Клинические рекомендации Европейской тиреоидологической ассоциации по метастатическому медуллярному раку щитовидной железы

Перевод В.В. Воскобойникова, Д.Г. Бельцевича, В.Э. Ванушко

Отдаленные метастазы являются главной причиной смерти пациентов с медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ). Рекомендации сфокусированы на пациентах с отдаленными метастазами МРЩЖ. Составлен подробный протокол наблюдения пациентов с биохимическим или топическим подтверждением этого заболевания, отражены критерии эффективности лечения, включая местные и системные варианты лечения, основанные на результатах последних исследований. Пациенты с бессимптомным течением болезни с низкой степенью опухолевого поражения и стабильным течением заболевания имеют положительный прогноз после местного лечебного воздействия и должны постоянно наблюдаться через определенные регулярные промежутки времени. Обследование проводится каждые 6–12 мес или через более длинные интервалы в зависимости от времени удвоения кальцитонина крови и раково-эмбрионального антигена (РЭА). Пациенты с распространенным опухолевым поражением и прогрессированием заболевания должны получать системное лечение. Большой прогресс в лечении достигнут с началом использования таргетной терапии мультикиназными ингибиторами, но необходимы дальнейшие исследования по улучшению результатов лечения.

Ключевые слова: *медуллярный рак щитовидной железы, метастазы, ингибиторы тирозинкиназы, RET.*

2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer

M. Schlumberger[a], L. Bastholt[b], H. Dralle[c], B. Jarzab[d], F. Pacini[e], J.W.A. Smit[f]
The European Thyroid Association Task Force

[a] *Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Institute Gustave-Roussy and University Paris Sud, Villejuif , France*
[b] *Department of Oncology, Odense University Hospital, Odense, Denmark*
[c] *Department of Surgery, Martin Luther University, Halle-Wittenberg Medical Faculty, Halle/Saale, Germany*
[d] *MSC Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice, Poland*
[e] *Department of Endocrinologia, University of Siena, Siena, Italy*
[f] *Department of Endocrinology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands*

Distant metastases are the main cause of death in patients with medullary thyroid cancer (MTC). These 21 recommendations focus on MTC patients with distant metastases and a detailed follow-up protocol of patients with biochemical or imaging evidence of disease, selection criteria for treatment, and treatment modalities, including local and systemic treatments based on the results of recent trials. Asymptomatic patients with low tumor burden and stable disease may benefit from local treatment modalities and can be followed up at regular intervals of time. Imaging is usually performed every 6–12 months, or at longer intervals of time depending on the doubling times of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen levels. Patients with symptoms, large tumor burden and progression on imaging should receive systemic treatment. Indeed, major progress has recently been achieved with novel targeted therapies using kinase inhibitors directed against RET and VEGFR, but further research is needed to improve the outcome of these patients.

Key words: *medullary thyroid cancer, metastases, tyrosine kinase inhibitors, RET.*

Бельцевич Дмитрий Германович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: beltsevich@rambler.ru

Критерии значимости рекомендаций

Исполнительный комитет Европейской тиреоидологической ассоциации (ETA) сформировал группу специалистов для разработки практических рекомендаций по лечению метастатического МРЩЖ. Был выбран руководитель экспертной группы (M. Schlumberger, Франция), который в дальнейшем формировал саму группу. В состав группы вошли специалисты разных европейских стран по эндокринологии, ядерной медицине, хирургии и онкологии.

Были проанализированы публикации в MEDLINE и Pubmed с использованием ключевых понятий: “медуллярная карцинома” & “медуллярный рак щитовидной железы” & “медуллярная карцинома щитовидной железы”, опубликованные до июня 2011 г., и другие литературные источники, включая недавние рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации (ATA) [1] и экспертные мнения. Принятие решений экспертной комиссией осуществлялось преимущественно путем электронного голосования. Предварительные рекомендации были опубликованы на сайте ETA, чтобы в течение 6 нед все члены Ассоциации могли с ними ознакомиться. Все предложения и комментарии были рассмотрены и включены в окончательный текст.

Сила рекомендации (SOR):

Тип 1 – категорическая рекомендация (“за” или “против”), относится к большинству пациентов при большинстве обстоятельств; польза четко превышает риск отрицательных последствий (или наоборот).

Тип 2 – неоднозначная рекомендация (“за” или “против”), прогноз может быть различным в зависимости от обстоятельств и состояния пациента; положительные и отрицательные моменты либо равновозможны, либо сомнительны; рекомендации применимы не для каждого пациента.

Качество доказательств (QOE):

+++ Высокое качество доказательств с высокой степенью достоверности; получено при рандомизированном исследовании.

++ Умеренное качество доказательств; исследования проведены с методологическими недостатками, доказательства косвенные или противоречивые.

+ Низкое качество доказательств; основано на серии случаев или несистематизированных клинических наблюдениях.

Сила рекомендации ограничивает применимость ко всем пациентам или зависит от обстоятельств и состояния пациента. Градация качества доказательств выполнена с учетом дизайна исследования, качества исследования, однородности результатов и очевидности доказательств [4]. Каждой рекомендации предшествует описание и обоснование доказательства. Окончательный документ был одобрен ETA в декабре 2011 г.

