

## Современные возможности комплексного подхода к терапии костных метастазов рака щитовидной железы

А.П. Поляков<sup>1-3</sup>, П.О. Румянцев<sup>4</sup>, П.А. Никифорович<sup>1,4</sup>, А.В. Мордовский<sup>1</sup>, Е.А. Чистякова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

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

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

**Контакты:** Александр Валентинович Мордовский alexmord@live.com

**Введение.** При высокодифференцированном раке щитовидной железы (ВРЩЖ) отдаленные метастазы возникают в 10 % случаев. Из них на долю метастатического поражения костей приходится только 23 %. Из-за осложнений, обусловленных метастатическим поражением скелета, ухудшается общее состояние пациентов и качество их жизни. Хирургическое лечение характеризуется высокой травматичностью, а лекарственное — высокой токсичностью. Снизить интенсивность боли и увеличить время до развития костных осложнений, ухудшающих качество жизни пациентов, позволяют бисфосфонаты — стабильные структурные аналоги пирофосфата, подавляющие активность остеокластов, что приводит к снижению резорбции костной ткани.

**Цель исследования** — оценить функциональный статус и выраженность болевого синдрома у пациентов с костными метастазами ВРЩЖ на фоне терапии бисфосфонатами.

**Материалы и методы.** В Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена с 2016 по 2020 г. обследован 41 пациент с костными метастазами ВРЩЖ различной локализации. Интенсивность боли оценивалась по 5-балльной вербальной шкале, функциональный статус — по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group).

**Результаты.** На фоне лечения наблюдалась положительная динамика функционального статуса (снижение с 2 до 0 баллов) и болевого синдрома (снижение интенсивности с 4,0 до 1,5 балла).

**Заключение.** Включение бисфосфонатов в комплексное лечение пациентов с костными метастазами ВРЩЖ может способствовать снижению интенсивности боли и улучшению функционального статуса пациентов.

**Ключевые слова:** высокодифференцированный рак щитовидной железы, отдаленные метастазы, костное метастазирование, симптоматическая терапия, осложнения, бисфосфонаты, «Резорба», болевой синдром, качество жизни

**Для цитирования:** Поляков А.П., Румянцев П.О., Никифорович П.А. и др. Современные возможности комплексного подхода к терапии костных метастазов рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):12–8.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-12-18



### Current opportunities of comprehensive therapy for bone metastases from thyroid cancer

A.P. Polyakov<sup>1-3</sup>, P.O. Rumyantsev<sup>4</sup>, P.A. Nikiforovich<sup>1,4</sup>, A.V. Mordovsky<sup>1</sup>, E.A. Chistyakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

<sup>3</sup>RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia

**Background.** Approximately 10 % of patients with well-differentiated thyroid cancer (WDTC) develop distant metastases. Of them, only 23 % have bone metastases. Complications associated with metastatic lesion in the skeleton significantly affect overall condition of patients and their quality of life. Surgery and pharmacotherapy are highly traumatic and toxic. Bisphosphonates are stable structural analogues of pyrophosphate that inhibit osteoclast activity, thereby reducing bone resorption, which increases the time to development of bone complications, improves patient's quality of life, and reduces pain.

**The study objective** is to assess performance status and pain severity in WDTC patients with distant bone metastases after bisphosphonate therapy.

**Materials and methods.** We analyzed clinical experience in using bisphosphonates in WDTC patients treated in P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute between 2016 and 2020. This study included 41 patients with WDTC and bone metastases of various locations. Pain severity was evaluated using a 5-point verbal scale; performance status was evaluated using the Eastern Cooperative Oncology Group scale.

**Results.** We observed an improvement in patients' performance status (from score 2 to 0 according to the Eastern Cooperative Oncology Group scale) in response to therapy. We also found a decrease in pain intensity (from score 4 to 1.5).

**Conclusion.** The inclusion of bisphosphonates into the treatment scheme for WDTC patients with bone metastases can reduce pain intensity and improve performance status.

**Key words:** well-differentiated thyroid cancer, distant metastases, bone metastasis, symptomatic therapy, complications, bisphosphonates, Resorba, pain syndrome, quality of life

**For citation:** Polyakov A.P., Rumyantsev P.O., Nikiforovich P.A. et al. Current opportunities of comprehensive therapy for bone metastases from thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):12–8. (In Russ.).

