

# Современные возможности и перспективы химиолучевой терапии генерализованного медуллярного рака щитовидной железы (обзор литературы)

И.С. Пимонова, А.А. Ильин, П.А. Исаев, Ф.Е. Севрюков

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

Контакты: Ирина Сергеевна Пимонова ipimonova@gmail.com

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) характеризуется наиболее агрессивным течением среди дифференцированных тиреоидных карцином и сопровождается ранним и обширным метастазированием. До 60 % случаев МРЩЖ уже на момент первичной диагностики представляют собой диссеминированные формы заболевания (III–IV стадия). Общая пяти- и десятилетняя выживаемость больных МРЩЖ составляет соответственно 85–89 и 73–75 %. В то же время 5-летняя выживаемость больных с III–IV стадией МРЩЖ резко снижается и не превышает 5–10 %. Поэтому проблема лечения диссеминированных форм МРЩЖ занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии. В статье проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам эффективности лучевой и лекарственной терапии в отношении генерализованного МРЩЖ. Особое внимание уделено современным перспективным направлениям лечения данной категории больных, таким как радионуклидная терапия костных метастазов и таргетная терапия с применением ингибиторов тирозинкиназы.

**Ключевые слова:** медуллярный рак щитовидной железы, отдаленные метастазы, лучевая и лекарственная терапия

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-87-95

## Current capabilities and prospects of chemoradiotherapy for medullary thyroid cancer (a literature review)

I.S. Pimonova, A.A. Ilyin, P.A. Isaev, F.E. Sevryukov

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

Medullary thyroid cancer (MTC) is characterized by the most aggressive course among differentiated thyroid carcinomas and is accompanied by early and extensive metastasis. Up to 60 % of patients with MTC already have disseminated forms of the disease (stage III–IV) by the moment of diagnosis. Overall five-year and ten-year survival of patients with MTC is 85–89 and 73–75 %, respectively, whereas five-year survival rate in patients with stage III–IV MTC is significantly lower and does not exceed 5–10 %. Therefore, treatment of disseminated forms of MTC is an extremely important problem in clinical oncology. The article gives an overview of Russian and foreign publications on the effectiveness of radiation and drug therapy for generalized MTC. Particular attention is paid to modern promising treatment strategies used for this category of patients, such as radionuclide therapy of bone metastases and targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors.

**Key words:** medullary thyroid cancer, distant metastases, radiation and drug therapy

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), опухоль из парафолликулярных С-клеток, характеризуется наиболее агрессивным течением среди дифференцированных тиреоидных карцином и составляет до 12 % от всех злокачественных новообразований этой локализации [1]. По сообщениям многих авторов, эта цифра во всем мире неуклонно растет [2]. Распространенность данной патологии в РФ не отличается от общемировых значений и составляет 0,3–0,5 на 100 тыс. населения [3, 4].

Парафолликулярные клетки являются составной частью системы APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation — поглощение предшественника аминов и его декарбоксилирование) и продуцируют кальцитонин. Раково-эмбриональный антиген и кальцитонин получили широкое применение в клинической практике как опухолевые маркеры МРЩЖ. Определение их концентрации в сыворотке крови считается важным тестом для диагностики МРЩЖ, раннего выявления рецидива и прогрессирования опухолевого

процесса, оценки эффективности проводимого лечения.

Несмотря на улучшение методов лучевой и лабораторной диагностики тиреоидных карцином [5], заболеваемость генерализованными формами и смертность от МРЩЖ остаются высокими. МРЩЖ рано и обширно метастазирует. Только в 17 % случаев заболевание диагностируется на I стадии, когда хирургическое лечение позволяет излечить пациента. До 70 % больных уже на момент первичной диагностики МРЩЖ имеют регионарные метастазы. Вероятность полного выздоровления в этом случае, несмотря на обширные хирургические вмешательства, достаточно низка, а риски дальнейшего прогрессирования заболевания и генерализации процесса — высоки [6]. Данные литературы свидетельствуют, что прогноз заболевания также резко ухудшается при отсутствии у опухоли собственной капсулы [7]. До 60 % случаев МРЩЖ уже на момент первичной диагностики представляют диссеминированные формы заболевания (III–IV стадия).

Общая пяти- и десятилетняя выживаемость больных МРЩЖ составляет 85–89 и 73–75 % соответственно. В то же время 5-летняя выживаемость больных с III–IV стадиями МРЩЖ резко снижается и не превышает 5–10 % [8]. Поэтому проблема лечения диссеминированных форм МРЩЖ занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии.

Как известно, основным методом лечения МРЩЖ является хирургический. Полного излечения удается добиться лишь в небольшом количестве случаев (не более 20 %). Проблемную группу представляют пациенты, у которых сохраняется высокий уровень кальцитонина после операции, при отсутствии явных клинических признаков рецидива заболевания, — «маркерный» рецидив. Значительной также представляется проблема ведения больных с наличием отдаленных метастазов [8]. Опухоли нейроэндокринного происхождения слабо реагируют на лекарственные и лучевые воздействия [9]. Данные отечественной и зарубежной литературы об эффективности дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) у данной категории больных неоднозначны и противоречивы и требуют дополнительного исследования [10].

