

Эффективность вандетаниба в лечении медуллярного рака щитовидной железы: обзор литературы и клинический случай

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

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

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

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

Контакты: Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – редкое заболевание, на долю которого приходится 1,7 % всех случаев злокачественных опухолей щитовидной железы. Как правило, МРЩЖ выявляют на ранних стадиях, однако у 10–15 % пациентов опухоль впервые обнаруживают на стадии местно-распространенных форм и отдаленных метастазов. Лечение данной категории пациентов представляет собой сложную задачу из-за биологических особенностей заболевания и небольшого количества эффективных методов. Однако изучение механизмов развития опухоли и развитие современной фармакологии привели к разработке новой группы таргетных препаратов – ингибиторов тирозинкиназ, эффективность которых в лечении нерезектабельного прогрессирующего местно-распространенного или метастатического МРЩЖ продемонстрирована в различных клинических исследованиях. В Российской Федерации для лечения МРЩЖ зарегистрирован и доступен вандетаниб. Ввиду редкости МРЩЖ каждый новый клинический случай применения вандетаниба для его лечения крайне интересен. Более того, с момента одобрения препарата в 2011 г. в США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) накопило новые данные о клиническом использовании вандетаниба. Важно, что клинические исследования, как правило, характеризуются хорошо продуманным дизайном и практически идеальными условиями, в то время как в реальной клинической практике условия могут различаться, а пациенты могут обладать индивидуальными особенностями. В связи с этим целью публикации стало обновление информации об эффективности и безопасности вандетаниба, в том числе с учетом ретроспективного анализа научной литературы, имеющейся в медицинских базах, а также описание случая применения вандетаниба в клинической практике.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, таргетная терапия, метастазы, ингибиторы тирозинкиназ, вандетаниб

Для цитирования: Мудунов А.М., Алымов Ю.В., Романов И.С. и др. Эффективность вандетаниба в лечении медуллярного рака щитовидной железы: обзор литературы и клинический случай. Опухоли головы и шеи 2019;9(3):38–48.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-38-48

Efficacy of vandetanib in the treatment of medullary thyroid cancer: literature review and case report

A.M. Mudunov¹, Yu. V. Alymov¹, I.S. Romanov¹, S.O. Podvaznikov², A.V. Ignatova^{2,3}

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

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

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

Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare disorder that accounts for approximately 1.7 % of all thyroid malignancies. MTC is usually detected at early stages; however, approximately 10–15 % of patients are diagnosed with locally advanced MTC and distant metastases. Treatment of such patients is challenging due to biological characteristics of the disease and very few effective treatment approaches available. The investigation of mechanisms of carcinogenesis, as well as advances in pharmacology, allowed the development of a new group of targeted drugs, namely tyrosine kinases, which efficacy against progressive unresectable locally advanced or metastatic MTC has been demonstrated in multiple clinical trials. Vandetanib has been registered for MTC treatment in the Russian Federation. MTC is very rare, thus, each case of vandetanib use for its treatment is particularly interesting. Moreover, since the approval of this drug in 2011 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), new data on the clinical use of vandetanib have been accumulated. Importantly, clinical trials are usually well designed and conducted in near-ideal conditions, whereas the real conditions can be different and patients may have individual characteristics. Therefore, the aim of this study was to update the information on the efficacy and safety of vandetanib by retrospective analysis of available publications and to report a case of MTC treated with vandetanib.

Key words: medullary thyroid cancer, targeted therapy, metastases, tyrosine kinase inhibitors, vandetanib

For citation: Mudunov A. M., Alymov Yu. V., Romanov I. S. et al. Efficacy of vandetanib in the treatment of medullary thyroid cancer: literature review and case report. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(3):38–48. (In Russ.).

Введение

Рак щитовидной железы — злокачественная опухоль, которая развивается из железистого эпителия щитовидной железы. Согласно статистическим данным, в 2017 г. в Российской Федерации стандартизованный показатель заболеваемости данной патологией составил 6,0 случая на 100 тыс. человек. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости в среднем на 2,71 % в год, преимущественно за счет лиц молодого и среднего возраста [1].

На долю медуллярного рака приходится 1,7 % всех случаев злокачественных опухолей щитовидной железы [2, 3]. На сегодняшний день выделяют спорадический медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) (около 80 % случаев) и наследственные формы заболевания, в том числе синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типов 2А и 2В [4, 5]. Прогноз при МРЩЖ в целом хуже, чем при дифференцированных формах рака щитовидной железы, и зависит от многих параметров, включая вариант МРЩЖ. В частности, спорадический вариант обычно характеризуется наличием солитарного узла в ткани щитовидной железы, чаще развивается в возрасте 50–60 лет и ассоциирован с более благоприятным прогнозом, чем наследственный вариант, пик заболеваемости которого приходится на возраст 40 лет [2, 6, 7]. При I–III стадиях 5-летняя выживаемость достигает 93 % [8], что объясняется возможностью радикального хирургического лечения. Однако в 15 % случаев МРЩЖ характеризуется инвазивным ростом, вовлечением в процесс верхних дыхательных и пищеварительных путей, а частота отдаленного метастазирования достигает 10 %. В таких случаях радикальное хирургическое лечение зачастую оказывается невозможным из-за распространенности процесса и большого объема операции. Супрессивная гормонотерапия и радиоiodтерапия неприменимы из-за биологических особенностей опухоли [7, 9], 5-летняя выживаемость в этой группе пациентов снижается до 28 % [8]. Очевидно, лечение этих пациентов представляет собой достаточно сложную задачу.