## Введение

На протяжении последних десятилетий в России растет заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ): с 2008 по 2018 г. прирост этого показателя составил 49,03 % [1]. Предполагается, что в ближайшее время РЩЖ опередит колоректальный рак и станет третьим по распространенности раковым заболеванием у женщин [3]. Высокая заболеваемость может быть обусловлена как усилением воздействия канцерогенных факторов, так и совершенствованием диагностических методов. Неблагоприятное влияние окружающей среды, дефицита йода и генетических мутаций (например, мутации гена *BRAF*) может объяснить рост частоты дифференцированного РЩЖ, особенно его агрессивных форм.

При высокодифференцированном РЩЖ (ВРЩЖ) 10-летняя общая выживаемость колеблется от 85 до 93 %. Однако при возникновении отдаленных метастазов 5-летняя общая выживаемость снижается до 50 % [3]. Кости — вторая по частоте локализация отдаленных метастазов. Заболеваемость может варьировать от 2 до 13 % [4]. Частота метастатического распространения опухоли зависит непосредственно от ее гистологического типа (папиллярный, фолликулярный, малодифференцированный, анапластический, медулярный). В 55,5 % случаев костные метастазы возникают при фолликулярном РЩЖ, в 31,5 % — при папиллярном [7]. Наиболее часто РЩЖ метастазирует в позвоночник (34,6 %), кости таза (25,5 %), грудину и ребра (18,3 %), кости конечностей (10,2 %), плечевого пояса (5,4 %) и кости черепа (5,4 %) [7].

Патологические переломы, сдавление спинного мозга, гиперкальциемия и болевой синдром различной интенсивности — основные осложнения метастатического поражения скелета, ухудшающие общее состояние пациентов и качество их жизни [6, 8]. Лечение пациентов с костными метастазами всегда представляло проблему, и некоторые их особенности имеют решающее значение для выбора тактики лечения [5].

К основным методам лечения неоперабельных форм распространенного ВРЩЖ относят радиойодтерапию, системную терапию, а также хирургическое вмешательство.

Использование радиоактивного йода в лечении костных метастазов ВРЩЖ приносит результаты, однако в 30–50 % случаев у пациентов развивается радиойодрезистентность, а их 10-летняя выживаемость составляет 10 %. У таких пациентов проводят таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы. Таргетная терапия значительно улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, назначается на длительный срок и также несет риск развития резистентности [9].

В связи с этим в самых последних исследованиях рекомендовано использовать бисфосфонаты, в том числе у пациентов с радиойодрезистентными костными метастазами дифференцированного РЩЖ [10]. Применение бисфосфонатов при метастатическом поражении костей скелета может быть рассмотрено как важная опция лекарственного лечения ВРЩЖ, поскольку варианты активной цитостатической терапии практически отсутствуют [11].

**Цель исследования** — оценить функциональный статус и выраженность болевого синдрома у пациентов с костными метастазами ВРЩЖ на фоне терапии бисфосфонатами.

## Материалы и методы

С 2016 по 2020 г. в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена по поводу метастатического поражения скелета у 41 пациента с ВРЩЖ было проведено сопроводительное лечение бисфосфонатами. По международной классификации злокачественных новообразований TNM 7-го издания опухоли соответствовали T2N1bM1 у 10 пациентов, T3N1aM1 — у 13 пациентов, cT3N1bM1 — у 17 пациентов.

