

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-132-138



Резолюция экспертного совета по теме «Клиническая практика лекарственной терапии рака щитовидной железы»

Resolution of the expert council on the topic “Clinical practice of drug therapy of thyroid cancer”

Сопредседатели:

И.С. Романов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»;

Л.Г. Жукова, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»

Участники:

Д.Г. Бельцевич, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;

Л.В. Болотина, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Е.В. Бородавина, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Е.Б. Васильева, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»;

Л.Ю. Владимирова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

П.А. Исаев, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

С.И. Кутукова, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

А.М. Мудунов, Клинический госпиталь «Лапино»;

М.Р. Мухамедов, ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;

З.А. Раджабова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

П.О. Румянцев, ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ»;

С.П. Шевченко, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1».

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой частой опухолью эндокринной системы, заболеваемость им составляет 7,7 новых случая в год на 100 тыс. населения, а распространенность за счет накопленного контингента – 125 больных на 100 тыс. населения [1]. В структуре заболеваемости 90 % приходится на дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ) – злокачественную опухоль, состоящую из фолликулярных клеток, сохраняющих признаки дифференцировки. Медулярный рак составляет 4–6 % случаев РЩЖ, происходит из С-клеток и является по своей природе нейроэндокринной опухолью [2, 3]. В рамках экспертного совета, проведенного в январе 2022 г. под председательством И.С. Романова и Л.Г. Жуковой, специалисты обсудили реальную клиническую практику назначения мультикиназных ингибиторов при РЩЖ, профиль их эффективности и безопасности, неудовлет-

воренные медицинские потребности в лечении пациентов с ДРЩЖ. Экспертный совет проведен при поддержке АО «Рош-Москва».

Лекарственная терапия дифференцированного рака щитовидной железы при резистентности к терапии радиоактивным йодом

«Золотым стандартом» лечения прогрессирующего метастатического ДРЩЖ является радиойодтерапия (РЙТ) (в случае накопления ^{131}I). Однако часть пациентов либо перестают отвечать на это лечение, либо уже изначально являются радиойодрефрактерными.

Для определения радиойодрефрактерности эксперты рекомендуют использовать критерии, опубликованные консенсусом специалистов в 2014 г. [4]. Дифференцированный рак ЩЖ следует считать рефрактерным

к терапии радиоактивным йодом при наличии 1 или нескольких признаков, в числе которых:

- наличие 1 (или более) очага, не накапливающего радиоактивный йод при условии адекватно выполненных РЙТ и постлечебной сцинтиграфии всего тела;
- прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес на фоне РЙТ активностью не менее 100 мКи, согласно системе Response evaluation criteria in solid tumours 1.1 (RECIST 1.1);
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода > 600 мКи.

Данные критерии не являются официально утвержденными Минздравом России, не включены в клинические рекомендации и носят рекомендательный характер. После установки факта радиоiodодрефрактерности не рекомендуется сразу назначать следующую линию терапии. Члены консультационного совета, а также большинство онкологов, радиологов и химиотерапевтов, работающих с данной категорией пациентов, склоняются к тому, что эти больные подлежат тщательному динамическому наблюдению.

Системная терапия при ДРЩЖ назначается только при неэффективности лечения радиоактивным йодом и доказанном прогрессировании заболевания. Отдельно эксперты отметили, что химиотерапия у радиоiodодрефрактерных пациентов является низкоэффективной и высокотоксичной [5] и на сегодняшний день не рекомендуется для данной категории больных [2].

При прогрессировании метастатического поражения у радиоiodодрефрактерных пациентов наиболее эффективным на данный момент методом лечения считается системная таргетная терапия мультикиназными ингибиторами. Препаратами выбора являются сорафениб и ленватиниб, зарегистрированные на территории РФ по результатам проведенных клинических исследований [2].