Тактика лечения распространенного медуллярного рака щитовидной железы

Основной метод радикального лечения МРЩЖ — хирургический [2]; при этом в случае обширного местно-распространенного или метастатического процесса операция носит паллиативный характер и направлена на сохранение речи, глотания и иных жизненно важных функций. Обширные травматичные операции

не улучшают прогноз заболевания и не рекомендуются [10]. Дальнейшая тактика лечения зависит от различных факторов: распространенности опухолевого процесса, возможности контролировать заболевание, локализации метастазов, наличия симптомов болезни и степени вовлечения в процесс значимых органных структур. При повышенном уровне кальцитонина и/или ракового эмбрионального антигена без макроскопически определяемых опухолевых очагов оптимальным считается наблюдение [2, 6, 10, 11]. В клинических исследованиях не установлена значимая эффективность лучевой терапии и химиотерапии при распространенном МРЩЖ [6, 12]. Тем не менее адьювантная дистанционная лучевая терапия может быть рекомендована при подозрении на микроскопические остаточные опухолевые очаги в ложе удаленной опухоли после хирургического лечения местно-распространенного процесса. Данная рекомендация основана на результатах исследований, согласно которым, несмотря на отсутствие статистически значимых различий общей выживаемости, адьювантная лучевая терапия позволяет достоверно улучшить локорегионарный контроль [2, 10, 13, 14].

Оптимальной тактикой при небольших бессимптомных локорегионарных рецидивах или стабилизации заболевания без прогрессирования считается наблюдение, так как повторное хирургическое вмешательство не будет радикальным и не позволит добиться излечения больного [10].

До недавнего времени камнем преткновения был вопрос лечения пациентов с симптомным нерезектабельным местно-распространенным опухолевым процессом, а также прогрессирующим МРЩЖ. Появление ингибиторов тирозинкиназ открыло новые горизонты в лечении этой сложной группы пациентов. Сегодня в Российской Федерации единственным зарегистрированным препаратом данной группы, применяемым для лечения МРЩЖ, является вандетаниб [15].

Механизм действия вандетаниба

Чтобы понимать механизм действия вандетаниба, необходимо знать патогенез МРЩЖ.

В начале 1990-х годов было установлено, что в основе синдрома МЭН типов 2А и 2В и семейного МРЩЖ лежит активирующая мутация в протоонкогене *RET* [16–19], который кодирует тирозинкиназный трансмембранный рецептор и экспрессируется в тканях, развившихся из нервного гребня, включая С-клетки щитовидной железы [20, 21]. Активация протоонкогена *RET* при опухолях щитовидной железы может происходить

из-за точечных мутаций или слияний с другими генами [22]. Активирующая мутация *RET* при наследственных формах МРЩЖ наблюдается в 98 % случаев, а при спорадическом МРЩЖ – в 50 % [23]. Протеин *RET* состоит из внеклеточного домена, ответственного за связывание с лигандом, и внутриклеточного домена. При этом внутриклеточная часть содержит 2 тирозинкиназные домена (ТК1 и ТК2). При взаимодействии с лигандом происходит димеризация рецептора, сопровождающаяся аутофосфорилированием и активацией доменов ТК1 и ТК2. Они, в свою очередь, активируют различные сигнальные пути, включая *RAS/RAF/MAP*-киназы, *PI3K/AKT* и *STAT3*. Указанные сигнальные пути обеспечивают иммортализацию – развитие способности к неограниченному делению, пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток, запуская канцерогенез.

При наследственных формах МРЩЖ мутации чаще всего затрагивают кодоны 634, M918T и A883F, в то время как при спорадическом раке – кодон M918T [24–27]. Внешние проявления болезни различаются в зависимости от локализации мутации в гене *RET* [28] (рис. 1).

Следует отметить, что помимо мутаций *RET* существуют и другие важные механизмы развития и прогрессирования МРЩЖ, в которых задействованы тирозинкиназы. Известно, что ангиогенез играет важную

