

Опыт применения таргетной терапии у больных с радиойодрезистентными формами рака щитовидной железы в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины

Е.Б. Васильева¹, А.В. Важенин^{1,2}, Т.М. Гелиашвили¹, Н.В. Фадеева¹, А.В. Гарев¹, А.О. Гузь¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»;

Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Екатерина Борисовна Васильева v_kat@rambler.ru

Радиойодтерапия при метастатическом дифференцированном раке щитовидной железы является высокоэффективным методом лечения, позволяющим добиться полного излечения большинства пациентов, однако у части больных развивается радиойодрефрактерность, что приводит к значимому ухудшению показателей общей и безрецидивной выживаемости. В статье представлен собственный опыт терапии радиойодрефрактерного рака щитовидной железы препаратом нексар (сорафениб).

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, сорафениб

Для цитирования: Васильева Е.Б., Важенин А.В., Гелиашвили Т.М. и др. Опыт применения таргетной терапии у больных с радиойодрезистентными формами рака щитовидной железы в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины. Опухоли головы и шеи 2018;8(1):24–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-1-24-27

Experience in the use of targeted therapy in patients with radio-resistant forms of thyroid cancer in the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

E.B. Vasil'eva¹, A.V. Vazhenin^{1,2}, T.M. Geliashvili¹, N.V. Fadeeva¹,
A.V. Garev¹, A.O. Guz¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

Radioiodine therapy of metastatic differentiated thyroid cancer is a highly effective method of treatment which makes it possible to achieve the complete cure of the majority of patients, however in some cases radioiodine refractory type develops, it leads to significant deterioration in overall and relapse-free survival. The article presents own experience of the therapy of radioiodine refractory thyroid cancer by the nexavar (sorafenib).

Key words: differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, sorafenib

For citation: Vasil'eva E.B., Vazhenin A.V., Geliashvili T.M. et al. Experience in the use of targeted therapy in patients with radio-resistant forms of thyroid cancer in the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(1):24–7.

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (РЩЖ) в большинстве случаев ассоциируется с благоприятным прогнозом и высоким уровнем общей и безрецидивной выживаемости [1, 2]. «Золотым стандартом» лечения дифференцированного РЩЖ считается хирургическое вмешательство с последующей радио-

йодтерапией у пациентов группы высокого риска прогрессирования заболевания. Радиойодтерапия является высокоэффективным методом лечения пациентов с отдаленными метастазами, так как она позволяет добиться излечения большого числа пациентов. Однако у 25–66 % пациентов, по разным данным, формируется радиойодрезистентность, следствием которой

становится неминуемое прогрессирование заболевания [1]. Это приводит к значительному ухудшению прогноза, снижению общей и безрецидивной выживаемости. В последние годы проблема радиойодрезистентности у пациентов с прогрессирующим РЩЖ становится все более актуальной.

На сегодняшний день наиболее эффективными в лечении радиойодрезистентных форм дифференцированного РЩЖ являются мультикиназные ингибиторы, так как традиционные химиотерапевтические препараты, такие как доксорубин, не демонстрируют увеличения общей и безрецидивной выживаемости пациентов. В России зарегистрированы 2 препарата класса мультикиназных ингибиторов — сорафениб и ленватиниб. Эффективность сорафениба доказана в мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы DECISION, в котором приняли участие 417 пациентов с радиойодрезистентным дифференцированным РЩЖ. Пациенты были распределены в соотношении 1:1 в группу монотерапии сорафенибом (400 мг 2 раза в день) и в группу плацебо. В этом исследовании было установлено, что медиана безрецидивной выживаемости у пациентов, получающих сорафениб, статистически значимо ($p < 0,0001$) превышает таковую в группе плацебо — соответственно 10,8 и 5,8 мес [3].

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» обладает большим опытом по применению сорафениба у больных с дифференцированным РЩЖ. В центре радиойодрефрактерность достоверно установлена у 15 пациентов с удаленными метастазами [4].

М. Schlumberger и соавт. в 2014 г. выделили 4 группы пациентов с радиойодрезистентностью:

1) пациенты с исходной радиойодрезистентностью, у которых опухоль не накапливает радиойод уже при 1-м курсе терапии;

2) пациенты, у которых опухоль ранее реагировала на радиойодтерапию, но впоследствии потеряла способность накапливать ^{131}I ;

3) пациенты со множественными метастазами, часть которых накапливает ^{131}I , а другая часть — не накапливает;

4) пациенты, у которых опухоль накапливает достаточное количество ^{131}I , но вопреки этому прогрессирует [5].

