

МУФАЗАЛОВ Ф. Ф., ШАРИПОВА Н. С.
MUFAZALOV F. F., SHARIPOVA N. S.

Современное состояние проблемы лечения резистентного к радиоактивному йоду дифференцированного рака щитовидной железы и клинический случай длительного успешного лечения сорафенибом

Current status of differentiated radioactive iodine-resistant thyroid cancer: case report of successful long-term treatment with sorafenib

Цитирование: Mufazalov F.F., Sharipova N.S. Current status of differentiated radioactive iodine-resistant thyroid cancer: case report of successful long-term treatment with sorafenib. *Malignant Tumours* 2015; 3:24-32

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-3-24-32

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным эндокринным злокачественным новообразованием. За последнее десятилетие заболеваемость РЩЖ в мире и в Российской Федерации (РФ) неуклонно растет [1, 2]. Так, в Соединенных Штатах Америки отмечается ежегодный прирост выявленных случаев РЩЖ на 6,4%, с частотой прироста смертности в среднем на 0,9% [3]. В РФ в период с 2003–2013 гг. численность контингента больных РЩЖ возрастает из года в год в среднем на 5,4%. В 2013 г. в РФ выявлено 9624 новых случаев РЩЖ, численность контингента больных на 100 000 населения составила 93,2 [1]. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) составляет более 90% всех типов РЩЖ [4].

Summary

Thyroid cancer is one of the most widespread malignant endocrine tumors. Morbidity is constantly increasing in the world and in Russian Federation during last decade [1, 2]. So, in the United States marked annual increase of diagnosed cases of thyroid cancer by 6.4% with increasing of mortality by 0.9% [3]. In Russian Federation marked annual increase of diagnosed cases by 5.4% in 2003–2013. In 2013 in Russian Federation diagnosed 9624 new cases of thyroid cancer with morbidity 93.2 on 100 000 citizens [1]. Differentiated thyroid cancer is more than 90% of all cases of thyroid cancer [4].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду, сорафениб, лenvатиниб

KEY WORDS

radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancer, sorafenib, lenvatinib

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Муфазалов Фагим Фанисович – д.м.н., профессор, заместитель главного врача ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ

CONTACT INFORMATION

Mufazalov Fagim Fanisovich – GBUZ “Republican clinical oncological health center (RCOHC)” Bashkortostan Republic Ministry of Healthcare, doctor of medical

республики Башкортостан по радиологии, главный радиолог МЗ Республики Башкортостан, e-mail: prffm@mail.ru

Шарипова Наиля Саматовна – врач-радиотерапевт, отделение радиологии № 2 ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ республики Башкортостан, e-mail: sh-nailya27@mail.ru

sciences, professor, RCONC deputy chief physician, chief radiologist Bashkortostan Republic Ministry of Healthcare; e-mail: prffm@mail.ru

Sharipova Nailya Samatovna – MD, radiologist of Department of Radiology No. 2 in GBUZ “Republican clinical oncological health center (RCONC)” Bashkortostan Republic Ministry of Healthcare; e-mail: sh-nailya27@mail.ru

Современное лечение ДРЩЖ включает в себя тотальное или субтотальное удаление щитовидной железы с последующим подавлением тиреотропного гормона (ТТГ) с помощью левотироксина [5]. Применение радиоiodтерапии (РЙТ) показано в группах среднего и высокого риска для аблации остатков ткани и микрометастазов, также и для лечения регионарных и отдаленных метастазов.

При метастазах РЩЖ в кости и головной мозг может применяться дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) [6].

При адекватном лечении, ДРЩЖ остается прогностически благоприятным заболеванием с 5-летней относительной выживаемостью до 83–98% в зависимости от возраста пациента и гистологического подтипа опухоли [7].

Несмотря на управляемость дифференцированных форм РЩЖ радиоiodтерапией, все же от 5 до 15% пациентов становятся радиоiodрезистентными [8–11]. Резистентность может быть как изначальной, так и возникнуть в процессе лечения в результате дедифференциации опухолевых клеток в сторону анаплазии. Пятилетняя выживаемость в таких случаях достигает 66%, тогда как 10-летняя общая выживаемость составляет только 10% [12, 13]. По данным некоторых исследований, выживаемость пациентов ДРЩЖ, резистентного к радиоiodтерапии и с отдаленными метастазами, составляет 2,5–3,5 года [13, 14].