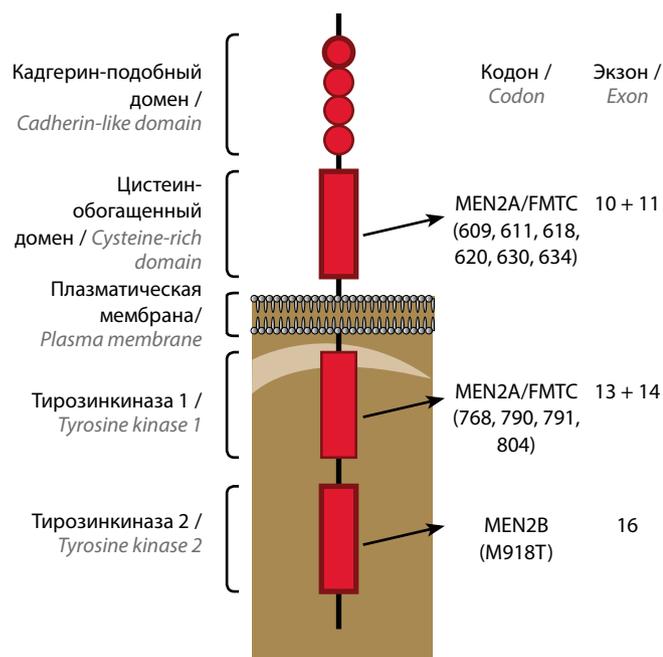


Рис. 1. Наиболее частые мутации в экзонах гена *RET*, кодирующего тирозинкиназный рецептор. *FMTC* – семейный медулярный рак щитовидной железы, *MEN2A* – множественная эндокринная неоплазия типа 2A, *MEN2B* – множественная эндокринная неоплазия типа 2B (адаптировано из [29])

Fig. 1. Most common mutations in the exons of the *RET* gene encoding a tyrosine kinase receptor. *FMTC* – familial medullary thyroid cancer, *MEN2A* – multiple endocrine neoplasia, type 2A, *MEN2B* – multiple endocrine neoplasia, type 2B (adapted from [29])

роль в росте и метастазировании опухолей [30]. Стимуляторами ангиогенеза, пролиферации и миграции эндотелиоцитов являются, в частности, факторы роста эндотелия сосудов (*VEGF-A*, *-B*, *-C*), которые проявляют свои свойства, взаимодействуя со специфическими рецепторами (*VEGFR-1*, *VEGFR-2* и *VEGFR-3*) [31, 32]. Стимуляция рецептора *VEGFR-2* сопровождается активацией различных путей, включая *MAPK* и *PI3K-Akt* [33]. При этом доказано, что для МРЩЖ в целом характерна гиперпродукция *VEGF-A*, *VEGFR-1* и *VEGFR-2*, а для метастатического МРЩЖ – *VEGF-C* и *VEGFR-3* [34, 35]. Отмечена корреляция между уровнем продукции и активностью *VEGFR-2* с одной стороны и частотой метастазирования МРЩЖ с другой [36].

Эпидермальный фактор роста также влияет на рост и метастазирование опухоли через рецептор *EGFR*. Мутации *EGFR* (*ErbB-1*, *HER1*), вероятно, также стимулируют активацию *RET* [37]. Тем не менее умеренная и выраженная активация *EGFR* наблюдается лишь в 20 % случаев МРЩЖ [38].

Вандетаниб представляет собой мультикиназный ингибитор, который предназначен для перорального приема и оказывает эффект за счет блокирования протоонкогена *RET*, рецепторов факторов роста эндотелия сосудов *VEGFR-2* и *VEGFR-3*, а также эпидермального фактора роста и, в меньшей степени, *VEGFR-1* путем подавления фосфорилирования внутриклеточных доменов рецепторов (рис. 2).

Вначале было доказано, что вандетаниб оказывает прямое противоопухолевое действие, подавляя ферментативную активность онкопротеинов, кодируемых *RET*, фосфорилирование и сигнальные пути онкопротеинов *RET/PTC3* и *RET/MEN2B*, а также химерный рецептор *EGFR/RET* [40]. Важно, что большинство мутантных онкопротеинов (*RET/E768D*, *RET/L790F*, *RET/Y791F*, *RET/S891A* и *RET/A883F*) также чувствительны к вандетанибу. Однако МРЩЖ, ассоциированный с мутацией в кодоне 804 (заменой валина на лейцин или метионин), которая наблюдается в определенном проценте случаев при синдроме МЭН типа 2A, оказался достаточно резистентным к препарату [41].

В исследованиях *in vivo* было продемонстрировано, что значимый противоопухолевый эффект вандетаниба во многом также объясняется непрямым действием, реализуемым за счет подавления *EGFR*-индуцированного синтеза факторов роста сосудов и, как следствие, ангиогенеза [42, 43].

Эффективность вандетаниба в клинических исследованиях

Эффективность и безопасность препарата в лечении МРЩЖ была оценена в нескольких исследованиях (см. таблицу).

В исследовании I фазы с участием 77 пациентов была установлена максимальная допустимая доза,

Сопоставление результатов различных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность вандетаниба при медуллярном раке щитовидной железы

Comparison of the results of different clinical trials evaluating the efficacy of vandetanib in patients with medullary thyroid cancer

Публикация Source	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.	Частота ответа на лечение, % Response rate, %			Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months
		Частичный ответ Partial response	Стабилизация Stable disease	Прогрессирование Progressive disease	
S.A. Wells и соавт., 2010 [44] S.A. Wells et al., 2010 [44]	30	20	53	3	27,9
B.G. Robinson и соавт., 2010 [45] B.G. Robinson et al., 2010 [45]	19	16	53	16	5,6
S.A. Wells и соавт., 2012 [46] S.A. Wells et al., 2012 [46]	331	45	42	13	30,5
M.H. Massicotte и соавт., 2014 [47] M.H. Massicotte et al., 2014 [47]	11	36	27	37	Не достигнута Not reached
C.N. Chougnnet и соавт., 2015 [48] C.N. Chougnnet et al., 2015 [48]	60	20	55	24	16,1
NCT01496313, 2016 [49]	81	23,5	54,3	13,5	Нет данных No data
K. Uchino и соавт., 2017 [50] K. Uchino et al., 2017 [50]	14	38	31	31	Нет данных No data
R.A. Werner и соавт., 2018 [51] R.A. Werner et al., 2018 [51]	18	44,4	44,4	50	25,2

