

Анализ результатов лечения вандетанибом прогрессирующего местно-распространенного неоперабельного и диссеминированного медуллярного рака щитовидной железы вне клинического исследования (российский опыт)

И.С. Романов¹, А.М. Мудунов¹, С.О. Подвязников², А.В. Игнатова^{2,3}, Ю.В. Алымов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Юрий Владимирович Алымов allmedperevod@gmail.com

Цель исследования — ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения вандетаниба в клинической практике с целью лечения метастатических и неоперабельных форм медуллярного рака щитовидной железы.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения вандетанибом 46 пациентов. Оценивали выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость, срок до прогрессирования и частоту нежелательных явлений.

Результаты. При медиане длительности наблюдения в 27,4 мес (диапазон 2,5–106,5 мес) и медиане длительности приема вандетаниба в 21 мес прогрессирование было зафиксировано в 32,6 % случаев, стабилизация — в 28,3 %, частичный ответ — в 8,7 %. У 1 пациента получен полный ответ на лечение. Смертельный исход произошел в 28,2 % случаев, в том числе в 2 случаях по не связанным с опухолью причинам. Однолетняя и трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила соответственно 67,3 и 33,3 %, а двухлетняя и пятилетняя общая выживаемость — соответственно 82,4 и 29,4 %. Эффективность лечения подтверждена снижением уровня кальцитонина в крови после начала терапии на 79,4 %. Побочные эффекты зарегистрированы у 33,9 % пациентов (чаще кожные и гастроинтестинальные токсические реакции) и в большинстве случаев легко поддавались коррекции. В 8 (17,4 %) случаях в связи с возникновением нежелательных явлений терапия вандетанибом была прекращена.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и приемлемой безопасности вандетаниба в лечении прогрессирующего местно-распространенного неоперабельного и диссеминированного медуллярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, вандетаниб, ингибиторы тирозинкиназ, выживаемость, нежелательные явления

Для цитирования: Романов И.С., Мудунов А.М., Подвязников С.О. и др. Анализ результатов лечения вандетанибом прогрессирующего местно-распространенного неоперабельного и диссеминированного медуллярного рака щитовидной железы вне клинического исследования (российский опыт). Опухоли головы и шеи 2020;10(2):46–53.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-46-53



Analysis of treatment outcomes in patients with progressive locally advanced non-resectable and disseminated medullary thyroid cancer receiving vandetanib outside of clinical trials (Russian experience)

I.S. Romanov¹, A.M. Mudunov¹, S.O. Podvyaznikov², A.V. Ignatova^{2,3}, Yu.V. Alymov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The study objective is to perform retrospective analysis of the efficacy and safety of vandetanib for metastatic and non-resectable medullary thyroid cancer in routine clinical practice.

Materials and methods. We analyzed treatment outcomes in 46 patients treated with vandetanib. We also evaluated progression-free survival, overall survival, time to progression, and frequency of adverse events.

Results. At a median follow-up time of 27.4 months (range: 2.5–106.5 months) and median duration of vandetanib therapy of 21 months, disease progression was registered in 32.6 % of cases, whereas stable disease was observed in 28.3 % of cases and 8.7 % of study participants

demonstrated partial response. One patient had complete response to treatment. Almost one-third of patients (28.2 %) died, including 2 individuals whose death was not associated with cancer. The one-year and three-year progression-free survival rates were 67.3 % and 33.3 %, respectively; the two-year and five-year overall survival rates were 82.4 % and 29.4 %, respectively. The efficacy of therapy was confirmed by a 79.4 % decrease in the serum level of calcitonin after treatment initiation. Side effects were observed in 33.9 % of patients (primarily skin and gastrointestinal toxic reactions) and were easily managed in most of the cases. Eight individuals (17.4 %) required cessation of vandetanib due to adverse events.