До недавнего времени вариантов лечения пациентов с резистентным к радиоiodтерапии ДРЩЖ было крайне мало. Стандартная химиотерапия дала неутешительные результаты [15–17], хотя появились работы с новыми эффективными схемами химиотерапии, которые требуют дальнейших рандомизированных исследований [18]. С введением таргетных препаратов прогноз для этих пациентов все же улучшился. Молекулярные препараты продемонстрировали доказанное увеличение безрецидивной выживаемости почти в два раза (сорафениб), улучшение безрецидивной и объективного ответа опухоли (ленватиниб). С появлением этих новых вариантов лечения, врачи сталкиваются с проблемой

в определении пациентов – кандидатов для системного лечения и оптимальных сроков ее начала.

В данной статье приведен обзор литературы по современному состоянию проблемы лечения резистентного к радиоактивному йоду ДРЩЖ, а также клинический случай длительного успешного лечения сорафенибом.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО К РАДИОАКТИВНОМУ ЙОДУ ДРЩЖ

В целом системная терапия представляет собой важный компонент в лечении неоперабельного радиоiodрезистентного РЩЖ.

На сегодняшний день, химиотерапия считается неэффективным терапевтическим подходом в лечении ДРЩЖ. Это заявление основано на неутешительных результатах исследований старых схем химиотерапии на основе доксорубина, где отмечался низкий ответ на лечение (до 25%) и значительная токсичность [19]. Тем не менее имеются данные, которые могут привести к пересмотру роли химиотерапии в этой области. В небольшом ретроспективном исследовании [18] 14 больных с прогрессирующим радиоiodрезистентным ДРЩЖ продемонстрированы результаты лечения в режиме GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин) с объективным опухолевым ответом у 57,2% пациентов, со стабилизацией заболевания у 28,6%. Кроме того, отмечалась хорошая переносимость данной схемы с отсутствием токсичности 4 степени. Несмотря на ретроспективный характер исследования, небольшой размер выборки эти данные продемонстрировали сопоставимую с результатами исследований ингибиторов тирозинкиназ противоопухолевую активность и профиль безопасности. Таким образом, для схемы GEMOX и других химиопрепаратов в лечении радиоiodрезистентного ДРЩЖ требуются дальнейшие проспективные и более крупные исследования.

Таргетная терапия при радиоiodрезистентном ДРЩЖ осуществляется в основном при помощи

двух механизмов действия: ингибирование ангиогенеза и пролиферации опухолевых клеток.

Наиболее тщательно изученными и одобренными Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) молекулярными препаратами при лечении местно-распространенного, метастатического рефрактерного к препаратам радиоактивного йода ДРЩЖ является сорафениб и ленватиниб [20, 21].

Сорафениб, являясь мультикиназным ингибитором RAF, VEGF рецепторов (VEGFR) 1–3, PDGF-рецептора (PDGFR) и RET, блокирует рост рака щитовидной железы через антипролиферативные и антиангиогенные механизмы [22]. Ленватиниб ингибирует VEGFR1–3, рецепторы факторов роста фибробластов 1–4, RET, C-KIT и PDGFR β [23, 24].