Введение

МРЩЖ встречается менее чем в 5% всех наблюдений рака щитовидной железы [1, 5]. В 7–23% наблюдений при МРЩЖ отмечаются отдаленные метастазы, которые могут быть подтверждены стандартными протоколами [6]. Клинические симптомы болезни могут появиться у $^1/_3$–$^2/_3$ пациентов с МРЩЖ с любыми признаками персистенции болезни после проведенного лечения в течение последующих 10 лет после операции. Это зависит от оставшегося объема опухоли и степени прогрессии при динамическом наблюдении [7–9]. Рецидив заболевания на шее или в средостении часто хорошо поддается хирургическому лечению, однако операция не всегда радикальна. Некоторым пациентам проводится дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Отдаленные метастазы являются главной причиной смерти пациентов с МРЩЖ. По данным ретроспективных исследований установлено, что 5-летняя выживаемость пациентов с выявленными метастазами МРЩЖ составляет около 25%, 10-летняя – около 10% [1, 5].

В данных рекомендациях обсуждаются пациенты с метастатическими формами МРЩЖ, подтвержденными биохимическими исследованиями и методами топической диагностики. Данный документ не затрагивает вопросов симптоматического лечения терминальных пациентов.

Отдаленные метастазы: биохимическая и топическая диагностика

Отдаленные метастазы часто поражают несколько органов, включая легкие, кости, печень и, гораздо реже, головной мозг, кожные покровы или грудную клетку. Процесс часто ассоциирован с наличием первичного очага на шее [6]. У некоторых пациентов с рецидивом заболевания приемлемое качество жизни может сохраняться в течение месяцев или даже лет, у других же может быть изнурительная диарея. Для первичного очага характерен медленный рост, и если отдаленные метастазы выявлены только в одном органе, то рассматривается вопрос о проведении радикального хирургического или другого местно-направленного лечения. Прогноз заболевания у пациентов с отдаленными метастазами МРЩЖ зависит и от скорости развития клинических проявлений заболевания. Только пациенты с обширным опухолевым поражением или с выраженными симптомами заболевания или при наличии прогрессии заболевания согласно протоколу RECIST являются кандидатами для проведения системного лечения.

Отдаленные метастазы могут быть обнаружены как при первичном диагнозе, так и во время динамического наблюдения пациентов с постоянно повышенным кальцитонином или РЭА. Действительно, серологические маркеры заболевания остаются повышенными после первичного лечения у многих пациентов, особенно в случаях опухоли больших размеров, выходящей за пределы капсулы щитовидной железы, и при множественных метастазах в регионарные лимфоузлы. При уровне кальцитонина менее 150 пг/мл отдаленные метастазы встречаются редко. Риск отдаленного метастазирования повышается с ростом уровня кальцитонина [1, 6]. Однако пациенты с низкодифференцированным и агрессивным течением МРЩЖ могут иметь низкий уровень кальцитонина при значительно повышенном уровне РЭА. Топические методы необходимы для точной оценки распространенности процесса для выбора оптимального варианта лечения – возможно ли ограничиться только местным лечением или же понадобится системная терапия. Пациентов с биохимическими проявлениями болезни (повышенный уровень кальцитонина и РЭА) и отсутствием видимых опухолевых очагов на шее ожидает хороший прогноз при хорошем качестве жизни. Им не потребуется проведения системного лечения [7–9]. Этим пациентам необходимо периодически оценивать уровни кальцитонина и РЭА. Топическую диагностику проводят через регулярные промежутки времени в зависимости от времени удвоения опухолевых маркеров [1, 10–14].

Методы топической диагностики при метастатическом МРЩЖ: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием или магнитно-резонансная томография (МРТ) головы, ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи и печени, МСКТ с контрастированием шеи и грудной клетки, трехфазная МСКТ или, предпочтительнее, МРТ с контрастированием печени (потому что метастазы печени плохо видны на КТ во время лечения мультикиназными ингибиторами), сцинтиграфия костей, МРТ с контрастированием позвоночника и таза [6]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтор-дезоксиглюкозой обычно малочувствительна и не используется для оценки опухолевой прогрессии и эффективности лечения [6, 15, 16]. ПЭТ с F-DOPA может давать дополнительную информацию о локализации и дифференцировке опухоли; однако это дорогостоящее исследование, и пока нет однозначного мнения о его рутинном использовании [17, 18].

При отсутствии показаний к лечению стандартные методы топической диагностики (КТ шеи, грудной и брюшной полости и другие исследования, согласно обнаруженным отклонениям) повторяют каждые 6–12 мес или через большие интервалы, в зависимости времени удвоения кальцитонина и РЭА, либо они выполняются чаще (менее 6 мес) при быстром удвоении кальцитонина и РЭА. Уровень прогрессии оценивается по протоколу RECIST [19, 20]. Пациенты с установленными очагами опухолевого поражения и отрицательной динамикой (увеличение опухолевых очагов более чем на 20% в сумме максимальных размеров или появление одного и более новых метастазов за интервал на-

блюдения (6–12 мес)) являются кандидатами для проведения системной терапии. Отрицательная динамика заболевания оценивается по времени удвоения кальцитонина и РЭА, обычно коррелирующего с опухолевой прогрессией [10, 14], которая всегда должна быть подтверждена методами топической диагностики перед инициацией любого лечения [19, 20].

Рекомендация 1

(a) Необходимо многократно использовать всевозможные методы топической диагностики для определения всех клинически значимых метастазов заболевания.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

(b) Уровень прогрессии заболевания может быть оценен по времени удвоения опухолевых маркеров (кальцитонина и РЭА), но прогрессия обязательно должна быть подтверждена методами топической диагностики, используя RECIST.

Градация: QOE** = +++**; SOR** = **тип 1.

