

Ленватиниб в лечении радиоодрефрактерного высококодифференцированного рака щитовидной железы

И.С. Романов¹, А.М. Мудунов¹, П.А. Исаев², Ю.М. Бычков³, М.Б. Долгушин¹, А.А. Оджарова¹, Л.Ф. Романова¹

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036 Калужская область, Обнинск, ул. Королева, 4;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Илья Станиславович Романов drromanov@mail.ru

Высокодифференцированные формы рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) составляют >90 % всех случаев рака щитовидной железы. У 10–15 % больных обнаруживаются отдаленные метастазы, что крайне ухудшает прогноз. Терапия радиоактивным йодом остается основным видом лечения для этой группы больных, но для пациентов с так называемым радиоодрефрактерным ВДРЩЖ прогноз крайне неблагоприятный. Несколько препаратов из группы мультикиназных ингибиторов после успешных исследований III фазы в настоящее время вошли в клиническую практику при лечении радиоодрефрактерного ВДРЩЖ, в частности ленватиниб. В своей работе мы представляем группу пациентов с радиоодрефрактерным ВДРЩЖ, которым проводилась терапия препаратом ленватиниб.

Ключевые слова: высококодифференцированный рак щитовидной железы, радиоактивный йод, тирозинкиназные ингибиторы, ленватиниб

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-45-52

Lenvatinib in treatment of radioactive iodine-refractory well-differentiated thyroid carcinoma

I.S. Romanov¹, A.M. Mudunov¹, P.A. Isaev², Yu.M. Bychkov³, M.B. Dolgushin¹, A.A. Odzharova¹, L.F. Romanova¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashira Highway, Moscow 115478, Russia;

²A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Korolev St., Obninsk 249036, Kaluga Region, Russia;

³Russian Scientific Center of Radiology; 86 Profsoznaya St., Moscow 117997, Russia

Well-differentiated thyroid carcinoma (WDTC) comprises > 90 % of all cases of thyroid cancer. In 10–15 % of patients, distant metastases are detected which significantly worsen the prognosis. Radioactive iodine therapy remains the main type of treatment of this patient group, but for patients with so-called radioactive iodine-refractory WDTC the prognosis is very poor. After successful phase III studies, several drugs from the group of multikinase inhibitors are being used in clinical practice for treatment of radioactive iodine-refractory WDTC, for example lenvatinib. In this article, we present a group of patients with radioactive iodine-refractory WDTC who received lenvatinib therapy.

Key words: well-differentiated thyroid carcinoma, radioactive iodine, tyrosine-kinase inhibitors, lenvatinib

Рак щитовидной железы является относительно редкой нозологией и составляет в общей структуре онкологической заболеваемости около 2 % (3 % — у женщин и 0,6 % — у мужчин), но в последнее десятилетие отмечается его устойчивый рост [1, 2]. Многие исследователи связывают это с улучшением качества диагностики [3]. Так, например, в 2015 г. в России на онкологический учет взят 11 301 больной с таким вновь установленным диагнозом [1]. Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) — папиллярная и фолликулярная аденокарциномы — составляют 90–95 % всех случаев рака щитовидной железы. Остальная часть при-

ходится на долю медуллярного и недифференцированного типов [4–6].

В отличие от других опухолевых патологий ВДРЩЖ почти всегда излечим. Большинство этих опухолей характеризуются медленным ростом и обычно имеют хороший прогноз. Десятилетняя выживаемость превышает 85 % и является 100 % для лиц молодого возраста на ранних стадиях развития заболевания при отсутствии отдаленных метастазов [7, 8]. Однако у части (10–15 %) больных ВДРЩЖ выявляются отдаленные метастазы, причем у половины этих пациентов — уже при первичном лечении [5, 9, 10]. У данной группы больных прогноз менее благоприятный, а 10-летняя

выживаемость составляет лишь 40 % [5, 11, 12]. Наиболее часто при ВДРЩЖ отдаленные метастазы регистрируются в легких (до 70 %), костях (до 44 %), головном мозге, надпочечниках и печени. Около 20 % больных имеют множественное полиорганное поражение (обычно это легкие и кости) [10, 11].

