

Сорафениб-индуцированный тиреоидит у больной с рецидивом острого миеломонобластного лейкоза с мутацией *FLT3-ITD*

Я.Б. Бальжанова, Е.Н. Паровичникова, А.Н. Соколов, В.В. Рыжко, М.А. Самцова, Е.О. Грибанова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В последние годы сорафениб используется для улучшения результатов терапии острых миелоидных лейкозов, протекающих с мутацией *FLT3-ITD*. Однако применение сорафениба в сочетании с цитостатическими препаратами может быть ассоциировано с высокой частотой нежелательных явлений. Нами представлен клинический случай тяжелого тиреоидита, развившегося в результате лечения сорафенибом у больной с рецидивом острого миеломонобластного лейкоза.

Ключевые слова: сорафениб, тиреоидит, острый миелоидный лейкоз, рецидив, мутация *FLT3-ITD*.

Для цитирования: Бальжанова Я.Б., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н. и др. Сорафениб-индуцированный тиреоидит у больной с рецидивом острого миеломонобластного лейкоза с мутацией *FLT3-ITD*. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (8): 93–97. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000381

Sorafenib-induced thyroiditis in patient with a relapse of acute myelomonocytic leukemia with *FLT3-ITD* mutation

Ya.B. Balzhanova, E.N. Parovichnikova, A.N. Sokolov, V.V. Ryzhko, M.A. Samtsova, E.O. Gribanova

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Sorafenib has been used in acute myeloid leukemias with *FLT3-ITD* mutation improving the outcomes. However the high incidence of treatment-emergent adverse event may be associated with treatment using sorafenib with cytotoxic chemotherapy. We have reported a case of severe thyroiditis in patient with a relapse of acute myelomonocytic leukemia.

Keywords: sorafenib, thyroiditis, acute myeloid leukemia, relapse, *FLT3-ITD* mutation.

For citation: Balzhanova Ya.B., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N., et al. Sorafenib-induced thyroiditis in patient with a relapse of acute myelomonocytic leukemia with *FLT3-ITD* mutation. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (8): 93–97. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000381

ГКС – глюкокортикостероиды
ОМЛ – острые миелоидные лейкозы
ОММЛ – острый миеломонобластный лейкоз

УЗИ – ультразвуковое исследование
PDGF – тромбоцитарный фактор роста
VEGF – рецепторы к фактору роста сосудистого эндотелия

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) с мутацией *FLT3-ITD* в большинстве случаев имеют неблагоприятный прогноз. Эту мутацию обнаруживают примерно у 25% больных ОМЛ с нормальным кариотипом. Ее выявление ассоциируется с высокой вероятностью развития раннего рецидива и неудовлетворительными показателями общей выживаемости [1].

Ген *FLT3* кодирует рецепторную тирозинкиназу 3 (fms-related tyrosine kinase 3), которая преимущественно локализуется на поверхностной мембране CD34⁺ кроветворных клеток-предшественниц. Ее лигандом является цитокин FL3, продуцируемый стромальными клетками костного мозга. Связывание с лигандом приводит к димеризации тирозинкиназы, активации каскада сигнальных путей и усилению экспрессии генов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток [1, 2]. Наиболее часто встречающимися мутациями гена *FLT3* являются внутренние tandemные повторы (ITD) и точечная мутация в тирозинкиназном домене (TKD1). В результате этих мутаций становится возможной лиганд-независимая димеризация *FLT3*-тирозинкиназы, приводящая к бесконтрольным сигналам к пролиферации и блокированию апоптоза [2].

В 7–10% случаев рецидивы ОМЛ сопровождаются появлением мутации *FLT3-ITD*, не определявшейся в момент

первичного обследования [3, 4]. Показано, что в некоторых случаях в дебюте клон, несущий мутацию, очень мал и не выявляется стандартными методами, но зато в дальнейшем может стать источником развития раннего рецидива [3].

