therapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2014;3:4–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468.
 13. Joensuu H., Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987;28:910–4. PMID: 3572549.
 14. Grunwald F., Kalicke T., Feine U. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1547–52. DOI: 10.1007/s002590050493.
 15. Salvatori M., Biondi B., Rufini V. Imaging in endocrinology: ¹⁸F-FDG PET/CT in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in the diagnosis and follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):115–30. DOI: 10.1530/EJE-15-0066.
 16. Hallett W.A. Quantification in clinical fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2004;25(7):647–50. PMID: 15208490.
 17. Deandreis D., Al-Ghuzlan A., Lebouleux S. et al. Do histological, immunohistochemical and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptake) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18:159–69. DOI: 10.1677/ERC-10-0233.
 18. Rivera M., Tuttle R.M., Ghossein R. Histopathological characterization of radioactive iodine refractory thyroid carcinomas FDG-PET positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113:48–56. DOI: 10.1002/cncr.23515.
 19. O J.H., Lodge M.A., Wahl R.L. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PETResponse Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology* 2016;280(2):576–84. DOI: 10.1148/radiol.2016142043. PMID: 26909647.
 20. Vanderhoek M., Perlman S., Jeraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. *J Nucl Med* 2012;53:4–11. DOI: 10.2967/jnumed.111.093443. PMID: 22213818.
 21. Wahl R., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122–50. DOI: 10.2967/jnumed.108.057307. PMID: 19403881.
 22. Larson S.M., Erdi Y., Akhurst T. et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999;2(3):159–71. DOI:10.1016/S1095-0397(99)00016-3. PMID: 14516540.
 23. Kim B.H., Kim S.-J., Kim S. et al. High metabolic tumor volume and total lesion glycolysis are associated with lateral lymph node metastasis in patients with incidentally detected thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med* 2015;29(8):721–9. DOI: 10.1007/s12149-015-0994-2.
 24. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. DECISION Investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. PMCID: PMC4366116.
 25. Marotta V., Ramundo V., Camera L. et al. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol* 2013;78:760–7. DOI: 10.1111/cen.12057. PMID: 23009688.
 26. Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.

Статья поступила: 09.08.2017. Принята в печать: 12.09.2017.

Article received: 09.08.2017. Accepted for publication: 12.09.2017.