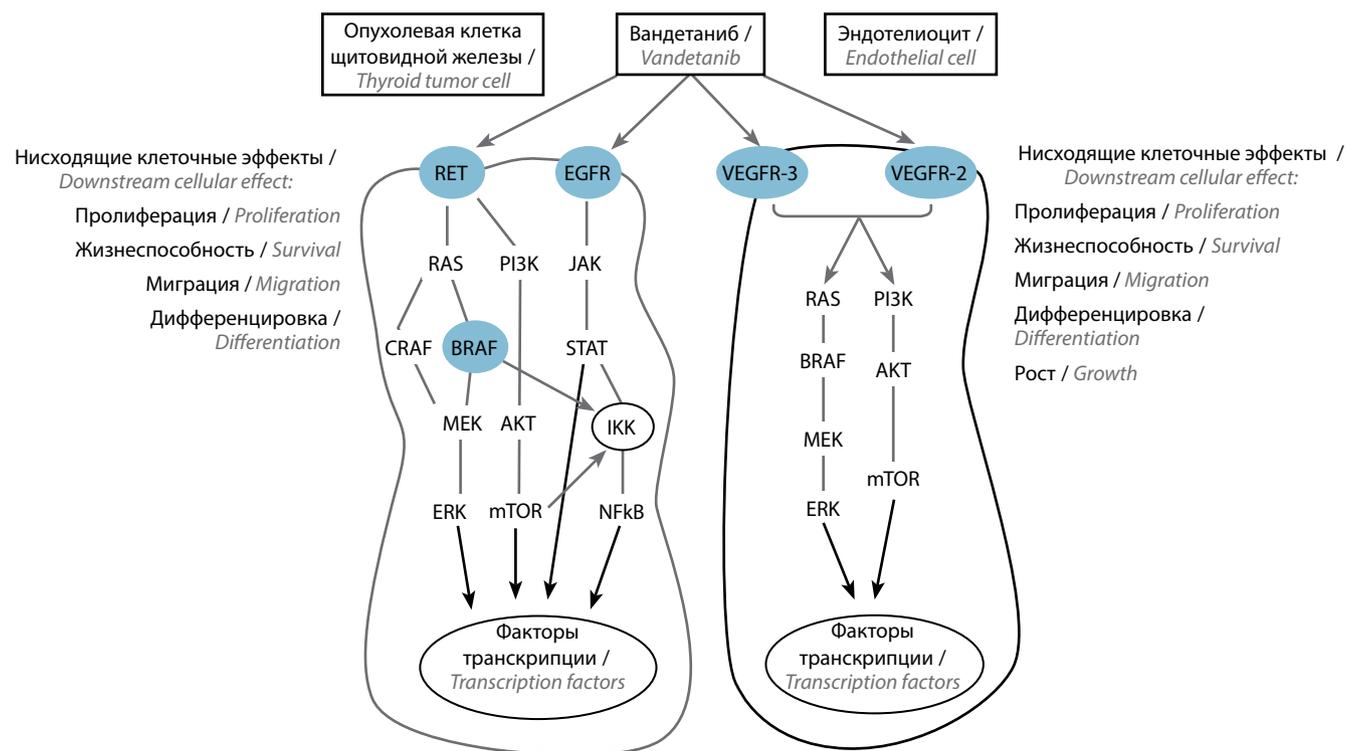


Рис. 2. Молекулярные пути, задействованные в развитии рака щитовидной железы, и влияние на них вандетаниба. Воздействуя на рецепторы RET, EGFR, VEGFR-3 и VEGFR-2, вандетаниб блокирует сигнальные пути внутри опухолевых клеток и эндотелиоцитов, препятствуя росту, дифференцировке, миграции, пролиферации опухолевых клеток, секреции проангиогенных факторов и ангиогенезу (адаптировано из [39])

Fig. 2. Molecular pathways involved in the development of thyroid cancer and effects of vandetanib. By affecting the receptors of RET, EGFR, VEGFR-3, and VEGFR-2, vandetanib blocks signaling pathways in tumor cells and endotheliocytes, preventing growth, differentiation, migration, and proliferation of tumor cells, as well as secretion of proangiogenic factors and angiogenesis (adapted from [39])

которая составила 500 мг, при этом рекомендованная стандартная доза была определена как 300 мг/сут [52]. В другом исследовании I фазы, в которое было включено 18 пациентов, максимальная переносимая доза составила 400 мг/сут, а рекомендуемая доза – 300 мг/сут [53].