Перед каждым курсом бисфосфонатов оценивали интенсивность боли по 5-балльной вербальной шкале

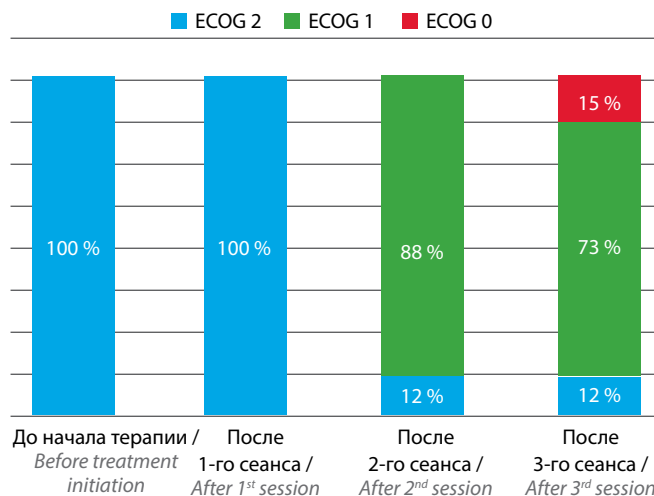
[12] и функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) [13].

Комплексное лечение включало предоперационное введение бисфосфонатов («Резорба») по схеме: 4 мг 1 раз в 3–4 нед, последующее хирургическое удаление щитовидной железы, регионарных метастазов и костных метастазов, которые возможно было удалить, повторные системные введения бисфосфонатов в послеоперационном периоде, дальнейшую терапию радиоактивным йодом  $^{131}\text{I}$  или лучевую терапию.

### Результаты

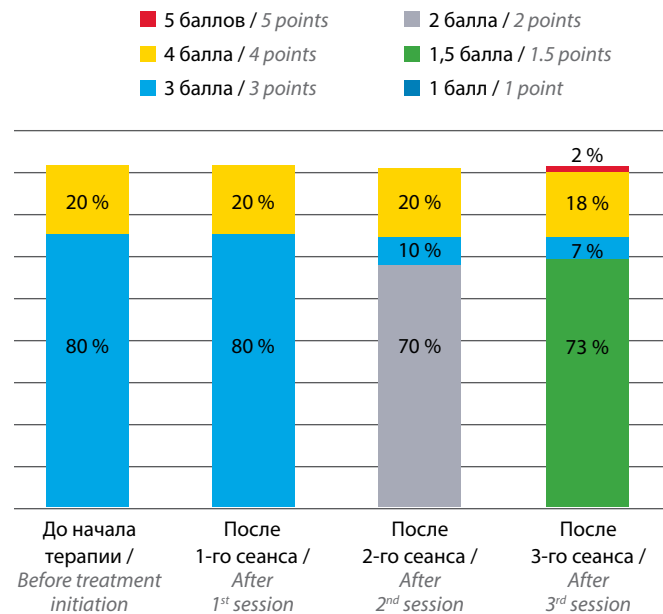
Функциональный статус 36 (88 %) пациентов после проведения 3 сеансов симптоматической терапии препаратом «Резорба» характеризовался значительной положительной динамикой, только у 5 (12 %) пациентов на протяжении 3 сеансов терапии он не изменился. Изначально функциональный статус у всех пациентов оценивался по ECOG в 2 балла, после 2 сеансов симптоматической терапии у 36 (88 %) пациентов — уже в 1 балл. После 3 сеансов нам удалось добиться у 6 (15 %) пациентов снижения оценки по шкале ECOG до 0 баллов. Таким образом, на фоне симптоматической терапии функциональный статус улучшился у 36 (88 %) пациентов, обеспечив возможность их активной социализации и возвращения к трудовой деятельности (рис. 1).

Оценка болевого синдрома на фоне приема бисфосфонатов также отражала положительный эффект бисфосфонатов. Пациенты до лечения предъявляли жалобы на боль различной интенсивности: у 33 (80 %) — в 3 балла, у 8 (20 %) — в 4 балла. Уже после 2 сеансов симптоматической терапии у 29 (70 %) пациентов интенсивность боли снизилась до 2 баллов. К концу 3-го сеанса симптоматической терапии у 30 (73 %) пациентов отмечалось снижение болевого синдрома до 1,5 балла. На протяжении лечения лишь у 10 (25 %) пациентов выраженность болевого синдрома сохранялась на исходном уровне (3–4 балла), и только у 1 (2 %) пациента увеличилась до 5 баллов (рис. 2).