Согласно публикациям, ДЛТ у больных МРЩЖ длительное время использовалась не только с паллиативной целью у неоперабельных больных, но и у пациентов с персистирующей гиперкальцитонинемией [11]. Однако лишь небольшое количество авторов сообщает об эффективности проводимого лечения. Так, в 1998 г. В. Frank и соавт. [11] опубликовали результаты лечения 59 пациентов с МРЩЖ, где демонстрируется эффективность применения лучевой терапии (ЛТ) в лечении больных МРЩЖ. ДЛТ в суммарной очаговой дозе до 54 Гр использовалась в качестве адъювантной терапии. Местный рецидив возник у 18 (30 %) пациентов,

в то время как в 24 (44,4 %) случаях в течение 5 лет не отмечалось признаков заболевания. У 12 (25,6 %) больных, которым не проводилась адъювантная ДЛТ, рецидив возник во всех случаях, что может косвенно свидетельствовать об эффективности ионизирующего излучения в отношении МРЩЖ.

Однако, по мнению большинства исследователей, достоверного улучшения прогноза заболевания при применении ДЛТ выявлено не было. В 2000 г. М. Носега [12] сообщает, что у 202 пациентов, пролеченных с использованием ДЛТ, отсутствовала положительная динамика. Ряд авторов сходятся во мнении, что ЛТ не только не улучшает течение МРЩЖ, но может оказывать неблагоприятное влияние на прогноз заболевания [2]. Все это привело к тому, что в большинстве клиник отказались в настоящий момент от рутинного использования ДЛТ при ведении больных МРЩЖ [13].

В своей монографии П.О. Румянцев указывает на то, что в целом ДЛТ все же имеет, хотя и ограниченные, показания для лечения больных МРЩЖ при нерадикально удаленных опухолях, распространяющихся на трахею, пищевод, мягкие ткани. Если во время операции не удалось провести полную резекцию опухоли или ее выполнение сопряжено с высоким риском для жизни пациента, то в качестве адъювантного метода можно рассматривать ДЛТ. Поле облучения — отступ по 2 см во все стороны от границ, маркированных танталовыми скобками. Облучение ведется в режиме традиционного фракционирования дозы (по 2 Гр 5 раз в неделю) до суммарной очаговой дозы (СОД) 56–60 Гр. Поля облучения можно бустировать на СОД 40 Гр. Кроме того, в монографии есть указание на эффективное применение ДЛТ при болевом синдроме от сдавления органов [14]. Подобные подходы описаны и в международных рекомендациях [1].

Метастазы в кости — одно из наиболее распространенных проявлений прогрессирования опухолевого процесса. По обзорным данным, частота костных метастазов при МРЩЖ составляет от 28 до 60 % [15]. Метастазы МРЩЖ длительное время могут иметь бессимптомное течение и быть случайной находкой при скинтиграфическом исследовании скелета. Клиническая картина метастазов в кости при МРЩЖ характеризуется болевым синдромом, реже патологическими переломами [16]. Болевой синдром выступает самым частым и одним из клинически значимых признаков метастатического поражения костей. Он проявляется в период болезни у 60–80 % пациентов с метастазами в кости. Метастатические боли, как правило, характеризуются интенсивностью, неуклонным прогрессированием, устойчивостью к обезболивающей терапии. Они существенно ухудшают общий статус больного [17]. При этом другие физиологические параметры могут оставаться в удовлетворительном состоянии, а проблема костных болей может стать ведущей

в течение достаточно длительного времени. Болевой синдром в таких случаях становится доминирующим фактором, снижающим качество жизни пациента [18]. Несмотря на то, что на сегодняшний день нет никаких методов радикального излечения больных с множественными метастазами МРЦЖ в кости, даже при минимально благоприятном прогнозе необходимо стремиться к сохранению, а если возможно, и к повышению качества жизни таких больных [1].

Существуют различные методы лечения пациентов с метастатическим поражением костей и болевым синдромом: ДЛТ, химио- и гормонотерапия, бисфосфонаты, хирургическое лечение, физические методы (системная магнитотерапия и др.), симптоматическое лечение (обезболивающие препараты и др.), радионуклидная терапия [19].

С 80-х годов в индустриально развитых странах при лечении множественных костных метастазов стала активно применяться радионуклидная терапия. Метод основан на способности некоторых  $\beta$ -излучающих препаратов накапливаться в метастатических очагах. «Внутреннее облучение»  $\beta$ -частицами позволяет достичь редукции опухолевой инфильтрации и обеспечить обезболивание [15]. Принцип действия радиофармпрепаратов для терапии костных метастазов сходен с таковым при использовании диагностических остеотропных препаратов (технеция [99m] оксалифор, технеция [99m] пирофосфат и др.), широко применяемых для визуализации поражений скелета. Они фиксируются в костной ткани благодаря способности фосфонатных полимеров образовывать прочные связи с кальцием и концентрироваться в основном в минеральной части кости.