Сорафениб зарегистрирован по результатам исследования DECISION, в котором он продемонстрировал увеличение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 10,8 мес по сравнению с плацебо (5,8 мес) (отношение рисков (ОР) 0,587; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,454–0,758; $p < 0,0001$) [6]. Объективный ответ достигнут у 12,2 % пациентов, контроль заболевания – у 54,1 % [6].

Ленватиниб зарегистрирован по результатам исследования SELECT, в котором он показал еще более значимое преимущество в ВБП по сравнению с плацебо: 18,3 мес против 3,6 мес (ОР 0,21; 99 % ДИ 0,14–0,31; $p < 0,0001$) [7]. По частоте объективного ответа и частоте контроля над заболеванием этот препарат также более эффективен: у 64,8 % пациентов наблюдался объективный ответ на лечение, контроль над заболеванием достигнут у 87,7 % пациентов [7]. На сегодняш-

ний день именно ленватиниб рассматривается экспертами как препарат 1-й линии таргетной терапии для данной группы больных.

Очень важным моментом является то, что любой таргетный препарат обладает дозозависимой токсичностью, однако нежелательные явления (НЯ) часто ассоциированы с положительным эффектом. В ходе исследования сорафениба наиболее часто возникали такие НЯ III–IV степени тяжести, как ладонно-подошвенный синдром (20,3 % случаев), повышение артериального давления (9,7 % случаев) и гипокальциемия (9,2 % случаев) [6]. У ленватиниба совершенно иной спектр НЯ III–IV степени тяжести. К ним относятся артериальная гипертензия (41,8 % случаев), протеинурия (10,0 % случаев) и снижение массы тела (9,6 % случаев) [7]. Если пациент имеет тяжелую сердечно-сосудистую патологию, препарат не применяли или его назначали только пациентам, которые были хорошо скомпенсированы назначением сопутствующей терапии. В большинстве случаев НЯ управляемы и поддаются коррекции путем редукции дозы и подбора симптоматической терапии (в частности антигипертензивной). В исследованиях отмечена довольно высокая частота редукции дозы: 77,8 % для сорафениба и 78,5 % для ленватиниба [6, 7]. Отмена терапии в связи с развитием НЯ при применении сорафениба потребовалась в 18,8 % случаев, ленватиниба – в 14,2 % [6, 7].

Если на фоне лечения мультикиназными ингибиторами зарегистрировано прогрессирование заболевания по критериям RECIST 1.1, необходимо прекратить текущий режим, по возможности сменить линию таргетной терапии на 2-ю или последующую линию или рассмотреть возможность участия пациента в клинических исследованиях, если такие проводятся на территории России.

В сентябре 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) (США) одобрило кабозантиниб для применения у взрослых и детей с 12 лет и старше при прогрессирующем распространенном ДРЩЖ, рефрактерном к РЙТ. В исследовании COSMIC-311 медиана ВБП не была достигнута (ОР 0,22; 96 % ДИ 0,13–0,36; $p < 0,0001$), частота объективного ответа составила 15 % [8]. Наиболее частыми НЯ III–IV степени тяжести были ладонно-подошвенный синдром (10 % случаев), артериальная гипертензия (9 % случаев) и слабость (8 % случаев) [8]. Показание кабозантиниба при прогрессирующем распространенном ДРЩЖ не зарегистрировано в РФ. Возможно назначение кабозантиниба во 2-й и 3-й линиях по жизненным показаниям по решению онкологического консилиума.

Продолжаются клинические исследования комбинации дабрафениба с траметинибом при ДРЩЖ, рефрактерном к терапии радиоактивным йодом,

с мутациями *BRAF V600E*. На сегодняшний день это довольно эффективная комбинация, позволяющая вернуть пациентов к накоплению радиоактивного йода и добиться контроля над заболеванием в 90 % случаев [9].

Пралсетиниб и селперкатиниб представляют собой мощные селективные ингибиторы рецептора RET, которые демонстрируют эффективность при RET-индуцированных солидных опухолях, включая ДРЩЖ с перестройками гена *RET* [10–12]. Эксперты отметили, что, согласно зарегистрированным FDA показаниям, эти препараты предлагается использовать у детей с 12 лет, что является очень важной лечебной опцией для пациентов детского возраста [13, 14].

