

Современные возможности лечения дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом: резолюция по итогам Экспертного совета

П.О.Румянцев^{✉1}, В.А.Горбунова², С.О.Подвязников³, Н.В.Жуков⁴, П.А.Исаев⁵, В.В.Крылов⁵, А.М.Мудунов², А.А.Родичев⁵, Е.К.Шаварова^{6,7}

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11;

²ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

⁴ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1;

⁵Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба, филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России. 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4;

⁶ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

⁷ГБУЗ Городская клиническая больница №64. 117292, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 61;

В июне 2016 г. в Москве состоялось совещание экспертов в области терапии рака щитовидной железы. Причиной организации совещания являлись существующие нерешенные задачи в области терапии пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом. На сегодняшний день данная группа пациентов по-прежнему имеет плохой прогноз в отношении продолжительности жизни. После того как радиоiodотерапия становится неэффективной и болезнь прогрессирует, специалисты сталкиваются с трудностями в выборе тактики ведения таких пациентов. Актуальными остаются вопросы: когда остановить терапию радиоактивным йодом? Когда следует начинать терапию таргетными препаратами? На чем может основываться выбор таргетных препаратов в лечении этого заболевания? Как управлять возникающими токсическими эффектами на фоне применения таргетной терапии? Эти и некоторые другие вопросы были обсуждены в рамках совещания.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, рефрактерный к терапии радиоактивным йодом, ленватиниб.

[✉]pavelrum@gmail.com

Для цитирования: Румянцев П.О., Горбунова В.А., Подвязников С.О. и др. Современные возможности терапии дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом: резолюция по итогам Экспертного совета. Современная Онкология. 2016; 18 (3): 48–51.

Modern therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: resolution of the Expert Council

P.O.Rumyantsev^{✉1}, V.A.Gorbunova², S.O.Podvyaznikov³, N.V.Zhukov⁴, P.A.Isaev⁵, V.V.Krylov⁵, A.M.Mudunov², A.A.Rodichev⁵, E.K.Shavarova^{6,7}

¹Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriy Ulyanov, d. 11;

²N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 2;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

⁴Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Samory Mashela, d. 1;

⁵A.F.Tsyba Medical Radiological Scientific Center, branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 249036, Russian Federation, Obninsk, ul. Koroleva, d. 4;

⁶People's Friendship University. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6;

⁷City Clinical Hospital №64. 117292, Russian Federation, Moscow, ul. Vavilova, d. 61

The meeting of experts, concerning the treatment of thyroid cancer was held in Moscow in June 2016. The aim of the meeting was unsolved tasks in the field of therapy of the patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Nowadays, this group of patients still has a poor prognosis with respect to life expectancy. The experts are faced with some difficulties in choosing the treatment tactics in patients after radioiodine therapy have become ineffective and we observe disease progression. And still valid questions re-

main unsolved: when should doctors stop therapy using radioactive iodine? When should patient start therapy using targeted agents? What kind of targeted agent should specialist choose for treatment of this disease? How should one manage the developing side effects against the backdrop of targeted therapy? These and some other problems have been discussed within the framework of this counsel.

Key words: differentiated thyroid cancer, radioactive iodine-refractory, lenvatinib.

pavelrum@gmail.com

For citation: Rumyantsev P.O., Gorbunova V.A., Podviaznikov S.O. Modern therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: resolution of the Expert Council. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (3): 48–51.

14 июня 2016 г. в Москве состоялось заседание экспертов в области терапии рака щитовидной железы, по теме «Современные возможности терапии высокодифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом».

Совещание было посвящено современным подходам к терапии дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ), роли радиойодтерапии (РЙТ) в лечении этого заболевания, выбору тактики лечения при развитии резистентности к терапии радиоактивным йодом и роли мультидисциплинарного подхода в наблюдении за этими пациентами.

В рамках совещания обсуждались три ключевых вопроса: критерии резистентности к терапии радиоактивным йодом, показания для назначения таргетной терапии, алгоритмы выбора лекарственной терапии при развитии резистентности к радиоактивному йоду, а также важность эффективного управления побочными эффектами таргетных препаратов для достижения наилучших результатов лечения.

Заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф.Цыба (филиал ФГБУ НМИРЦ), доктор медицинских наук **В.В.Крылов** в своем докладе «Радиойодтерапия при раке щитовидной железы и радиойодрезистентность» представил концепцию, выработанную коллективом отделения радионуклидной терапии МРНЦ на основании самого большого в России клинического опыта. В докладе он еще раз напомнил о принятых во всем мире критериях резистентности к терапии радиоактивным йодом, к которым относятся:

- наличие одного и более визуализированного очага высокодифференцированного рака щитовидной железы, не подлежащего удалению и не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода;
- доказанное согласно системе RECIST 1.1. прогрессирование опухолевого процесса через 12 мес и менее на фоне РЙТ активностями не менее 3,7 ГБк (или не менее 1,5 мКи/кг при низкой массе тела) при условии успешно абляцированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи).

В.В.Крылов отметил, что на сегодняшний день данные критерии являются актуальными, однако существуют клинические ситуации, когда радиологам приходится отступать от этих критериев и персонализированно подходить к вопросу о продолжении РЙТ. В основном это касается продолжения РЙТ после достижения суммарной активности 22 ГБк (600 мКи). Ввиду отсутствия в широком доступе таргетных препаратов используются радиосенсибилизаторы, другие методы (лучевая и радионуклидная терапия в случае метастазов в кости), применяется тактика увеличения интервалов между курсами РЙТ. Все это на фоне супрессивной гормонотерапии в интервалах между курсами РЙТ позволяет контролировать заболевание у некоторого числа пациентов. В зарубежных примерах, в частности, в работе C.Du-gante и соавт. (2006 г.) [1], было продемонстрировано, что только у 4% пациентов РЙТ приносит необходимый эффект после достижения суммарной активности йод-131 (I-131) в 22 ГБк (600 мКи). Для дискуссии В.В.Крылов предложил абсолютные и относительные показания для назначения таргетной терапии пациентам с радиойодрефрактерным ДРЩЖ (РР-ДРЩЖ):

– **Абсолютные показания** (когда терапию ТКИ необходимо начать как можно раньше):

- отсутствие включения I-131 в отдаленных метастазах, имеющих высокую клиническую значимость после 2 кур-

сов РЙТ. Это особенно важно при высоком накоплении I-131 в метастазах, выявляемых при позитронно-эмиссионной томографии;

- прогрессирование клинически значимых метастазов после многократных (не менее 3) курсов РЙТ при введении адекватных активностей I-131 (не менее 3,7 ГБк или не менее 1,5 мКи/кг при низкой массе тела);
- прогрессирование местно-распространенного, неоперабельного РР-ДРЩЖ и/или невозможность проведения иных видов лечения в случаях, если этот метастаз имеет высокую клиническую значимость.

– **Относительные показания:**

- высокая кумулятивная активность при продолжающемся включении радиоактивного йода (I-131) в отдаленных метастазах, но при рентгенологической и биохимической стабилизации;
- рецидив (прогрессирование) отдаленных метастазов после достижения ремиссии (стабилизации) в результате предшествующей РЙТ – выбор между возобновлением РЙТ или ингибиторами тирозинкиназы;
- нарастание уровня онкомаркеров при отсутствии патологического включения радиофармацевтических препаратов.

Эксперты согласились с актуальностью существующих критериев резистентности к РЙТ, допуская, что в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по ядерной медицине от 2012 г. в индивидуальных случаях может потребоваться увеличение суммарной активности до 50 ГБк у некоторых пациентов при сохранении у них ответа на РЙТ. Также эксперты обсудили показания для начала таргетной терапии у пациентов с ДРЩЖ после того, как принято решение отказаться от РЙТ. Все эксперты пришли к единому мнению, что основным фактором, влияющим на решение о назначении таргетной терапии, является факт прогрессирования, подтвержденный методами объективного контроля.

Заместитель директора ФГБУ ЭНЦ по инновационному развитию, заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии доктор медицинских наук **П.О.Румянцев** представил доклад на тему «Алгоритмы выбора лекарственной терапии дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом», в рамках которого отметил, что пациенты с РР-ДРЩЖ, несмотря на довольно латентное течение заболевания, имеют неблагоприятный прогноз. Средняя выживаемость пациентов с резистентностью к РЙТ и отдаленными метастазами составляет 2,5–3,5 года [1, 2]. Оптимальным выбором терапии РР-ДРЩЖ является назначение таргетной терапии. Однако существующие рекомендации (NCCN, ESMO, ATA и ETA) по лечению рака щитовидной железы не содержат четких указаний относительно того, когда необходимо начинать лечение пациентов с РР-ДРЩЖ [3–5]. Кроме того, в настоящих рекомендациях есть только ограниченные указания по применению ингибиторов тирозинкиназы для лечения РР-ДРЩЖ, при этом отсутствуют рекомендации по последовательности назначения этих препаратов. П.О.Румянцеv привел 4 фактора, которые влияют на выбор тактики терапии пациентов с РР-ДРЩЖ и помогают определить оптимальное время начала терапии таких пациентов:

1. Исходные размеры опухоли.
2. Распространенность процесса и локализация метастазов.
3. Время от выявленного прогрессирования до начала лечения таргетными препаратами.
4. Наличие симптомов/осложнений опухолевой прогрессии.

