

## Диссеминированный медуллярный рак щитовидной железы. Оптимальный подход к лечению

И.С. Романов, Е.Л. Дронова, Е.Е. Станякина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шос., 24

**Контакты:** Илья Станиславович Романов drromanov@mail.ru

*Медуллярный рак щитовидной железы — редко встречающаяся опухоль. Вследствие многообразия ее биологического поведения лечение этой опухоли часто представляет собой достаточно сложную задачу. Затруднения у клиницистов вызывает определение показаний к назначению ингибиторов тирозинкиназы. Оно должно быть основано на тщательном наблюдении за пациентом и учете всех факторов: уровня опухолевых маркеров, состояния пациента и данных визуализационных исследований.*

**Ключевые слова:** медуллярный рак щитовидной железы, ингибиторы тирозинкиназы, показания, вандетаниб

**Для цитирования:** Романов И.С., Дронова Е.Л., Станякина Е.Е. Диссеминированный медуллярный рак щитовидной железы. Оптимальный подход к лечению. Опухоли головы и шеи 2018;8(4):21–5.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-4-21-25

### Disseminated medullary thyroid carcinoma. Optimal approach to treatment

I.S. Romanov, E.L. Dronova, E.E. Stanyakina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

*Medullary thyroid cancer is a rare tumor. Due to variability of its biological behavior, treatment of this tumor often is a complicated problem. Clinicians have difficulties with determination of indications for prescription of tyrosine kinase inhibitors. Prescription should be based on scrupulous monitoring of the patients and consideration of all factors: level of tumor markers, patient's state, and data from visual examinations.*

**Key words:** medullary thyroid cancer, tyrosine kinase inhibitors, indications, vandetanib

**For citation:** Romanov I.S., Dronova E.L., Stanyakina E.E. Disseminated medullary thyroid carcinoma. Optimal approach to treatment. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(4):21–5.

### Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) встречается реже других гистологических форм опухолей этой локализации. По данным разных авторов, он составляет 2–5 % всех злокачественных опухолей этого органа [1–3].

МРЩЖ происходит из парафолликулярных клеток (С-клеток), которые рассеяны по всей щитовидной железе, но большинство их находится между верхней третью и нижними двумя третями долей железы. Именно здесь чаще всего и возникает МРЩЖ. С-клетки секретируют ряд биологически активных веществ, в том числе кальцитонин. Опухоли из С-клеток также сохраняют способность секретировать кальцитонин. У пациентов с МРЩЖ уровень кальцитонина повышается, что может быть использовано при постановке диагноза или во время диспансерного наблюдения при выявлении рецидива или метастазов.

Клиническое течение МРЩЖ широко варьирует: от индолентных форм, которые могут существовать много лет без изменений, до агрессивных, быстро прогрессирующих вариантов, которые ассоциированы с высокой смертностью.

В большинстве случаев МРЩЖ возникает спорадически, но примерно у 20 % больных его появление обусловлено наследуемой мутацией протоонкогена RET. Наследственные формы МРЩЖ могут развиваться как самостоятельное заболевание (семейный МРЩЖ) или в составе синдромов множественной эндокринной неоплазии II типа (ПА и ПВ) [1].

У многих пациентов МРЩЖ не распространяется за границы самой щитовидной железы, поэтому полное излечение возможно при выполнении тиреоидэктомии. Однако метастазы, в том числе отдаленные, также обнаруживаются у достаточно большого числа пациентов, которые нуждаются не только в хирургическом

лечения, но и в применении других методов. Если 10-летняя выживаемость пациентов с опухолью, ограниченной щитовидной железой, составляет 95 %, то при появлении регионарных метастазов этот показатель падает до 75 %, при развитии отдаленных метастазов — до 40 % [4].

При наличии отдаленных метастазов МРЩЖ стандартная цитотоксическая химиотерапия и наружное облучение обладают крайне низкой эффективностью. Современные клинические рекомендации предлагают в таких случаях использовать в 1-й линии лечения ингибиторы тирозинкиназы [1, 5]. При этом подчеркивается, что терапия ингибиторами тирозинкиназы показана пациентам с неоперабельными рецидивами или отдаленными метастазами при структурном прогрессировании опухоли или появлении клинических его симптомов. Очень важно учитывать, что повышение уровня опухолевых маркеров (кальцитонина и ракового эмбрионального антигена) при отсутствии данных визуализационных исследований о структурном прогрессировании не считается показанием к назначению ингибиторов тирозинкиназы.