Conclusion. Our findings suggest high efficacy and acceptable safety profile of vandetanib in the treatment of progressive locally advanced non-resectable and disseminated medullary thyroid cancer

Key words: medullary thyroid cancer, vandetanib, tyrosine kinase inhibitors, survival, adverse events

For citation: Romanov I.S., Mudunov A.M., Podvyaznikov S.O. et al. Analysis of treatment outcomes in patients with progressive locally advanced non-resectable and disseminated medullary thyroid cancer receiving vandetanib outside of clinical trials (Russian experience). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(2):46–53. (In Russ.).

Введение

Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из парафолликулярных С-клеток, секретирующих кальцитонин. На долю медулярного рака приходится от 1,7 до 5 % всех случаев злокачественных опухолей щитовидной железы, при этом заболеваемость всеми вариантами карцином щитовидной железы в России составляет 6 случаев на 100 тыс. человек [1–5].

В отличие от дифференцированных форм, МРЩЖ характеризуется менее благоприятным прогнозом ввиду биологических особенностей опухоли и невозможности применения гормональной супрессивной терапии и радиоiodтерапии [6, 7]. На сегодняшний день хирургическое вмешательство остается основным методом лечения пациентов с МРЩЖ [3]. Радикальная операция, проведенная при I–III стадиях заболевания, позволяет добиться высокой 5- и 10-летней выживаемости (95 и 75 % соответственно) [8, 9].

Однако примерно в 25 % случаев радикальное хирургическое лечение оказывается невыполнимым вследствие локорегионарной распространенности болезни или наличия отдаленных метастазов [8]. Лечение диссеминированных и местно-распространенных нерезектабельных форм МРЩЖ считается наиболее сложной проблемой онкологии, которая до недавнего времени была камнем преткновения. Однако в 2012 г., после публикации результатов рандомизированного контролируемого исследования ZETA появилась перспектива ее решения. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, принимавших вандетаниб, составила 30,5 мес, а в группе плацебо – 19,3 мес ($p = 0,001$). Препарат сдерживал не только структурное, но и биохимическое прогрессирование МРЩЖ: уровень кальцитонина на фоне приема вандетаниба снизился на 69 %, а в группе плацебо – всего лишь на 3 % ($p = 0,001$). Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования составило 0,46 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,69; $p < 0,001$) [10]. В дальнейших исследованиях также была продемонстрирована целе-

сообразность применения вандетаниба в лечении нерезектабельного местно-распространенного или метастатического МРЩЖ [11–14]. С 2013 г. вандетаниб является единственным зарегистрированным в Российской Федерации таргетным препаратом для лечения МРЩЖ [15].

Тем не менее ввиду сложности набора достаточно большой выборки пациентов (что обусловлено орфанностью заболевания) исследования по оценке эффективности препарата продолжают: остается ряд важных вопросов, подлежащих анализу. В частности, необходима оценка влияния вандетаниба на общую выживаемость пациентов. Количество публикаций, посвященных данному вопросу, на сегодняшний момент невелико, а их результаты неоднозначны. Так, в 2018 г. российские авторы в ходе ретроспективного анализа выявили преимущество таргетной терапии вандетанибом в монорежиме и в сочетании с дистанционной лучевой терапией над дистанционной лучевой терапией в монорежиме при нерезектабельном и прогрессирующем МРЩЖ. Медиана выживаемости при сочетании методов лечения ($n = 16$) составила 48 мес, при монотерапии вандетанибом ($n = 36$) – 50 мес, а в группе лучевой терапии ($n = 26$) – всего 14 мес ($p < 0,001$) [16]. Но в систематическом обзоре, опубликованном в феврале 2019 г., не выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов на фоне применения вандетаниба и плацебо (50 % против 52 %; отношение рисков 0,99, 95 % ДИ 0,72–1,38; $p = 0,975$). Следует отметить, что интерпретация результатов была осложнена, поскольку исследование было кроссоверным и часть пациентов с прогрессирующим на фоне плацебо была переведена в группу вандетаниба [17]. На данный момент ожидаются результаты исследований NCT01945762 и NCT00410761.

Цель данного исследования – ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения вандетаниба в клинической практике с целью лечения метастатических и неоперабельных форм медулярного рака щитовидной железы.

