

Неoadъювантная таргетная терапия дифференцированного рака щитовидной железы (клиническое наблюдение)

П.А. Исаев, С.В. Васильков, И.С. Пимонова, Ф.Е. Севрюков, В.В. Полькин,
Д.Ю. Семин, А.А. Ильин, В.С. Медведев, Н.К. Силантьева, Т.А. Агабабян

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036 Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Павел Анатольевич Исаев isaev@mrrc.obninsk.ru

В статье описан случай нерезектабельного дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ). Рецидивная опухоль щитовидной железы деформирует просветы ротоглотки и преддверия гортани, плотно прилежит к левой стенке пищевода и трахеи. Авторы приводят данные литературы об использовании таргетной терапии Нексаваром ДРЩЖ и акцентируют внимание на том, что в литературе до настоящего времени не описаны случаи комбинированного лечения с таргетной терапией и оперативным вмешательством нерезектабельного прогрессирующего ДРЩЖ. В свете этого данное клиническое сообщение является в своем роде уникальным и диктует необходимость определения новых показаний к применению Нексавара (Сорафениба) в неoadъювантном режиме.

Ключевые слова: радиоiodоустойчивый рак щитовидной железы, таргетная терапия, Нексавар

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-86-90

Neoadjuvant target therapy of differentiated thyroid cancer (clinical observation)

P.A. Isaev, S.V. Vasilkov, I.S. Pimonova, F.E. Sevrukov, V.V. Polkin, D.Yu. Syomin,
A.A. Ilyin, V.S. Medvedev, N.K. Silantyeva, T.A. Agababyan

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center at the Ministry of Health of Russia; 4 Korolyov St., Obninsk 249036, Kaluga Region, Russia

In the article a case of non-resectable differentiated thyroid cancer (DTC) is described. A recurrent thyroid tumor deforms the oropharyngeal lumen and laryngeal vestibule and bears down on the left esophageal wall and trachea. The authors present literature data on Nexavar target therapy and focus on the fact that no cases of combination treatment with target therapy and surgery of non-resectable progressive DTC were described until now. In view of this, this clinical report is unique and dictates a need to determine new Nexavar (Sorafenib) indications for use in a neoadjuvant regimen.

Key words: radioiodine-resistant thyroid cancer, target therapy, Nexavar

Введение

У больных с прогрессирующим нерезектабельным дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), резистентным к терапии радиоактивным йодом, как правило, плохой прогноз: медиана десятилетней выживаемости у них не превышает 10 % [1]. Ранее варианты лечения в этой группе больных ограничивались лишь симптоматической терапией [2]. Однако в последнее десятилетие произошли позитивные сдвиги в области системного лекарственного лечения злокачественных опухолей, в том числе ДРЩЖ, благодаря внедрению в клиническую практику тирозинкиназных ингибиторов рецептора фактора роста эндотелия сосудов. В частности, результаты исследований I и II фазы по оценке Нексавара (Сорафениба) у больных с различными формами рака продемонстрировали неплохие

результаты [3, 4]. На сегодняшний день более тысячи участников прошли монотерапию Нексаваром (Сорафенибом). Монотерапевтическая стратегия исследования I фазы фокусировалась на характеристике профиля безопасности и фармакокинетического профиля препарата при нескольких различных схемах приема. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с применением Нексавара (Сорафениба), были ладонно-подошвенная кожная реакция, дерматит, сыпь, усталость, анорексия и диарея [5]. Информация, полученная в продолжающихся исследованиях II фазы, свидетельствует о токсичности, аналогичной той, что выявлена в исследовании I фазы. Противоопухолевое действие наблюдалось в исследованиях фаз I и II.

Более 5500 участников были включены в исследования III фазы по изучению терапии Нексаваром (Сорафе-

нибом) ряда опухолей, в том числе почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярного рака, немелкоклеточного рака легких, меланомы. Два масштабных рандомизированных, двойных, слепых, плацебо-контролируемых исследования III фазы терапии Нексаваром (Сорафенибом) при метастатическом почечно-клеточном раке и гепатоцеллюлярной карциноме были завершены, и положительные результаты стали основанием для получения их одобрения органами здравоохранения во всем мире [5].