Учитывая негативное прогностическое значение мутации *FLT3-ITD* при ОМЛ, в последние годы широко изучаются способы целенаправленного воздействия на *FLT3*-тирозинкиназу. В качестве одного из способов преодоления резистентности опухолевых клеток у больных с этим вариантом ОМЛ применяют ингибиторы тирозинкиназ различной степени селективности: мидостаурин, квизартиниб, сорафениб, креноланиб и пр. Так, в крупном плацебо-контролируемом исследовании применение мидостаурина в сочетании со стандартной индукционной и поддерживающей химиотерапией привело к значимому увеличению 4-летней общей и бессыбгтийной выживаемости больных ОМЛ моложе 60 лет независимо от типа мутации гена *FLT3* [5]. В 2017 г. мидостаурин одобрен Управлением по контролю качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения ОМЛ с мутациями гена *FLT3*. Кроме того, сообщается о хороших результатах I фазы исследования безопасности, переносимости и эффективности квизартиниба, селективного ингибитора *FLT3*, также применявшегося вместе со стандартной химиотерапией [6].

Сорафениб является низкомолекулярным мультикиназным ингибитором тирозинкиназных доменов *FLT3*, рецепторов

к фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF), тромбоцитарному фактору роста (PDGF), фактору роста стволовых клеток (с-КПТ) и киназ семейства Raf. В 2005 г. этот препарат одобрен FDA, а с 2007 г. успешно используется в России для лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, метастатическим почечно-клеточным раком и дифференцированным раком щитовидной железы [7]. За последние годы накоплены результаты различных исследований по применению сорафениба в сочетании с химиотерапией как в лечении *de novo* ОМЛ, так и в терапии рефрактерных ОМЛ и рецидивов заболевания. В небольшом исследовании у пациентов с ОМЛ, протекающим с мутацией *FLT3-ITD*, применение сорафениба совместно со стандартным курсом химиотерапии позволило достигнуть полной ремиссии у всех больных (18/18), у части из них – с неполным восстановлением кроветворения (2/18). Однако при медиане наблюдения 9 мес у половины больных констатирован рецидив [8]. В многоцентровом исследовании CALGB 11001 (Cancer and Leukemia Group B) показано, что сочетанное использование сорафениба и стандартной химиотерапии может улучшить общую выживаемость больных старше 60 лет с мутациями *FLT3* [9]. В крупном плацебо-контролируемом исследовании SORAML похожие результаты получены у больных ОМЛ моложе 60 лет. Трехлетняя бессобытийная выживаемость оказалась значимо выше у больных, получавших сорафениб в дополнение к стандартному химиотерапевтическому лечению, в сравнении с больными из группы «плацебо» – 40% против 22% [10].

Среди нежелательных явлений, сопровождающих терапию сорафенибом как солидных опухолей, так и ОМЛ, наиболее часто описывают гипертензию, выраженную слабость, диарею, легочные кровотечения, эрозии желудочно-кишечного тракта, кожную токсичность по типу ладонно-подошвенного синдрома и осложнения со стороны щитовидной железы [9–11].

Нами представлено клиническое наблюдение, описывающее осложнения терапии сорафенибом у больной с ранним рецидивом острого миелобластного лейкоза (ОММЛ).

Пациентке Р., 56 лет, в декабре 2016 г. в НМИЦ гематологии установлен диагноз ОММЛ, протекающего с лейкоцитозом ($68 \cdot 10^9/\text{л}$), периферической лимфоаденопатией, гингивитом. В дебюте заболевания обнаружены мутации в генах *NPM*, *CEBPA*. Мутация *FLT3-ITD* не выявлена. Следует отметить, что при поступлении состояние больной было удовлетворительным, без анемического, геморрагиче-

ского синдромов и инфекционных осложнений ($\text{Hb} = 106 \text{ г/л}$, тромбоциты – $133 \cdot 10^9/\text{л}$). Однако у больной выявлялись серологические маркеры хронического вирусного гепатита В и С. Репликация вирусов HCV и HBV не определялась. С 2007 по 2012 г. по поводу гепатита С пациентка получала специфическую терапию (названия и дозы препаратов неизвестны, документация не представлена). Более 10 лет больная наблюдалась у эндокринолога по поводу многоузлового эутиреоидного зоба. При поступлении концентрация тиреотропного гормона была в пределах нормальных значений. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидная железа незначительно увеличена, объемом 21 см^3 , обнаруживались единичные гипэхогенные узлы до 10 мм максимально в обеих долях и перешейке.