Лекарственная терапия медуллярного рака щитовидной железы

Медуллярный рак представляет собой редкий подтип злокачественных новообразований щитовидной железы, однако смертность при данном заболевании намного выше, чем при ДРЩЖ [3]. Около 20 % случаев медуллярного РЩЖ (МРЩЖ) обусловлены наследственным фактором и возникают в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, остальные 80 % случаев являются спорадическими. Согласно опубликованным данным, в нашей стране более чем у 50 % больных диагноз устанавливается на поздних стадиях. К этому моменту у 52 % больных уже имеются регионарные или отдаленные метастазы [15], что подчеркивает актуальность проблемы диссеминированного МРЩЖ.

Системная терапия распространенных форм МРЩЖ проводится с целью увеличения показателей выживаемости. В качестве препарата выбора рекомендован вандетаниб. При непереносимости или отсутствии эффективности он может быть заменен на кабозантиниб [3].

Вандетаниб зарегистрирован по результатам исследования ZETA, показавшего его преимущество в увеличении показателей ВБП по сравнению с плацебо (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,31–0,69; $p < 0,001$); медиана ВБП не достигнута и 19,3 мес соответственно. Расчетная (по модели Вейбулла) медиана ВБП в группе вандетаниба составила 30,5 мес [16]. Интересно, что эффективность вандетаниба в данном исследовании не зависела от наличия мутаций в гене *RET* [16]. Наиболее частыми НЯ III–IV степени тяжести были диарея (11 % случаев), артериальная гипертензия (9 % случаев), удлинение интервала QT (8 % случаев), слабость (6 % случаев) [16]. Эксперты отметили, что в клинической практике вандетаниб характеризуется хорошей переносимостью. Коррекция дозы требуется в 40–50 % случаев и несколько затруднительна по 2 причинам. Во-первых, вандетаниб, в отличие от других мультикиназных ингибиторов, имеет очень длительный период выведения: $T_{1/2}$ приблизительно 19 дней [17], поэтому если появ-

ляется токсичность III–IV степени, приходится отменять препарат на несколько недель. Во-вторых, снижение дозировки требует смены формы выпуска препарата с таблеток 300 мг на таблетки 100 мг. Отмена лечения из-за развития НЯ отмечена у 17 % пациентов в рутинной клинической практике, в основном из-за кожной токсичности (ладонно-подошвенный синдром) и гастроинтестинальных осложнений в виде диареи.

Кабозантиниб в исследовании EXAM продемонстрировал увеличение медианы ВБП: 11,2 мес по сравнению с 4,0 мес в группе плацебо (ОР 0,28; ДИ 0,19–0,40), однако не показал статистически значимых различий в медиане общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо в общей когорте [18]. Дополнительный анализ позволяет предположить, что преимущество от терапии кабозантинибом получают пациенты с мутацией *RET M918T*: медиана ОВ у пациентов с RET-мутантным МРЩЖ в группах кабозантиниба и плацебо составила 44,3 и 18,9 мес соответственно (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,38–0,94; $p = 0,03$) [18]. Частые НЯ III–IV степени тяжести включали диарею (21,5 % случаев), ладонно-подошвенный синдром (12,6 % случаев), гипокальциемию (10,7 % случаев), потерю массы тела (9,8 случаев), слабость (9,8 % случаев) и артериальную гипертензию (8,9 % случаев) [18]. Кабозантиниб не зарегистрирован в РФ для применения при МРЩЖ, возможно его назначение во 2-й линии по жизненным показаниям по решению онкологического консилиума.