(c) Пациенты с повышенными уровнями кальцитонина и РЭА без выявленных опухолевых очагов должны подвергаться повторному биохимическому обследованию каждые 6–12 мес или чаще/реже в зависимости от времени удвоения опухолевых маркеров без медицинского вмешательства. При появлении отрицательной динамики по данным биохимических исследований проводится повторная топическая диагностика.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

(d) Пациенты с подтвержденными метастазами, которые не получают системного лечения, так как нет симптомов заболевания или размеры метастазов слишком малы и нет признаков прогрессии заболевания, должны подвергаться повторным топическим диагностическим исследованиям каждые 6–12 мес или чаще/реже в зависимости от времени удвоения опухолевых маркеров.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

(e) Пациентам с небольшими отдаленными метастазами при отсутствии отрицательной динамики заболевания и наличии опухоли на шее возможно проведение местного лечения (операция и/или ДЛТ). Решение принимается в каждом случае индивидуально.

Градация: QOE** = +**; SOR** = **тип 2.

(f) Системное лечение показано пациентам только при значительном опухолевом поражении и наличии симптомов заболевания или прогрессии заболевания согласно RECIST.

Градация: QOE** = +++**; SOR** = **тип 1.

Варианты местного лечения отдаленных метастазов

В связи с медленным прогрессированием отдаленных метастазов хирургическое лечение может иметь преимущества с точки зрения качества жизни в течение длительного времени и отсрочить начало системной терапии. Именно поэтому различные методы циторедукции, направленные на отдаленные метастазы, рассматриваются для каждой потенциальной области в отдельности.

Метастазы в головной мозг

Проявляющиеся клинически метастазы МРЩЖ в головной мозг встречаются достаточно редко (около 1–5% всех пациентов с местным и метастатическим процессом). Но метастазы в головной мозг, вероятно, имеют большее распространение. Это связано с ограниченным применением рутинных топических исследований органов центральной нервной системы. Метастазы в головной мозг чаще всего подозреваются у пациентов с остаточным опухолевым процессом или рецидивом МРЩЖ и неврологическими симптомами, которые могут быть обусловлены отдаленными метастазами. Топические исследования головного мозга должны выполняться до начала системного лечения [21–23]. Обнаружение маленьких бессимптомных опухолевых очагов без отека мозга не требует их активного лечения, но требует постоянного наблюдения и периодического контроля. В ретроспективных исследованиях при раке щитовидной железы и злокачественных опухолях других локализаций было показано, что хирургическое удаление одиночных или небольшого числа метастазов в головной мозг связано с более высоким качеством жизни пациентов [21–24].

Рекомендация 2

Методы визуализации головного мозга должны быть использованы у пациентов

с неврологическими расстройствами, а также перед началом любого системного лечения. В отношении пациентов с изолированным метастазом или небольшим числом метастазов в головной мозг необходимо в первую очередь рассмотреть возможность их хирургического удаления или проведения стереотаксической радиохирургии. Любая ДЛТ на головном мозге предназначена только для метастазов, вызывающих выраженные клинические проявления.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

Метастазы в кости

Метастазы в кости встречаются в 45% случаев у пациентов с МРЩЖ [6]. Костные метастазы могут быть выявлены различными методами топической диагностики. У некоторых пациентов отмечаются боли в костях, переломы, компрессия спинного мозга. Опыт наблюдения костных метастазов у пациентов с другими онкологическими заболеваниями показывает, что чрескожные методы лечения, такие как цементопластика (введение полиметилметакрилового цемента под рентгеноконтролем), термальные методы (радиочастотная абляция, криотерапия) и артериальная эмболизация, следующая за операцией, или комбинация этих методов, способствуют уменьшению болей и костной консолидации [25–32]. Изолированный костный метастаз может быть удален хирургически или пролечен чрескожными методами, но этого крайне редко бывает достаточно, чтобы избавить пациента от заболевания. В некоторых исследованиях пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы указывается, что хирургическое лечение стоит проводить, когда выявлено не более 5 костных метастазов [33, 34]. Но пока неизвестно, можно ли эти результаты распространять на пациентов с МРЩЖ. ДЛТ может привести к значительному уменьшению боли у 80% пациентов в течение многих месяцев [35].

Многие специалисты при костных метастазах другого происхождения с определенным успехом предлагают внутривенное использование бисфосфонатов для купирования болевого синдрома и снижения опухолевой прогрессии, но при МРЩЖ такого опыта не существует [36]. Побочные эффекты в виде остеонекроза челюсти от введения больших доз бисфосфонатов, особенно в комбинации с блокаторами ангиогенеза, могут серьезным образом ограничивать их применение.

Рекомендация 3

(a) Пациентам с компрессией спинного мозга требуется экстренная глюкокортикоидная терапия и хирургическая декомпрессия. После операции рассматривается вопрос о целесообразности проведения ДЛТ. Если ситуация не позволяет выполнить оперативное вмешательство, изначально проводят ДЛТ.

Градация: QOE** = +++**; SOR** = **тип 1.

(b) Хирургическое лечение показано при наличии метастазов, вызывающих костную деструкцию, при угрозе перелома или имеющемся переломе костей. Дополнительная ДЛТ показана при невозможности полностью удалить костный метастаз.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

(c) Минимально-инвазивное чрескожное лечение (отдельно или в комбинации) может применяться для лечения болезненных костных метастазов и являться альтернативой хирургическому лечению и ДЛТ при угрозе перелома.

Градация: QOE** = +**; SOR** = **тип 1.

(d) ДЛТ может применяться в случаях неоперабельных болезненных костных метастазов, которые также не подлежат чрескожному лечению, если они имеют широкое распространение и прогрессируют с угрозой повреждения смежных структур.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

(e) Бессимптомные ограниченные костные метастазы, не представляющие непосредственной угрозы для пациента, могут динамически наблюдаться.

Градация: QOE** = +**; SOR** = **тип 2.