**Рис. 1.** Распределение пациентов с метастатическим поражением скелета в зависимости от функционального статуса после 1, 2, 3 сеансов симптоматической терапии (по шкале Восточной объединенной онкологической группы, ECOG)

Fig. 1. The distribution of patients with bone metastases depending on the performance status (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) after 1, 2, and 3 sessions of symptomatic therapy



**Рис. 2.** Распределение пациентов с метастатическим поражением скелета в зависимости от выраженности болевого синдрома после 1, 2, 3 сеансов симптоматической терапии

Fig. 2. The distribution of patients with bone metastases depending on the severity of pain after 1, 2, and 3 sessions of symptomatic therapy

она оценивалась в 3 балла, у 8 (20 %) — в 4 балла. Уже после 2 сеансов симптоматической терапии у 29 (70 %) пациентов интенсивность боли снизилась до 2 баллов. К концу 3-го сеанса симптоматической терапии у 30 (73 %) пациентов отмечалось снижение болевого синдрома до 1,5 балла. На протяжении лечения лишь у 10 (25 %) пациентов выраженность болевого синдрома сохранялась на исходном уровне (3–4 балла), и только у 1 (2 %) пациента увеличилась до 5 баллов (рис. 2).

### Клинический пример

**Пациент И.,** 67 лет, в марте 2016 г. обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена с жалобами на боли в крестцовой области с иррадиацией по задней поверхности левой ноги. По данным УЗИ шеи от 01.12.2016 выявлены вторичные лимфатические узлы (ЛУ) на шее и в паратрахеальной области справа с признаками опухолевого процесса, распространяющегося по задней медиальной поверхности правой доли щитовидной железы. При компьютерной томографии органов грудной клетки от 06.12.2016 обнаружены очаговые образования в паренхиме легких (более вероятно, вторичного характера), остеолитический очаг в теле позвонка С<sub>7</sub> (более вероятно, вторичного характера). При магнитно-резонансной томографии органов малого таза от 06.12.2016 выявлена картина объемных образований в проекции подвздошных костей с обеих сторон с распространением в ягодичные области (слева размерами 112 × 119 × 105 мм, справа размерами 53 × 42 × 51 мм). Клинический диагноз:

папиллярный РЩЖ IVc стадии, cT1bN1bM1, с метастазами в шейных ЛУ справа, паратрахеальных ЛУ, костях, легких.

Перед операцией внутривенно введен препарат «Резорба» в дозе 4 мг под контролем уровня кальция и креатинина в крови. 19.01.2017 выполнена тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов с обеих сторон, селективная заднебоковая лимфаденэктомия на шее справа (II–V уровни), удаление ЛУ VI группы справа, ЛУ и клетчатки передневерхнего средостения. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение: папиллярный РЩЖ (папиллярного и фолликулярного строения), опухоль выходит за пределы щитовидной железы и инфильтрирует прилежащую жировую ткань с формированием опухолевого конгломерата в претрахеальной клетчатке. Метастазы в III, IV, V группах ЛУ шеи справа, а также в клетчатке передневерхнего средостения.

Консилиум рекомендовал продолжить симптоматическую терапию препаратами группы бисфосфонатов («Резорба») и проведение терапии радиоактивным йодом  $^{131}\text{I}$ . Учитывая выраженный болевой синдром, обусловленный массивным метастатическим поражением костей скелета и окружающих структур, пациенту в постоянном режиме назначены трамал ретард (0,2 мг утром и вечером), лирика (75 мг утром и 150 мг вечером), ибупрофен (400 мг 1–2 раза в сутки).

В Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии 03.02.2017 проведена терапия радиоактивным йодом  $^{131}\text{I}$  активностью 4,5 ГБк. На июнь 2017 г. пациенту был назначен следующий курс радиойодтерапии.

Далее было проведено 4 курса (в марте, апреле, мае, июне) симптоматической терапии препаратом «Резорба» (внутривенное введение в дозе 4 мг под контролем уровня кальция и креатинина в крови). На фоне терапии пациент отметил значительное снижение интенсивности болевого синдрома. В ходе консультаций специалисты по противоболевой терапии скорректировали схему постоянной терапии: лирика (75 мг утром и 150 мг вечером), ибупрофен (400 мг).