Сорафениб показал свою эффективность для всех групп больных с рефрактерностью к радиоактивному йоду. В качестве примера его применения у пациента с исходной радиойодрезистентностью приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический пример

Пациентка А., 1960 года рождения, диагноз РЩЖ T2N0M0, II стадия, установлен в 2011 г.

В июле 2011 г. выполнена гемитиреоидэктомия справа, в ноябре 2012 г. — гемитиреоидэктомия слева, шейная лимфаденэктомия с обеих сторон. Гистологический диагноз — низкодифференцированный фолликулярный РЩЖ. В феврале 2013 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии на ложе опухоли и лимфатические узлы шеи, суммарная очаговая доза 50 Гр.

В октябре 2014 г. впервые обратилась в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». В ноябре 2014 г. проведен 1-й курс терапии радиойодом ^{131}I , активность 4 ГБк (108 мКи).

При посттерапевтической сцинтиграфии всего тела установлено: на шее в проекции удаленной щитовидной железы гиперфиксация радиофармацевтического препарата (РФП) — 2 % от счета всего тела, в легких, брюшной полости очаги патологической гиперфиксации ^{131}I не визуализируются.

В декабре 2014 г. при позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) обнаружены рецидив в ложе щитовидной железы размером 19 мм, метастазы в левое легкое размером до 21 мм, множественные метастазы по брюшине размером до 49 мм.

На продолжение радиойодтерапии пациентка не явилась; она повторно обратилась в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» в 2016 г. В марте 2016 г. проведен 2-й курс терапии радиойодом ^{131}I , активность 3,7 ГБк (100 мКи).

При посттерапевтической сцинтиграфии всего тела очагов патологической гиперфиксации ^{131}I не визуализировалось.

В июне 2016 г. выполнена ПЭТ/КТ. Зарегистрирована отрицательная динамика за счет появления гиперфиксации РФП в лимфатических узлах средостения, увеличения размеров ранее определявшихся образований и повышения уровня их метаболической активности. В паренхиме обоих легких обнаружены метаболически неактивные участки уплотнения легочной ткани размером до 2 мм. В левом легком метастаз увеличился до 26 мм. В верхнем этаже переднего средостения метаболически активные (стандартизированный уровень захвата 6,1) лимфатические узлы размерами до 11 × 10 мм. Множественные образования по брюшине до 82 мм. При настоящем исследовании отмечается практически полное слияние образований в единый конгломерат (рис. 1).

С учетом роста опухоли на фоне радиойодтерапии, отсутствия накопления РФП в патологических очагах в брюшной полости и легких установлена радиойодрезистентность, назначена таргетная терапия препаратом сорафениб.

С сентября 2016 г. начат прием сорафениба (нексавара) в дозе 400 мг 2 раза в сутки.

Через 2 нед от начала приема препарата зарегистрирована нежелательная токсическая реакция, связанная с приемом сорафениба, — сыпь II степени. Доза сорафе-



Рис. 1. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография пациентки А. до проведения таргетной терапии

Fig. 1. Positron emission computed tomography of patient A. prior to targeted therapy performance

ниба была редуцирована на 1 уровень и составила 600 мг/сут. Токсическая реакция купирована.

При контрольной ПЭТ/КТ в декабре 2016 г. зарегистрирована стабилизация процесса, лечение продолжено.

В августе 2017 г. при контрольной ПЭТ/КТ зарегистрирована прогрессия опухоли: появился новый очаг в ложе щитовидной железы размером до 24 мм, увеличились в размерах имеющиеся очаги (рис. 2). В связи с прогрессированием заболевания лечение сорафенибом отменено.