В соответствии с протоколом лечения ОМЛ 01.10 с декабря 2016 г. по декабрь 2017 г. проведено четыре курса химиотерапии по программе 7 + 3 и шесть курсов поддерживающей терапии по программе 5 + 5. Полная ремиссия достигнута после первого курса 7 + 3, минимальная резидуальная болезнь методом проточной цитометрии не определялась. Мониторинг мутаций не проводили. Учитывая наличие хронического вирусного гепатита В и С, высокий риск тяжелых осложнений, от аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток решили отказаться.

В феврале 2018 г., через 2 мес после окончания поддерживающей терапии, развился рецидив со стремительно нарастающим лейкоцитозом. Опухолевая популяция в рецидиве имела другие молекулярные характеристики: мутация в гене *CEBPA* не определялась, сохранялась мутация в гене *NPM1*, появилась мутация *FLT3-ITD*. В качестве реиндукции проведено два курса по программе FLAR-Ida, содержащей флударабин, высокие дозы цитарабина и идарубицин. Однако эффекта не получено. Сохранялись бластемия, анемия и тромбоцитопения с потребностью в трансфузионной поддержке.

В связи с достижением максимально допустимой дозы антрациклинов (в пересчете на даунорубин $\geq 650 \text{ мг/м}^2$) на предыдущих этапах лечения и появлением признаков кардиотоксичности (нарушения ритма, умеренное расширение предсердий и правого желудочка сердца) с целью сдержать опухолевый процесс начали терапию малыми дозами цитарабина. Учитывая наличие мутации *FLT3-ITD*, выявленной в рецидиве, к лечению добавлен сорафениб в дозе 400 мг два раза в сутки. Показатели крови перед началом терапии были следующими: $\text{Hb} = 77 \text{ г/л}$, число тромбоцитов – $13 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитов – $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$. В лейкоцитарной формуле определялись моноцитозидные клетки – 26% и бластные клетки – 10%. В первые дни лечения отмечалось снижение числа лейкоцитов до $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. На 10-й день приема препарата развился парапроктит, сопровождавшийся фебрильной лихорадкой. После назначения цефоперазон/сульбактама и амикацина инфекционные осложнения купированы, температура нормализовалась. На 21-й день лечения вновь появилась лихорадка до $39 \text{ }^\circ\text{C}$, которая сопровождалась воспалительными инфильтратами (диаметром $\leq 2 \text{ см}$) в мягких тканях плеч и предплечий (рис. 1, см. на цветной вклейке). Многократные посевы крови были стерильны. Серологические и молекулярные исследования слюны и крови на

Сведения об авторах:

Паровичникова Елена Николаевна – д.м.н., врач-гематолог, зав. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии»; ORCID: 0000-0001-6177-3566

Соколов Андрей Николаевич – к.м.н., врач-гематолог, с.н.с. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии»; ORCID: 0000-0003-1494-7978

Рыжко Вячеслав Владимирович – к.м.н., врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии»; ORCID: 0000-0003-1221-3495

Самцова Маргарита Анатольевна – врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии»; ORCID: 0000-0001-9984-389X

Грибанова Елена Олеговна – к.м.н., врач-гематолог, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ»; ORCID: 0000-0002-4155-7820

Контактная информация:

Бальжанова Янжима Базаровна – врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии»; тел.: +7(915)387-13-40; e-mail: ybalzh11@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8973-9407