Материалы и методы

Настоящая работа основана на ретроспективном анализе данных 64 пациентов (29 (45,3 %) женщин), 35 (54,7 %) мужчин) с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим МРЩЖ, которым был рекомендован вандетаниб. На момент начала таргетной терапии вандетанибом возраст пациентов варьировал от 17 до 83 лет (медиана — 55 лет, среднее значение — 52,5 года).

Во всех случаях диагноз был подтвержден по результатам прижизненного патолого-анатомического исследования, а также анализа крови: выявлен высокий уровень кальцитонина, который варьировал от 71 до 33884 пмоль/л (среднее значение — 2258,4 пмоль/л; медиана — 1068,6 пмоль/л).

У 23 из 64 пациентов МРЩЖ протекал в спорадической форме, а в 3 случаях был проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии (типа 2В — у 2 пациентов, типа 2А — у 1). В 38 случаях генетическое исследование на наличие мутаций в гене *RET* не проводилось.

В 12 случаях МРЩЖ был первично неоперабельным, а в 52 случаях до начала таргетной терапии были выполнены операции различного объема на первичном очаге: гемитиреоидэктомия с дальнейшей завершающей тиреоидэктомией — в 4 случаях, тиреоидэктомия — в 48 случаях. В 32 случаях операция на первичном очаге была дополнена операцией на регионарных лимфоколлекторах: односторонней шейной лимфаденэктомией — в 19 случаях, двусторонней — в 13. У 12 пациентов была проведена послеоперационная лучевая терапия. По поводу рецидива заболевания 7 пациентов были оперированы повторно. В связи с прогрессированием заболевания 14 пациентов до начала лечения вандетанибом прошли курс интерферонотерапии, 1 — таргетной терапии другим мультикиназным ингибитором (табл. 1).

На момент начала таргетной терапии вандетанибом отдаленные метастазы наблюдались у 59 пациентов: у 36 поражение было ограничено 1 анатомической зоной, а у 23 затрагивало 2 и более органа (табл. 2).

Наиболее часто отдаленные метастазы локализовались в паренхиме легких и печени (по 20,3 % случаев), реже наблюдалось поражение костной ткани, лимфатических узлов средостения. Кроме того, был зарегистрирован казуистический случай поражения небной миндалины.

Оценивали выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов на фоне терапии вандетанибом, а также срок от начала терапии до прогрессирования и частоту нежелательных явлений.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программ Microsoft Excel, Medcalc v15.8. Показатели общей выживаемости рассчитывали исходя из реальных данных о длительности жизни

Таблица 1. Распределение пациентов с медулярным раком щитовидной железы по видам лечения, проведенного до начала таргетной терапии вандетанибом

Table 1. Distribution of patients with medullary thyroid cancer by the type of treatment they received prior to targeted therapy with vandetanib

Лечение Treatment	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.
Не проводилось None	11
Хирургическое Surgery	29
Хирургия + лучевая терапия Surgery + radiotherapy	9
Хирургия + терапия интерферонами Surgery + interferon therapy	10
Хирургия + лучевая терапия + терапия интерферонами Surgery + radiotherapy + interferon therapy	3
Терапия интерферонами Interferon therapy	1
Хирургия + таргетная терапия Surgery + targeted therapy	1
Всего Total	64

каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана–Майера. Таким же образом оценивали выживаемость без прогрессирования.

Результаты

Из анализа результатов терапии вандетанибом были исключены 18 пациентов: 6 из них продолжают получать препарат, но период наблюдения за ними продолжается <12 мес; в 1 случае лечение было закончено через 4,5 мес в связи с отсутствием препарата, при этом наблюдалась стабилизация заболевания; у 11 пациентов невозможно собрать катмнез после направления на лечение вандетанибом по месту жительства.

Таким образом, отдаленные результаты лечения больных МРЩЖ удалось оценить у 46 пациентов (табл. 3). Период наблюдения продолжался от 2,5 до 106,5 мес (медиана 27,4 мес), длительность приема препарата составила от 2,0 до 106,5 мес (медиана 21,0 мес).