Методы, применяемые для лечения ВДРЩЖ, следующие:

- хирургическое вмешательство;
- лечение радиоактивным йодом;
- супрессия тиреотропного гормона (ТТГ);
- лучевая терапия (ЛТ);
- химиотерапия (ХТ)/таргетная терапия.

Терапия радиоактивным йодом-131 (^{131}I) является методом выбора при лечении больных ВДРЩЖ с отдаленными метастазами, позволяя достичь 90 % 10-летней выживаемости без прогрессирования [10, 13]. Однако у 25–66 % пациентов с отдаленными метастазами первично или в процессе лечения развивается их частичная или полная резистентность к этому виду терапии (с 10-летней выживаемостью около 10 %) [10, 14].

Под ВДРЩЖ, резистентным к терапии ^{131}I , в работе М. Brose и соавт. [15] понимают присутствие опухолевого очага, который не накапливает фармпрепарат при выполнении радиоактивного сканирования (при условии, что оно выполнено на фоне обедненной йодом диеты и адекватного уровня ТТГ либо на фоне стимуляции рекомбинантным человеческим ТТГ (ТСРГ)). В настоящее время в Российской Федерации приняты следующие критерии радиойодрефрактерности ВДРЩЖ, которые совпадают с рекомендациями Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций [16–19]:

- наличие 1 (или более) очага ВДРЩЖ, не подлежащего хирургическому удалению и визуализируемого посредством компьютерной, магнитно-резонансной томографии, позитронной эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой ($^{18}\text{ФДГ}$ -ПЭТ), не накапливающего терапевтическую активность ^{131}I при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательно с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии;
- доказанное согласно критериям RECIST 1.1 прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес на фоне радиойодтерапии активностями не менее 3,7 ГБк при условии успешно абляцированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности $^{131}\text{I} > 22$ ГБк (600 мКи).

Дополнительно важно выделить группу пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом, которым по каким-либо причинам невозможно выполнить тиреоидэктомию, при этом проведение радио-

йодабляции также противопоказано. Тактику лечения таких больных нужно выбирать по тем же принципам, что и для пациентов с радиойодрефрактерным ВДРЩЖ [18].

Важно отметить, что часть пациентов с радиойодрефрактерным ВДРЩЖ имеет латентное течение опухолевого процесса и может длительное время не иметь клинических симптомов прогрессирования и роста опухолевых очагов по данным радиологических методов исследования. Таким больным показано динамическое наблюдение с соответствующей ТТГ-супрессивной терапией с контрольными обследованиями каждые 3–12 мес [19].

При выявлении клинических симптомов прогрессирования заболевания или при прогрессировании опухолевых очагов по данным радиологических методов исследования (по шкале RECIST более 20 %) рекомендуется проведение системной терапии [19]:

- включение в клиническое исследование;
- ХТ;
- таргетная терапия как 1-я линия лечения.

Применение стандартной цитотоксической терапии, в частности, с включением доксорубина и цисплатина, у больных с ВДРЩЖ, рефрактерным к терапии ^{131}I , дает крайне плохие результаты. Кратковременный эффект зачастую сопровождается выраженной токсичностью [20, 21].