Данные, полученные в ходе исследования SELECT, где изучалась эффективность и безопасность препарата ленватиниб по сравнению с плацебо у пациентов, рефрактерных к терапии радиоактивным йодом, это наглядно иллюстрируют. У пациентов, имевших небольшой объем опухоли на момент исходной оценки (35 мм и менее), отношение шансов по сравнению с группой плацебо составило 0,14, что соответствовало достоверному снижению риска прогрессирования заболевания на 86%. По мере увеличения исходных размеров опухоли медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) снижалась, т.е. чем раньше назначалась терапия ленватинибом (при меньшем размере опухоли), тем выше была ВВП [6]. У пациентов, имевших метастатическое поражение только одной анатомической области на момент исходной оценки, отношение шансов по сравнению с группой плацебо составило 0,09, что соответствовало достоверному снижению риска прогрессирования заболевания на 91% [6]. При этом вне зависимости от зоны поражения ВВП в группе ленватиниба была выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо. По мере увеличения исходного количества анатомических областей, пораженных метастазами, медиана ВВП снижалась. Соответственно, чем раньше назначался ленватиниб (при меньшей распространенности процесса), тем больше была ВВП. Время от выявленного прогрессирования опухоли до назначения таргетного препарата влияет на медиану ВВП. Пациенты, начавшие терапию ленватинибом в течение 3 мес после прогрессирования заболевания, достигли увеличения ВВП на 2,1 мес по сравнению с пациентами, начавшими терапию более чем через 3 мес после прогрессирования заболевания. Пациенты, получавшие ленватиниб с начала исследования SELECT, достигли медианы ВВП 18,3 мес. У пациентов, переведенных из группы плацебо на терапию ленватинибом после прогрессирования, значение ВВП составило 10,1 мес. В исследовании SELECT увеличение ВВП в группе ленватиниба по сравнению с плацебо отмечалось во всех исследованных подгруппах. Можно лишь отметить, что исходная концентрация ангиопоэтина 2-го типа (Ang2) коррелировала с максимальным уменьшением размеров опухоли и частотой объективного ответа, и низкая исходная концентрация Ang2 являлась положительным прогностическим фактором для ВВП в группе препарата ленватиниб. Высокая исходная концентрация тиреоглобулина может также являться прогностическим фактором для ВВП [6].

Профессор П.О.Румянцев резюмировал, что назначение ленватиниба целесообразно пациентам, страдающим метастатическим РР-ДРЩЖ, не получавшим ранее ингибиторов тирозинкиназы, имеющим прогрессирующие опухолевые узлы (что свидетельствует об усугублении заболевания), и не имеющим противопоказаний для назначения препарата ленватиниб:

- Пациенты, страдающие ДРЩЖ, имеющие 1 и более отдаленных метастаз, вне зависимости от их локализации (кости, печень и легкие).
- Наличие отчетливых доказательств резистентности опухоли к радиоактивному йоду либо признаков, позволяющих заподозрить эту резистентность.
- Пациенты, не получавшие ранее ингибиторы тирозинкиназы, а также пациенты, которым необходим переход с одних ингибиторов тирозинкиназы на другие.
- Бессимптомные пациенты, у которых размер опухоли составляет более 1 см и отмечается ее структурное прогрессирование в течение 12 мес, или бессимптомные пациенты, у которых размер опухоли составляет менее 1 см при быстром ее прогрессировании, или пациенты с симптомами, вне зависимости от прогрессирования заболевания.
- Отсутствие значимого поражения сердечно-сосудистой системы, геморрагических или тромботических расстройств, а также других заболеваний, являющихся противопоказаниями к применению препарата ленватиниб.

Доклад ведущего научного сотрудника клиники МРНЦ им. А.Ф.Цыба доктора медицинских наук **П.А.Исаева** был посвящен описанию собственного опыта работы с новым таргетным препаратом ленватиниб в рамках рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования

III фазы 303 «SELECT», в котором изучалась эффективность и безопасность препарата ленватиниб в сравнении с плацебо у пациентов с нерезектабельным РР-ДРЩЖ. Препарат Ленвима® (ленватиниб) по итогам данного исследования в декабре 2015 г. был одобрен к применению на территории Российской Федерации у пациентов с местно-распространенным или метастатическим прогрессирующим ДРЩЖ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом.