(f) В отношении использования бисфосфонатов для лечения костных метастазов при МРЩЖ рекомендации сформулированы не были.

Метастазы в легкие

Метастазы в легкие встречаются у 33% пациентов с МРЩЖ [6]. Они обычно множе-

ственные просовидные и часто сопровождаются метастатическим поражением лимфоузлов средостения. В редких случаях доминантные метастазы можно попытаться удалить хирургическим путем. Более часто подобные поражения признаются инкурабельными, и в случае дальнейшей опухолевой прогрессии рассматривается вопрос о проведении системного лечения. Поражение легких и средостения может вызывать местную компрессию дыхательных путей или легочное кровотечение, что служит показанием для проведения хирургического вмешательства или ДЛТ. В случае опухолевой инвазии центральных дыхательных путей дополнительно проводится фотодинамическая терапия или стентирование пораженных участков для улучшения качества жизни (когда опухоль находится не ближе 15 мм от голосовых связок) [37]. Радиочастотная абляция может быть назначена пациентам с небольшим количеством (менее 5, идеально менее 3) в основном периферических легочных метастазов размерами до 4 см [38].

Рекомендация 4

Пациенты с респираторными симптомами могут иметь выгоду от различных видов местного лечения. Пациентам с несколькими медленно прогрессирующими периферическими легочными метастазами не более 4 см в диаметре возможно проведение радиочастотной абляции. При прогрессирующих метастазах в легкие и средостение обсуждается проведение системного лечения.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

Метастазы в печень

Метастазы в печень встречаются у 45% пациентов с МРЩЖ [6]. Когда метастазы печени больших размеров или быстро прогрессируют, или же связаны с диареей или болевым синдромом, возникает необходимость в лечении. Солитарный метастаз или же ограниченное количество метастазов при больших размерах могут быть удалены хирургически или разрушены при помощи чрескожной радиочастотной абляции. Это приводит к длительному уменьшению многих симптомов заболевания, в том числе диареи, у 90–95% пациентов. Радиочастотная абляция менее эффективна при наличии метастатического очага более 5 см [39]. Однако обычно выявляются множественные метастазы, которые невозможно удалить хирургическим путем. В этих случаях может проводиться химиоэмболизация или системное лечение [40, 41].

Было описано исследование, где 11 пациентам проведена химиоэмболизация. У всех пациентов отмечалось уменьшение симптоматики, а в 60% случаев – временная ремиссия или стабилизация состояния. В другом исследовании из 12 пациентов с МРЩЖ у 42% отмечался частичный ответ, у других 42% – стабилизация состояния, в то время как симптомы диареи снизились в 40% наблюдений [42, 43]. Степень распространенности метастатического процесса в печени является главным прогностическим фактором. Частичный ответ на лечение наблюдался только в случае поражения менее 30% ткани печени и при размерах метастазов менее 3 см. После проведения 1 цикла (1–2 курса) отмечалась частичная положительная динамика или стабилизация состояния в течение более 1 года. В случае продолжения прогрессии опухоли проводят дополнительный цикл химиоэмболизации метастазов, что также дает частичную положительную динамику, но уже на более короткий период. Несмотря на эти благоприятные ответы, проведение химиоэмболизации не снижает стадию заболевания настолько, чтобы можно было выполнить последующее радикальное хирургическое удаление метастазов. Кандидатами для проведения химиоэмболизации могут являться пациенты без почечно-печеночной недостаточности, без признаков портальной гипертензии и при отсутствии расширения общего желчного протока. Токсичность процедуры умеренная и преходящая, но перед ее проведением необходимо исключить у пациента наличие феохромоцитомы.

Рекомендация 5

При наличии больших, прогрессирующих печеночных метастазов, вызывающих болевой синдром или диарею, обсуждается вопрос их активного лечения. При одиночном изолированном или небольшом количе-

стве метастазов возможно их хирургическое удаление, если поражение ограничено одной или двумя долями печени. Также рассматривается проведение радиочастотной абляции (если определяется несколько очагов до 3 см) или химиоэмболизации (когда очаги распространены по всей печени). В других случаях пациенту может быть предложено системное лечение.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

Системная терапия: химиотерапия и клинические испытания

Среди цитотоксических препаратов наиболее часто применяемым, проверенным на пациентах с МРЩЖ является доксорубицин, который используется самостоятельно или в комбинации с цисплатином. Чувствительность к данному лечению составляет 0–22%. К сожалению, ответ всегда нерадикальный и продолжается всего несколько месяцев [44, 45]. Поскольку МРЩЖ является высокодифференцированной эндокринной опухолью, используются различные комбинации 5-фторурацила, дакарбазина, стрептозоцина, циклофосфамида и винкристина, дающие положительные результаты приблизительно в 20% случаев с симптоматическим улучшением у небольшого числа пациентов [46–51]. Новейшие цитотоксические препараты, такие как таксаны, гемцитабин, иринотекан, не прошли еще рандомизированных клинических испытаний у пациентов с МРЩЖ. Иммунотерапия с использованием дендритных клеток может быть эффективной, но пока является объектом изучения [52].

Имеется небольшой опыт использования радиотаргетной терапии – описано несколько ответов на лечение [^{90}Иттрий DOTA]-TOC у пациентов с МРЩЖ с высоким уровнем кальцитонина, накапливающим изотоп на Октреаскане с ^{111}Индием [53], при проведении предшествующей радиоиммунотерапии с биспецифическими моноклональными анти-РЭА-антителами и бивалентными ^{131}I-меченными гаптенами у пациентов с метастатическим прогрессирующим МРЩЖ (анализировались пациенты с периодом удвоения уровня кальцитонина менее 2 лет). В целом выживаемость была статистически достоверно дольше, чем у пациентов высокого риска из группы контроля (медиана выживаемости 110 и 60 мес соответственно, $p < 0{,}03$). В основном отмечалась гематологическая токсичность, которая была связана с распространением опухоли на кости и костный мозг [54]. Терапия с использованием ^{131}I-метайодбензилгуанидина всеобще признана неэффективной при МРЩЖ [55].