герпесвирусы I, II типов, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус ветряной оспы отрицательны. Бактериологические исследования крови и нестерильных локусов не определили возбудителя. Антиген галактоманнана не выявлен. После назначения карбапенемов инфильтраты постепенно исчезли, но температура сохранялась высокой. Лихорадка была постоянной, без озноба, с небольшими колебаниями в пределах 38,0–39,5 °С. *Ex juvantibus* последовательно назначали амфотерицин В и тедизолид, однако эффекта не получено. Появлялись единичные новые инфильтраты мягких тканей плеч и предплечий. На 23-й день терапии больная пожаловалась на дискомфорт в горле при глотании. Признаки тиреотоксикоза – тремор, нарушения сна, потеря массы тела, интоксикация – отсутствовали. При осмотре зев умеренно гиперемирован, область шеи – без особенностей. Щитовидная железа увеличена, доступна пальпации (II степень по классификации ВОЗ), болезненности не вызывала. Мягкие ткани, окружающие железу, отечны, немного гиперемированы. Гормоны щитовидной железы, антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе – в пределах нормальных значений (свободный Т3 – 3,5 пмоль/л, свободный Т4 – 16,87 пмоль/л, тиреотропный гормон – 0,795 мЕд/л, антитела к тиреоглобулину <3,0 Ед/мл, антитела к тиреопероксидазе – 3,0 Ед/мл). УЗИ показало увеличенную щитовидную железу, с диффузными изменениями средней степени выраженности и повышенной эхогенностью. Объем железы достигал 50 см³. Следует отметить, что при цветовом доплеровском картировании усиление кровотока, которое могло бы присутствовать при гипертрофической форме аутоиммунного тиреодита, отсутствовало [12]. На компьютерных томограммах визуализировалась увеличенная щитовидная железа (размеры правой доли составляли 43×33 мм, левой – 45×26 мм) с отеком окружающей клетчатки. При магнитно-резонансной томографии щитовидная железа была с гетерогенным усилением МР-сигнала от паренхимы с гипоинтенсивным включением справа и гиперинтенсивным – слева, размером ≤7 мм (рис. 2). При эндоскопическом исследовании обнаружены эрозии пищевода с признаками состоявшегося пищеводадного кровотечения. Горлань и глотка не изменены.

На 24-й день лечения по результатам клинического анализа крови число лейкоцитов увеличилось с 0,3 до 1,4·10⁹/л, сегментоядерных нейтрофилов – с 1 до 37%, бластные клетки не обнаруживались. Сохранились анемия (Hb – 81 г/л) и тромбоцитопения – 9·10⁹/л. Больной продолжали терапию цитарабином и сорафенибом.

Терапевтического эффекта на лечение карбапенемами, амфотерицином В и тедизолидом не получено. Размеры щитовидной железы продолжали увеличиваться, нарастал отек мягких тканей шеи с распространением в клетчатку околощитовидной, заглоточной, подъязычной, ретротрахеальной областей с переходом в верхнее средостение. Появились дисфония и частичная компрессия трахеи, объем железы при УЗИ достигал 72 см³ (размер правой доли составлял 61×37 мм, левой – до 60×38 мм). В результате инструментальных и лабораторных методов исследования инфекционная природа поражения щитовидной железы исключена, что косвенно подтверждалось отсутствием эффекта от применения антибактериальных и противогрибковых препаратов широкого спектра действия. Развитие тиреодита расценено как осложнение, вызванное приемом сорафениба. Препарат отменен на 28-й день лечения. В течение 2 нед проводили терапию преднизолоном в дозе 30 мг ежедневно с постепенной отменой. В результате применения небольших доз глюкокортикостероидов (ГКС) полностью исчез отек окружающих щитовидную железу тканей, объем железы умень-

шился с 72 до 23 см³. Прием сорафениба возобновлен в прежней дозе 400 мг два раза в сутки в сочетании с ГКС. В повторных анализах через 2 нед отмечалось небольшое снижение концентрации свободного Т3 до 2,3 пмоль/л (при норме 2,6–5,7 пмоль/л) и повышение содержания антител к тиреопероксидазе до 20,8 Ед/мл (при норме <3,0 Ед/мл).

Несмотря на лечение сорафенибом в сочетании с малыми дозами цитарабина, противоопухолевого эффекта достичь не удалось. Через 3 мес от начала терапии сорафенибом больная скончалась от рефрактерного рецидива ОММЛ.

Обсуждение

У больной с ранним рецидивом ОММЛ, протекающим с мутацией *FLT3*-ITD, проведение противорецидивной