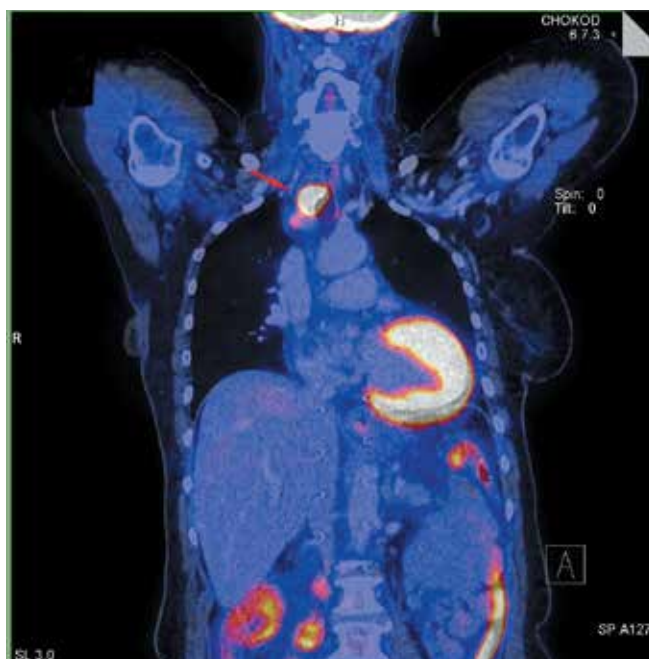


Рис. 2. Контрольная позитронно-эмиссионная компьютерная томография пациентки А. в августе 2017 г.

Fig. 2. Control positron emission tomography of the patient A. in August 2017

Общая длительность приема сорафениба составила 11 мес. Наилучший полученный ответ — стабилизация процесса. Переносимость препарата была удовлетворительной, профиль токсичности — контролируемым.

Заключение

Сорафениб является эффективным препаратом для терапии радиоодрезистентных форм дифференцированного РЩЖ, позволяющим сохранить удовлетворительное качество жизни пациентов.

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

- Исаев П.А., Румянцев П.О., Полькин В.В. и др. Клинические случаи эффективности Нексавара (сорафениба) после терапии 131-И у больных метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2014;(2):46–50. [Isaev P.A., Rumyantsev P.O., Polkin V.V. et al. Clinical experience of Nexavar (sorafenib) application in patients with metastatic differentiated thyroid cancer resistant to therapy 131-I. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;(2):46–50. (In Russ.)].
- 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(1):313–9. DOI: 10.1210/jc.2005-1322.
- Brose M.S., Nutting C.M., 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;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
- Гелиашвили Т.М., Важеннин А.В., Васильева Е.Б. Опыт работы отделения радионуклидной терапии в ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер». В сб.: Онкология — XXI век: материалы XXI Международной научной конференции по онкологии. Тбилиси, 2017. С. 60–63. [Geliashvili T.M., Vazhenin A.V., Vasil'eva E.B. Work experience of the Department of Radionuclide Therapy at the State Budgetary Healthcare Institution Chelyabinsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. In: Oncology — XXI century: Processing of the XXI International Oncology Scientific Conference. Tbilisi, 2017. Pp. 60–63. (In Russ.)].
- 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.

Вклад авторов

Е.Б. Васильева: получение данных для анализа, написание текста статьи;
А.В. Важенин: разработка дизайна исследования;
Т.М. Гелиашвили: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Н.В. Фадеева: получение данных для анализа;
А.В. Гарев: получение данных для анализа;
А.О. Гузь: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.B. Vasil'eva: obtaining data for analysis, article writing;
A.V. Vazhenin: developing the research design;
T.M. Geliashvili: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
N.V. Fadeeva: obtaining data for analysis;
A.V. Garev: obtaining data for analysis;
A.O. Guz': obtaining data for analysis.

ORCID авторов

Е.Б. Васильева: <http://orcid.org/0000-0003-1285-2182>
А.В. Важенин: <http://orcid.org/0000-0002-7912-9039>
Т.М. Гелиашвили: <http://orcid.org/0000-0003-4122-9285>
А.В. Гарев: <http://orcid.org/0000-0002-1831-3748>
А.О. Гузь: <http://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

ORCID of authors

E.B. Vasil'eva: <http://orcid.org/0000-0003-1285-2182>
A.V. Vazhenin: <http://orcid.org/0000-0002-7912-9039>
T.M. Geliashvili: <http://orcid.org/0000-0003-4122-9285>
A.V. Garev: <http://orcid.org/0000-0002-1831-3748>
A.O. Guz': <http://orcid.org/0000-0002-8164-2261>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 15.02.2018. **Принята к публикации:** 20.03.2018

Article received: 15.02.2018. **Accepted for publication:** 20.03.2018