Наследственные мутации *RET* найдены в большинстве наблюдений семейных форм МРЩЖ [56]. Протоонкоген, кодирующий *RET*-белок, является мембранным рецептором с тирозинкиназной активностью. При активации *RET*-протоонкогена активируется киназная функция, которая запускает необратимые мутагенные изменения. В 30–50% наблюдений спорадического МРЩЖ также выявляются соматические мутации *RET*. Среди этих мутаций более 80% локализовано в 918-м кодоне (16-й экзон) и около 10% – в 634-м кодоне (11-й экзон). Другие мутации могут локализоваться в 10, 13, 14, 15-м экзонах. Нужно отметить, что мутации главным образом были описаны в первичной опухоли. При этом *RET*-статус метастатической ткани практически неизвестен. Это может привести к отсроченным лечебным вмешательствам через десятилетия после удаления первичной опухоли. Ангиогенез является ключевым фактором в развитии этих высоковаскуляризированных опухолей. Этот факт определяет другой набор потенциальных молекулярных целей для возможного лечения. Различные варианты фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и рецепторы к ним (*VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR)*) часто сверхэкспрессируются при МРЩЖ (как в опухолевых клетках, так и в эндотелии патологических опухолевых сосудов) [57]. Существует много веществ (агентов), целенаправленно воздействующих как на *VEGFR-2*-киназу, так и на *RET*-киназу.

В последние годы закончены различные фазы клинических испытаний мультикиназных ингибиторов (акситиниб, кабозантиниб (XL-184), ленватиниб (E7080), мотесаниб, разопаниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб) [58–68]. Во II фазе клинических испытаний некоторые из этих препаратов продемонстрировали частичный положительный

эффект в 20–50% случаев, когда отмечалась стабилизация заболевания. У этих пациентов данные препараты снижали уровень кальцитонина и РЭА, что было продемонстрировано даже в отсутствие положительного влияния на объем опухолевых масс. По этой причине уровни сывороточных маркеров не могут быть использованы для оценки эффективности воздействия препаратов на опухоль. Два из этих препаратов – вандетаниб и кабозантиниб – проходят III фазу клинических испытаний (*III фаза клинических испытаний уже закончена, препараты подтвердили свою эффективность и одобрены FDA для клинического применения* – ***прим. ред.***).

У 30 пациентов с наследственным МРЩЖ во II фазе клинических испытаний вандетаниб, нацеленный на *RET, EGFR* и *VEGFR*, назначали в максимально переносимой дозе – 300 мг/сут. Положительный эффект был отмечен у 10 пациентов, среди которых у 6 подтвержден частичный положительный ответ. Стабилизация заболевания более чем на 24 нед отмечена у других 16 пациентов [67]. В другой группе пациентов из 19 больных с наследственным МРЩЖ вандетаниб назначали в дозе 100 мг/сут. Частичный положительный ответ наблюдался у 3 пациентов, стабилизация состояния более чем на 24 нед отмечена у других 10 пациентов, что демонстрирует противоопухолевую активность этого препарата. Однако еще не ясно, есть ли такая же четкая взаимосвязь между дозой и эффективностью, как между дозой и токсичностью [68]. У 331 пациента с местно-распространенным или метастатическим МРЩЖ в рамках III фазы клинических испытаний было закончено большое рандомизированное исследование, где оценивали влияние вандетаниба 300 мг/сут в сравнении с плацебо на период стабилизации заболевания (ПСЗ) [69]. В случае с плацебо достоверная медиана ПСЗ составила 19,3 мес, а предполагаемая медиана ПСЗ (наблюдение еще не закончено, медиана еще не установлена) при назначении вандетаниба – 30,5 мес (HR: 0,46; $p < 10^{-4}$), частичный положительный ответ при назначении вандетаниба наблюдался у 45% пациентов с предполагаемой медианой длительности эффекта 22 мес. Снижение болевого симптома и диареи на фоне приема вандетаниба помогло части пациентов вернуться к нормальной социальной жизни. Во всех подгруппах пациентов установлено достоверное увеличение ПСЗ. Также увеличение ПСЗ отмечено как у пациентов с выявленной мутацией *RET*, так и без нее. Однако число *RET*-негативных пациентов, которым были секвенированы все экзоны, было небольшим. Отмечались такие побочные эффекты как диарея, повышенная утомляемость, кожная сыпь и фолликулит, фотосенсибилизация, артериальная гипертензия и удлинение интервала QT. В 12% наблюдений пациентов, получавших вандетаниб, лечение было отменено из-за выраженного токсического эффекта. В 35% случаев из-за появления побочных эффектов доза вандетаниба была снижена. Вандетаниб был одобрен FDA в апреле 2011 г. и EMA в феврале 2012 г. для лечения агрессивных и симптоматических форм МРЩЖ, когда невозможно выполнить радикальное хирургическое лечение при местном распространении или обширном метастатическом процессе. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной дозы препарата для адекватного лечения пациентов без *RET*-мутации в метастатической ткани.