Повторная терапия радиоактивным йодом  $^{131}\text{I}$  активностью 5,5 ГБк проведена 06.06.2017 в том же центре. Динамическое наблюдение после плановых сеансов радиойодтерапии (05.02.2017, 08.06.2017) включало сцинтиграфию костей скелета; по сравнению с данными от 05.02.2017 выявлены 2 новых очага накопления радиофармпрепарата в проекции грудной клетки слева. В проекции таза по-прежнему наблюдались 2 очага интенсивного накопления радиофармпрепарата диаметром 13 и 5 см, а также очаги в проекции плечевого сустава, шейного и грудного отделов позвоночника, что свидетельствовало о стабилизации опухоли.

## Обсуждение

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани, но точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. *In vitro* установлено, что, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, бисфосфонаты оказывают непосредственное противоопухолевое воздействие на костные метастазы, что было продемонстрировано на клетках рака молочной и предстательной желез (снижался риск метастазирования). Ингибирование остеокластной резорбции костной ткани, изменяющее, в свою очередь, микроокружение костного мозга, тормозит рост опухолевых клеток [11]. А при гиперкальциемии, вызванной опухолью и являющейся опасным для жизни симптомом, бисфосфонаты снижают концентрацию кальция в сыворотке крови [14]. Данная группа препаратов хорошо зарекомендовала себя при купировании болевого синдрома, обусловленного наличием костных метастазов рака молочной и предстательной желез.

Обычно бисфосфонаты хорошо переносятся больными. Самые частые побочные эффекты — гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгии, миалгии и обострение болей в костях), повышенная утомляемость, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, слабость, одышка и отеки. Эти симптомы обычно выражены слабо, быстро проходят самостоятельно или требуют минимальной медикаментозной коррекции. При внутривенном применении бисфосфонатов возможно нарушение функции почек, особенно у пациентов с сопутствующими почечными заболеваниями, что требует постоянного мониторинга уровня креатинина. Единственным серьезным, но редким осложнением применения бисфосфонатов является остеонекроз челюсти, чаще нижней. При непрерывной терапии в течение 12 мес остеонекроз челюсти развивается с частотой до 1 %, при более длительном непрерывном лечении риск развития этого осложнения несколько увеличивается. Природа возникновения этого типа осложнений до конца неясна.

Наш клинический опыт свидетельствует о том, что у пациентов с костными метастазами ВРЩЖ на фоне терапии бисфосфонатами снижается интенсивность болевого синдрома, а также значительно улучшается качество жизни, что восстанавливает способность к самообслуживанию, а также позволяет вести активную социальную и трудовую деятельность.

Патологические переломы, сдавление спинного мозга, гиперкальциемия и болевой синдром различной интенсивности — основные осложнения метастатического поражения скелета, ухудшающие общее состояние и снижающие качество жизни пациентов. Сдавление спинного мозга — неотложная онкологическая



Распределение пациентов с метастатическим поражением костей в зависимости от ответа на лечение (данные исследования [15])

Distribution of patients with bone metastases by their response to treatment (study data [15])

Ответ Response	Пациенты, принимавшие бисфосфонаты в дозе 4 мг (n = 257) Patients who received bisphosphonates at a dose 4 mg (n = 257)		Пациенты, принимавшие бисфосфонаты в дозе 8 мг с последующим снижением дозы до 4 мг (n = 266) Patients who received bisphosphonates at a dose 8 mg followed by dose reduction to 4 mg (n = 266)		Группа плацебо (n = 250) Placebo group (n = 250)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полный Complete	—	—	—	—	—	—
Частичный Partial	21	8	28	11	11	4
Стабилизация процесса Stable disease	55	21	50	19	49	20
Прогрессирование заболевания Progressive disease	86	33	74	28	90	36
Неустановленный Unknown	95	37	114	43	100	40

ситуация, требующая быстрой диагностики и лечения для предотвращения необратимых повреждений и инвалидизации пациента. Хотя хирургическое лечение может быть не только вариантом симптоматического паллиативного лечения, но и способом продления жизни, данное осложнение обычно ассоциируется с плохим прогнозом. Применение бисфосфонатов значительно уменьшает частоту развития этих осложнений и увеличивает общую выживаемость.