В апреле 2014 г. Минздравом России был зарегистрирован препарат Нексавар (Сорафениб) для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим ДРЩЖ, резистентным к терапии радиоактивным йодом [6]. Основными показаниями к его назначению согласно клиническим рекомендациям Общенациональной онкологической сети США являются случаи, когда опухоль, резистентная ко всем другим методам лечения, представляет угрозу для жизни [7]. Применение препарата в таких наблюдениях направлено на поддержание качества жизни пациентов с нерезектабельными и тяжело протекающими формами ДРЩЖ на максимально возможном при данном их состоянии и комфортном уровне [8].

Пока еще немногочисленные исследования демонстрируют применение Нексавара в монорежиме и в сочетании с другими препаратами у пациентов с прогрессирующим ДРЩЖ, которым было проведено комбинированное лечение, включающее хирургический этап и целевую радионуклидную терапию [5, 9, 10]. В этих работах указаны данные по выживаемости без прогрессии, эффективности и безопасности лечения, но нет данных по результативности сочетанного применения Нексавара в неoadьювантном режиме с другими лечебными манипуляциями.

Целью данной статьи является описание клинического случая нерезектабельного, прогрессирующего ДРЩЖ с применением комбинированного лечения, включающего таргетную терапию и оперативное вмешательство.

Клинический случай

Пациентка С., 53 г., диагноз: папиллярный рак щитовидной железы; TNM (UICC, 2002): pT3mN1aM0, клиническая стадия (UICC, 2002): III (третья).

Из Anamnesis morbi: около 15 лет наблюдалась эндокринологом по месту жительства с диагнозом «узловой нетоксический зоб II степени». Лечение не проводилось. В 2013 г. в диагностическом центре по месту жительства выполнено ультразвуковое исследование шеи, заключение: расположение щитовидной железы традиционное, имеет две доли и перешеек. Правая доля 65 × 27 × 18 мм, практически вся замещена узловым образованием неправильной формы с неровными, бугристыми контурами. Образование размером 44 × 28 × 11 мм гипэхоген-

но с гиперэхогенными включениями. Узел тесно прилежит к передней поверхности доли, деформирует ее. Левая доля — 62 × 21 × 16 мм, неоднородная с множественными гиперэхогенными включениями.

Выполнена пункционная биопсия описанного узла, материал направлен на цитологическое исследование. Заключение (№ 428 от 18.11.2013 г.): клеточный зоб.

В ноябре 2015 г. при очередном ультразвуковом исследовании отмечено: рост узла до 48 × 32 × 18 мм, капсула железы прослеживается нечетко. Выполнена повторная пункционная биопсия. Цитологическое заключение (№ 414 от 15.11.2015 г.): папиллярный рак щитовидной железы. В онкологическом диспансере 22.11.2015 г. проведены гемитиреоидэктомия, селективная шейная диссекция справа (уровень VI). Гистологическое заключение (№ 199 от 18.01.2016 г.): мультифокальный папиллярный рак щитовидной железы. Опухоль прорастает капсулу железы в прилежащие мышцы, отмечаются внутрисосудистые опухолевые эмболы, в одном из лимфатических узлов метастаз рака аналогичного строения.

Для решения вопроса о возможном проведении радиойодтерапии пациентку С. направили в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. В ходе комплексного обследования при спиральной компьютерной томографии (СКТ) выявлено образование шеи слева мягкотканной плотности, неомогенной структуры, деформирующее просветы ротоглотки и преддверия гортани, плотно прилежащее к левой стенке пищевода и трахеи (рис. 1). Выполнена пункционная биопсия. Цитологическое заключение (№ 76 от 19.01.2016 г.): клетки папиллярного рака щитовидной железы.

Учитывая то обстоятельство, что необходимым условием для проведения радиойодтерапии является полное удаление щитовидной железы, было рекомендовано оперативное лечение.