Как при папиллярной, так и при фолликулярной формах ВДРЩЖ распространены соматические мутации. При папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) наиболее распространены 3 вида мутаций. В-изоформа *RAF*-киназы (*BRAF*-мутация) выявляется примерно в 45 % случаев, *RAS*-мутация выявляется в 15 % и перестройка *RET/PTC* обнаруживается в 20 % наблюдений [22]. Эти мутации ведут к регуляции *RAS/BRAF/MAPK/ERK*-пути, который и вовлечен в канцерогенез рака щитовидной железы. В частности, считается, что *BRAF*-мутация связана с нарушением работы натрий-йодного симпортера и снижает способность тироцита к накоплению йода, приводя к развитию последующей радиойодрефрактерности [23–25]. При фолликулярном раке наиболее распространены *RAS*-мутации, *PAX8-PPAR-γ* генетические перегруппировки (35 %) и мутации, вовлекающие фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K) активирующийся путь (10 %) [22]. PI3K-активирующийся путь является альтернативой MAPK-пути. При агрессивных формах ВДРЩЖ распространены мутации, регулирующие оба этих пути [26, 27]. Во многих работах сообщается о связи с мутацией *BRAF*-V600 при ПРЩЖ недавно открытых 2 совместных особых мутаций *TERT*-промотора — chr5:1,295,228C>T и chr5:1,295,250C>T (называемых C228T и C250T соответственно, причем первая из них более распространена) [28, 29]. Эти мутации увеличивают транскрипционную активность *TERT*-промотора [30, 31]. Исследования показывают, что именно комбинация мутаций

BRAF-V600 и *TERT* ухудшает прогноз течения ВДРЩЖ [32].

Данные мутации являются мишенью для таргетной терапии ВДРЩЖ. Большинство современных исследований сосредоточены на изучении тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ), которые являются малыми молекулами, соединяются с аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающимся доменом, таким образом конкурируя с АТФ внутри клетки и предотвращая фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя дальнейшую передачу сигнала к ядру клетки. Связываемая часть является аналогичной для различных тирозинкиназ, и хотя лекарство может блокировать конкретную тирозинкиназу, при этом, вероятно, оно оказывает подавляющее действие на их множество [33]. Несколько препаратов из группы мультикиназных ингибиторов после успешных исследований III фазы в настоящее время вошли в клиническую практику для лечения радиойодрефрактерного ВДРЩЖ. В частности, к данным препаратам относятся сорафениб и ленватиниб [15, 34].

Ленватиниб — пероральный мультикиназный ингибитор, избирательно блокирующий рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1–3 (VEGFR-1–3), рецептор фактора роста фибробластов-1–4 (FGFR-1–4), тирозинкиназные рецепторы (RET, c-KIT), рецептор фактора роста тромбоцитов- β (PDGFR- β) [35]. Одним из основных достоинств ленватиниба в механизме противоопухолевой активности является его способность регулировать ангио- и лимфангиогенез через рецепторы VEGF-R, FGFR и PDGFR- β . Как известно, ангиогенез — один из основных процессов, влияющих на выживаемость опухолевых клеток, местную инвазию и развитие отдаленных метастазов. Различие в действии между мультикиназными ингибиторами с антиангиогенезной активностью и ленватинибом состоит в способности последнего ингибировать FGFR-1–4, преодолевая механизм устойчивости к ингибиторам VEGF/VEGF-R [36, 37]. Кроме того, ленватиниб обладает прямым действием на процессы регулирования клеточной пролиферации путем ингибирования RET, c-KIT, PDGFR- α и микроструктурное регулирование в опухоли через блокирование FGFR и PDGFR- α [38].

В настоящее время эффективность ленватиниба изучается в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиопрепаратами для лечения множества злокачественных опухолей — рака щитовидной железы, рака печени, почки, немелкоклеточного рака легкого, меланомы кожи, глиобластомы, рака эндометрия.

Ленватиниб вошел в клиническую практику для лечения радиойодрефрактерного ВДРЩЖ на основании данных клинического мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid — SELECT (NCT01321554),