Безопасность и эффективность сорафениба была доказана в двух последовательных фазах рандомизированных исследований [25–29]. Результаты III фазы (DECISION) продемонстрировали увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в два раза в группе приема сорафениба 10,8 мес (доверительный интервал (ДИ) 95%; 9.1–12.9) против 5,8 мес (ДИ 95%; 5.3–7.8) ($p < 0,001$) [30]. Контроль над опухолью определялся в виде полного и частичного ответа, а также стабилизации процесса (не менее чем в течение 6 мес) у 54% больных в группе сорафениба против 34% в группе плацебо ($p < 0,0001$). В этом исследовании, радиойодрезистентность определялась как отсутствие поглощения очагом радиоактивного йода (определяемого другими методами медицинской визуализации) при сканировании всего тела I-131 в условиях адекватной эндогенной, экзогенной, рекомбинантной стимуляции тиреотропного гормона (ТТГ). Также рефрактерными к лечению радиойодом считались больные, у которых несмотря на накопление I-131 отмечалась: 1) прогрессия в течение 16 мес после однократного курса РЙТ ≥ 100 мКи; 2) прогрессия после каждого из нескольких курсов РЙТ, проведенных с интервалом более 16 мес по ≥ 100 мКи каждый, и 3) если в сумме пациент получил РЙТ в дозе ≥ 600 мКи. Прогрессия заболевания оценивалась по критериям RECIST в течение предыдущих 14 месяцев [31].

Наиболее частыми побочными действиями сорафениба в данном исследовании были: ладонно-подошвенный синдром (76,3%), диарея (68,6%), алопеция (67,1%), сыпь или шелушение (50,2%), быстрая утомляемость (49,8%), потеря веса (46,9%) и артериальная гипертония (40,6%).

Большинство побочных эффектов проявлялись токсичностью 1–2 степени, однако у 5% больных

наблюдались шелушение, сыпь на коже, а также диарея 3–4 степени, ладонно-подошвенный синдром 3 степени проявился у 20%, артериальная гипертония 3–4 степени у 10% и гипокальциемия 3 степени у 10%.

Следует отметить, что несмотря на то, что основные токсические проявления были 1 или 2 степени, перерыв в лечении, сокращение дозы, или отмена препарата наблюдали у 66,2%, 64,3%, и 18,8% больных соответственно. Это важный момент при планировании лечения пациентов с бессимптомным течением прогрессирующего радиойодрезистентного ДРЩЖ.

Ленватиниб также продемонстрировал многообещающую активность у пациентов с радиойодрезистентным ДРЩЖ. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы (SELECT) медиана ВБП в группе ленватиниба составила 18,7 мес (95% ДИ) против 3,6 (2.1–5.3) мес в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,2 (0.14–0.27)) [32]. Нужно отметить, что при приеме ленватиниба получен объективный ответ опухоли у 64,7% больных, в том числе у четверых (1,5%) достигнут полный ответ. Согласно этим результатам, ленватиниб может быть более эффективным в улучшении выживаемости без прогрессирования заболевания (18.3 против 10,8 мес) и получении объективного ответа опухоли (64,7% против 12,2%) по сравнению с сорафенибом. Эти данные становятся еще более значимыми, если учесть что в исследование SELECT были включены пациенты с более запущенным заболеванием, которые уже могли быть пролечены ингибиторами тирозинкиназ, тогда как исследование DECISION это исключало.

В этом исследовании рефрактерность к радиоактивному йоду определялась при наличии одного из условий: 1) наличие одного или более определяемых очагов, не накапливающих при сканировании радиоактивный йод; 2) наличие одного или более очагов, прогрессирующих по критериям RECIST 1.1 в течение 12 мес после РЙТ, несмотря на удовлетворительные результаты сканирования во время и после лечения, или 3) если в сумме РЙТ проведена в дозе ≥ 600 мКи, с последней введенной дозой в течение 6 мес до включения в исследование [33].

Наиболее частыми побочными действиями ленватиниба были: артериальная гипертония (68%), диарея (59%), снижение аппетита (50%), потеря веса (46%), и тошнота (41%). Как и при приеме сорафениба, основная токсичность была 1 или 2 степени, что все же привело к сокращению дозы

и отмене препарата в 78,5% и 14,2% случаев соответственно.

Интересно отметить, что эти два основных исследования использовали различные определения прогрессирования заболевания и радиойодрезистентности ДРЦЖ, что еще больше подчеркивает необходимость принятия решения о критериях рефрактерности к радиоактивному йоду.