В нерандомизированном исследовании II фазы эффективность вандетаниба в дозе 300 мг/сут была изучена на 30 больных с нерезектабельным местно-распространенным/метастатическим наследственным МРЩЖ (преимущественно в составе синдрома МЭН типа 2А). Объективный частичный ответ был зафиксирован в 20 % случаев, стабилизация болезни – в 53 %. Ученые не обнаружили убедительной взаимосвязи между герминальной мутацией *RET* и ответом на терапию [44].

В исследовании с участием 19 больных с распространенным наследственным МРЩЖ анализировалась эффективность вандетаниба в дозе 100 мг/сут. В случае прогрессирования заболевания допускалось повышение дозы до 300 мг/сут. Частичный ответ был получен у 16 % пациентов, стабилизация болезни наблюдалась у 53 % [45].

В 2012 г. представлены результаты большого рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования III фазы (ZETA), в которое был включен 331 пациент с распространенным (5 %) или метастатическим (95 %) МРЩЖ. У 10 % больных заболевание было наследственным, а у 90 % – спорадическим или неизвестной этиологии. Мутация *RET* была обнаружена у 56 % пациентов, отсутствовала у 2 %, а в 41 % случаев статус мутации *RET* был неизвестен. Выживаемость без прогрессирования в группе вандетаниба была выше, чем в группе плацебо (30,5 мес против 19,3 мес; $p = 0,001$). Эффективность препарата также подтверждалась снижением уровня биохимических маркеров. В группе вандетаниба наблюдалось снижение уровня кальцитонина на 69 % (в группе плацебо – на 3 %), ракового эмбрионального антигена – на 52 % (в группе плацебо – на 2 %) ($p = 0,001$). Следует отметить, что положительный эффект не зависел от статуса мутации *RET* [46].

В 2013 г. были опубликованы результаты исследования I–II фазы с участием детей с метастатическим/местно-распространенным МРЩЖ (в том числе при синдроме МЭН типа 2В). Установлено, что препарат в дозе 100 мг/м²/сут также обладает высокой эффективностью и удовлетворительным профилем безопасности [54].

Ретроспективное исследование 2014 г. также продемонстрировало эффективность вандетаниба в лечении 11 больных МРЩЖ: частичный ответ зафиксирован в 36 % случаев [47]. Ретроспективный анализ данных, проведенный в 2015 г. во Франции вне рамок клинических протоколов, также подтвердил эффективность препарата в виде получения частичного ответа в 20 % случаев, достижения стабилизации – в 55 %, в 1 случае был полный ответ [48].

В ноябре 2016 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования NCT01496313, в котором анализировалась эффективность вандетаниба в дозе 150 и 300 мг/сут в лечении 81 больного прогрессирующим нерезектабельным местно-распространенным/метастатическим МРЩЖ [49]. Частота получения частичного ответа составила в среднем 23,5 % (20 % при дозе 150 мг и 26,8 % при дозе 300 мг), полного ответа – 1,2 % (1 случай при дозе 300 мг), стабилизации – 54,3 % (52,5 % при дозе 150 мг и 56,1 % при дозе 300 мг). Прогрессирование зарегистрировано у 13,5 % больных (у 22,5 % при дозе 150 мг и у 4,8 % при дозе 300 мг). В 9,9 % случаев ответ не удалось оценить.

В других исследованиях с небольшой выборкой также были получены данные, свидетельствующие об эффективности препарата [50, 51].

Безопасность и переносимость лечения вандетанибом

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что при приеме вандетаниба могут возникнуть побочные эффекты. Тем не менее пациенты достаточно хорошо переносят терапию, так как степень выраженности побочных эффектов обычно бывает легкой и они поддаются коррекции. Наиболее частые из них – диарея, сыпь, фолликулит, тошнота, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, артериальная гипертензия, слабость, головная боль, снижение аппетита, акне. Возможна гипокальциемия, гипогликемия и повышение уровня трансаминаз. При возникновении побочных эффектов важно помнить, что период полувыведения препарата составляет 19 дней [15, 55, 56]. Более того, во время лечения необходимо увеличивать дозу тироксина, кальция и аналогов витамина D [57].

Дерматологические побочные эффекты. В исследовании ZETA частота дерматологических побочных эффектов составила 45 % [58]. Обычно это появление папулезно-пустулезной сыпи, ассоциированное с подавлением действия рецепторов эпидермального фактора роста, вследствие чего развивается гиперкератоз, обструкция и воспаление волосяных фолликулов [58]. При анализе данных о 2961 больном МРЩЖ, получавшем вандетаниб, было установлено, что частота сыпи любой степени тяжести составила 46,1 %, а тяжелый побочный эффект наблюдался лишь в 3,5 % случаев [59]. К другим дерматологическим побочным эффектам относят фотосенсибилизацию, сухость кожи, изменения структуры волос, паронихию, кровоизлияния у основания ногтевых пластин [60, 61]. Гораздо реже возможно развитие мукозита, ладонно-подошвенного синдрома, пруриго [62]. Также описан случай синдрома Стивенса–Джонсона [63].