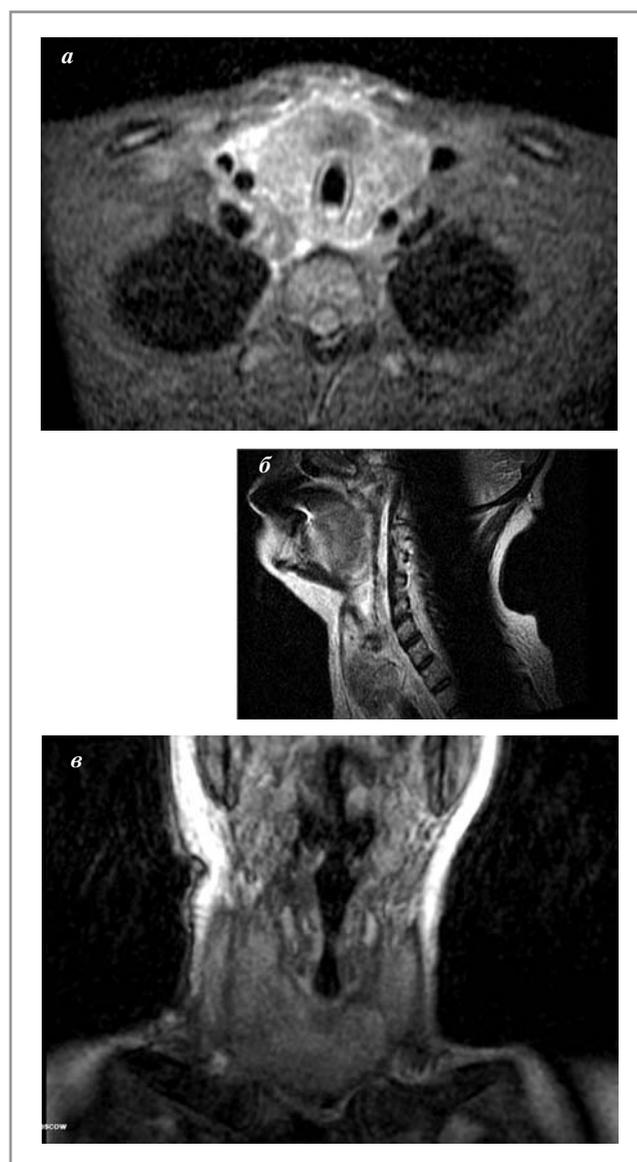


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы мягких тканей шеи. На снимках показана увеличенная щитовидная железа с гетерогенным МР-сигналом от паренхимы с выраженной отечностью околощитовидной клетчатки. Мягкие ткани заглоточной, позадиязычной и ретротрахеальной областей утолщены, отечны.

a – аксиальная плоскость; *б* – сагиттальная плоскость; *в* – фронтальная плоскость.

химиотерапии вместе с сорафенибом не позволило достигнуть ответа. Наблюдалось кратковременное увеличение числа лейкоцитов с признаками миелоидной дифференцировки и исчезновением бластных клеток в периферической крови.

При лечении сорафенибом солидных опухолей частота развития дисфункции щитовидной железы варьирует от 20 до 30%. Чаще описывают гипотиреоз, реже – случаи тиреотоксикоза, встречаются транзиторные тиреотоксикозы с дальнейшим развитием гипотиреоза [13]. Развитию гипотиреоза часто предшествуют атрофические изменения паренхимы железы. Так, описаны два случая атрофических изменений щитовидной железы у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, возникших на фоне длительного, в течение полугода, приема сорафениба [14]. Не так давно японские исследователи подтвердили, что применение ингибиторов тирозинкиназ, а именно – сорафениба и сунитиниба, приводит к значимым атрофическим изменениям селезенки, поджелудочной и щитовидной желез [15]. С меньшей частотой описывают тиреотоксикозы, которые чаще являются следствием деструктивного тиреоидита [16].

Высокая частота нежелательных явлений различной степени при применении сорафениба в сочетании с высокими дозами цитостатических препаратов при лечении ОМЛ может ограничивать его применение у больных старшей возрастной группы [9]. К настоящему моменту описан один случай развития подострого тиреоидита на фоне терапии сорафенибом у молодой пациентки с ОМЛ [17]. Как и в нашем клиническом наблюдении, авторы описали значительное увеличение размеров щитовидной железы с длительной фебрильной лихорадкой и последующий быстрый клинический ответ на терапию ГКС. Стоит отметить, что, как и в нашем случае, у больной диагностирован вирусный гепатит В.