Частота получения объективного ответа на терапию составила 43,5 %, при этом в 1 случае наблюдался полный эффект. На фоне стабилизации МРЩЖ 2 пациента умерли от причин, не связанных с заболеванием: в одном случае развилась пневмония, в другом случае острый инфаркт миокарда. Прогрессирование наблюдалось у 56,5 % пациентов, в том числе в 11 случаях оно

Таблица 2. Частота локализации отдаленных метастазов у пациентов с медулярным раком щитовидной железы до начала таргетной терапии вандетанибом

Table 2. Location of distant metastases in patients with medullary thyroid cancer before the initiation of targeted therapy with vandetanib

Локализация Location	Частота, абс. (%) Frequency, abs. (%)
Средостение Mediastinum	6 (10,1)
Печень Liver	12 (20,3)
Легкие Lungs	12 (20,3)
Кости Bones	5 (8,5)
Небная миндалина Palatine tonsil	1 (1,7)
Средостение + печень Mediastinum + liver	2 (3,4)
Средостение + печень + легкие Mediastinum + liver + lungs	3 (5,1)
Средостение + легкие Mediastinum + lungs	2 (3,4)
Средостение + кости Mediastinum + bones	3 (5,1)
Печень + легкие Liver + lungs	3 (5,1)
Печень + легкие + кости Liver + lungs + bones	1 (1,7)
Печень + кости Liver + bones	5 (8,5)
Легкие + кости Lungs + bones	2 (3,4)
Средостение + легкие + кости Mediastinum + lungs + bones	2 (3,4)

привело к смерти. Срок от начала приема вандетаниба до прогрессирования варьировал от 2 до 47 мес (медиана 10,75 мес, среднее значение 15,54 мес) (рис. 1).

Наиболее часто (53,8 % случаев) прогрессирование регистрировали через 6–21 мес с момента начала терапии. Максимальная длительность периода без прогрессирования на момент написания публикации составила 106,5 мес, пациент продолжает прием препарата без ухудшения симптомов заболевания. Важно отметить, что еще в 1 случае в связи с острым инфарктом миокарда перерыв в лечении вандетанибом составил 6 лет. Однако повторное назначение препарата после стабилизации сердечной функции пациента дало стойкий эффект в виде частичного ответа опухоли.

Эффективность вандетаниба также подтверждена снижением уровня кальцитонина после начала терапии.

Таблица 3. Исходы лечения вандетанибом пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы (n = 46)

Table 3. Treatment outcomes in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer after therapy with vandetanib (n = 46)

Исход Outcome	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Прогрессирование Disease progression	15 (32,6)
Стабилизация Stable disease	13 (28,3)
Частичный ответ Partial response	4 (8,7)
Полный ответ Complete response	1 (2,2)
Смерть от прогрессирования Death due to disease progression	11 (23,9)
Смерть от иных причин Death due to other reasons	2 (4,3)

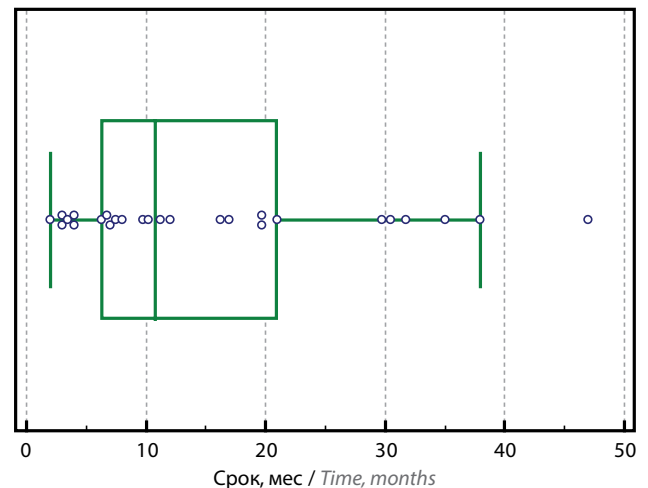


Рис. 1. Срок от начала терапии вандетанибом до прогрессирования медулярного рака щитовидной железы

Fig. 1. Time between the initiation of vandetanib therapy and progression of medullary thyroid cancer

На момент начала лечения средний уровень кальцитонина в сыворотке крови пациентов составлял 2262,5 пмоль/л (диапазон 220–22748 пмоль/л), в процессе терапии максимально снижался до значения 488,9 пмоль/л (диапазон 10,5–1855,8 пмоль/л), т. е. на 79,4 %.