Потребность в новых препаратах для лекарственной терапии диссеминированного МРЩЖ очень велика: помимо вандетаниба, отсутствуют варианты эффективных опций лечения. Для терапии МРЩЖ чаще используют метастазэктомию и химиоэмболизацию. Агрессивное повторное оперативное лечение, как правило, не позволяет достичь биохимической ремиссии, могут возникать серьезные хирургические травмы, влекущие за собой снижение качества жизни пациентов. Также прогрессирование медуллярного рака зачастую скрытое, метастазы в основном мелкие, прогрессия может выглядеть как внезапное развитие пневмонии. Появление препаратов с низким профилем токсичности и высокой эффективностью позволит улучшить результаты лечения больных диссеминированным МРЩЖ и качество их жизни.

Диагностика драйверных мутаций при раке щитовидной железы

При РЩЖ часто выявляются драйверные мутации, которые могут иметь прогностическое значение, использоваться в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований и для определения наследственного характера заболевания или чувствительности опухоли к селективным ингибиторам тирозинкиназ [2, 3, 19].

При ДРЩЖ описаны точечные мутации в генах *BRAF*, *RAS*, *TERT*, перестройки генов *RET*, *ALK*, *NTRK* (также называемые слияниями или транслокациями). В подавляющем большинстве случаев у пациентов, резистентных к терапии радиоактивным йодом, регистрируются мутации в гене *BRAF* — классическая мутация *V600E* (около 50 % случаев). На 2-м месте по частоте обнаружения находятся перестройки в гене *RET* (10–20 % случаев). Другие виды мутаций встречаются значительно реже. Перестройки *ALK* и *NTRK* являются однозначно драйверными событиями в молекулярном патогенезе ДРЩЖ и представляют собой агностические панопухолевые мишени для терапии.

В рамках экспертного совета был предложен следующий алгоритм выполнения молекулярно-генетических исследований при ДРЩЖ.

1. В клинической практике не рекомендуется выполнять диагностику драйверных мутаций при ДРЩЖ на дооперационном этапе. Эксперты поддерживают проведение финансируемых научных исследований в данном направлении. Если пациенту предлагается принять участие в научном исследовании, оно должно быть бесплатным.
2. После операции рекомендуется проводить молекулярно-генетические исследования пациентам группы высокого риска, поскольку эти больные в процессе лечения и динамического наблюдения могут стать радиоiodрефрактерными. К группе высокого риска относятся больные фолликулярным раком с обширной инвазией, наличием метастатического поражения лимфатических узлов боковых треугольников шеи, экстракапсулярной инвазией, а также с отдаленными метастазами или прорастанием опухоли в жизненно важные органы.
3. При развитии радиоiodрефрактерности после регистрации прогрессирования заболевания по критериям RECIST 1.1 для планирования таргетной терапии рекомендуется провести ряд молекулярно-генетических исследований, в первую очередь определить *BRAF*-мутацию, а в случае ее исключения — перестройку гена *RET*. При отсутствии мутаций *BRAF* и *RET* целесообразно осуществить поиск редких мутаций, в частности *NTRK*. Проведение комплексного геномного профилирования (при его доступности) может быть предпочтительным для данной группы пациентов, так как позволяет выявить большое количество биомаркеров, включая микросателлитную нестабильность и мутационную нагрузку опухоли. Это открывает дополнительные возможности не только для таргетной терапии, но и для иммунотерапии.

Медуллярный рак значительно отличается по мутационному профилю от остальных форм РЩЖ и в основном связан с активирующими мутациями в гене *RET*. В ряде случаев при спорадических формах встречаются мутации генов семейства *RAS*.

В рамках экспертного совета был предложен следующий алгоритм выполнения молекулярно-генетических исследований при МРЩЖ.