Гастроинтестинальные нежелательные явления. Наиболее частым побочным эффектом терапии вандетанибом со стороны желудочно-кишечного тракта

является диарея (56 % случаев), реже наблюдается тошнота (33 %), снижение аппетита (21 %), рвота (14 %) и абдоминальные боли (14 %) [49]. Отметим, что диарея может быть следствием избыточного синтеза гормонов опухоли, однако в этом случае ее выраженность уменьшается на фоне терапии препаратом. В случае возникновения диареи необходима адекватная гидратация и назначение лоперамида. При тошноте следует избегать назначения ондансетрона и других антагонистов 5HT₃-рецепторов, а также метоклопрамида, так как они повышают риск удлинения интервала QT [64].

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. К ним относятся артериальная гипертензия, кровотечения, артериальные тромбозы, снижение фракции выброса, фатальная сердечная недостаточность и удлинение интервала QT [65, 66]. В ходе системного обзора и метаанализа данных о 3154 больных, получавших вандетаниб, было установлено, что частота артериальной гипертензии в целом составила 24,2 %, а тяжелой артериальной гипертензии — 6,4 % [67]. Больным, получающим вандетаниб, необходимо следить за показателями артериального давления. При необходимости рекомендуется терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а при их неэффективности возможно дополнительное назначение ингибиторов кальциевых каналов и бета-блокаторов [68].

Важный кардиологический побочный эффект — удлинение интервала QT, так как оно ассоциировано с риском внезапной сердечной смерти. В исследовании ZETA интервал >500 мс был зарегистрирован в 14 % случаев. Перед началом лечения вандетанибом необходимы электрокардиография и эхокардиография, при этом противопоказанием к использованию препарата является величина интервала QT >480 мс [2]. Следует избегать назначения препаратов, удлиняющих интервал QT, совместно с вандетанибом; необходимо поддерживать уровень электролитов в крови и тиреотропного гормона в пределах нормальных значений. Обычно удлинение интервала QT не сопровождается клиническими симптомами [65], однако в связи с риском внезапной сердечной смерти на фоне данного осложнения вандетаниб относится к группе препаратов, назначение которых регламентируется стратегией оценки и снижения рисков [69].

Тактика ведения пациентов при длительной терапии мультитикиназными ингибиторами

Длительная терапия мультитикиназными ингибиторами сопровождается развитием явлений непереносимости (III–IV степени тяжести) или утратой эффективности препарата вследствие развития резистентности опухоли к нему.

С целью профилактики тяжелых побочных эффектов при начальных симптомах рекомендуется назначить

лечение, также допустимы короткие перерывы в приеме или незначительное снижение дозы ингибитора тирозинкиназ. Эти меры позволят поддержать высокий комплаенс и повысить переносимость лечения [70].

В случае развития явлений непереносимости следует проводить симптоматическое лечение и прервать таргетную терапию до полного исчезновения нежелательного явления или снижения его выраженности до I степени тяжести. После этого возможно возобновление терапии в редуцированных дозах. При повторении нежелательного явления после возобновления терапии препаратом в минимальной дозе следует отказаться от его дальнейшего использования [15, 47, 71].

Аналогичные выводы были сделаны в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы SELECT, в котором средняя суммарная продолжительность перерывов в терапии ленватинибом составила около 9 % от общей длительности лечения (медиана общей длительности лечения составила 13,8 мес). Следует отметить, что суммарная продолжительность перерывов в лечении влияет на его эффективность. Так, при длительности перерывов в лечении <10 мес частота получения объективного ответа на терапию составила 76,1 %, а при длительной отмене препарата (>10 мес) — 52,8 %. Важно, что в обеих группах эффективность лечения была выше, чем при использовании плацебо [72]. Таким образом, при лечении больных раком щитовидной железы мультитикиназными ингибиторами для достижения максимального ответа следует минимизировать количество и длительность перерывов в приеме препаратов. Этого можно добиться благодаря мерам, направленным на предотвращение и своевременное купирование токсических эффектов лечения. Однако даже в случае длительной отмены мультитикиназных ингибиторов не следует отказываться от возобновления их приема.

В случае прогрессирования заболевания на фоне терапии вандетанибом возможна его замена на другие препараты из группы мультитикиназных ингибиторов, однако их применение ограничено из-за того, что МРЩЖ отсутствует в перечне зарегистрированных показаний в Российской Федерации. В ряде клинических наблюдений у больных с МРЩЖ, прогрессирующим на фоне терапии мультитикиназными ингибиторами с зарегистрированными показаниями, отмечена положительная динамика при приеме сунитиниба, сорафениба, пазопаниба, довитиниба, ленватиниба, кабозантиниба [73–78]. Более того, объективного ответа можно достичь путем возврата к препарату, который использовался до смены на другой ингибитор тирозинкиназ в связи с прогрессированием [79]. В случае развития резистентности к вандетанибу следует рассмотреть возможность включения пациента в клинические исследования. При невозможности участия больного