результаты которого были опубликованы в 2015 г. [34]. В данное исследование вошли 392 пациента с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, которые были рандомизированы на 2 группы. Основную группу ($n = 261$) составили больные, получавшие ленватиниб в ежедневной дозе 24 мг, контрольную ($n = 131$) — пациенты, получавшие плацебо. Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования. Вторичные конечные точки включали частоту ответов, общую выживаемость и безопасность. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) в основной группе по сравнению с контрольной — 3,6 мес (отношение рисков (ОР) прогрессирования или смерти — 0,21; 99 % ДИ 0,14–0,31; $p < 0,001$) [34]. По данным обновленного анализа, разница по показателю выживаемости без прогрессирования продолжала увеличиваться и составила 19,4 мес (95 % ДИ в основной группе по сравнению с контрольной — 3,7 мес (95 %; ОР 0,21; 99 % ДИ; $p < 0,001$) [39]. В группе больных, получавших ленватиниб, частота общего клинического ответа была достоверно выше (64,8 %), чем в группе плацебо (1,5 %) (95 % ДИ; $p < 0,001$). Полный ответ был выявлен у 4 (1,5 %) пациентов основной группы, при этом в контрольной группе не было ни одного случая полной регрессии опухоли. Частичная регрессия зарегистрирована у 165 (63,2 %) больных группы ленватиниба и у 2 (1,5 %) группы плацебо. Стабилизация опухолевого процесса в течение 23 нед или более — у 40 (15,3 %) и 39 (29,8 %) пациентов соответственно. Прогрессирование заболевания отмечалось у 18 (6,9 %) и 52 (39,7 %) больных соответственно. Медиана общей выживаемости ни в одной из групп не была достигнута, вероятно, по причине того, что из 114 пациентов, отвечающих критериям включения/исключения, которые получали плацебо и у которых произошло прогрессирование опухоли, подтвержденное результатами независимой оценки, 109 (95,6 %) приняли решение о переходе на терапию ленватинибом в открытом режиме. Нежелательными эффектами (вне зависимости от степени тяжести), встречавшимися более чем у 40 % больных в группе ленватиниба, были артериальная гипертензия (67,8 %), диарея (59,4 %), утомляемость или астения (59,0 %), снижение аппетита (50,2 %), снижение массы тела (46,4 %) и тошнота (41,0 %) [34].

В 2015 г. ленватиниб зарегистрирован в качестве препарата для таргетной терапии радиойодрефрактерного ВДРЩЖ в России.

В своей работе мы представляем группу пациентов с радиойодрефрактерным ВДРЩЖ, которым проводилась терапия препаратом ленватиниб.

На лечении находились 8 пациентов (3 мужчин и 5 женщин). Гистологически у всех больных был подтвержден папиллярный рак щитовидной железы. Радиойодрефрактерность опухолевых процессов определялась

согласно клиническим рекомендациям Экспертного совета по вопросам таргетной терапии дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии ^{131}I [16, 17]. Пациенты обязательно были проконсультированы специалистами-радиологами, занимающимися лечением ^{131}I . Показанием для проведения таргетной терапии стало наличие симптомов прогрессирования опухолевого процесса или присутствие определяемых по рентгеновским исследованиям оцениваемых опухолевых очагов размером $>1,5$ см. Распространенность опухолевого процесса фиксировалась по данным ^{18}F ДГ-ПЭТ, обязательным условием было определение до начала лечения и в процессе его всех показателей крови тиреоидной группы: тиреоглобулина (ТГ), ТТГ, антител к ТГ, антител к тиреоидной пероксидазе и свободных Т3 и Т4. Всем пациентам проводилась соответствующая ТТГ-супрессивная терапия с показателями ТТГ не более 0,1 мЕд/л.

Начальная доза левнатиниба у всех пациентов составила 24 мг/сут. Два пациента прекратили терапию через 1 мес после ее начала: у 1 больного развилась пневмония с образованием абсцесса легкого, 2-й пациент скончался от инфаркта миокарда (табл. 1). Данные осложнения были расценены как не связанные с приемом левнатиниба. У 4 пациентов по данным ^{18}F ДГ-ПЭТ отмечена частичная регрессия опухолевого процесса с уменьшением размеров опухолевых очагов и снижением метаболической активности (сумма таргетных очагов уменьшилась на 40–70 % от исходной). Также у этих пациентов отмечено снижение уровня ТГ. Длительность терапии составила от 8 до 14 мес; 2 больных продолжают лечение по сегодняшний день. Побочные эффекты, отмеченные в процессе терапии и связанные с приемом левнатиниба, были предсказуемы и контролируемы. У всех пациентов было отмечено развитие артериальной гипертензии (до 160–180/100 мм рт. ст.). Артериальное давление корректировалось назначением соответствующей терапии, чаще всего комбинацией ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами кальциевых каналов. Коррекция дозы левнатиниба до 20 мг в день потребовалась 4 пациентам, до 14 мг – 1.