Как метод лечения терапия остеотропными препаратами была впервые предложена еще в 1-й пол. XX в., когда для снижения костных болей были применены радиоактивные изотопы  $^{32}\text{P}$  и  $^{89}\text{Sr}$  [17]. Эти попытки имели немало осложнений (прежде всего гематотоксических), поэтому в последующем он не имел широкого распространения. «Возрождение» остеотропной радионуклидной терапии произошло в 80-х годах, после усовершенствования подходов как к производству препаратов, так и к самой процедуре терапии. В последние 20 лет применение этого вида лечения стало распространенным во многих радиологических и онкологических клиниках мира, спектр радиофармпрепаратов значительно расширился. Некоторые авторы рассматривают его как альтернативу субтотальному облучению тела, называя этот метод системной лучевой терапией [19]. Другие считают этот вид терапии селективно направленным лучевым воздействием на очаги костного метастазирования [20].

В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов сейчас активно используются радиофармпрепараты на основе  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,

$^{188}\text{Re}$ ,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$  и др. [21]. Самарий  $^{153}\text{Sm}$  EDTMP (ethylenediaminetetramethylenephosphonate — этилендиамин-тетра(метиленовая фосфоновая кислота), ЭДТМФ) был впервые применен в клинической практике в конце 1997 г. Он стал первым остеотропным радиотерапевтическим препаратом, разработанным в России (рег. № 000008/01–2000, патент РФ № 2162714 от 20.06.00). По механизму действия он близок к зарубежному аналогу —  $^{153}\text{Sm}$  EDTMP [22]. Лечение больных проводится в клинике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (МРНЦ им. А.Ф. Цыба) — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск). Совместно с ведущими клиниками России (ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России) реализуются практические программы по высокотехнологичному лечению с применением радионуклидной терапии самарием  $^{153}\text{Sm}$ .

По своей химической природе самарий  $^{153}\text{Sm}$  EDTMP является фосфонатным соединением, которое транспортирует радионуклид  $^{153}\text{Sm}$  в очаги с потребностью в усиленной минерализации (метастазы). Наиболее высокая концентрация препарата обнаруживается в периферических участках костных метастазов [15]. В этих зонах локально создаются высокие дозы  $\beta$ -излучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты, разрушающие костную ткань. Все эти механизмы обеспечивают торможение опухолевой прогрессии и уменьшают интенсивность болевого синдрома [18].

Вводят препараты на основе  $^{153}\text{Sm}$  внутривенно капельно из расчета 0,5–1,5 МКи/кг. Наиболее часто используют дозировку 1,0 МКи/кг. Обычно обезболивающее действие начинается через несколько (5–10) дней, хотя возможно и более отсроченное начало клинического эффекта [17]. Продолжительность подавления болей, так же как и у других препаратов, вариабельна, но обычно указывают на 3–6 мес [16]. Эффективность в паллиативном лечении, отмеченная различными авторами, колеблется в среднем от 70 до 80 % [15].

Как и у других препаратов, миелосупрессия является практически единственным требующим внимания осложнением, хотя в большинстве публикаций случаи критического снижения гематологических показателей не приведены. В настоящее время в России препараты на основе  $^{153}\text{Sm}$  применяются главным образом в МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск), где прошли лечение более 500 больных с костными метастазами опухолей различных локализаций.

Лекарственная терапия пациентов с генерализованным МРЦЖ представляет собой сложную задачу.

Это утверждение определяется несколькими факторами: во-первых, незначительным количеством наблюдений МРЩЖ (тем более генерализованных форм), во-вторых, относительно небольшим клиническим опытом применения в мире различных схем химиотерапии при этой патологии [23].

С 1990-х годов основу терапии данной категории больных составляли антрациклиновые антибиотики, алкалоиды, алкилирующие соединения, антиметаболиты, препараты платины и др. Их воздействие на опухоль было дифференцировано фазами клеточного цикла, в основном путем нарушения синтеза ДНК и РНК [24]. Возможность применения химиотерапии при генерализованном МРЩЖ в настоящее время продолжает изучаться и может рассматриваться в качестве адъювантного метода лечения [25]. Хотя имеются данные о том, что после проведения химиотерапии опухоль становится операбельной [26], большинство авторов заявляют, что МРЩЖ относится к категории новообразований, на которые цитотоксические противоопухолевые препараты не оказывают значимого терапевтического действия, поскольку не обладают высокой избирательностью [27].

В 2009 г. J.-P. Pignon и соавт. опубликовали случай успешного проведения комбинированного лечения у 61-летней пациентки с отдаленными метастазами МРЩЖ. После тиреоидэктомии уровень сывороточного тиреоглобулина (ТГТ) у нее составлял 1123 пг/мл. В результате проведения ДЛТ в сочетании с химиотерапией 5-фторурацилом (5-ФУ) в дозе 450 мг/м<sup>2</sup> и дакарбазином (250 мг/м<sup>2</sup>) на фоне инфузионной терапии было отмечено снижение уровня сывороточного ТГТ до 254 пг/мл [28].