1. Всем пациентам с МРЩЖ показано исследование герминальных мутаций в гене *RET*. Оно необходимо для определения спорадических и наследственных форм, оценки агрессивности опухоли и необходимости профилактической тиреоидэктомии при отягощенном семейном анамнезе у детей.
2. Исследование соматических мутаций в гене *RET* в ткани опухоли рекомендуется пациентам с изначально распространенными формами МРЩЖ, а также пациентам, у которых после тиреоидэктомии и хирургического лечения в максимальном объеме сохраняется высокий (>400 пг/мл) уровень кальцитонина в сыворотке крови. Несмотря на отсутствие очевидного распространения опухоли, у этих больных нужно проводить генетическое профилирование, поскольку у них крайне высок риск прогрессирования заболевания в будущем. Уровень кальцитонина >400 пг/мл в сыворотке крови свидетельствует о том, что у этой группы пациентов высока вероятность определения с помощью визуализирующих методов очагов вне шеи после проведенного хирургического лечения. Данные рекомендации применимы для пациентов, у которых не выявлено герминальных мутаций *RET* или исследование этих мутаций не проводилось.

Результаты эффективности и профиль безопасности селективного ингибитора RET пралсетиниба

Мутантные и химерные рецепторы RET представляют собой важные терапевтические мишени при РЩЖ. Разработка селективных ингибиторов RET расширила терапевтический арсенал для лекарственного лечения распространенных форм этой патологии [11]. Избирательное действие на RET позволяет добиться более высокой частоты ответа в преселектированной популяции больных и снизить количество НЯ за счет меньшего действия на другие тирозинкиназы [11].

Пралсетиниб — селективный ингибитор тирозинкиназы RET, одобренный FDA для лечения взрослых и пациентов в возрасте 12 лет и старше с распространенным или метастатическим *RET*-индуцированным МРЩЖ, которым необходима системная терапия, или с РЩЖ с перестройками гена *RET*, которым требуется системное лечение и которые являются рефрактерными к радиоактивному йоду (если РЙТ применима) [13]. Этот препарат продемонстрировал эффективность и при активирующих точечных мутациях, и при транслокациях *RET* [11].

Пралсетиниб проникает через гематоэнцефалический барьер и демонстрирует активность в отношении опухолевых очагов в центральной нервной системе [20].

Эффективность и безопасность пралсетиниба изучались в ходе продолжающегося глобального многоцентрового регистрационного исследования фазы I/II ARROW (NCT03037385). Оценивалось применение этого препарата у пациентов с RET-индуцированным немелкоклеточным раком легкого, РЩЖ и другими солидными опухолями. Первичными конечными точками фазы II были частота объективного ответа (согласно критериям RECIST 1.1; проводилась независимая централизованная заслепленная оценка) и безопасность. Анализировали данные пациентов, принимавших 400 мг пралсетиниба внутрь 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности, отзыва согласия на участие в исследовании или решения об этом исследователя [10].

В исследовании участвовали 2 когорты больных с диссеминированным МРЩЖ: не получавшие никакого предшествующего лечения и принимавшие ранее вандетаниб и/или кабозантиниб. Пралсетиниб продемонстрировал высокую частоту объективного ответа: она была почти в 2 раза выше, чем было продемонстрировано в клиническом исследовании вандетаниба [11, 16]. Частота объективного ответа у ранее не леченных пациентов составила 71 %, у предлеченных, получавших ранее 1 или 2 линии предшествующей терапии, — 60 %. Уменьшение размеров опухоли отмечено у 98 % предлеченных больных и у 100 % больных, которым ранее не проводили системную терапию. Снижение опухолевой массы является важным критерием в случае симптомного заболевания. Ответы зафиксированы независимо от типа мутации *RET*, включая 5 пациентов с типичной мутацией резистентности *RET V804L/M*, предлеченных кабозантинибом и/или вандетанибом. Медианы ВБП и ОВ не были достигнуты ни в одной из групп, отмечена высокая вероятность продолжающегося ответа и 1-летней выживаемости в обеих группах [11].

У пациентов с РЩЖ с перестройками *RET*, которые ранее получали РИТ, объективный ответ на лечение зафиксирован в 89 % случаев, что значительно выше по сравнению с частотой ответа радиоодрефрактного ДРЩЖ на лечение сорафенибом (12 % случаев) и ленватинибом (65 % случаев) [7, 8, 11]. Медианы ВБП и ОВ не были достигнуты. Уменьшение размеров опухоли отмечено у всех пациентов с РЩЖ с перестройками *RET*, доступных для оценки ответа [11].