Клинический случай 1

Больной Б., 1943 г. р. В 2003 г. пациенту была выполнена тиреоидэктомия с боковой шейной лимфодиссекцией. Гистологическое исследование: папиллярный рак. В 2003–2004 гг. пациенту проведены 2 курса радиойодтерапии. В 2004 г. – удаление паратрахеального метастаза и повторный курс радиойодтерапии. В 2005 г. выявлен рецидив опухоли, проведены хирургическое лечение и радиойодтерапия. В 2005 г. были выявлены метастазы в мягкие ткани поясничной области и левый надпочечник, проведены хирургическое лечение и курс радиойодтерапии. В декабре 2006 г. выполнено хирургическое лечение вы-

Таблица 1. Сводные данные о пациентах, получавших терапию левнатинибом

Table 1. Summary data on patients receiving lenvatinib therapy

Пол Sex	Число курсов Number of courses	Доза, мг Dose, mg	Эффект Effect
Женский Female	12	20	Частичная регрессия (>60 %) Partial regression (> 60 %)
Мужской Male	13	14	
Женский Female	14	20	
Женский Female	13	20	Частичная регрессия (>50 %) в легких; полная регрессия метастазов на шее Partial regression (> 50 %) in lungs; full regression of neck metastases
Женский Female	12	24	Стабилизация (>30 %) Stabilization (> 30 %)
Мужской Male	8	20	Стабилизация Stabilization

явленного метастаза в мягких тканях левого бедра, в феврале 2007 г. – курс радиойодтерапии. В октябре 2007 г. проведены ларингэктомия по поводу рецидива опухоли с распространением на гортань и курс радиойодтерапии. С 2008 г. по январь 2015 г. больному были выполнены еще 9 хирургических вмешательств, в том числе с применением радиочастотной абляции, и 3 курса радиойодтерапии. Суммарно пациенту были проведены 10 курсов радиойодтерапии. Больному был установлен диагноз радиойодрефрактерного ВДРЩЖ.

В связи с прогрессированием опухолевого процесса с марта 2015 г. больному была начата терапия сорафенибом (800 мг/сут). При контрольной ^{18}F ДГ-ПЭТ от 23.06.2015 отмечено прогрессирование опухолевого процесса. Зарегистрировано множественное поражение мягких тканей, костей и легких. Максимальный размер опухолевых очагов – не более 3 см. С 13.10.2015 начата терапия левнатинибом 24 мг/сут.

При контрольной ^{18}F ДГ-ПЭТ от 16.09.2016 отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения метаболической активности и уменьшения размеров опухолевых очагов с 3,0 до 1,2 см (рис. 1, 2). Также отмечено резкое снижение уровня ТГ – с 20,3 до 2,6 нг/мл (радиоизотопный анализ) (табл. 2). В процессе терапии левнатинибом наблюдались следующие побочные эффекты: протеинурия I степени, артериальная гипертензия

с подъемом артериального давления до 185/100 мм рт. ст. Была проведена следующая антигипертензивная терапия: нормодипин 20 мг/сут, конкор 5 мг/сут. По состоянию на сегодняшний день пациент продолжает получать таргетную терапию лenvатинибом.



Рис. 1. Позитронная эмиссионная томограмма с 18 -фтордезоксиглюкозой больного Б. до начала терапии лenvатинибом

Fig. 1. Positron emission tomography with 18 -fluoro-d-glucose of a male patient B. before lenvatinib therapy



Рис. 2. Позитронная эмиссионная томограмма с 18 -фтордезоксиглюкозой больного Б. через 11 мес терапии лenvатинибом

Fig. 2. Positron emission tomography with 18 -fluoro-d-glucose of a male patient B. after 11 months of treatment

Таблица 2. Динамика изменений анализов крови больного Б. в процессе терапии лenvатинибом

Table 2. Dynamics of blood test results of a male patient B. during lenvatinib therapy