В МРНЦ им. А.Ф.Цыба в данное исследование были включены 15 пациентов, 9 из них составили группу плацебо, а 6 пациентов были рандомизированы в группу ленватиниба, из них 1 пациент подписал отказ от участия в данном исследовании, а 5 пациентов продолжили лечение. П.А.Исаев привел описание 5 клинических ситуаций пациентов, которые получали ленватиниб в рамках данного исследования. У всех 5 пациентов через 6 мес терапии произошло уменьшение размеров опухоли >30% по сравнению с исходными размерами, что, согласно критериям оценки ответов опухоли RECIST версии 1.1, расценивается как частичный ответ. Два пациента оставались на терапии ленватинибом более 35 мес без признаков прогрессирования болезни. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени тяжести были гипотиреоз, сыпь, диарея и гипертония. Несмотря на то, что побочные явления носили обратимый характер, были управляемыми и поддавались коррекции путем перерывов в лечении, коррекцией дозы и сопутствующей терапией, П.А.Исаев отметил важность мультидисциплинарного подхода в наблюдении за пациентами, которые получают таргетную терапию по поводу распространенной формы ДРЩЖ, рефрактерного к РЙТ. Он отметил, что это позволит вовремя купировать или даже предотвратить проявление токсических эффектов, связанных с лечением таргетными препаратами, для достижения наилучших результатов лечения. В отдельных случаях может понадобиться консультация пациентов с узкими специалистами.

Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО РУДН, кандидат медицинских наук **Е.К.Шаварова** в своем докладе «Артериальная гипертония на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза: алгоритмы снижения риска» остановилась на проблеме кардиотоксичности таргетной терапии. Ингибиторы ангиогенеза относятся к препаратам, для которых артериальная гипертония (АГ) является класс-эффектом, возникающим с частотой до 73% пролеченных больных [7]. Ряд исследователей допускают, что АГ может служить сурrogатным маркером эффективности терапии ингибиторами ангиогенеза. Даже высказываются предположения, что титрация дозы препарата может основываться на уровне диастолического артериального давления (АД), а отсутствие его повышения может рассматриваться как предиктор неэффективности [8]. Терапия ингибиторами ангиогенеза будет максимально безопасной, если пациент до начала лечения пройдет минимальное обследование, позволяющее выявить категорию пациентов, имеющих повышенный риск АГ. К необходимым диагностическим мероприятиям следует отнести корректное клиническое измерение АД, подробный сбор анамнеза (диагностированная ранее АГ, ее терапия, наличие ранних сердечно-сосудистых событий у родственников, курение, алкоголь), измерение окружности талии, электрокардиографию, клинический и биохимический (креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации, липидный спектр, глюкоза натощак) анализы крови, общий анализ мочи, эхокардиографию, осмотр окулиста. Оценка риска нужна не для отказа от эффективной терапии ингибиторами ангиогенеза, а для обеспечения системного подхода к уменьшению риска развития возможных осложнений. Блокада фактора роста эндотелия сосудов или его рецепторов сопровождается угнетением синтеза оксида азота, что считается основным патогенетическим механизмом развития АГ. К дополнительным факторам, отвечающим за повышение АД на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, относятся уменьшение плотности капилляров и артериол, повышение артериальной жесткости, эндотелиальная дисфункция [9]. В связи с этим препаратами 1-й линии в лечении АГ, возникшей на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, являются периферические вазодилататоры – ингибиторы ангиотензинпре-

вращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты медленных кальциевых каналов. ИАПФ могут иметь преимущества в отношении нефропротекции и снижения протеинурии. Возможен старт антигипертензивной терапии либо с одного препарата из этих групп, либо с их комбинации. При неэффективности следует добавить к терапии тиазидный диуретик. Если сохраняется резистентная к терапии АГ на фоне лечения ИАПФ, антагонистом кальциевых каналов и тиазидным диуретиком в максимальных терапевтических дозах, рекомендуется назначение спиронолактона с целью блокады эффектов альдостерона. Следующим шагом является назначение β-адреноблокатора. При отсутствии контроля АД на фоне многокомпонентной терапии рекомендуется обратиться к кардиологу для исключения вторичных причин АГ и оптимизации терапии. Приостановка лечения ингибиторами ангиогенеза требуется при сохранении систолического АД > 165 мм рт. ст. или диастолического АД > 100 мм рт. ст., несмотря на антигипертензивную терапию, вплоть до достижения целевых цифр АД.