В дополнение к исследованиям с одним агентом были изучены комбинации таргетных препаратов. Так, следует отметить исследование II фазы (N = 41) комбинированного использования сорафениба и ингибитора m-TOR (ингибитора мишени рапамицина в клетках млекопитающих) при прогрессирующем радиойодрезистентном рецидивирующем и/или метастатическом неанapластическом РЦЖ, которое показало частичный ответ у 19 больных (53%) и стабилизацию заболевания у 15 (42%) из 36 пациентов. Среди 19 пациентов с ДРЦЖ в этом исследовании частичный ответ наблюдался у 11 больных (58%) и стабилизация процесса в 7 случаях (37%) [34]. Еще один ингибитор m-TOR – темсиролимус был оценен во II фазе (N = 37) исследования [35] у пациентов с прогрессирующим рецидивирующим /метастатическим немедулярным РЦЖ. В этом исследовании частичный ответ наблюдался у 8 больных (22%) и стабилизация процесса у 21 (57%) из 37 пациентов.

На основании наблюдений, свидетельствующих, что активация MAPK/ERK сигнальных путей ингибирует экспрессию генов биосинтеза гормонов щитовидной железы (симпортера йодида натрия, пероксидазы щитовидной железы), изучены механизмы повышения поглощения и органификации йода [36].

В исследовании [37], где пациенты принимали ингибитор MAPK/ERK сигнальных путей – селуметиниб при радиойодрезистентности ДРЦЖ, а также при прогрессировании или стабилизации заболевания, несмотря на РЙТ в течение 6 мес и более, у 12 из 20 (60%) пациентов отмечалось появление/увеличение поглощения радиоактивного йода и у 8 (40%) достигнут порог дозиметрии при РЙТ. Таким образом, не исключается возможная роль селуметиниба в рестимуляции поглощения радиоактивного йода.

Несмотря на достижения последних лет в развитии и использовании таргетной терапии у пациентов резистентным к радиоактивному йоду ДРЦЖ, остается ряд важных вопросов по оптимальному лечению.

Учитывая, что радиойодрезистентность может быть представлена клинически гетерогенными пу-

тиями на основании гистологии и стадии [38], некоторые пациенты могут иметь изначальную рефрактерность к йоду или некоторые могут иметь множественные очаги, по-разному накапливающие радиойодпрепарат, в том числе те, которые изначально были тропны к йоду, но потом потеряли эту способность.

Тем не менее имеются случаи прогрессии и на фоне значительного поглощения радиойодпрепарата, но есть радиойодрезистентный ДРЦЖ, который и не прогрессирует, но и не поддается лечению.

В связи с этой неоднородностью случаев очень трудно определить понятие резистентности к радиоактивному йоду.

В Москве 21 апреля 2014 была принята резолюция экспертного стола по вопросам таргетной терапии ДРЦЖ, резистентного к терапии радиоактивным йодом [39]. Согласно данному решению, **ДРЦЖ следует считать резистентным к терапии радиоактивным йодом при наличии одного или нескольких из следующих признаков:**

- наличие одного (или более) очага высококодифференцированного РЦЖ, не подлежащего хирургическому удалению и визуализируемого на (и/или) КТ (компьютерной)/магнитно-резонансной (МРТ) томографии/позитронной эмиссионной томографии с F-дезоксиглюкозой (ПЭТ с ФДГ), не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиойодтерапии (РЙТ) и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательна с использованием однофотонной эмиссионной томографии, сопряженной с КТ;
- доказанное, согласно системе RECIST 1.1, прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес на фоне РЙТ активностями не менее 3,7 Гбк (100 мКи) при условии успешно аблацированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 Гбк (600 мКи).

После того как опухоль пациента признана резистентной к лечению радиоактивным йодом, должно быть принято принципиальное решение о терапии таргетными препаратами и не менее принципиальное решение о сроках начала этой терапии. Поскольку болезнь у большинства таких пациентов изначально протекает бессимптомно, многие не требуют немедленного лечения.

Например, в исследовании DECISION, у 17% пациентов, получавших плацебо, выживаемость без прогрессирования была более чем 1 год [40]. Кро-

ме того, в группе пациентов с «нечувствительными» очагами по ПЭТ с ФДГ медиана выживаемости составила 41 месяц без таргетной терапии [41].

Следовательно, решение о лечении должно быть основано на сочетании факторов, включая размер опухоли и темпы роста, симптомы и расположение опухоли.