В настоящее время в России для лечения диссеминированного МРЩЖ применяется только один ингибитор тирозинкиназы — вандетаниб, воздействующий на протоонкоген RET, рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста и рецепторы эпидермального фактора роста [6].

После проведения I и II фаз исследований вандетаниба в 2006 г. стартовало рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы (ZETA). На основе его результатов вандетаниб в 2011 г. был разрешен для лечения диссеминированного МРЩЖ. В этом исследовании была продемонстрирована более высокая выживаемость без прогрессирования у больных, получавших вандетаниб, по сравнению с этим показателем в группе плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, принимавших вандетаниб, не была достигнута через 30 мес наблюдения, а в группе плацебо — через 19,3 мес (отношение рисков (ОР) 0,46; 95 % доверительный интервал 0,31–0,69,  $p < 0,0001$ ) [7]. По уровню общей выживаемости группы не различались. Отмечено также, что прием вандетаниба сопровождался статистически значимым увеличением частоты объективного ответа: 45 % в сравнении с 13 % в группе плацебо (ОР 5,4) [7]. Тяжесть нежелательных явлений в большинстве случаев соответствовала I–II степени, и они были купированы путем снижения дозы или временного прерывания терапии. Из нежелательных явлений III–IV степени тяжести наиболее часто встречались диарея, артериальная гипертензия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме и общая слабость [7].

Таким образом, применение вандетаниба, с одной стороны, может в ряде случаев сопровождаться серьезными побочными эффектами [8], что сильно ограничивает возможность его постоянного применения, а с другой стороны, прекращение его приема с большой вероятностью спровоцирует ускорение роста опухоли.

Мы представляем несколько клинических наблюдений, иллюстрирующих применение вандетаниба у пациентов с диссеминированным МРЩЖ.

### Клиническое наблюдение 1

**Пациент Е.**, 1965 года рождения. В июне 2014 г. был обследован в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Поставлен диагноз: рак щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи с 2 сторон, в пре- и паратрахеальной клетчатке, средостении и легких. T4aN1bM1, стадия IVc. Гистологическое заключение: МРЩЖ. Пациент получил консультацию генетика. Мутация протоонкогена RET не выявлена. Пациент признан неоперабельным.

23.10.2014 начата терапия интерфероном альфа-2а и октреотидом. Больной находился под постоянным диспансерным наблюдением. С ноября 2017 г. наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса:

- 1) рост уровня кальцитонина (табл. 1),
- 2) увеличение размера опухолевых узлов по данным компьютерной томографии (рис. 1),
- 3) появление клинических симптомов прогрессирования (одышки).

**Таблица 1.** Динамика уровня опухолевых маркеров у пациента Е.

Table 1. Dynamics of tumor marker level in patient E.

Лекарственная терапия Drug therapy	Дата исследования Date of examination	Кальцитонин, пг/мл Calcitonin, pg/ml	Раковый эмбриональный антиген, нг/мл Carcinoembryonic antigen, ng/ml
Интерферон альфа-2а + октреотид Interferon alpha-2A + octreotide	04.06.2014	4103,8	49,8
	21.01.2015	1174,8	46,7
	14.02.2015	1622,2	44,1
	24.08.2015	1095,7	46,9
	19.01.2016	1660,3	72,6
	04.05.2017	2976,0	61,0
	27.11.2017	2918,0	147,0
Вандетаниб Vandetanib	04.09.2018	1437,2	31,7

Пациенту была рекомендована пероральная терапия вандетанибом, но начать ее удалось только 15.05.2018. Доза препарата составила 300 мг/сут.