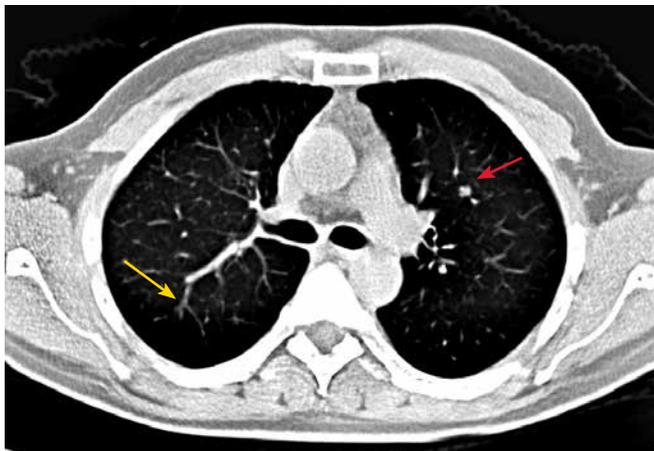


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Р. при поступлении (2011 г.), аксиальная проекция. Множественные метастазы в легких (отмечены стрелками). Красная стрелка указывает на «целевой» очаг, который в дальнейшем использовался для оценки ответа на терапию

Fig. 3. Patient P. Axial computed tomography image of the chest made upon admission (2011). Multiple metastases in the lungs (arrows). The white arrow indicates the target focus, which was later used to assess the response to therapy

в клиническом исследовании эффективным может оказаться назначение тирозинкиназных ингибиторов без зарегистрированных показаний. В ряде случаев при вялотекущем процессе прогрессирование болезни можно замедлить путем назначения октреотида или ланреотида [80].

Представляем случай длительного применения вандетаниба у пациента с метастатическим МРЩЖ.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 44 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом: МРЩЖ с метастазами в лимфатических узлах шеи с 2 сторон, в легких, Т3N1bM1.

При ультразвуковом исследовании установлено, что опухоль занимала всю левую долю щитовидной железы и распространялась за пределы органа, наблюдалось увеличение лимфатических узлов II–IV уровня с утратой архитектоники (размером слева до 2,8 см и справа до 1,3 см). Визуализированы увеличенные паратрахеальные лимфатические узлы слева.

Метастатические очаги в легких с 2 сторон подтверждены данными компьютерной томографии (КТ) (рис. 3). Уровень кальцитонина в крови до начала лечения составлял 149,5 пг/мл.

С учетом современных алгоритмов лечения больных с данным диагнозом и распространенностью заболевания, 16 мая 2011 г. в качестве 1-го этапа лечения выполнена операция в объеме тиреоидэктомии, центральной лимфодиссекции, фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи с 2 сторон.



Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Р. (2013 г.), аксиальная проекция. Стабилизация заболевания со снижением плотности очагов в легких на фоне терапии вандетанибом. Красная стрелка указывает на «целевой» очаг, который используется для оценки ответа на терапию

Fig. 4. Patient P. Axial computed tomography image of the chest (2013). Stable disease with a decreased density of foci in the lungs in response to vandetanib therapy. The white arrow indicates the target focus used to assess the response to therapy

По данным планового гистологического исследования в левой доле щитовидной железы обнаружен опухолевый узел диаметром 4 см, имеющий строение медулярного рака, прорастающий в капсулу органа, с начальными признаками инфильтрации прилежащей клетчатки. В 10 исследованных лимфатических узлах пре- и паратрахеальной клетчатки, 27 узлах клетчатки шеи слева и 13 узлах клетчатки шеи справа найдены метастазы медулярного рака.

В связи с бессимптомным характером метастатических очагов в легких терапия мультикиназными ингибиторами не была показана больному. Однако через 1 мес после хирургического лечения было зафиксировано биохимическое прогрессирование рака: уровень кальцитонина в крови увеличился более чем в 2 раза и составил 315 пг/мл, в связи с чем начата терапия вандетанибом в дозе 300 мг/сут.

В сентябре 2011 г. уровень кальцитонина снизился до 156 пг/мл, а затем на протяжении 2 лет терапии не превышал 150 пг/мл. По данным КТ также подтверждалась стабилизация болезни с незначительным уменьшением выраженности инфильтрации и размеров отдельных очагов в паренхиме легких.

Однако 20 января 2013 г. больной перенес инфаркт миокарда, в связи с чем дальнейшая терапия вандетанибом была прекращена. Отметим, что у пациента не наблюдалось удлинения интервала QT на фоне приема вандетаниба.

В марте 2013 г. зарегистрировано биохимическое прогрессирование заболевания — увеличение уровня кальцитонина до 731 пг/мл с дальнейшим ростом в апреле до 18700 пг/мл. По данным КТ органов грудной клетки наблюдалась стабилизация процесса в паренхиме легких (рис. 4).