Согласно решению группы экспертов [42], пациенты с большими опухолями (> 3 см) или с несколькими очагами (более чем 1–2 см в диаметре), которые быстро прогрессируют (в течение <12 мес), должны быть рассмотрены для начала лечения таргетным препаратом. Напротив, у пациентов с меньшей опухолью (<1 см) или с небольшой опухолевой массой несколько разрозненными очагами, которые медленно прогрессируют в течение 12–14 мес, редко требуют немедленного системного лечения. Такие пациенты должны тщательно наблюдаться, используя различные методы визуализации каждые 3–12 мес. Для пациентов с мелкими быстро прогрессирующими (время удвоения <6–12 мес) опухолями или с большими опухолями, но медленно растущими (время удвоения > 12 мес), четкого решения нет, оно может в значительной степени зависеть от таких факторов, как симптомы, местоположение опухоли, общее состояние, и предпочтение пациента. При солитарных очагах (например в печени, костях) должны быть рассмотрены возможности проведения радиочастотной абляции или дистанционной лучевой терапии до начала системной терапии.

ДАЛЕЕ ПРИВЕДЕМ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОРАФЕНИБОМ

Больной Б., 59 лет. Диагноз: Папиллярный рак щитовидной железы III ст. T3N2M0. Из анамнеза заболевания: в начале 2010 г. появились жалобы на общую слабость, недомогание, утомляемость. Обследован по месту жительства, проведено УЗИ щитовидной железы, выявлено объемное образование щитовидной железы. 17.11.2010 г. в республиканской клинической больнице г. Уфа выполнена операция – субтотальная тиреоидэктомия. Гистологическое заключение: папиллярный рак щи-

товидной железы. 22.06.2011 г. в республиканском клиническом онкологическом диспансере г. Уфа проведена операция типа Крайля справа. Гистологическое заключение – обширные метастазы папиллярного рака в лимфатические узлы.

В последующем проводилась супрессивная терапия, принимал L-тироксин ежедневно 125 мкг/день.

В августе 2011 г. пациент направлен на радиоiodотерапию в Челябинский областной клинический онкологический диспансер, где 10.08.2011 г. по результатам скинтиграфии всего тела (СВТ) с I-131 выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) в зоне удаленной щитовидной железы – 10,9% от СВТ.

Проведен 1-й курс радиоiodотерапии I-131, активностью 3 ГБк. По данным постлечебной скинтиграфии патологическое накопление РФП в зоне удаленной щитовидной железы – 26% от СВТ.

По данным ПЭТ/КТ всего тела с ФДГ от 12.12.2011 г. (рис.1) – в области шеи слева визуализируется лимфоузлы с ПЭТ признаками гиперметаболизма на уровне левого верхнего рога подъязычной кости, кнутри от левой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы и кпереди от сосудистого пучка 10x10 мм, паратрахеальные лимфоузлы верхнего этажа справа 10x5 мм и 9x5 мм, нельзя исключить литический метастаз в Th 11.

Уровень ТТГ(12.02.2012 г.) составил 82 мМЕ/мл.

Далее с 16.02.2012 по 14.02.2013 гг. проведены еще 3 курса РИТ активностью 3 ГБк.

При контрольном исследовании по ПЭТ/КТ с ФДГ от 24.03.2013 г. – отрицательная динамика, на уровне подъязычной кости в левой половине шеи по-прежнему визуализируется неувеличенные лимфоузлы с повышением уровня накопления РФП в три раза. 03.10.2013 г. проведен 5-й сеанс РИТ активностью 3,3 ГБк (суммарная доза I-131 – 15,3 ГБк