Была проведена I фаза клинических испытаний кабозантиниба, целенаправленно действующего на *RET*-киназу, *C-met* и *VEFGR*. В испытаниях участвовало 34 пациента с МРЩЖ. У 17 пациентов наблюдался частичный положительный ответ, среди которых у 10 пациентов он был стойким. У других 15 пациентов отмечалась стабилизация заболевания [65–66]. Частичный ответ на лечение наблюдался у пациентов независимо от наличия соматической *RET*-мутации как при первичном назначении, так и у тех, кому предварительно проводилось лечение другими мультикиназными ингибиторами, что предполагает отсутствие перекрестных реакций. Учитывая такие многообещающие результаты, начата III фаза рандомизированного исследования кабозантиниба (175 мг/сут) в сравнении с плацебо (NCT00704730) (*III фаза клинических испытаний уже закончена, препарат подтвердил свою эффективность и одобрен FDA для клинического применения* – ***прим. ред.***).

В 2012 г. завершилась III фаза клинических испытаний вандетаниба и некоторых других мультикиназных ингибиторов. Препараты показали возможность высокого уровня контроля течения заболевания. Они оказывают длительное положительное воздействие, улучшают качество жизни, значительно увеличивают ПСЗ [69]. К сожалению, это лечение необходимо продолжать пожизненно. Выраженные краткосрочные побочные явления контролировали снижением дозы препарата или отказом от лечения у значительной доли пациентов. Токсичность при длительном приеме этих препаратов требует дальнейшего изучения. В настоящее время нет доказательств, что раннее назначение мультикиназных ингибиторов имеет преимущества, за исключением случаев отрицательной динамики опухоли. Это ведет к тому, что принятие решения о назначении данной терапии происходит только при значительном опухолевом поражении и документальном подтверждении отрицательной динамики заболевания. Пациентам с повышенным уровнем онкомаркеров и минимальными изменениями опухоли необходимо проводить обследование через регулярные интервалы времени. Остается нерешенной проблема, что делать с пациентами, у которых наблюдается отрицательная динамика, несмотря на проводимое системное лечение. Возможно, появятся новые препараты, возможно, будет эффективной их комбинация или последовательное использование. Вероятно, использование этих препаратов совместно с традиционной цитотоксической терапией в конечном счете окажется более эффективным, чем монотерапия мультикиназными ингибиторами [70–71].

Рекомендация 6

(a) У пациентов с выраженным опухолевым поражением и симптомами заболевания, а также при отрицательной динамике согласно RECIST использование стандартных химиотерапевтических препаратов не должно рассматриваться как терапия первой линии при персистирующем и рецидивирующем МРЩЖ.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 2.

(b) Мультикиназные ингибиторы RET и VEFGR, по всей видимости, обладают наибольшей эффективностью в лечении этих пациентов.

Градация: QOE** = +++**; SOR** = **тип 1.

(c) Радиотаргетная терапия может быть проведена у специально отобранных пациентов, идеально в рамках хорошо спланированных клинических испытаний.

Градация: QOE** = +**; SOR** = **тип 2.

Симптомы, оценка и лечение гормонально-активных метастазов

Диарея [72–73] и гиперкортицизм, связанный с эктопической продукцией адренокортикотропного гормона и/или кортикотропин-рилизинг-гормона и развитием синдрома Кушинга [74], являются основными гормонально-зависимыми осложнениями МРЩЖ, особенно при распространенных формах заболевания и метастатическом поражении печени. Диарея может возникать за счет гиперсекреции или же за счет усиления желудочно-кишечной моторики, возможна комбинация обоих факторов. Диарея может быть изнурительной как с точки зрения качества жизни, так и в отношении обеспечения организма питательными веществами. В данном случае показано применение препаратов, снижающих моторику кишечника (лоперамид, дифеноксилат/атропин, кодеин) [1]. Применение аналогов соматостатина в качестве монотерапии или в сочетании с интерфероном-альфа показало скромную эффективность у минимального числа пациентов [75–76]. У некоторых пациентов местное воздействие на большие печеночные метастазы при помощи селективной химиоэмболизации опухолевых артерий [42–43] и применение мультикиназных ингибиторов могут снижать выраженность диареи.

При наличии выраженного синдрома Кушинга происходит быстрое истощение организма, отмечается низкая выживаемость, связанная с распространением и прогрессированием МРЩЖ [74]. Даже в случаях широко распространенного метастатического МРЩЖ контроль за гиперпродукцией кортизола может быть достигнут различными способами: путем уменьшения объема больших

печеночных метастазов (хирургическое удаление, химиоэмболизация), применения блокаторов стероидогенеза (кетоконазол, мифепристон или митотан) или же проведения двусторонней адреналэктомии [77].

Рекомендация 7

(a) При МРЩЖ должна применяться терапия, направленная на снижение частоты и выраженности диареи. Начальная терапия должна включать препараты, направленные на снижение моторики кишечника. Альтернативная терапия может включать хирургическое лечение или химиоэмболизацию метастазов печени, а также системное лечение с использованием мультикиназных ингибиторов у пациентов с прогрессирующим и распространенным МРЩЖ.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

(b) Особое внимание клиницистов должно быть направлено на возможное развитие синдрома Кушинга, связанного с паранеопластической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона и/или кортикотропин-рилизинг-гормона при МРЩЖ. Несмотря на то что у пациентов с МРЩЖ и синдромом Кушинга прогноз очень неблагоприятный, необходимо рассматривать возможность лечения даже при значительно выраженном метастатическом процессе, потому что синдром гиперкортицизма может быть очень тяжелым и истощающим.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

(c) Лечение синдрома Кушинга, вызванного прогрессированием МРЩЖ, проводится мультидисциплинарно с использованием терапии, направленной на лечение самой опухоли, и медикаментозной терапии, направленной на снижение гиперкортицизма. Если состояние пациента позволяет, проводится двусторонняя адреналэктомия.