Пациентка С. самостоятельно обратилась в два федеральных центра, где процесс был признан нерезектабельным и рекомендовано проведение дистанционной лучевой терапии на ложе щитовидной железы и опухолевый конгломерат шеи слева с паллиативной целью. С 25.01.2016 г. по 04.03.2016 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии разовой очаговой дозой 2,4 Гр, суммарной очаговой дозой 57,2 Гр (Экв 62 Гр). На фоне данного лечения состояние пациентки в целом не ухудшилось, но отмечен незначительный рост опухоли.

Таким образом, опухоль оказалась резистентной к проведенному лечению и представляла угрозу для жизни. В связи с этим по жизненным показаниям и как один из возможных методов лечения была назначена системная лекарственная терапия таргетным препаратом Нексавар (Сорафениб) перорально в дозе 800 мг/сут.

При обследовании через 2 нед после начала лечения, по данным СКТ шеи, зафиксировано уменьшение опухоли (рис. 2).

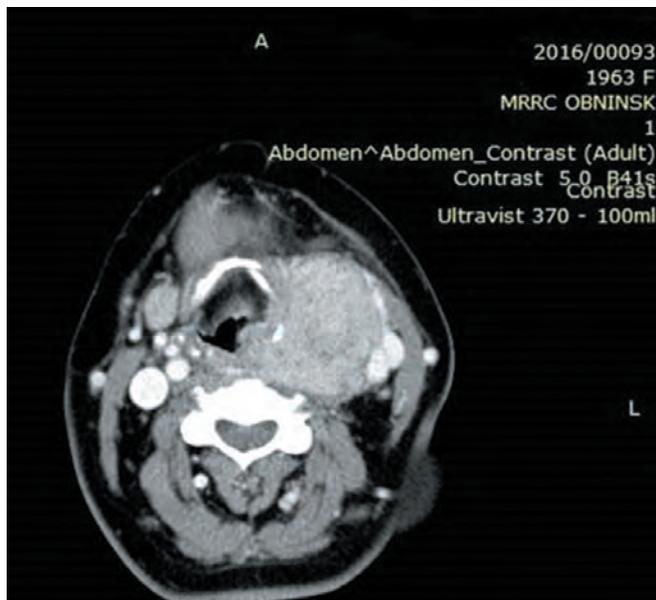


Рис. 1. Пациентка С., 53 г. Диагноз: папиллярный рак щитовидной железы; TNM (UICC, 2002): pT3mN1aM0, III клиническая стадия (UICC, 2002). Состояние на 20.01.2016 г. после гемитиреоидэктомии справа. На снимке СКТ шеи опухолевое образование шеи слева, мягкотканной плотности, негетерогенной структуры, деформирующее просветы ротоглотки и преддверия гортани, плотно прилежащее к левой стенке пищевода и трахеи

Fig. 1. Patient S., female, 53 years old. Diagnosis: papillary thyroid cancer; TNM (UICC, 2002): pT3mN1aM0, clinical stage III (UICC, 2002). State on 20.01.2016 after right hemithyroidectomy. Spiral CT of the neck shows a neck tumor on the left of soft tissue density, non-homogenous structure, deforming the oropharyngeal lumen and laryngeal vestibule and bearing down on the left esophageal wall and trachea

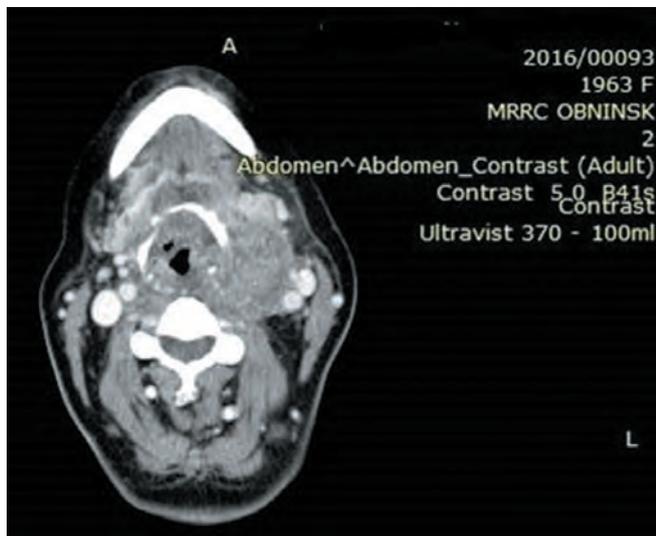


Рис. 2. Та же пациентка. СКТ шеи от 05.04.2016 г.: на фоне проводимой терапии некоторое уменьшение размеров образования