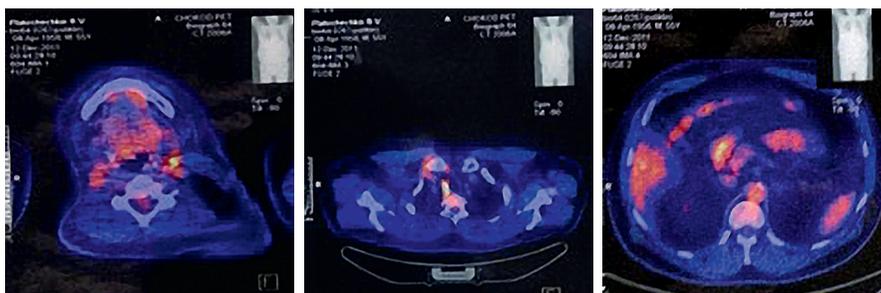


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ФДГ всего тела больного Б. от 12.12.2011 г. (признаки накопления РФП в проекции левого верхнего рога подъязычной кости, левой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы и кпереди от сосудистого пучка, паратрахеальные лимфоузлы верхнего этажа справа)

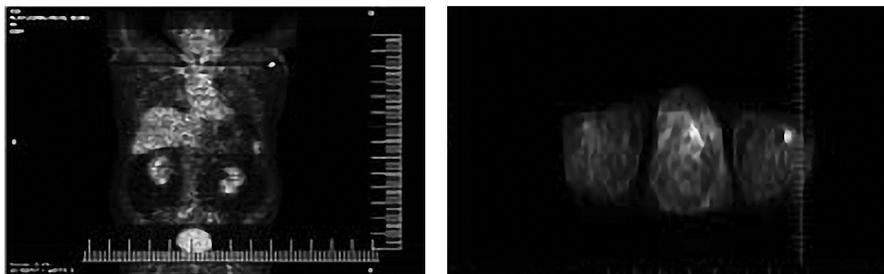


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ФДГ всего тела больного Б. от 09.06.2014 г. – единичный метаболически активный подмышечный лимфоузел слева

(417 мКи)). По данным постлечебной скинтиграфии очагов накопления РФП не выявлено.

Уровень ТГ (28.09.2013 г.) составил 19,3 (0–3 ng/ml).

С учетом отрицательной динамики по ПЭТ/КТ, отсутствие накопления РФП при скинтиграфии, 15.05.2014 г. пациенту выполнена селективная лимфаденэктомия 2–5 уровня лимфоузлов справа, 7 уровня, удаление опухоли ретротрахеальной области. Гистологическое заключение: метастазы папиллярной карциномы.

В последующем пациент продолжил супрессивную терапию, принимал L-тироксина ежедневно в дозе 200 мкг/день.

В июне 2014 г. по данным ПЭТ/КТ с ФДГ (рис.2) выявлена картина метаболически активного очага ложа удаленной щитовидной железы слева (скинтиграфическими размерами 9 мм), единичный метаболически активный подмышечный лимфоузел слева – метастаз размерами 16,1–19,5мм.

С сентября 2014 г. пациенту назначен прием Нексавара (сорафениба) в качестве ежедневных пероральных доз 800 мг.

При очередном обследовании после 6 мес таргетной терапии отмечена стойкая положительная

динамика, по данным ПЭТ/КТ с ФДГ (рис.3) от 09.02.2015 г. – данных на наличие метаболически активных очагов, обусловленных проявлениями основного заболевания, не выявлено.

Из побочных действий препарата отмечен ладонно-подошвенный синдром с типичной картиной, который начал проявляться через неделю после приема и продолжался в течение 6 месяцев.

В настоящее время (май 2015 г.) пациент продолжает прием Нексавара в прежнем режиме (9-й месяц). Анализы от 12.05.2015 г.: уровень ТГ <0,2 (0–3 ng/ml); ТТГ 0,0180 мМЕ/л (0,4–4,0); АТ-ТГ <3,0 Ед/мл (<18). По данным ПЭТ/КТ всего тела в динамике нет признаков возобновления опухолевой активности.

Таким образом, в заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что появление таргетных препаратов представляет собой крупное достижение для пациентов, резистентным к радиоактивному йоду ДРЦЖ.