В большинстве случаев используется либо монохимиотерапия (МХТ), либо полихимиотерапия (ПХТ). При МХТ в лечении может применяться доксорубин [28] (в дозе по 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3–4 нед; или по 20–30 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней каждые 3–4 нед или из расчета 30 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в неделю). Перерыв между курсами длится 3–4 нед. После его применения в самостоятельном варианте положительную реакцию отмечали в 31–45 % случаев [28]. ПХТ в среднем эффективнее, чем МХТ доксорубином. L.-T. Wu и соавт. [29] в 1994 г. информировали об использовании сочетания циклофосфида (750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно — 1 день), винкристина (4 мг/м<sup>2</sup>—1 день) и дакарбазина (600 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день ПХТ). M. Franz в 1997 г. [30] публикует схемы, широко применяемые для лечения нейроэндокринных опухолей, в том числе и APUD-систему: доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup>, виндезин 3 или 5 мг/м<sup>2</sup>, 5-ФУ 450 мг/м<sup>2</sup> и дакарбазин 250 мг/м<sup>2</sup>. При этом предлагается использовать иммунотерапию с интерфероном [29] в качестве провокации.

Наиболее широко в регионарной химиотерапии применяют внутриартериальное введение противо-

опухолевых препаратов, его активно использовали и в МНИОИ им. П.А. Герцена. Для его осуществления проводят катетеризацию верхних щитовидных артерий, для чего перевязывают верхние гортанные артерии. Зону распределения лекарственного вещества определяют путем введения в катетер до 2,5 мл 1 % раствора метиленового синего. Из 18 больных, наблюдаемых в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (в том числе 2 больных МРЩЖ, получивших лечение противоопухолевыми препаратами), у половины пациентов отмечен частичный эффект, т. е. уменьшение на 50 % и более размера опухоли.

Таким образом, противоопухолевая химиотерапия становится перспективной для дальнейшего изучения как метод, способствующий регрессии опухоли. Однако лекарственное лечение МРЩЖ не получило широкого распространения вследствие относительно невысокой его эффективности. В большинстве случаев медулярные карциномы малочувствительны к системным лекарственным воздействиям [30]. Исходя из этого многие авторы считают, что в химиотерапии С-клеточных опухолей нет смысла [5, 9, 31]. В наблюдениях указанных клиницистов частичную регрессию удалось получить у 8,3–33 % больных МРЩЖ. По мнению E. Kebebew и соавт., показания к ПХТ при МРЩЖ должны рассматриваться в последнюю очередь [31].

Для регионарной химиотерапии рекомендуются сочетания цисплатина с доксорубином или 5-ФУ, циклофосфана с метотрексатом, 5-ФУ с метотрексатом [5]. С другой стороны, агрессивность течения МРЩЖ позволяет ожидать некоторого ответа на цитостатические препараты в соответствии с положениями теоретической онкологии. Ряд исследователей считают медулярные опухоли щитовидной железы высоко- или умеренно чувствительными к лекарственному воздействию блеомицина, доксорубина, цисплатина [32, 33]. Подобное лечение, по данным P. De Besi и соавт. [32], привело к полной и частичной ремиссии у 9,1 и 31,8 % больных соответственно, к стабилизации процесса — у 18,2 %, эффект отсутствовал у 9,1 % пациентов. В случае неэффективности указанной методики рекомендуют резервную схему: винкристин, 5-ФУ, метотрексат. При ее использовании G. Benker и соавт. получили частичную ремиссию у всех пациентов [33].

В клинике МРНЦ им А.Ф. Цыба системная ПХТ была проведена 15 больным с распространенными формами МРЩЖ (III–IV стадия заболевания). Для лечения использовали комбинации идарубина гидрохлорида, дакарбазина, 5-ФУ, а также ифосфамида, цисплатина, винорелбина, гемцитабина. В анализируемой литературе мы не нашли клинического применения подобной комбинации препаратов. Вместе с тем указание на возможность лечения данными препаратами в комбинациях мы встретили в работе П.О. Румянцева [14]: частичная регрессия была отмечена у 8 больных, у 6 пациентов



зарегистрирована стабилизация и у 1 пациентки — прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения. Таким образом, положительный ответ мы наблюдали в 53 % случаев. Подобные результаты получены М. Schlumberger и соавт. в 2012 г. в группе больных, где положительный ответ был в 55 % наблюдений после использования комбинации дакарбазина, 5-ФУ и стрептозотцина [2]. МРЩЖ оказался мало чувствительным к винорелбину и гемцитабину [34]. Токсическое воздействие препаратов, стимуляция возникновения нейтропении, анемии и тромбоцитопении отмечены при использовании ифосфамида и цисплатина, дерматотоксичность и флебиты при использовании идарубина гидрохлорида и дакарбазина. Побочные явления в виде тошноты, рвоты, снижения аппетита наблюдались в основном при использовании 5-ФУ и цисплатина и не были основанием для прекращения лечения. При применении различных комбинаций препаратов и оценке содержания опухолевых маркеров по мониторингу у всех больных не выявлено значимой динамики. Продолжительность терапевтического эффекта оказалась небольшой.

Иммунотерапевтические методы с включением интерферона и/или интерлейкина-2 широко использовались в клинической практике в конце прошлого века и до недавнего времени являлись единственным стандартом лекарственного лечения больных генерализованным МРЩЖ. Ввиду единичных наблюдений в отечественной и зарубежной практике оценить отдаленные результаты лечения не представляется возможным. При использовании цитокинов в лечении иных нозологий частота объективных эффектов в общей популяции больных остается невысокой — всего 10–15 %, а медиана продолжительности жизни и 5-летняя выживаемость не превышают 12 мес и 5 % [35].