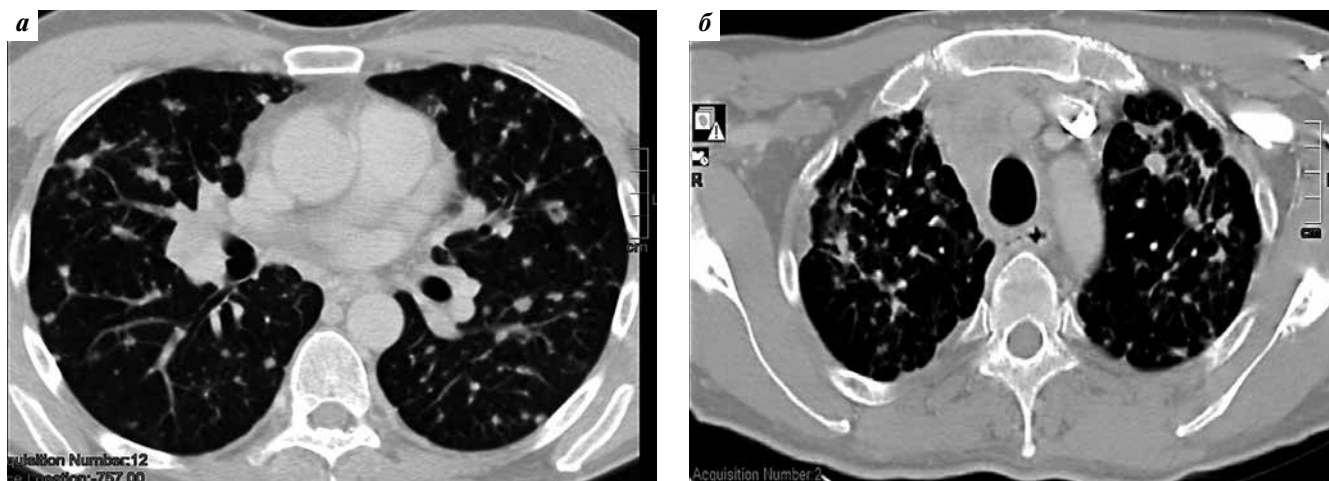


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Е.: а — от 14.01.2016; б — от 11.01.2018 (отмечается бурное прогрессирование процесса)

Fig. 1. Computed tomography of thoracic organs of patient E.: a — on 14.01.2016; б — on 11.01.2018 (fast progression is evident)

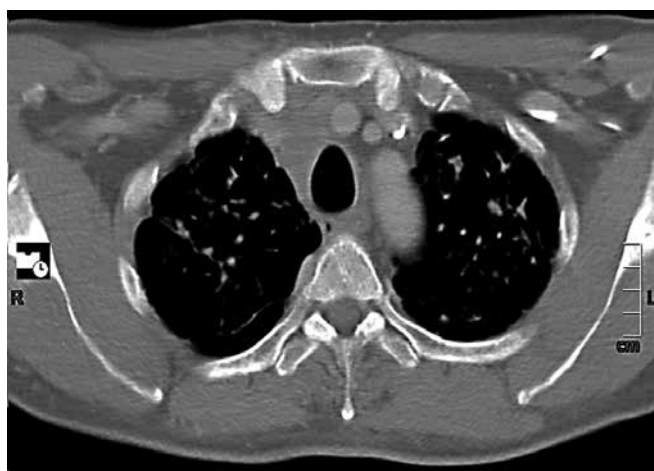


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Е. через 9 мес после начала терапии вандетанибом (19.09.2018)

Fig. 2. Computed tomography of thoracic organs of patient E. 9 months after the start of vandetanib therapy (19.09.2018)

В процессе наблюдения зарегистрированы побочные эффекты: акнеподобная сыпь I–II степени тяжести и гипотиреоз (уровень тиреотропного гормона 14,29 мЕД/л). Уровень кальцитонина снизился (см. табл. 1). По данным компьютерной томографии от 19.09.2018 по сравнению с исследованием от 11.01.2018 выявлено уменьшение максимального размера целевого очага с 6 до 3,9 см, а также суммы размеров целевых очагов с 15,8 до 11,3 см (рис. 2).

Таким образом, течение опухолевого процесса у данного пациента изначально было индолентным. Решение о начале таргетной терапии было принято исходя из данных о структурном и симптоматическом прогрессировании процесса. Получен хороший ответ на таргетную терапию вандетанибом: регресс МРЩЖ и снижение уровня опухолевого маркера.

## Клиническое наблюдение 2

**Пациентка С., 1957 года рождения.** В сентябре 2008 г. появились признаки карциноидного синдрома. В декабре 2009 г. при обследовании по месту жительства выявлена опухоль щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи и печени. Диагноз: рак щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи справа и печени. T2N1bM1. Стадия IVc. Пациент признан неоперабельным. Проведена паллиативная лучевая терапия (суммарная очаговая доза 26 Гр).

В январе 2009 г. пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; 10.03.2009 выполнена тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией и боковой лимфодиссекцией справа. Гистологическое заключение: МРЩЖ.

При очередном контрольном обследовании выявлен подъем уровня опухолевых маркеров (табл. 2) и рост опухолевых узлов в печени.

Таблица 2. Динамика уровня опухолевых маркеров у пациентки С.

Table 2. Dynamics of tumor marker level in patient C.