Градация: QOE** = ++**; SOR** = **тип 1.

Список литературы

1. *Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. et al.* Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009; 19: 565–612.
2. *Atkins D., Eccles M., Flottorp S. et al.* GRADE Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMC Health Serv. Res. 2004; 22 (4): 38.
3. *Swiglo B.A., Murad M.H., Schünemann H.J. et al.* A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93: 666–673.
4. *Guyatt G., Gutterman D., Baumann M.H. et al.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. Chest. 2006; 129: 174–181.
5. *Schlumberger M., Carlomagno F., Baudin E. et al.* New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008; 4: 22–32.
6. *Giraudet A.L., Vanel D., Leboulleux S. et al.* Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 4185–4190.
7. *van Heerden J.A., Grant C.S., Gharib H. et al.* Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. Ann. Surg. 1990; 212: 395–400, discussion 400–401.
8. *Pellegriti G., Leboulleux S., Baudin E. et al.* Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. Br. J. Cancer. 2003; 88: 1537–1542.
9. *Fialkowski E., Debenedetti M., Moley J.* Longterm outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. Wld J. Surg. 2008; 32: 754–765.
10. *Saad M.F., Fritsche H.A. Jr., Samaan N.A.* Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984; 58: 889–894.
11. *Miyauchi A., Onishi T., Morimoto S. et al.* Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. Ann. Surg. 1984; 199: 461–466.
12. *Tisell L.E., Dilley W.G., Wells S.A. Jr.* Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. Surgery. 1996; 119: 34–39.
13. *Giraudet A.L., Al Ghulzan A., Aupérin A. et al.* Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. Eur. J. Endocrinol. 2008; 158: 239–246.
14. *Barbet J., Campion L., Kraeber-Bodere F., Chatal J.F.* Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90: 6077–6084.
15. *Oudoux A., Salaun P.Y., Bournaud C. et al.* Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anti-carcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 4590–4597.
16. *Ong S.C., Schoder H., Patel S.G. et al.* Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. J. Nucl. Med. 2007; 48: 501–507.
17. *Gourgiotis L., Sarlis N.J., Reynolds J.C. et al.* Localization of medullary thyroid carcinoma metastasis in a multiple

endocrine neoplasia type 2A patient by 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 637–641.
18. *Koopmans K.P., de Groot J.W., Plukker J.T. et al.* 18F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. J. Nucl. Med. 2008; 49: 524–531.
19. *Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur. J. Cancer. 2009; 45: 228–247.
20. *Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92: 205–216.
21. *McWilliams R.R., Giannini C., Hay I.D. et al.* Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. Cancer. 2003; 98: 356–362.
22. *Chiu A.C., Delpassand E.S., Sherman S.I.* Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 3637–3642.
23. *Salvati M., Frati A., Rocchi G., Masciangelo R. et al.* Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of the literature. J. Neurooncol. 2001; 51: 33–40.
24. *Kim I.Y., Kondziolka D., Niranjan A. et al.* Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from thyroid cancer. J. Neurooncol. 2009; 93: 355–359.
25. *Mont'Alverne F., Vallee J.N., Cormier E. et al.* Percutaneous vertebroplasty for metastatic involvement of the axis. Am. J. Neuroradiol. 2005; 26: 1641–1645.
26. *Goetz M.P., Callstrom M.R., Charboneau J.W. et al.* Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 300–306.
27. *Simon C.J., Dupuy D.E.* Percutaneous minimally invasive therapies in the treatment of bone tumors: thermal ablation. Semin. Musculoskelet. Radiol. 2006; 10: 137–144.
28. *Masala S., Manenti G., Roselli M. et al.* Percutaneous combined therapy for painful sternal metastases: a radiofrequency thermal ablation (RFTA) and cementoplasty protocol. Anticancer. Res. 2007; 27: 4259–4262.
29. *Toyota N., Naito A., Kakizawa H. et al.* Radiofrequency ablation therapy combined with cementoplasty for painful bone metastases: initial experience. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2005; 28: 578–583.
30. *Chiras J., Adem C., Vallee J.N. et al.* Selective intra-arterial chemoembolization of pelvic and spine bone metastases. Eur. Radiol. 2004; 14: 1774–1780.
31. *Guzman R., Dubach-Schwizer S., Heini P. et al.* Preoperative transarterial embolization of vertebral metastases. Eur. Spine. J. 2005; 14: 263–268.
32. *Baba Y., Hayashi S., Ueno K., Nakajo M.* Bone cement used as an embolic agent for active bleeding in vertebroplasty of metastatic lesions. Acta Radiol. 2007; 48: 1024–1027.
33. *Bernier M.O., Leenhardt L., Hoang C. et al.* Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 1568–1573.
34. *Zettinig G., Fueger B.J., Passler C. et al.* Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma – surgery or conventional therapy? Clin. Endocrinol. 2002; 56: 377–382.
35. *Brierley J.D., Tsang R.W.* External beam radiation therapy for thyroid cancer. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2008; 37: 497–509.
36. *Vitale G., Fonderico F., Martignetti A. et al.* Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. Br. J. Cancer. 2001; 84: 1586–1590.
37. *Tsutsui H., Kubota M., Yamada M. et al.* Airway stenting for the treatment of laryngotracheal stenosis secondary to thyroid cancer. Respirology. 2008; 13: 632–638.
38. *Deandreis D., Leboulleux S., Dromain C. et al.* Role of FDG PET/CT and chest CT in the follow-up of lung lesions treated with radiofrequency ablation. Radiology. 2011; 258: 270–276.
39. *Berber E., Flesher N., Siperstein A.E.* Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. Wld J. Surg. 2002; 26: 985–990.
40. *Mazzaglia P.J., Berber E., Milas M., Siperstein A.E.* Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. Surgery. 2007; 142: 10–19.
41. *Wertenbroek M.W., Links T.P., Prins T.R. et al.* Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. Thyroid. 2008; 18: 1105–1110.
42. *Lorenz K., Brauckhoff M., Behrmann C. et al.* Selective arterial chemoembolization for hepatic metastases from medullary thyroid carcinoma. Surgery. 2005; 138: 986–993, discussion 993.
43. *Fromigue J., De Baere T., Baudin E. et al.* Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 2496–2499.
44. *Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al.* A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer. 1985; 56: 2155–2160.
45. *Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H.* Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. Cancer Treat. Rep. 1986; 70: 405–407.
46. *Orlandi F., Caraci P., Berruti A. et al.* Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. Ann. Oncol. 1994; 5: 763–765.
47. *Wu L.T., Averbuch S.D., Ball D.W. et al.* Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Cancer. 1994; 73: 432–436.
48. *Schlumberger M., Abdelmoumene N., Delisle M.J., Couette J.E.* Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and