Так, в американском рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы изучена долгосрочная эффективность и безопасность бисфосфонатов в лечении костных метастазов у пациентов с немелкоклеточным раком легких и другими солидными опухолями. В данное исследование вошло 773 пациента (из них 11 пациентов с РЩЖ). Прием бисфосфонатов значительно увеличивал время до первого осложнения, связанного с костными метастазами, а также время до первого патологического перелома по сравнению с плацебо. В данном исследовании участвовало 3 группы пациентов. В 1-ю группу были включены 257 пациентов, которые получали бисфосфонаты в дозе 4 мг, во 2-ю группу — 266 пациентов, получавших препарат в дозе 8 мг с последующим снижением дозы до 4 мг, в 3-ю группу — 250 пациентов, получавших плацебо. Продолжительность наблюдения за пациентами составляла 21 мес. Наименьшая частота частичного ответа наблюдалась в группе пациентов, получавших плацебо, — 11 (4 %) пациентов. В группе пациентов, получавших бисфосфонаты в дозе 4 мг, частичный ответ получен в 21 (8 %) случае. Самый высокий показатель был у пациентов, получавших

препарат в дозе 8 мг — 28 (11 %) случаев [15] (см. таблицу).

В европейском ретроспективном анализе данных 50 пациентов с костными метастазами ВРЩЖ, проходивших терапию бисфосфонатами и радиоактивным йодом с 1994 по 2018 г., выявлена тенденция к повышению общей выживаемости (147 (116–179) мес против 119 (110–165) мес,  $p = 0,06$ ). Пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 22 пациента, которые получали бисфосфонаты, во 2-ю — 28 пациентов, которые данный препарат не получали. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, гистологическому типу и размеру первичной опухоли и по распространенности заболевания (отдаленных метастазов) [16].

Болевой синдром, вызванный костными метастазами, считается наиболее частым осложнением и значительно ухудшает качество жизни пациентов. Лучевая терапия является методом выбора при локализованной боли в костях, однако при наличии плохо локализованной или рецидивирующей боли в ранее облученных участках скелета применение бисфосфонатов рассматривается как альтернативный подход к лечению.

В проспективном одноцентровом исследовании, проведенном в Японии, оценена эффективность применения бисфосфонатов в лечении костных метастазов ВРЩЖ. У 5 (26 %) из 19 пациентов удалось снизить выраженность болевого синдрома и улучшить качество жизни. Этот результат может объясняться тем, что пациенты с высокой степенью резорбции костной ткани слабо реагировали на бисфосфонаты или им требовалась более высокая доза. Данные пациенты были набраны с 2009 по 2011 г., общее наблюдение продолжалось

от 10 до 40 мес. Доза бисфосфонатов — 4 мг, частота приема — 1 раз в месяц. При необходимости дозу золедроновой кислоты снижали в зависимости от функции почек. Данные сравнивались с данными контрольной группы, состоявшей из 16 пациентов, не получавших бисфосфонатов [17].

### Заключение

Бисфосфонаты обеспечивают возможность профилактики и эффективного лечения скелетных осложнений у больных с костными метастазами РЩЖ. Включение бисфосфонатов в комплексное лечение пациентов с костными метастазами РЩЖ способствует снижению интенсивности болевого синдрома и улучшению качества жизни, что отмечается у большинства

пациентов после 3 сеансов такой симптоматической терапии. Это возвращает пациентам способность к самообслуживанию, а также к активной социальной и трудовой деятельности. Успешность лечения костных метастазов на поздних стадиях зависит не только от выбора системной противоопухолевой терапии, но и от способа профилактики и лечения осложнений. Использование бисфосфонатов в лечении метастатического поражения костной ткани безопасно и удобно для пациентов, поскольку данный препарат вводится 1 раз в 3–4 нед, инфузия является кратковременной и может осуществляться в амбулаторных условиях. Таким образом, бисфосфонаты занимают важное место в комплексном лечении пациентов с костными метастазами РЩЖ.