Fig. 2. The same patient. Spiral CT of the neck performed on 05.04.2016: a limited decrease of the tumor size during treatment

Через полгода после начала лечения отмечена частичная регрессия (рис. 3). Процесс признан резектабельным.



Рис. 3. Та же пациентка. СКТ шеи от 06.09.2016 г.: дальнейшая положительная динамика – уменьшение размеров, снижение денситометрической плотности образования, структура более гомогенная

Fig. 3. The same patient. Spiral CT of the neck performed on 06.09.2016: continued positive dynamics – decrease of the tumor size, decrease of densitometric density of the tumor, more homogenous structure

Пациентке С. 15.09.2016 г. проведены операция по удалению остаточной опухоли шеи слева и селективная шейная диссекция слева (уровень VI). Течение послеоперационного периода без осложнений. Заживление первичным натяжением. Гистологическое исследование (№ 7590 от 21.09.2016 г.): среди фиброзно-жировой ткани с прилежащими скелетными мышцами – инфильтративный рост папиллярного рака щитовидной железы, преимущественно сосочкового строения с обширными очагами некроза. Имеет место лечебный патоморфоз II степени.

На контрольных КТ-снимках выявлены лишь послеоперационные изменения. КТ-данные об остаточной опухоли не получены (рис. 4).

Обсуждение

До недавнего времени в качестве системной лекарственной терапии нерезектабельного прогрессирующего ДРШЖ использовались антрациклиновые антибиотики (Доксициклин), алкилирующие соединения (Циклофосфан), препараты платины (Цисплатин) и другие в монорежиме или в комбинации с неспецифической иммунотерапией с использованием интерферонов-альфа и интерлейкина-2. При этом частота объективных эффектов была относительно невысокой – всего 15 % [11], а токсичность значимой с учетом случаев смерти, связанных с лечением [12].

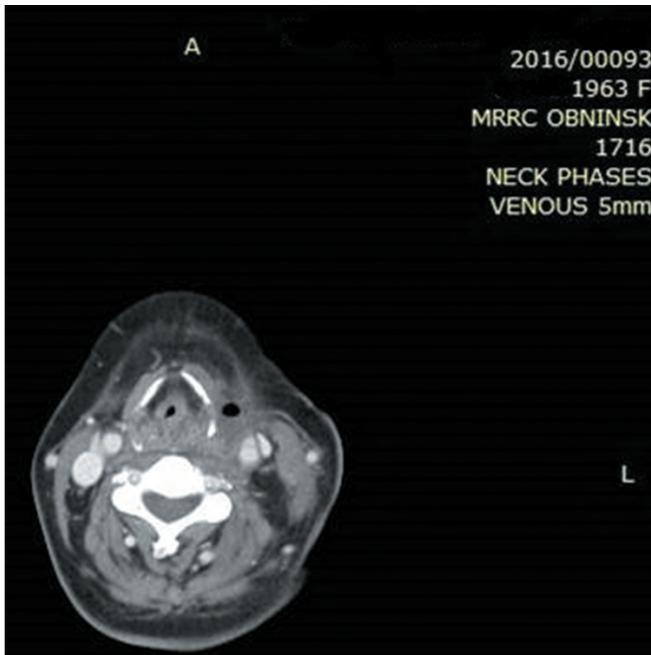


Рис. 4. Та же пациентка. СКТ шеи от 22.09.2016 г.: послеоперационные изменения после гемитиреоидэктомии слева, центральной лимфодиссекции, КТ-данных об остаточной опухоли не получено