Однолетняя выживаемость без прогрессирования на фоне приема вандетаниба составила $67,3 \pm 6,9$ %, медиана не достигнута (рис. 2).

В связи с коротким периодом наблюдения и отсутствием прогрессирования болезни за данный период 10 из 46 пациентов были исключены из анализа трехлетней выживаемости без прогрессирования.

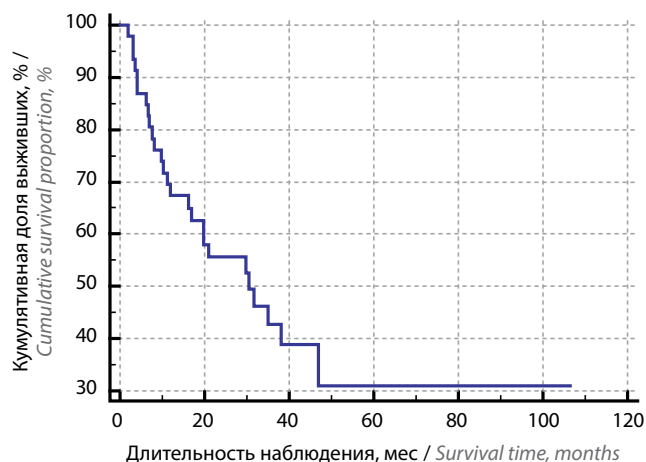


Рис. 2. Кривая Каплана–Майера, отражающая выживаемость без прогрессирования на фоне терапии вандетанибом в когорте пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы ($n = 46$)

Fig. 2. Kaplan–Meier curve for progression-free survival in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib ($n = 46$)

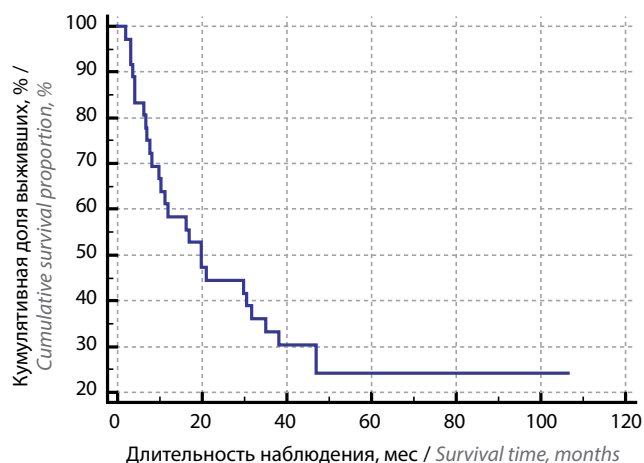


Рис. 3. Кривая Каплана–Майера, отражающая выживаемость без прогрессирования на фоне терапии вандетанибом в когорте пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы (анализ после исключения 10 пациентов с отсутствием прогрессирования) ($n = 36$)

Fig. 3. Kaplan–Meier curve for progression-free survival in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib (after excluding 10 patients with no progression) ($n = 36$)

Трехлетняя выживаемость без прогрессирования равнялась $33,3 \pm 7,8$ %, медиана составила 19,75 мес (95 % ДИ 10,25–35,0 мес) (рис. 3).

В анализ пятилетней выживаемости включены 30 пациентов. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила $13,3 \pm 6,2$ % (медиана 12 мес, 95 % ДИ 7,5–29,75 мес, среднее 27,6 мес) (рис. 4).