По данным ряда проспективных клинических исследований, цитотоксическая МХТ с использованием доксорубина сопровождалась частичной регрессией в 0–20 % случаев и всего лишь на протяжении нескольких месяцев. Комбинация доксорубина с цисплатином не увеличивала частоту объективных ответов, однако приводила к повышению токсичности терапии [33]. Схемы ПХТ с различными комбинациями 5-ФУ, дакарбазина, стрептозотцина, циклофосфамида и винкристина сопровождалась объективным ответом не более чем в 20 % случаев [28]. Новые цитотоксические химиотерапевтические препараты, такие как таксаны, гемцитабин и иринотекан, не применялись для лечения больных генерализованным МРЩЖ. Интерферон  $\alpha$  и аналоги соматостатина, применявшиеся как в качестве монотерапии, так и в комбинации, давали лишь умеренно выраженное и непродолжительное уменьшение диареи как паранеопластического синдрома [36]. Иммунотерапия с использованием стволовых клеток может быть эффективной, однако

требует дальнейшего исследования [29]. Применение моноклональных антител к раково-эмбриональному антигену и ДТРА (диэтилентриаминпентауксусная кислота), а также к ДТРА, меченной  $^{131}\text{I}$ , малоэффективно в отношении крупных метастатических опухолей [37].

Молекулярно-генетические исследования последних десятилетий выявили важную особенность опухолевых клеток. Во многих карциномах обнаружена гиперэкспрессия целого ряда нормальных белков, способствующих развитию опухолевого фенотипа, т. е. появлению таких характерных для неоплазий свойств, как способность к неограниченной пролиферации, инвазии, метастазированию и ингибированию апоптоза. Таким образом, появилась возможность целенаправленно воздействовать на специфические молекулярные мишени в опухолевых клетках. Реальность и практическая значимость такого подхода уже доказаны появлением эффективных молекулярно-направленных противоопухолевых препаратов. Особенность таргетных препаратов и их отличие от так называемых классических цитостатиков заключается в том, что они создаются для направленного взаимодействия с заранее установленными и охарактеризованными молекулами, которые имеют важное (зачастую ключевое) значение для протекания процессов, определяющих возникновение и развитие злокачественной опухоли.

Центральную роль в системе внутриклеточной трансдукции сигнала играет тирозинкиназа, так как она является частью рецепторов многих ростовых факторов и служит отправной точкой сложной системы взаимодействия разных внутриклеточных сигнальных молекул. Система обеспечивает транскрипцию генов и контроль таких фундаментальных процессов, как клеточный цикл, пролиферация, дифференцировка, адгезия и подвижность клеток, клеточная гибель. Подавление активности этих молекул и тем самым воздействие на опухолевый процесс возможно с помощью специально синтезированных химических соединений — ингибиторов протеинкиназ.

С внедрением в клиническую практику препаратов с таргетным механизмом действия удалось значительно улучшить результаты терапии больных диссеминированным МРЩЖ. Так, совсем недавно Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило новый низкомолекулярный таргетный препарат (действующее вещество — кабозантиниб) для лечения метастатического МРЩЖ. Кабозантиниб — это ингибитор нескольких значимых в развитии опухоли киназ (в частности RET и MET), а также рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR-2) [43]. Оценка действия препарата была основана на результатах международного многоцентрового исследования, в котором кабозантиниб продемонстрировал улучшение выживаемости без

прогрессирования по сравнению с плацебо [44]. Больные метастатическим МРЩЖ были рандомизированы в соотношении 2 : 1 в группы с терапией кабозантинибом ( $n = 219$ ) или плацебо ( $n = 111$ ), которые получали перорально 1 раз в день. Стратификация осуществлялась по возрасту и предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы. Лечение проводилось до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Важно отметить, что при прогрессировании на «терапии» плацебо переход на исследуемый препарат не разрешался.

Из 330 пациентов мужчины составляли 67 %. Медиана возраста равнялась 55 годам, 23 % больных были старше 65 лет. По 4-балльной шкале ECOG 54 % пациентов имели 0 баллов. У 92 % больных в анамнезе была тиреоидэктомия, 25 % получали 2 линии и более лекарственной терапии, 21 % — ингибиторы тирозинкиназы [45]. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была основной конечной точкой эффективности в исследовании. Медиана ВБП составила 11,2 мес для кабозантиниба и только 4,0 мес для плацебо. Различия были значимо достоверными: отношение рисков (ОР) 0,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,40,  $p < 0,0001$ . Частота объективных ответов составила 27 % для ингибитора (все ответы — частичные), медиана продолжительности ответа — 14,7 мес (95 % ДИ 11,1–19,3). В группе плацебо объективных ответов не зарегистрировано (0 %,  $p < 0,0001$ ) [46]. В Российской Федерации данный препарат в настоящее время не зарегистрирован.