Fig. 4. The same patient. Spiral CT of the neck performed on 22.09.2016: postoperative changes after left hemithyroidectomy, central lymph node dissection, CT doesn't show any residual tumor

Заключение

С внедрением в клиническую практику таргетных препаратов удалось значительно улучшить результаты лечения. Относящиеся к данной группе препараты показали свою эффективность в лечении различных опухолей на стадии диссеминированного (метастатического) процесса [13]. В подтверждение этого можно привести успехи химиотерапии в области лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей, дерматофибросарком, рака молочной железы и др. [14–16]. Однако в литературе не описаны случаи комбинированного лечения с таргетной терапией и оперативным вмешательством нерезектабельного прогрессирующего ДРЩЖ. В свете описанного данное клиническое сообщение является в своем роде уникальным и диктует необходимость определения новых показаний к применению Нексавара (Сорафениба) в неoadьювантном режиме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985. DOI: 10.1155/2012/618985.
2. Романчишен А.Ф., Колосюк В.А., Багатурия Г.О. Рак щитовидной железы. СПб.: Welcome, 2003, с. 132–138. [Romanchishen A.F., Kolosyuk V.A., Bagaturia G.O. Thyroid Cancer. Saint-Petersburg: Welcome, 2003, p. 132–138. (In Russ.).]
3. Eichelberg C., Vervenne W.L., De Santis M. et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):837–47. DOI:10.1016/j.eururo.2015.04.017.
4. Ikeda M., Shimizu S., Sato T. et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2016;27(11):2090–6. DOI:10.1093/annonc/mdw323.
5. 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(9940):319–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
6. Мудунов А.М., Румянцев П.О., Подвязников С.О. и соавт. Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом». Опухоли головы и шеи 2015;3(5):59–63. [Mudunov A.M., Romyantsev P. O., Podvyaznikov S.O. et al. Current approaches to therapy for radioactive iodine therapy-resistant differentiated thyroid cancer: Expert council resolution on overall results. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2015;3(5):59–63. (In Russ.).]
7. Thyroid Carcinoma, Version 2.2015 NCCN.org
8. Delgado Sevilla D., Juarez Vela R., Pellicer Garcia B. et al. Nursing action before the terminal patient physical care. *Rev Enferm* 2014;37(11):26–9. PMID:26118206.
9. Bugalho M.J. Off-label use of Sorafenib in patients with advanced thyroid carcinoma: Retrospective analysis of five cases. *J Cancer Res Ther* 2016;12(2):1084–7. DOI: 10.4103/0973-1482.154011.
10. Takahashi H., Nasu K., Minami M. et al. Organ Atrophy Induced by Sorafenib and Sunitinib – Quantitative Computed Tomography (CT) Evaluation of the Pancreas, Thyroid Gland and Spleen. *Pol J Radiol* 2016;81:557–65. DOI: 10.12659/PJR.898936.
11. Matuszczyk A., Petersenn S., Bockish A. et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 2008;40(3):210–13. DOI: 10.1055/s-2008-1046781.
12. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70(3):405–7. PMID: 3955552
13. Жуков Н.В. Почему таргетные препараты неэффективны или малоэффективны при использовании в адьювантном режиме? *Практическая онкология* 2014;2(15):66–72. [Zhukov N.V. Why target drugs are ineffective or not very effective in adjuvant

- regimen? *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2014;2(15):66–72. (In Russ.).
14. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii21–iii26. DOI: 10.1093/annonc/mdu255.
15. Rubin B.P., Schuetze S.M., Eary J.F. et al. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3586–91. DOI: 10.1200/JCO.2002.01.027.
16. Родионов В.В. Индивидуализация терапии рака молочной железы. Новые мишени, инновационные препараты, нестандартные подходы. *Практическая онкология* 2013;4(14):195–207. [Rodionov V.V. Personalization of breast cancer therapy. New targets, novel drugs, unorthodox approaches. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2013;(14):195–207. (In Russ.).]