Лекарственная терапия Drug therapy	Дата исследования Date of examination	Кальцитонин, пг/мл Calcitonin, pg/ml	Ракковый эмбриональный антиген, нг/мл Carcinoembryonic antigen, ng/ml
—	20.02.2009	215,5	—
	24.06.2009	409,4	—
	21.09.2010	411,7	—
Вандетаниб Vandetanib	19.10.2011	155,6	—
	17.12.2014	539,0	—
	14.03.2016	771,6	186,9
	07.09.2018	1567,3	54,9





Рис. 3. Компьютерная томография печени пациентки С., начало терапии вандетанибом

Fig. 3. Computed tomography of patient C.'s liver, start of vandetanib treatment

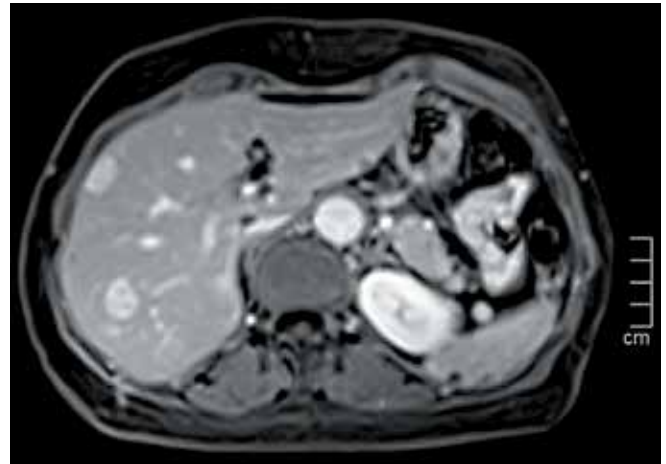


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография печени с контрастированием пациентки С. после 6 лет терапии вандетанибом

Fig. 4. Contrast-enhanced magnetic resonance tomography of patient S.'s liver after 6 years of vandetanib therapy

15.07.2011 начата терапия вандетанибом в дозе 300 мг/сут. На фоне приема препарата зарегистрированы побочные эффекты: акнеподобная сыпь I–II степени тяжести, повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы I степени, гипотиреоз (уровень тиреотропного гормона 15,5 мЕД/л). Уровень опухолевых маркеров на фоне лечения представлен в табл. 2.

В октябре 2016 г. у пациентки обнаружены метастазы в поясничном отделе позвоночника. Проведен курс лучевой терапии. При дальнейшем наблюдении, несмотря на сохраняющийся высокий уровень опухолевых маркеров, новых опухолевых очагов не выявлено. Терапия вандетанибом была продолжена; достигнута длительная стаби-

лизация опухолевого процесса (рис. 3, 4). Своевременное использование других опций лечения больной позволило продолжить таргетную терапию.

#### Заключение

Принять решение о том, назначать или не назначать ингибиторы тирозинкиназы пациентам с диссеминированным МРЩЖ, зачастую может быть очень трудно. Оно должно быть основано на тщательном наблюдении за пациентом, которое учитывает выраженность клинических симптомов, уровень опухолевых маркеров, размер опухоли и ее распространение по данным визуализационных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335. PMID: 25810047.
2. Sippel R.S., Kunnamalaiyaan M., Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008;13 (5):539–47. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0239. PMID: 18515739.
3. Румянцев П.О., Ильин А.А., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 448 с. [Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Saenko V.A. Thyroid cancer: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Geotar-Media, 2009. 448 p. (In Russ.).]
4. Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107(9):2134–42. DOI: 10.1002/cncr.22244. PMID: 17019736.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma. Version 1.2018. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).
6. Valerio L., Pieruzzi L., Giani C. et al. Targeted therapy in thyroid cancer: state of the art. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29(5):316–24. DOI: 10.1016/j.clon.2017.02.009. PMID: 28318881.
7. Wells S.A. Jr, Robinson B.G., Gagel R.F. et al. 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.
8. Maciel L.M. Z., Magalhães P.K. R. Medullary thyroid carcinoma — adverse events during systemic treatment: risk-benefit ratio. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61(4):398–402. DOI: 10.1590/2359-3997000000267. PMID: 28658345.

**Вклад авторов**

И.С. Романов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Е.Л. Дронова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Е.Е. Станякина: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

I.S. Romanov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

E.L. Dronova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

E.E. Stanyakina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

И.С. Романов/I.S.Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>

Е.Л. Дронова/E.L. Dronova: <https://orcid.org/0000-0002-8404-0311>

Е.Е. Станякина/E.E. Stanyakina: <https://orcid.org/0000-0002-0949-0320>

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to the publication of their data.

**Статья поступила:** 21.11.2018. **Принята к публикации:** 24.12.2018.

**Article received:** 21.11.2018. **Accepted for publication:** 24.12.2018.