ДРЦЖ – это то заболевание, для которого ранее было только несколько вариантов лечения. Недавнее утверждение FDA по применению сорафениба и ленватиниба у этих пациентов дает возможность более широкого использования этих препаратов. Тем не менее и исследователи и практикующие врачи все еще изучают, как лучше использовать молекулярную терапию при ДРЦЖ, в частности испытывают ряд проблем в определении того, кого лечить (т.е. признание радиойодрезистентности) и когда начинать лечение. В практике многих международных институтов пациенты с большими опухолями или

несколькими опухолями с быстрым прогрессированием считаются целевой группой для таргетной терапии. Для пациентов с быстрорастущими маленькими опухолями, или медленно-прогрессирующими большими опухолями до начала терапии должны быть рассмотрены дополнительные факторы такие как: локализация опухоли, симптоматика и общее состояние пациента.

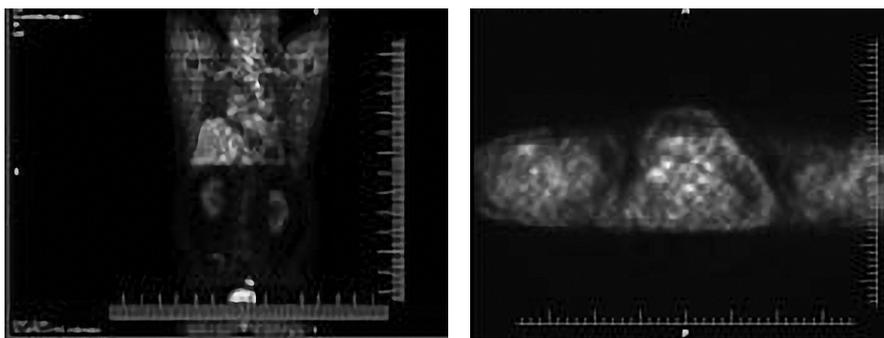


Рис. 3. ПЭТ/КТ с ФДГ всего тела больного Б. от 09.02.2015 г. – признаков накопления РФП не обнаружено

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.–2013.

Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Current status of oncological healthcare in Russia in 2012. М.–2013.
2. Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S. and Vigneri, R. (2013) Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013: 965212.
3. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results program (NCI SEER) stat fact sheet: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
4. NCI SEER cancer statistics review: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/results_merged/sect_26_thyroid.pdf
5. NCCN (2014) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-related Fatigue (version 1.2014). Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network.
6. Cooper, D., Doherty, G., Haugen, B., Kloos, R. and Al., E. (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19: 1167–1214.
7. Hundahl, S., Fleming, I., Fremgen, A. and Menck, H. (1998) A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 [see comments]. *Cancer* 83: 2638–2648.
8. Sciuto, R., Romano, L., Rea, S., Marandino, F., Sperduti, I. and Maini, C. (2009) Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol* 20: 1728–1735.
9. Pacini, F. and Castagna, M. (2012) Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Med Clin North Am* 96: 369–383.
10. Xing, M., Haugen, B. and Schlumberger, M. (2013) Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 381: 1058–1069.
11. Amin, A., Badwey, A. and El-Fatah, S. (2014) Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clin Nucl Med* 39: 142–146.
12. Nixon, I., Witcher, M., Palmer, F., Tuttle, R., Shaha, A., Shah, J. et al. (2012) The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 22: 884–889.
13. Durante, C., Haddy, N., Baudin, E., Leboulleux, S., Hartl, D., Travagli, J. et al. (2006) Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2892–2899.
14. Robbins, R., Wan, Q., Grewal, R., Reibke, R., Gonen, M., Strauss, H. et al. (2006) Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18f] fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 498–505.
15. Shimaoka, K., Schoenfeld, D., Dewys, W., Creech, R. and Deconti, R. (1985) A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 56: 2155–2160.
16. Matuszczyk, A., Petersenn, S., Bockisch, A., Gorges, R., Sheu, S., Veit, P. et al. (2008) Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 40: 210–213.
17. NCCN (2013) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma (version 2.2013). Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network.
18. Spano JP, Vano Y, Vignot S, et al. GEMOX regimen in the treatment of metastatic differentiated refractory thyroid carcinoma. *Med Oncol* 2012; 29:1421–8.
19. Sherman SI. Early clinical studies of novel therapies for thyroid cancers. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:511–24, xi.