Единственным разрешенным с 2013 г. препаратом для лечения нерезектабельного МРЩЖ в нашей стране является вандетаниб — ингибитор рецепторов тирозинкиназы. В изолированных ферментных тест-системах он выраженно ингибирует тирозинкиназную активность киназы RET, рецепторов фактора роста VEGFR-2 и -3 (FLT-4) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) с тирозинкиназной активностью [46, 47]. С его активностью в отношении рецепторов RET, VEGFR-2 и EGFR тирозинкиназы вандетаниб является подходящим препаратом для лечения генерализованного МРЩЖ.

Недавно было завершено клиническое рандомизированное, двойное слепое исследование по сравнению терапии вандетанибом (300 мг в день) с плацебо у пациентов с местно-распространенным и генерализованным МРЩЖ. Было продемонстрировано значительное преимущество в ВБП у пациентов, получавших вандетаниб, по сравнению с группой плацебо (медиана ВБП — 11 мес против 5,8 мес, ОР 0,63; 95 % ДИ 0,43–0,92). Также было продемонстрировано численное преимущество в пользу вандетаниба в трехлетней общей выживаемости (59 % против 49 %). Нежелательные явления в данном исследовании были аналогичны тем, о которых сообщалось ранее в программах монотера-

пии вандетанибом. У 53 % пациентов, принимавших вандетаниб, были явления СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events — Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений) III степени и выше, из которых наиболее распространенными были удлинение интервала QTc (14 %) и диарея (10 %), и у 26 % пациентов зарегистрировано по крайней мере одно серьезное нежелательное явление. Число пациентов, прекративших прием вандетаниба в связи с развитием нежелательных явлений, составило 24 (33 %) в группе вандетаниба ( $n = 72$ ) и 4 (6 %) — в группе плацебо ( $n = 73$ ). Наиболее распространенными побочными эффектами, которые привели к прекращению приема вандетаниба, были удлинение интервала QTc на ЭКГ (7 % больных) и диарея (6 % больных). У 22 % пациентов, получавших вандетаниб, потребовалось снижение дозы на весь период последующего лечения из-за нежелательных явлений.

В работе S. Lebourneux и соавт. (2012) [1] отражены результаты клинического исследования № NCT00537095 (рандомизированного, двойного слепого исследования II фазы) у пациентов с местно-распространенным или генерализованным МРЩЖ в 16 европейских медицинских центрах. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая ( $n = 72$ ) получала вандетаниб (300 мг в сутки), вторая ( $n = 73$ ) — плацебо. За время исследования у 113 (78 %) больных отмечена прогрессия: у 52 (72 %) в группе вандетаниба и у 61 (84 %) в группе плацебо. Умерли 40 пациентов — 19 (26 %) в группе вандетаниба и 21 (29 %) в группе плацебо. Больные, получавшие вандетаниб, имели более длительный период выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой плацебо (ОР 0,63; 60 % ДИ 0,54–0,74;  $p = 0,008$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования составляла 11,1 мес (95 % ДИ 7,7–14,0) в группе вандетаниба и 5,9 мес (4,0–8,9) в группе плацебо. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III степени и выше были:

- удлинение интервала QTc на ЭКГ: у 10 (14 %) из 73 пациентов в группе вандетаниба против 0 больных из группы плацебо,
- диарея: 7 (10 %) больных против 0 больных),
- астения: 5 (7 %) больных против 3 (4 %) больных.

Двое пациентов из группы вандетаниба и один из группы плацебо умерли от серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением (кровотечение из кожных метастазов и пневмония в группе вандетаниба, пневмония в группе плацебо).

Подобные результаты получены M.R. Cooper и соавт. [34] в ходе рандомизированного, двойного слепого клинического исследования III фазы у пациентов с местно-распространенным и генерализованным МРЩЖ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я ( $n = 231$ ) получала вандетаниб по 300 мг в сутки, 2-я ( $n = 100$ ) — плацебо. Больные группы вандетаниба

имели более длительный период выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой плацебо (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,31–0,69;  $p < 0,001$ ). Различий в общей выживаемости отмечено не было. Большинство нежелательных явлений относились к I–II степени и были купированы редукцией дозы либо перерывом в лечении. Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени были диарея, артериальная гипертензия, удлинение интервала QT на ЭКГ и общая слабость.

Согласно результатам международного рандомизированного исследования ZETA, прием вандетаниба сопровождался статистически значимым увеличением частоты объективного ответа: 45 % в сравнении с 13 % в группе плацебо (ОР 5,4) [48, 49].

В России не проводилось глобальных исследований по изучению лекарственной терапии таргетными препаратами генерализованного МРЩЖ (вне рамок клинических исследований). В доступной отечественной литературе имеются лишь 3 работы с описанием результатов единичных клинических наблюдений [50–52].