Пралсетиниб в целом переносился хорошо, большинство НЯ были I–II степени тяжести и являлись управляемыми. Частота отмены терапии была низкой: только 4 % пациентов досрочно прекратили лечение в связи с возникновением НЯ. Частота развития НЯ III–IV степени тяжести, связанных с лечением, составила 52,8 %. В основном возникали артериальная гипертензия (17 % случаев), нейтропения (13 % случаев), лимфопения (12 % случаев) и анемия (10 % случаев). Серьезные НЯ, обусловленные лечением, отмечались

у 15 % пациентов. Наиболее часто развивался пневмонит (у 5 (4 %) пациентов). Вследствие НЯ, связанного с терапией, 1 пациент умер: у него развился интерстициальный пневмонит на 44-й день приема препарата [11].

Пневмониты, интерстициальные болезни легких представляют собой новый для специалистов тип НЯ. Они часто возникают при использовании многих недавно появившихся препаратов. Возможно, их развитие связано с пандемией COVID-19 и частым выполнением компьютерной томографии органов грудной клетки. До и во время лечения необходимо отслеживать наличие респираторных симптомов (кашель, одышка) и лихорадки, которые могут служить признаком интерстициальных заболеваний легких. Артериальная гипертензия оценивается экспертами как рутинное НЯ, развивающееся при использовании большинства тирозинкиназных ингибиторов, но врач должен обязательно уделять этому внимание и информировать пациента о необходимости ежедневного контроля артериального давления. В целом профиль безопасности пралсетиниба оценивается как благоприятный, НЯ являются контролируемыми, особенно при внимательном динамическом наблюдении.

Пралсетиниб является новым эффективным препаратом для лечения пациентов с РЩЖ с изменениями в гене *RET*, необходимой терапевтической опцией для этой сложной, диссеминированной, тяжелой группы пациентов, у которых заболевание может прогрессировать очень быстро.

Терапия на основе молекулярной мишени, независимая от типа опухоли

Эксперты отметили, что RET-индуцированные солидные опухоли («РЕТомы») имеют общие биологические черты, связанные с ключевым событием их молекулярного патогенеза — онкогенными альтерациями *RET* [21]. Благодаря этому данные новообразования являются чувствительными к патогенетическому лечению с помощью селективных ингибиторов RET [21]. Пралсетиниб показал эффективность при широком спектре RET-индуцированных опухолей: немелкоклеточном раке легкого [22], РЩЖ [11], раке поджелудочной железы, опухолях невыявленной первичной локализации, холангиокарциноме, мезенхимальной опухоли, карциноиде легкого и раке слюнных желез [10].

Онкогенные перестройки *RET* могут рассматриваться как агностические, или паноопухолевые, биомаркеры для назначения таргетной терапии независимо от локализации опухоли [21].

На сегодняшний день мы приходим к пониманию, что биологические основы канцерогенеза универсальны, и таргетное лечение демонстрирует эффективность при наличии таргетной мутации вне зависимости от локализации опухоли [23]. Со временем количество таргетных препаратов, действующих на конкретные

геномные альтерации, будет увеличиваться, что повысит результативность персонализированного противоопухолевого лечения.