Двухлетнюю общую выживаемость на фоне таргетной терапии вандетанибом удалось оценить у 34 из 46 пациентов: 12 больных не включены в анализ в связи с коротким периодом наблюдения, в том числе 4 паци-

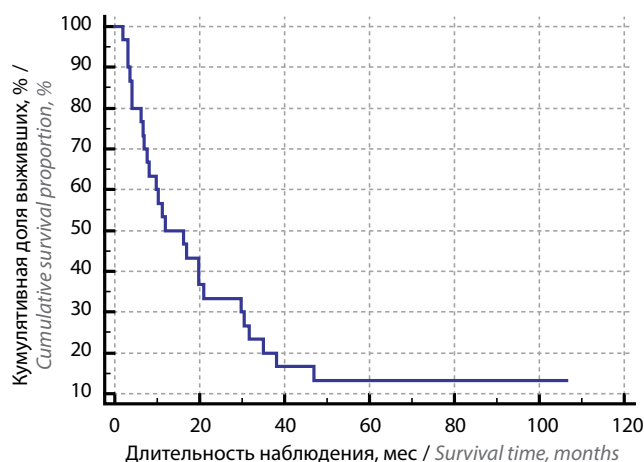


Рис. 4. Кривая Каплана–Майера, отражающая выживаемость без прогрессирования на фоне терапии вандетанибом в когорте пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы (анализ после исключения 16 пациентов) ($n = 30$)

Fig. 4. Kaplan–Meier curve for progression-free survival in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib (after excluding 16 patients) ($n = 30$)

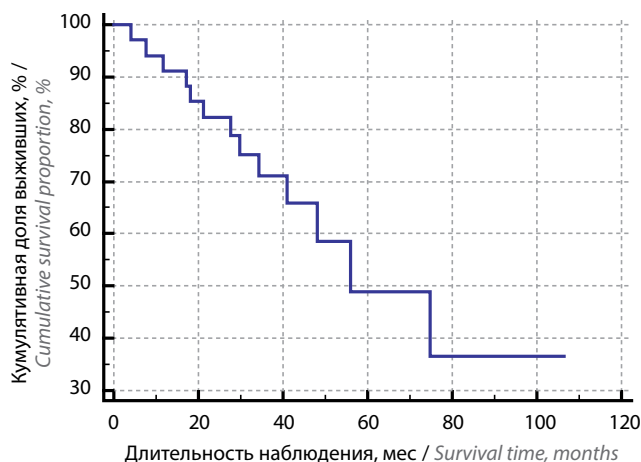


Рис. 5. Кривая Каплана–Майера, отражающая общую выживаемость на фоне терапии вандетанибом в когорте пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы ($n = 34$)

Fig. 5. Kaplan–Meier curve for overall survival in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib ($n = 34$)

ента отказались от наблюдения и дальнейшего лечения в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина после прогрессирования заболевания. Следует отметить, что у 6 из 34 больных, включенных в анализ общей выживаемости, вандетаниб был заменен на другой мультикиназный ингибитор после прогрессирования (у 5 – в срок до 2 лет, у 1 – более чем через 2 года).

Двухлетняя общая выживаемость на фоне приема вандетаниба составила $82,4 \pm 6,5$ %, медиана не достигнута (рис. 5).

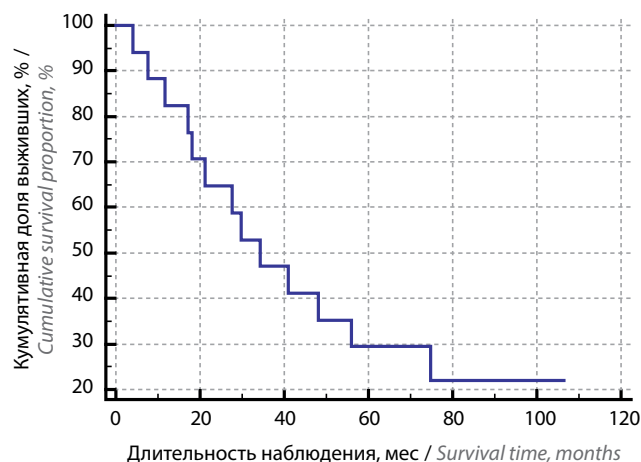


Рис. 6. Кривая Каплана–Майера, отражающая общую выживаемость на фоне терапии вандетанибом в когорте пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы (анализ после исключения 17 пациентов) (n = 17)

Fig. 6. Kaplan–Meier curve for overall survival in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib (after excluding 17 patients) (n = 17)

В анализ 5-летней общей выживаемости были включены 17 пациентов, у которых длительность периода наблюдения была достаточной. Пятилетняя общая выживаемость на фоне терапии вандетанибом составила $29,4 \pm 11,1$ %, медиана 34,2 мес (95 % ДИ 18,0–74,75 мес; среднее 47,5 мес) (рис. 6).