Период Period	Тиреотропный гормон, мЕд/л Thyrotropic hormone, mU/l	Тиреоглобулин, нг/мл Thyroglobulin, ng/ml
До начала терапии Before treatment	0,1	20,3
После 11 мес терапии After 11 months of treatment	0,2	2,6

Клинический случай 2

Больная А., 1963 г. р. В 1997 г. пациентке выполнена гемитиреоидэктомия слева с резекцией перешейка. При гистологическом исследовании выявлен папиллярный рак. В 1998 г. проведена боковая шейная лимфодиссекция слева. В 1999 г. выполнена резекция правой доли щитовидной железы, удаление рецидивов метастазов на шее слева; в 2002 г. — удаление остатков щитовидной железы и метастазов из паратрахеальной области. Хирургические вмешательства выполнялись в различных учреждениях. В 2002 г. проведен 1-й курс радиойодтерапии. С 2004 г. по 2012 г. выполнены 3 хирургических вмешательства с удалением паратрахеальных метастазов. В 2005 г. было подтверждено наличие метастазов в легкие. С 2002 г. по февраль 2014 г. проведены 15 курсов радиойодтерапии с суммарной дозой 1259 мКи. При пересмотре гистологических препаратов зарегистрирован папиллярный рак щитовидной железы, определено наличие BRAF-мутации. По данным 18 ФДГ-ПЭТ от 01.12.2014: наличие активной опухолевой ткани в легких, плевре, лимфатических узлах корней легкого, в лимфатических узлах шеи слева. Наблюдалась отрицательная динамика по сравнению с предыдущим исследованием. По данным анализа крови: ТГ — 1019 нг/мл, ТТГ — 0,15 мкМЕ/мл. С 05.12.2014 пациентка принимала сорафениб (800 мг/сут). При контрольном 18 ФДГ-ПЭТ от 24.04.2015 отмечено прогрессирование опухолевого процесса. Терапия сорафенибом была прекращена. При 18 ФДГ-ПЭТ от 11.09.2015 у больной определялись опухолевое поражение лимфатических узлов шеи, средостения, забрюшинных лимфатических узлов и метастазы в легких, максимальный размер опухолевых очагов — до 2,5 см (рис. 3).

С 02.10.2015 пациентка получала терапию лenvатинибом (24 мг/сут). В дальнейшем в процессе лечения доза была скорректирована до 20 мг/сут. Отмечались протеинурия I степени и артериальная гипертензия (до 160/90 мм рт. ст.). Больная получала комбинированную антигипертензивную терапию: нормодипин 20 мг, конкор 10 мг и гипотиазид 25 мг.

При контрольном 18 ФДГ-ПЭТ от 16.02.2016 отмечено уменьшение размеров узлов, снижение метаболической



Рис. 3. Позитронная эмиссионная томограмма с 18-фтордезоксиглюкозой больной А. до начала терапии леватиноибом (максимальное SUV 25,10)
Fig. 3. Positron emission tomography with 18-fluoro-d-glucose of a female patient A. before lenvatinib therapy (maximum SUV 25.10)

активности, уменьшение размеров очагов с 2,5 до 1,5 см (рис. 4). В анализе крови отмечено снижение уровня ТГ (радиоизотопный анализ) (табл. 3). При контрольном исследовании в сентябре 2016 г. по данным ^{18}F ДГ-ПЭТ отмечены увеличение опухолевых очагов и появление метастазов в головном мозге. Зарегистрировано повышение уровня ТГ. Лечение леватиноибом прекращено. Интересно отметить, что на фоне терапии леватиноибом в августе 2016 г. пациентка отметила полное исчезновение артериальной гипертензии.