В представленном нами клиническом наблюдении терапия сорафенибом сопровождалась у больной выраженной

слабостью, многодневной фебрильной лихорадкой, развитием эрозий пищевода и подострым тиреоидитом. Мы наблюдали увеличение размеров щитовидной железы с распространенным, вплоть до верхней трети средостения, отеком окружающей клетчатки, четко ассоциированное с приемом сорафениба. При этом усиления паренхиматозного кровоснабжения в гипертрофированной щитовидной железе не обнаружено, что снижало вероятность развития гипертрофической формы аутоиммунного тиреоидита [12]. Опухолевая инфильтрация, вероятно, тоже сопровождалась бы повышенной васкуляризацией, однако особенности ультразвуковой картины специфического поражения щитовидной железы при лейкозах пока недостаточно описаны. Следует отметить, что случаи опухолевой инфильтрации щитовидной железы при острых лейкозах представлены достаточно редко и только при лимфобластном варианте заболелания [18, 19].

Несомненно, проведение тонкоигольной биопсии с исследованием биоптата помогло бы определить генез поражения. Однако риск геморрагических осложнений в процессе манипуляции был крайне высоким из-за нарушений тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза.

Механизмы развития осложнений со стороны щитовидной железы, возникающих при терапии сорафенибом, к настоящему моменту недостаточно изучены. В результате воздействия сорафениба на множество тирозинкиназных рецепторов одним из механизмов может быть ингибирование рецептора VEGF и нарушение микроциркуляции в ткани щитовидной железы с развитием атрофических изменений [13]. По нашему мнению, перед применением сорафениба в программах лечения миелоидных лейкозов следует тщательно обследовать функцию щитовидной железы и соблюдать осторожность в процессе лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, Bhatt V, Bixby D, Blum W, Coutre SE, de Lima M, Fathi AT, Fiorella M, Foran JM, Gore SD, Hall AC, Kropf P, Lancet J, Maness LJ, Marcucci G. Acute myeloid leukemia, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Nat Comprehens Cancer Network*. 2017;15(7):926-57. doi: 10.6004/jncn.2017.0116
- Gu T, Nardone J, Wang Y, Loriaux M, Villén J, Beausoleil S, Tucker M, Kornhauser J, Ren J, MacNeill J, Gygi S, Druker B, Heinrich M, Rush J, Polakiewicz R. Survey of activated FLT3 signaling in leukemia. *PLoS One*. 2011;6(4):e19169. doi: 10.1371/journal.pone.0019169
- Shih LY, Huang CF, Wu JH, Lin TL, Dunn P, Wang PN, Kuo MC, Lai CL, Hsu HC. Internal tandem duplication of FLT3 in relapsed acute myeloid leukemia: a comparative analysis of bone marrow samples from 108 adult patients at diagnosis and relapse. *Blood*. 2002;100(7):2387-92. doi: 10.1182/blood-2002-01-0195
- Nazha A, Cortes J, Faderl S, Pierce S, Daver N, Kadia T, Borthakur G, Luthra R, Kantarjian H, Ravandi F. Activating internal tandem duplication mutations of the fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3-ITD) at complete response and relapse in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2012;97(8):1242-5. doi: 10.3324/haematol.2012.062638
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359
- Altman JK, Foran JM, Pratz KW, Trone D, Cortes JE, Tallman MS. Phase 1 study of quizartinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2018;93(2):213-21. doi: 10.1002/ajh.24974
- Румянцев П.О. Роль таргетной терапии мультикиназными ингибиторами в лечении резистентного к радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015;11(2):25-32 [Rumyantsev PO. The role of multikinase inhibitors target therapy in radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer. *Klinicheskaja i Eksperimentalnaja Tiroidologija*. 2015;11(2):25-32 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2015225-32
- Al-Kali A, Cortes J, Faderl S, Jones D, Abril C, Pierce S, Brandt M, Kantarjian H, Ravandi F. Patterns of molecular response to and relapse after combination of sorafenib, idarubicin, and cytarabine in patients with FLT3 mutant acute myeloid leukemia. *Clin Lymph Myel Leuk*. 2011;11(4):361-6. doi: 10.1016/j.clml.2011.06.007
- Uy GL, Mandrekar SJ, Laumann K, Marcucci G, Zhao W, Levis MJ, Klepin HD, Baer MR, Powell BL, Westervelt P, de Angelo DJ, Stock W, Sanford B, Blum WG, Bloomfield CD, Stone RM, Larson RA. A phase 2 study incorporating sorafenib into the chemotherapy for older adults with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: CALGB 11001. *Blood Advanc*. 2017;1(5):331-40. doi: 10.1182/bloodadvances.2016003053
- Röllig C, Serve H, Hüttmann A, Noppeney R, Müller-Tidow C, Krug U, Baldus CD, Brandts CH, Kunzmann V, Einsele H, Krämer A, Schäfer-Eckart K, Neubauer A, Burchert A, Giagounidis A, Krause SW, Mackensen A, Aulitzky W, Herbst R, Hänel M, Kiani A, Frickhofen N, Kullmer J, Kaiser U, Link H, Geer T, Reichle A, Junghans C, Repp R, Heits F, Dürk H, Hase J, Klut IM, Illmer T, Bornhäuser M, Schaich M, Parmentier S, Görner M, Thiede C, von Bonin M, Schetelig J,