Таким образом, проведенный анализ данных, касающихся вопросов химиолучевой терапии генерализованного медуллярного рака щитовидной железы, в современной отечественной и зарубежной печати демонстрирует неоднозначность мнений, а порой и их противоречие. Сравнительная редкость медуллярной карциномы не позволяет большинству авторов

использовать полученные данные для оценки статистической значимости результатов. По-видимому, это является одной из причин отсутствия на сегодняшний день четко сформулированного подхода и алгоритма ведения больных генерализованным медуллярным раком щитовидной железы. Доступным и одним из самых распространенных адъювантных методов лечения в настоящее время признана дистанционная гамма-терапия. Вместе с тем сравнительно низкие показатели местного эффекта лечения и выраженные лучевые реакции диктуют необходимость поиска новых подходов к лечению. В этом контексте особый интерес представляет радионуклидная терапия костных метастазов самарием  $^{153}\text{Sm}$ . Низкая эффективность системной полихимиотерапии показана в большом числе клинических работ. В то же время в ряде исследований продемонстрирована способность ингибиторов тирозинкиназы блокировать отдельные звенья биохимических механизмов роста и деления клеток медуллярной карциномы, что ставит необходимым условием проведение дополнительных разработок в этом направлении. Неудовлетворительные результаты лечения больных генерализованным медуллярным раком щитовидной железы потенцируют современные исследования по комплексной оценке возможностей и перспектив химиолучевой терапии этой онкологии щитовидной железы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Leboulleux S., Bastholt L., Krause T. et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:897–905. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2. PMID: 22898678.
2. Schlumberger M., Bastholt L., Dralle H. et al. European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2012;1:5–14. DOI: 10.1159/000336977. PMID: 24782992.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России. М., 2017. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Situation with cancer care in Russia. Moscow, 2017. (In Russ.)]
4. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск 2017;26(2):26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Combination of fundamental and applied research comprises the basis for high-level scientific results and their implementation into medical practice. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk* 2017;26(2):26–40. (In Russ.)]
5. Ball D.W. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(3):823–37. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.04.001. PMID: 17673130.
6. Raue F., Frank-Raue K. Long-Term Follow-up in Medullary Thyroid Carcinoma Recent Results. *Cancer Res* 2015;204:207–25. DOI: 10.1007/978-3-319-22542-5\_10. PMID: 26494391.
7. Fialkowski E., DeBenedetti M., Moley J. et al. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2008;32(5):754–65. DOI: 10.1007/s00268-007-9317-7. PMID: 18188643.
8. Kebebew E., Ituarte P.H., Siperstein A.E. et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88(5):1139–48. PMID: 10699905.
9. Orlandi F., Caraci P., Mussa A. et al. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:135–47. PMID: 11397669.
10. Pacini F., Castagna M.G., Cipri C., Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):475–85. DOI: 10.1016/j.clon.2010.05.002. PMID: 20627492.
11. Frank B., Rosenberg-Bourgin M., Caillou B. et al. Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases

- analysis). *Hum Pathol* 1998;29(10):1078–84. PMID: 9781645.
12. Nocera M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000;83:715–8. DOI: 110.1054/bjoc.2000.1314. PMID: 10952773.
13. Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American thyroid association. *Thyroid* 2009;19:565–612. DOI: 110.1089/thy.2008.0403. PMID: 19469690.
14. Румянцев П.О. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 448 с. [Rumyantsev P.O. Thyroid cancer. Modern approaches to the diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 448 p. (In Russ.)].
15. Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases. *Alasbimn Journal, Special Issue: 8<sup>th</sup> World Congress of Nuclear Medicine* 2002;17.
16. Turner J.H., Martindale A.A., Sorby P. et al. Samarium-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. *Eur J Nucl Med* 1999;15:784–95. PMID: 2483138.
17. Silberstein E.B., Buscombe J.R., Mc. Ewans A. et al. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. *Society of nuclear medicine procedure guidelines manual*. 2003. P. 145–53. DOI: 110.1089/jpm.2009.9633. PMID: 19416037.
18. Enrique O., Zhongyun P., Parma E.P. et al. Efficacy and toxicity of Sm-153-EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. *World J Nucl Med* 2002;1(1):21–7.
19. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. и др. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей. В кн.: Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. Т. 1. Под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чиссова, О.П. Модникова. М., 2004. С. 493–541. ISBN 5594039500458. Доступно по: <http://kingmed.info/media/book/2/1349.pdf>. [Modnikov O.P., Novikov G.A., Rodionov V.V. et al. Modern approaches to the treatment of multiple metastatic bone lesions. In: A course of lectures on palliative care for cancer patients. Vol. 1. Ed. by G.A. Novikov, V.I. Chissov, O.P. Modnikov. Moscow, 2004. P. 493–541. ISBN 5594039500458. Available from: <http://kingmed.info/media/book/2/1349.pdf>. (In Russ.)]
20. Рыжков А.Д., Габуня Р.И., Ширяев С.В. и др. Лечение болевого синдрома при метастазах в кости рака молочной железы с помощью хлорида стронция-89. *Маммология* 2006;3:54–9. [Ryzhkov A.D., Gabuniya R.I., Shiryayev S.V. et al. Treatment of pain in patients with bone metastases of breast cancer using strontium-89 chloride. *Mammologia = Mammology* 2006;3:54–9. (In Russ.)].
21. Chakraborty S., Das T., Unni P.R. et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Eng J Med* 1994;330:592–6. DOI: 110.1056/NEJM199403033300902. PMID: 7508092.
22. Крылов В.В. Радионуклидная терапия самарием оксабифором, <sup>153</sup>Sm при метастатических поражениях костей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Обнинск, 2007. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/radionuklidnaya-terapiya-samariem-oksabiforom-153sm-pri-metastaticheskikh-porazheniyah-kostey> [Krylov V.V. Radionuclide therapy with samarium-oxabiphore (<sup>153</sup>Sm) in patients with metastatic bone lesions. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Obninsk, 2007. Available from: <http://medical-diss.com/medicina/radionuklidnaya-terapiya-samariem-oksabiforom-153sm-pri-metastaticheskikh-porazheniyah-kostey> (In Russ.)].
23. Абдулхабилова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. и др. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2013;2: 4–16. [Abdulkhabirova F.M., Beltsevich D.G., Vanushko V. E. et al. Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Endocrine surgery* 2013;2:4–16. (In Russ.)].
24. Карман Д.Б., Варфоломеев С.Д. Полиморфизм внутриклеточных белков и эффективность противоопухолевых препаратов. В кн.: Постгеномные исследования и технологии. М.: МАКС Пресс, 2011. [Karman D.B., Varfolomeev S.D. Polymorphism of intracellular proteins and the efficacy of cancer drugs. In: Postgenomic research and technology. Moscow: MAKS Press, 2011. (In Russ.)].
25. Gomez K., Varghese J., Jimenez C. Medullary thyroid carcinoma: molecular signaling pathways and emerging therapies. *J Thyroid Res* 2011;2011:815–26. DOI: 110.4061/2011/815826. PMID: 21687607.
26. Sherman S.I. Targeted therapies for thyroid tumors. *Mod Pathol* 2011;24(Suppl. 2):44–52. DOI: 110.1038/modpathol.2010.165. PMID: 21455200.
27. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute in the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16. PMID: 10655437.
28. Pignon J.-P., Le Maitre A., Maillard A. et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14. DOI: 110.1016/j.radonc.2009.04.014. PMID: 19446902.
29. Wu L.T., Averbuch S.D., Ball D.W. et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Cancer* 1994;73(2):432–6. PMID: 8293411.
30. Franz M.G. Medullary thyroid cancer. *Cancer Control* 1997;4(1):25–9. PMID: 10763000.
31. Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H. et al. Response and toxicity of cisplatin and 120-t 5-fluorouracil infusion in pretreated and untreated patients with advanced epidermoid cancer of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1990;13(3):194–8. PMID: 2346125.
32. Benker G., Hackenberg K., Hoff H.G. et al. Combined doxorubicin and bleomycin treatment of metastasizing thyroid carcinoma: results in 21 patients. *Dtsch Med Wochenschr (German)* 1977;102(52):1908–13. PMID: 74313.
33. Cooper M.R., Yi S.Y., Alghamdi W. et al. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Pharmacother* 2014;48(3):387–94. DOI: 110.1177/1060028013512791. PMID: 24259657.
34. Schott M. Immune surveillance by dendritic cells: potential implication for immunotherapy of endocrine cancers. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:779–95. DOI: 110.1677/erc.1.01133. PMID: 16954430.
35. Robinson B.G., Pas-Ares L., Krebs A. et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2664–71. DOI: 110.1210/jc.2009-2461. PMID: 20371662.
36. Chatal J.F. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-



- carcinoembryonic-antigen radioimmuno-therapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 2006;24:1705–11. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4917. PMID: 16549819.
38. Smith J.A., Wilson L., Azarenko O. et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry* 2010;49:1331–7. DOI: 10.1021/bi901810u. PMID: 20030375.
39. Nagilla M., Brown R.I., Cohen E.E. Cabozantinib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Adv Ther* 2012;29:925–34. PMID: 10316418.
40. Smith D.C., Smith M.R., Sweeny C. et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 2013;31:412–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0494. PMID: 23169517.
41. Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signalling, angiogenesis and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002;62:4645–55. PMID: 12183421.
42. Carlomagno F. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62(24):7284–90. PMID: 12499271.
43. Wells S.A., Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6604. PMID: 20065189.
44. Wells S.A. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040. PMID: 22025146.
45. Решетов И.В., Бойко А.В., Геворков А.Р. и соавт. Таргетная терапия плоскоклеточного рака головы и шеи. *Голова и шея* 2013;1:8–13. [Reshetov I.V., Boyko A.V., Gevorkov A.P. et al. Targeted therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Golova i sheya = Head and Neck* 2013;1:8–13. (In Russ.)].
46. Румянцев П.О., Исаев П.А. Клинические случаи эффективности нексавара (сорафениба) после терапии <sup>131</sup>I у больных метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2014;2:46–50. [Rumyantsev P.O., Isaev P.A. Cases of effective treatment with Nexavar (sorafenib) after <sup>131</sup>I therapy in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2014;2:46–50. (In Russ.)]
47. Румянцев П.О., Румянцева У.В. Таргетная терапия вандетанибом медуллярного рака щитовидной железы у детей и подростков. *Онкопедиатрия* 2015;2:115–20. [Rumyantsev P.O., Rumyantseva U.V. Targeted therapy with vandetanib for medullary thyroid cancer in children and adolescents. *Onkopediatriya = Pediatric Oncology* 2015;2:115–20. (In Russ.)]