Выводы

Таким образом, пролеченная группа пациентов показала высокую эффективность применения леватиноиба при ВДРЩЖ. Побочные эффекты терапии были контролируемы. Самым заметным побочным эффектом оказалось развитие артериальной гипертензии, которая по данным Schlumberger и соавт. [18] яв-



Рис. 4. Позитронная эмиссионная томограмма с 18-фтордезоксиглюкозой больной А. через 4 мес терапии леватиноибом (максимальное SUV 8,20)
Fig. 4. Positron emission tomography with 18-fluoro-d-glucose of a female patient A. after 4 months of treatment (maximum SUV 8.20)

Таблица 3. Динамика изменений уровня тиреоглобулина больной А. в процессе терапии леватиноибом

Table 3. Dynamics of thyroglobulin levels in a female patient A. during lenvatinib therapy

Период Period	Тиреоглобулин, нг/мл Thyroglobulin, ng/ml
До начала терапии Before treatment	1200
После 4 мес терапии After 4 months of treatment	108,8

ляется клиническим предиктором противоопухолевого эффекта леватиноиба. Своевременная и адекватная антигипертензивная терапия позволяет проводить лечение леватиноибом. Появление препарата леватиноиб открывает новые перспективы в лечении больных с радиойодрефрактерным ВДРЩЖ.

Финансирование

Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. American Cancer Society. Available at <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151>. Accessed August 13, 2014.
- Furuya-Kanamori L., Bell K.J.L., Clark J. et al. Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(30):3672–9.
- Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и др. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Rumjantseva U.V., etc. Cancer of the thyroid cancer. Modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russia)].
- O'Neill C.J., Oucharek J., Learoud D. et al. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *The Oncologist* 2010;15(2):146–56.
- Sherman S.I. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501–11.
- Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:313–9.
- Adam M.A., Thomas S., Hyslop T. et al. Exploring the Relationship Between Patient Age and Cancer-Specific Survival in Papillary Thyroid Cancer: Rethinking Current Staging Systems. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(36):4415–20.
- Hoie J., Stenwig A.E., Kullmann G. et al. Distant metastases in papillary thyroid cancer: a review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1–6.
- Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9.
- Pittas A.G., Adler M., Fazzari M. et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000;10:261–8.
- Jonklaas J., Sarlis N.J., Litofsky D. et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16(12):1229–42.
- Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34:1626–31.
- Hodak S.P., Carty S.E. Radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer: hope for the future. *Oncology* 2009;9:775–6.
- Brose M., Nutting C.M., Sherman S.I. 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;11:349–70.
- 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.
- Резолюция Экспертного совета по вопросам таргетной терапии дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2014;3:10–1.
- 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.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 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):1–133.
- Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155–60.
- 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;70:405–7.
- Nikiforova M.N., Nikiforov Y.E. Molecular genetics of thyroid cancer: Implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:83–95.
- Riesco-Eizaguirre G., Gutierrez-Martinez P., Garcia-Cabezas M.A. et al. 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;13:257–69.
- Durante C., Puxeddu E., Ferretti E. et al. RAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2840–3.
- Romei C., Ciampi R., Faviana P. et al. BRAF V600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:511–20.
- Liu Z., Hou P., Ji M. et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3106–16.
- Santarpia L., El-Naggar A.K., Cote G.J. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and Ras/Raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:278–84.
- Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(3):R143–R155.
- Liu X., Bishop J., Shan Y. et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer* 2013;20(4):603–10.
- Horn S., Figl A., Rachakonda P.S. et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 2013;339(6122):959–61.
- Huang F.W., Hodis E., Xu M.J. et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 2013;339(6122):957–9.
- Liu R., Bishop J., Zhu G. et al. Mortality Risk Stratification by Combining BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Cancer Genetic Duet of BRAF and TERT Promoter Mutations in Thyroid Cancer Mortality. *JAMA Oncology* Published online September 1, 2016.
- Castellone M.D., Carlomagno F., Salvatore G. et al. Receptor tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1023–38.
- Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621–30.
- Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231

- via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. Clin Cancer Res 2008;14(17):5459–65.
36. Grande E., Diez J.J., Zafon C. et al. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. J Thyroid Res 2012;2012:847108.
37. Stjepanovic N., Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. Biologics 2014;8:129–39.
38. Gianoukakis A.G. et al. Response to lenvatinib treatment in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): Updated results from SELECT. J Clin Oncol 34;2016 (Suppl., abstr. 6089).