В процессе лечения ингибиторами ангиогенеза требуется строгий контроль АД, при развитии АГ следует придерживаться следующих правил:

- Подбор антигипертензивной терапии пациентам с исходной АГ до первого цикла лечения (целевой уровень АД 140/90 мм рт. ст.).
- Начало антигипертензивной терапии при повышении АД > 140/90 мм рт. ст. и/или диастолического АД на 20 мм рт. ст. от исходного, даже если формально диастолическое АД остается не выше 90 мм рт. ст.
- Измерение уровня офисного АД еженедельно в первом цикле (4–6 нед), затем каждые 2–3 нед до окончания лечения.

- Самоконтроль АД в домашних условиях с использованием валидированных тонометров (плечевая артерия).
- Пациент должен принять антигипертензивные препараты, даже если ему рекомендовано прийти натощак.

Ятрогенная АГ спонтанно разрешается после окончания терапии, что требует своевременной отмены антигипертензивной терапии после прекращения курса химиотерапии.

Подводя итоги совещания, эксперты пришли к единому мнению, что разработанные критерии резистентности к терапии радиоактивным йодом остаются актуальными, но радиологи отдельно подчеркнули необходимость применять активности выше 22 ГБк (но не более 50 ГБк) у отдельных пациентов по индивидуальным показаниям. Ключевым фактором в принятии решения о начале таргетной терапии был и остается доказанный факт прогрессирования болезни. Текущие клинические рекомендации не определяют последовательность выбора таргетных препаратов, поэтому специалисты должны принимать решение самостоятельно, исходя из индивидуальных особенностей (размеры опухоли, распространенность, наличие симптомов, сопутствующие заболевания) пациентов. Отдельное внимание следует уделять нежелательным явлениям, которые могут возникать на фоне терапии таргетными препаратами. Для того чтобы предотвратить или надежно контролировать токсичность, возникающую при лечении таргетными препаратами пациентов с РР-ДРЩЖ, эксперты высказались за создание мультидисциплинарных команд, куда помимо онколога-химиотерапевта, эндокринолога и радиолога должны входить узкие специалисты, такие как дерматолог и кардиолог, для обеспечения достижения максимальных результатов лечения.

Литература/References

1. 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. doi: 10.1210/jc.2005-2838.
2. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (2): 498–505. doi: 10.1210/jc.2005-1534.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Thyroid Carcinoma Version 2.2015* http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf Последний доступ: 25.11.14.
4. Pacini F, Castagna MG, Brillì L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii 110–9.
5. Perros P et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014; 81 (S1): 1–22.
6. Schlumberger M, Tabara M, Wirth IJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (7): 621–30. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
7. Milan A, Puglisi E, Ferrari L et al. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer* 2014; 134: 2269–77.
8. Mir O, Ropert S, Alexandre J et al. Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti- VEGF agents. *Ann Oncol* 2009; 20 (5): 967–70.
9. Maitland ML, Bakris GL, Black HR et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 596–604.

Сведения об авторах

Румянцев Павел Олегович – д-р мед. наук, зам. дир. ФГБУ ЭНЦ по инновационному развитию, зав. отд. радионуклидной диагностики и терапии. E-mail: pavelrum@gmail.com
Крылов Валерий Васильевич – д-р мед наук, зав. отд-нием радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф.Цыба, филиал ФГБУ НМИРЦ
Шаварова Елена Курбановна – канд. мед. наук, доц. каф. преподавки внутренних болезней ФГАУ ВО РУДН, ГБУЗ ГКБ №64
Исаев Павел Анатольевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., хирург-онколог, детский хирург отд-ния радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф.Цыба, филиала ФГБУ НМИРЦ
Мудунов Али Мурадович – д-р мед. наук, проф., президент ООО «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи», рук. отд-ния опухолей головы и шеи ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина
Подвизников Сергей Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАПО, гл. редактор научно-практического рецензируемого журнала «Опухоли головы и шеи», член редакционной коллегии по опухолям головы и шеи «Journal of Clinical Oncology» (русское издание), вице-президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи
Горбунова Вера Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина
Жуков Николай Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд. оптимизации лечения онкологических заболеваний у подростков и взрослых, ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
Родичев Андрей Алексеевич – канд. мед. наук, врач отд-ния радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф.Цыба, филиал ФГБУ НМИРЦ

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