Нежелательные явления на фоне терапии вандетанибом зарегистрированы у 33,9 % пациентов (табл. 4). К наиболее частым из них относились кожные (36,9 % случаев), гастроинтестинальные (34,8 %) и сердечно-сосудистые (26,1 %). В 34 (73,9 %) случаях они были легкой степени тяжести и хорошо поддавались сопроводительной терапии. Нежелательные явления II–III степени тяжести наблюдались в 8,7 % случаев. Кроме того, в 8 (17,4 %) случаях в связи с развитием нежелательных явлений терапию вандетанибом пришлось завершить.

Обсуждение

В данной публикации представлен ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения вандетаниба в рутинной клинической практике вне рамок клинических исследований. В нашей работе при медиане наблюдения в 27,4 мес прогрессирование заболевания наблюдалось в 32,6 % случаев, а смертельные исходы на фоне прогрессирования болезни – в 23,9 %. Полученные результаты были сопоставимы с результатами исследования III фазы ZETA, проводимого в рамках клинического протокола S.A. Wells и соавт., в котором при медиане наблюдения в 24 мес у 37 % пациентов наблюдалось прогрессирование, а в 15 % случаев произошел смертельный исход [10]. Наши результаты также сопоставимы с результатами французского ретроспективного анализа данных

Таблица 4. Частота нежелательных явлений у пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и/или метастатическим медулярным раком щитовидной железы на фоне приема вандетаниба (n = 46)

Table 4. Frequency of adverse events in patients with non-resectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer treated with vandetanib (n = 46)

Нежелательное явление Adverse event	Число случаев, абс. (%) Number of cases, abs. (%)
Кожные, в том числе: Skin, including:	17 (36,9)
сыпь rash	13 (28,2)
ладонно-подошвенный синдром hand-foot syndrome	4 (8,7)
Гастроинтестинальные, в том числе: Gastrointestinal, including:	16 (34,8)
диарея diarrhea	14 (30,4)
потеря аппетита loss of appetite	1 (2,2)
тошнота nausea	1 (2,2)
Сердечно-сосудистые, в том числе: Cardiovascular, including:	12 (26,1)
артериальная гипертензия arterial hypertension	8 (17,4)
острый инфаркт миокарда acute myocardial infarction	3 (6,5)
увеличение интервала QT QT prolongation	1 (2,2)
Гипотиреоз Hypothyroidism	9 (19,6)
Слабость Fatigue	5 (10,9)
Маточное кровотечение Uterine bleeding	1 (2,2)
Депрессия Depression	1 (2,2)
Головная боль Headache	1 (2,2)
Пневмония Pneumonia	1 (2,2)

пациентов, получавших вандетаниб в рамках клинической практики, по частоте достижения полного ответа (2,2 и 2 %) и медиане выживаемости без прогрессирования при наблюдении в течение не более 3 лет (19,75 против 16,1 мес) [13]. Частота получения объективного положительного ответа в исследовании C.N. Chougnet и соавт. оказалась выше (77 % против 43,5 %), однако в данном исследовании период наблюдения был короче: медиана срока наблюдения составила 20 мес против

27,4 мес в нашей работе. Следует отметить, что в нашей работе общая двухлетняя выживаемость была выше и составила 82,4 % против 60 %, что может быть обусловлено приемом 2-го таргетного препарата 5 пациентами.