## 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: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Забол\\_2018\\_Электр.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf). [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. Available at: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/Забол\\_2018\\_Электр.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf). (In Russ.)].
2. Choksi P., Papaleontiou M., Guo C. et al. Skeletal complications and mortality in thyroid cancer: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(4): 1254–60. DOI: 10.1210/jc.2016-3906.
3. Califano I., Deutsch S., Löwenstein A. et al. Outcomes of patients with bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62(1):14–20. DOI: 10.20945/2359-3997000000004.
4. Orita Y., Sugitani I., Matsuura M. et al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2010;147(3):424–31. DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.009.
5. Andrade F., Probstner D., Decnop M. et al. The impact of zoledronic acid and radioactive iodine therapy on morbidity and mortality of patients with bone metastases of thyroid cancer derived from follicular cells. *Eur Thyroid J* 2019;8(1):46–55. DOI: 10.1159/000493190.
6. Iñiguez-Ariza N.M., Bible K.C., Clarke B.L. Bone metastases in thyroid cancer. *J Bone Oncol* 2020;21:100282. DOI: 10.1016/j.jbo.2020.100282.
7. Guise T.A., Mundy G.R. Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998;19(1):18–54. DOI: 10.1210/edrv.19.1.0323.
8. Osorio M., Moubayed S.P., Su H., Urken M.L. Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2017;39(4):812–8. DOI: 10.1002/hed.24655.
9. Klein U., von Figura K. Characterization of dermatan sulfate in mucopolysaccharidosis VI. Evidence for the absence of hyaluronidase-like enzymes in human skin fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1980;630(1):10–4. DOI: 10.1016/0304-4165(80)90131-2.
10. Grávalos C., Rodríguez C., Sabino A. et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1243–53. DOI: 10.1007/s12094-016-1590-1.
11. Harvey H.A., von Reyn Cream L. Biology of bone metastases: causes and consequences. *Clin Breast Cancer* 2007;7 Suppl 1:S7–13. DOI: 10.3816/cbc.2007.s.001.
12. Russell R.G., Rogers M.J., Frith J.C. et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999;14 Suppl 2:53–65. DOI: 10.1002/jbmr.5650140212.
13. Frank A.J., Moll J.M., Hort J.F. A comparison of three ways of measuring pain. *Rheumatol Rehabil* 1982;21(4):211–7. DOI: 10.1093/rheumatology/21.4.211.
14. Al Rahabi M.K., Ghabbani H.M. Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. *Saudi Med J* 2018;39(3):232–8. DOI: 10.15537/smj.2018.3.20923.
15. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyan N.S. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors. *Cancer* 2004;100(12):2613–21. DOI: 10.1002/cncr.20308.
16. Andrade F., Probstner D., Decnop M. et al. The impact of zoledronic acid and radioactive iodine therapy on morbidity and mortality of patients with bone metastases of thyroid cancer derived from follicular cells. *Eur Thyroid J* 2019;8(1):46–55. DOI: 10.1159/000493190.
17. Orita Y., Sugitani I., Takao S. et al. Prospective evaluation of zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):4008–13. DOI: 10.1245/s10434-015-4497-0.

**Вклад авторов**

А.П. Поляков: разработка дизайна исследования, наблюдение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, статистическая обработка полученных данных, окончательная редакция статьи, научное руководство исследованием;

П.О. Румянцев, П.А. Никифорович: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.В. Мордовский: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Е.А. Чистякова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.

**Authors' contributions**

A.P. Polyakov: developing the study design, observation of patients, reviewing of publications on the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, statistical analysis of the data, the final version of the article, supervision;

P.O. Rumyantsev, P.A. Nikiforovich: developing the study design, reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data;

A.V. Mordovsky: developing the study design, reviewing of publications on the article's theme, statistical analysis of the data, analysis of the obtained data, article writing;

E.A. Chistyakova: obtaining data for analysis, reviewing of publications on the article's theme, article writing, preparation of illustrative material.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>

П.О. Румянцев / P.O. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>

П.А. Никифорович / P.A. Nikiforovich: <https://orcid.org/0000-0003-4031-5050>

А.В. Мордовский / A.V. Mordovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8500-8620>

Е.А. Чистякова / E.A. Chistyakova: <https://orcid.org/0000-0002-9334-2645>

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

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

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

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

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 10.08.2020. **Принята к публикации:** 22.09.2020.

**Article submitted:** 10.08.2020. **Accepted for publication:** 22.09.2020.