20. US Food and Drug Administration (2013) FDA news release: FDA approves nexavar to treat type of thyroid cancer. Silver Spring, MD.
21. US Food and Drug Administration (2015) FDA news release: FDA approves Lenvima for a type of thyroid cancer.
22. Wilhelm, S., Adnane, L., Newell, P., Villanueva, A., Llovet, J. and Lynch, M. (2008) Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 7: 3129–3140.
23. Matsui, J., Yamamoto, Y., Funahashi, Y., Tsuruoka, A., Watanabe, T., Wakabayashi, T. et al. (2008) E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 122: 664–671.
24. Okamoto, K., Kodama, K., Takase, K., Sugi, N., Yamamoto, Y., Iwata, M. et al. (2013) Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (e7080) against ret gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett* 340: 97–103.
25. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4714–9.
26. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1675–84.
27. Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2588–95.
28. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:923–31.
29. 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 (Oxf)* 2012.
30. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014.
31. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer*. 2011; 11:349.
32. Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L., Robinson, B., Brose, M., Elisei, R. et al. (2014) A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131-I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT) [Abstract LBA6008]. Paper presented at American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 30 May–3 June 2013.
33. Eisai Inc. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of lenvatinib (E7080) in 131I refractory differentiated thyroid cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01321554?term=lenvatinib+AND+thyroid+cancer&r>. Accessed July 2, 2013.
34. Sherman, E., Ho, A., Fury, M., Baxi, S., Haque, S., Lipson, B. et al. (2013) Phase II study of everolimus and sorafenib for the treatment of metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 31: 6024.
35. Sherman, E., Ho, A., Fury, M., Baxi, S., Haque, S., Korte, S. et al. (2012) A phase II study of temsirolimus/ sorafenib in patients with radioactive iodine (RAI)- refractory thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 30: 5514.
36. Ho, A., Grewal, R., Leboeuf, R., Sherman, E., Pfister, D., Deandreis, D. et al. (2013) Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 368: 623–632.

37. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00970359.
38. Sacks, W. and Braunstein, G. (2013) Evolving approaches in managing radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*: 1–36.
39. The resolution of the expert council for targeted therapy of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Ж-л: Опухоли головы и шеи* № 3, 2014, стр.10–11.
40. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer/ *Ther Adv Med Oncol* 2014, Vol. 6(6) 267–279 DOI: 10.1177/1758834014548188.
41. Schreinemakers, J., Vriens, M., Munoz-Perez, N., Guerrero, M., Suh, I., Rinkes, I. et al. (2012) Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan-positive recurrent papillary thyroid cancer and the prognosis and implications for surgical management. *World J Surg Oncol* 10:192.
42. Schlumberger, M., Brose, M., Elisei, R., Leboulleux, S., Luster, M., Pitoia, F. et al. (2014) Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 13:70215–70218.

VI СЪЕЗД ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ РОССИИ

1-3 октября 2015 года

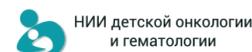
Бизнес-отель «Бородино-Холл»
г. Москва, ул. Русаковская, дом 13, строение 5

С международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии»



В программе задействованы ведущие спикеры из России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В рамках мероприятия специалисты обсудят инновационные методы работы, разберут сложные клинические случаи и примут участие в секции для родителей, чьи дети больны онкологическими заболеваниями.

VI Съезд детских онкологов России организует **Российское общество детских онкологов (РОДО)** с целью обсуждения ключевых вопросов и основных проблем современной детской онкологии. Мероприятие на три дня станет площадкой для дискуссии и обмена опытом между российскими и зарубежными экспертами.



Подробная информация о мероприятии на сайте: Детскаяонкология.рф



Нексавар (сорафениб) – первый и единственный таргетный препарат с доказанной эффективностью у пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком (ГЦР)

Препарат Нексавар показан для лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным, печеночно-клеточным раком и для лечения пациентов с распространенным дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к терапии радиоактивным йодом¹

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). Побочное действие: Очень часто (≥1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела и другие. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 19.03.2014. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Нексавар.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕКСАВАР № ЛСР-000093 от 19.03.2014.

 **Нексавар**
(сорафениб) таблетки