Кроме того, в отличие от других исследований, нам удалось оценить пятилетнюю общую выживаемость ($n = 17$) и выживаемость без прогрессирования ($n = 30$); показатели составили 29,4 и 13,3 % соответственно. Тем не менее результаты следует интерпретировать с осторожностью ввиду небольшого размера выборки пациентов.

При сравнении профиля безопасности препарата в нашей работе частота отмены лечения составила 17,4 % против 12 % в исследовании ZETA [10] и против 27 % в исследовании C.N. Chougnet и соавт. [13]. Различия с исследованием ZETA, вероятно, объясняется строгим отбором пациентов в группу лечения вандетанибом в рамках клинического протокола. Профиль

токсичности совпадал с таковым в 2 ранее опубликованных исследованиях: наиболее частыми были дерматологические и гастроинтестинальные нежелательные явления. Тем не менее в большинстве случаев нежелательные явления легко поддавались коррекции. Медиана длительности лечения вандетанибом составила 21 мес, что также не противоречит данным литературы и свидетельствует о возможности длительного лечения.

Заключение

Ретроспективный анализ результатов применения вандетаниба в клинической практике вне рамок клинических исследований свидетельствует об эффективности и приемлемой токсичности препарата. Более того, наблюдавшиеся нами нежелательные явления совпадали с теми, о которых сообщали другие исследователи, поэтому эти нежелательные явления были ожидаемыми, что крайне важно для практикующего врача при принятии решения о назначении препарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с. Доступно по: http://www.glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2019. 250 p. Available at: http://www.glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf. (In Russ.)].
2. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017.
3. 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.
4. Sippel R.S., Kunnimalaiyaan M., Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008;13(5):539–47. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0239.
5. Румянцев П.О., Ильин А.А., Саенко В.А. и др. 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. Moscow: Geotar-media, 2009. 448 p. (In Russ.)].
6. Saad M.F., Ordonez N.G., Rashid R.K. et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(6):319–42.
7. Vitale G., Tagliaferri P., Caraglia M. et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):983–8. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6435.
8. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 [see comments]. *Cancer* 1998;83(12):2638–48.
9. 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.
10. 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.
11. Fox E., Widemann B.C., Chuk M.K. et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(15):4239–48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0071.
12. Massicotte M.H., Brassard M., Claude-Desroches M. et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):575–82. DOI: 10.1530/EJE-13-0825.
13. Chougnet C.N., Borget I., Lebouilleux S. et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid* 2015;25(4):386–91. DOI: 10.1089/thy.2014.0361.
14. AstraZeneca to compare the effects of two doses of vandetanib in patients with advanced medullary thyroid cancer. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01496313>.
15. Капрелса. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6dff8568-b758-469b-806a-a7309a0d98ef&t=. [Caprelsa. Instructions for medical use. Available by: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6dff8568-b758-469b-806a-a7309a0d98ef&t=. (In Russ.)].
16. Каприн А.Д., Иванов С.А., Севрюков Ф.Е. и др. Эффективность дистанционной лучевой терапии и таргетной терапии вандетанибом нерезектабельного и прогрессирующего медулярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2018;8(3):72–6. [Kaprin A.D., Ivanov S.A., Sevryukov F.E. et al. Efficacy of external beam radiotherapy and targeted therapy with vandetanib in patients with inoperable and progressive medullary thyroid cancer.

Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(3):72–6.
DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-3-72-76. (In Russ.).

17. Tappenden P., Carroll C., Hamilton J. et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer:

a systematic review and economic model. Health Technol Assess 2019;23(8):1–144.
DOI: 10.3310/hta23080.

Вклад авторов

И.С. Романов: сбор данных и анализ данных, научное редактирование статьи;
А.М. Мудунов: написание текста статьи, научное редактирование статьи;
С.О. Подвязников: научное редактирование статьи;
А.В. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Ю.В. Алымов: статистический анализ данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.S. Romanov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
A.M. Mudunov: article writing, scientific editing of the article;
S.O. Podvyaznikov: scientific editing of the article;
A.V. Ignatova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
Yu.V. Alymov: statistical analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
С.О. Подвязников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>
А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>
Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
All patients gave written informed consent to participate in the study.