Рекомендации по итогам экспертного совета

1. Экспертному сообществу подготовить проекты обновления клинических рекомендаций по ДРЩЖ и МРЩЖ для Минздрава России с учетом современных возможностей молекулярно-генетической диагностики и противоопухолевого лечения.
2. Главным врачам региональных медицинских учреждений и главным внештатным специалистам регионов рассмотреть возможность подачи в Территориальный фонд обязательного медицинского страхования обоснований формирования региональных тарифов на диагностику герминальных и соматических мутаций *RET* или рассмотреть возможность выполнения данных исследований в рамках межтерриториальных расчетов на базе учреждений, имеющих тарифы на диагностику этих мутаций.
3. Экспертному сообществу рассмотреть возможность формирования центров компетенций в отношении ДРЩЖ и принятия решения о начале таргетной терапии.
4. Экспертному сообществу обеспечить доступность для региональных онкологов междисциплинарного онкологического консилиума с участием онкологов, радиологов, патоморфологов, генетиков, эндокринологов и эндокринных хирургов (Molecular tumor board) для обсуждения сложных случаев РЩЖ с агрессивным клиническим течением и рефрактерных к другим видам лечения.
5. Развивать мультидисциплинарный банк данных пациентов с агрессивным и рефрактерным РЩЖ в качестве интеграционной цифровой платформы для накопления и анализа собственного доказательного опыта, многоцентровых клинических исследований, экспертной поддержки врачебных решений, информационного сопровождения онкологических консилиумов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.)].
2. Рубрикатор клинических рекомендаций. Дифференцированный рак щитовидной железы. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1. [Rubricator of clinical recommendations. Differentiated thyroid cancer. 2020. (In Russ.)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1.
3. Рубрикатор клинических рекомендаций. Медулярный рак щитовидной железы. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332_1. [Rubricator of clinical recommendations. Medullary thyroid cancer. 2020. (In Russ.)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332_1.
4. Резолюция экспертного совета по вопросам таргетной терапии дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2014;3:10–11. [Resolution of the expert council on targeted therapy of differentiated thyroid cancer resistant to radioactive iodine therapy. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2014;3:10–11. (In Russ.)].
5. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985. DOI: 10.1155/2012/618985.
6. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
7. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with ¹³¹I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). *NEJM* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
8. Brose M.S., Robinson B., Sherman S.I. et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1126–38. DOI: 10.1016/S1473-2045(21)00332-6.
9. Leboulleux S., Cao C.D., Zerdoud S. et al. A redifferentiation phase II trial with trametinib and dabrafenib followed by radioactive iodine administration for metastatic radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients with a BRAFV600E mutation (NCT 03244956). *J Endocrine Soc* 2021;5 (Suppl. 1):A876. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.1789.
10. Subbiah V., Hu M.I.-N., Gainor J.F. et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion-positive solid tumors. *J Clin Oncol* 2021;39(3):467. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.467.
11. Subbiah V., Hu M.I.-N., Wirth L.J. et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(8):491–501. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00120-0.
12. Wirth L.J., Sherman E., Robinson B. et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825–35. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651.
13. Highlights of prescribing information. Gavreto. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214701s0001bl.pdf.
14. Highlights of prescribing information. Retevmo. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213246s0021bl.pdf 3.
15. Газизова Д.О. Прогностические критерии клинического течения и диагностики медулярного рака щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2013;4:4–13. [Gazizova D.O. Prognostic

- criteria of clinical course and diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endokrinnaya hirurgiya* = Endocrine Surgery 2013; 4:4–13. (In Russ.)].
16. Wells S.A., 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.
17. Инструкция по применению лекарственного препарата Капрелса. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=267a691e-92f6-4cae-8fd4-7c623c762b94&t=. [Instructions for the use of the drug Caprels. State Register of Medicines. (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=267a691e-92f6-4cae-8fd4-7c623c762b94&t=.
18. Schlumberger M., Elisei R., Müller S. et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(11):2813–19. DOI: 10.1093/annonc/mdx479.
19. NCCN Guidelines for Thyroid Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
20. Evans E.K., Hu W., Cao F. et al. Pralsetinib (BLU-667) demonstrates robust activity in RET-fusion-driven intracranial tumor models. International Association for the Study of Lung Cancer 2019 World Conference on Lung Cancer, 2019. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)32174-4/fulltext#relatedArticles](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)32174-4/fulltext#relatedArticles).
21. Kohno T., Tabata J., Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis* 2020;41(2):123–9. DOI: 10.1093/carcin/bgz184.
22. Gainor J.F., Curigliano G., Kim D.-W. et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):959–69. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3.
23. Yoshino T., Pentheroudakis G., Mishima S. et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol* 2020;31(7):661–72. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.299.