5 FUdacarbazine. The Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Br. J. Cancer. 1995; 71: 363–365.
49. *Bajetta E., Rimassa L., Carnaghi C. et al.* 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. Cancer. 1998; 83: 372–378.
50. *Petursson S.R.* Metastatic medullary thyroid carcinoma. Complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil. Cancer. 1988; 62: 1899–1903.
51. *Nocera M., Baudin E., Pellegriti G. et al.* Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Br. J. Cancer. 2000; 83: 715–718.
52. *Papewalis C., Wuttke M., Seissler J. et al.* Dendritic cell vaccination with xenogenic polypeptide hormone induces tumor rejection in neuroendocrine cancer. Clin. Cancer Res. 2008; 14: 4298–4305.
53. *Iten F., Müller B., Schindler C. et al.* Response to [90 Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 6696–6702.
54. *Kraeber-Bodere F., Goldenberg D.M., Chatal J.F., Barbet J.* Pretargeted radioimmunotherapy in the treatment of metastatic medullary thyroid cancer. Curr. Oncol. 2009; 16: 3–8.
55. *Pasieka J.L., McEwan A.J., Rorstad O.* The palliative role of 131 I-MIBG and 111 In-octreotide therapy in patients with metastatic progressive neuroendocrine neoplasms. Surgery. 2004; 136: 1218–1226.
56. *Wells S.A. Jr., Santoro M.* Targeting the RET pathway in thyroid cancer. Clin. Cancer Res. 2009; 15: 7119–7123.
57. *Capp C., Wajner S.M., Siqueira D.R. et al.* Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2010; 20: 863–871.
58. *Cohen E.E.W., Rosen L.S., Vokes E.E. et al.* Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: Results from a phase II study. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 4708–4713.
59. *Nemunaitis J.J. et al.* Phase I dose-escalation study of E7080, a multikinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2008; 26: 14583.
60. *Schlumberger M., Elisei R., Bastholt L. et al.* Phase II study of safety and efficacy of motesanib (AMG 706) in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 3794–3801.
61. *Bible K.C. et al.* Phase 2 trial of pazopanib in rapidly progressive, metastatic, medullary thyroid cancer. Thyroid (Meeting Abstracts). 2009; 19: S110.
62. *Lam E.T., Ringel M.D., Kloos R.T. et al.* Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 2323–2330.
63. *De Souza J.A. et al.* Phase II trial of sunitinib in medullary thyroid cancer (MTC). J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2010; 28: 5504.
64. *Carr L.L., Mankoff D.A., Goulart B.H. et al.* Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin. Cancer Res. 2010; 16: 5260–5268.
65. *Kurzrock R., Sherman S.I., Ball D.W. et al.* Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 2660–2666.
66. *Papotti M., Olivero M., Volante M. et al.* Expression of hepatocyte growth factor (HGF) and its receptor (MET) in medullary carcinoma of the thyroid. Endocr. Pathol. 2000; 11: 19–30.
67. *Wells S., Gosnell J., Gagel R. et al.* Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 767–772.
68. *Robinson B.G., Paz-Ares L., Krebs A. et al.* Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 2664–2671.
69. *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 (ZETA). J. Clin. Oncol. 2012; 30: 134–141.
70. *Hong D.S., Cabanillas M.E., Wheler J. et al.* Inhibition of the Ras/Raf/MEK/ERK and RET kinase pathways with the combination of the multikinase inhibitor sorafenib and the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in medullary and differentiated thyroid malignancies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96: 997–1005.
71. *Hoff P.M. et al.* Phase I/II trial of capecitabine (C), dacarbazine (D) and imatinib (I) (CDI) for patients (pts) metastatic medullary thyroid carcinomas (MTC). J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2006; 24: 13048.
72. *Jensen R.T.* Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. Semin. Gastrointest. Dis. 1999; 10: 156–172.
73. *Rambaud J.C., Jian R., Flourie B. et al.* Pathophysiological study of diarrhoea in a patient with medullary thyroid carcinoma. Evidence against a secretory mechanism and for the role of shortened colonic transit time. Gut. 1988; 29: 537–543.
74. *Barbosa S.L., Rodien P., Leboulleux S. et al.* Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome in medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective analysis and review of the literature. Thyroid. 2005; 15: 618–623.
75. *Mahler C., Verhelst J., de Longueville M., Harris A.* Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with the somatostatin analogue octreotide. Clin. Endocrinol. 1990; 33: 261–269.
76. *Lupoli G., Cascone E., Arlotta F. et al.* Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide. Cancer. 1996; 78: 1114–1118.
77. *Kamenicky P., Droumaguet C., Salenave S. et al.* Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96: 2796–2804.