К статье Я.Б. Бальжановой и соавт. «Сорафениб-индуцированный тиреоидит у больной с рецидивом острого миелонобластного лейкоза с мутацией *FLT3-ITD*»



Рис. 1. Инфильтраты в мягких тканях правого плеча.

К статье А.С. Трухманова и соавт. «Клиническое значение нарушений двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки»

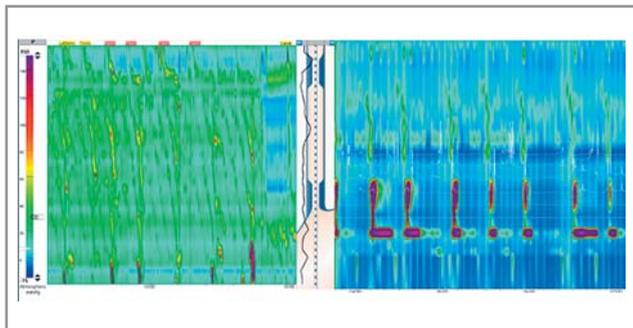


Рис. 4. Антродуоденальная манометрия высокого разрешения твердотельным катетером.

- Kramer M, Berdel WE, Ehninger G. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1691-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00362-9
11. Randrup Hansen C, Grimm D, Bauer J, Wehland M, Magnusson NE. Effects and side effects of using sorafenib and sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):461. doi: 10.3390/ijms18020461
12. Юсупова Р.А., Подольская Т.Б. Ультразвуковое исследование аутоиммунного тиреоидита в амбулаторных условиях. *Практическая медицина.* 2017;(2):130-3 [Yusupova RA, Podolskaya TB. Ultrasonic investigation of the autoimmune thyroiditis in out-patient conditions. *Prakticheskaja Medicina.* 2017;(2):130-3 (In Russ.)].
13. Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, Di Domenicantonio A, Corrado A, Benvenega S, Antonelli A. Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors. *Exp Opin Drug Saf.* 2014;13(6):723-33. doi: 10.1517/14740338.2014.913021
14. Van Doorn L, Eskens FA, Visser TJ, van der Lugt A, Mathijssen RH, Peeters RP. Sorafenib induced thyroiditis in two patients with hepatocellular carcinoma. *Thyroid.* 2011;21(2):197-202. doi: 10.1089/thy.2010.0234
15. Takahashi H, Nasu K, Minami M, Kojima T, Nishiyama H, Ishiguro T, Konishi T. 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. doi: 10.12659/PJR.898936
16. Iavarone M, Perrino M, Viganò M, Beck-Peccoz P, Fugazzola L. Sorafenib-induced destructive thyroiditis. *Thyroid.* 2010;20(9):1043-4. doi: 10.1089/thy.2010.0070 PMID:20825302
17. Sun J, Hu J, Huang Y, Ying SW, Han XY, Zheng YL, Huang H. Sorafenib-induced thyroiditis in FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication-mutated acute myeloid leukemia. *Chin Med J.* 2016;129(20):2512. doi: 10.4103/0366-6999.191831
18. Mooij CF, Netea-Maier RT, ten Broek R, Gotthardt M, Hagleitner MM. Pancytopenia and hypothyroidism in a patient with leukemic infiltration of the thyroid as the first presentation of acute lymphoblastic leukemia. *J Ped Hematol Oncol.* 2018;40(2):145-7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000869
19. Sen R, Gupta S, Batra A, Gill M, Gupta V, Marwah N. Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with infiltration of the thyroid: a cytological diagnosis. *Endocr Pathol.* 2012;23(4):268-9. doi: 10.1007/s12022-012-9206-y

Поступила 22.05.2019