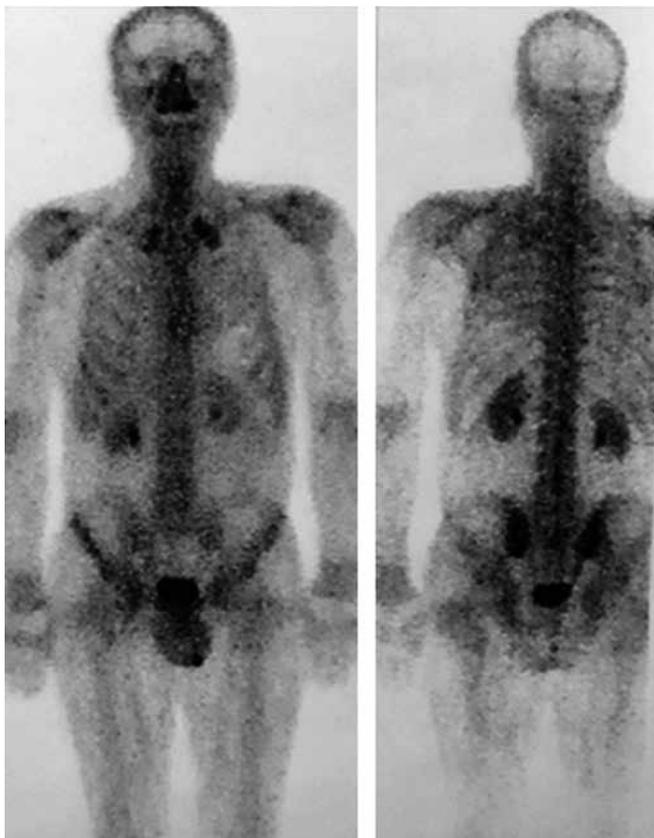


Рис. 5. Пациент P. Радиоизотопная диагностика. Неравномерное распределение радиофармпрепарата без очагов патологического накопления в позвоночнике и суставах вследствие дистрофических изменений

Fig. 5. Patient P. Radioisotope diagnostics. Non-homogenous distribution of radiotracer agent without foci of pathological accumulation in the spine and joints due to dystrophic changes

Отсутствие новых очаговых поражений также подтверждалось результатами ультразвукового исследования мягких тканей и лимфатических узлов шеи, брюшной полости, радиоизотопного исследования костей скелета (рис. 5).

В связи с биохимическим прогрессированием начата терапия интерфероном 2а и октреотидом с положительным эффектом в виде постепенного снижения уровня кальцитонина до 1222,2 пг/мл. В 2017 г. по данным контрольной КТ грудной клетки подтверждалась стабилизация ранее визуализированных очагов в паренхиме легких (рис. 6).

Пациент находился под динамическим наблюдением. В октябре 2018 г. он начал предъявлять жалобы на боли в области левого бедра. Уровень кальцитонина повысился до 5000 пг/мл, при этом по данным КТ было диагностировано поражение левой подвздошной кости (рис. 7).

Проведена симптоматическая терапия золедроновой кислотой, паллиативная лучевая терапия (облучение опухолевого очага в подвздошной кости; суммарная очаговая доза 32 Гр; укрупненные фракции — разовая очаговая доза 4 Гр) с дальнейшей чрескожной остеопластикой левой

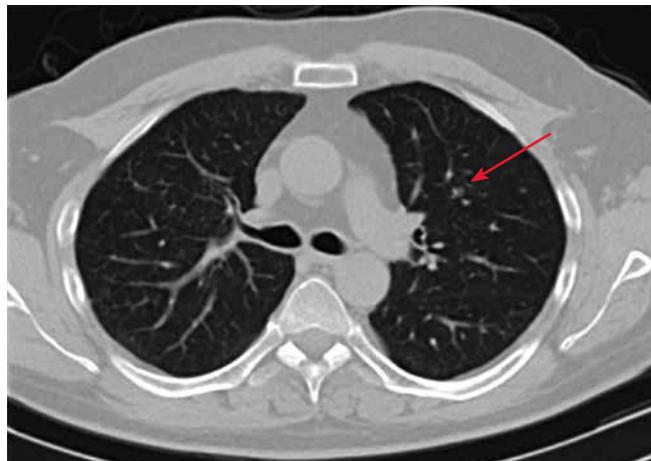


Рис. 6. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента P. (2017 г.), аксиальная проекция. Отсутствие изменений метастатических очагов в легких по сравнению с данными исследования, выполненного в 2013 г.

Fig. 6. Patient P. Axial computed tomography image of the chest (2017). No changes in the metastatic foci in the lungs compared to 2013



Рис. 7. Компьютерная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника и малого таза пациента P. (2018 г.), аксиальная (а) и фронтальная (б) проекции. Метастаз в подвздошной кости слева с литической деструкцией (отмечен стрелкой) — прогрессирование заболевания

Fig. 7. Patient P. Axial (a) and frontal (b) computed tomography images of the lumbar and sacral spine and pelvis (2018). Left iliac metastasis with lytic destruction (arrow): progressive disease

подвздошной кости в феврале 2019 г. с положительным эффектом в виде исчезновения болевого синдрома.

Ввиду прогрессирующего заболевания, стабилизации сердечной функции пациента принято решение о возобновлении терапии вандетанибом в дозе 300 мг/сут. На фоне проводимой терапии уровень кальцитонина снизился до 467,2 пг/мл. На сегодняшний день достигнута стабилизация заболевания, пациент продолжает терапию вандетанибом.

Заключение

МРЩЖ представляет собой орфанное заболевание с ограниченным количеством эффективных методов лечения. Особую сложность вызывает лечение первич-

ного местно-распространенного нерезектабельного и метастатического МРЩЖ. Сегодня данная задача стала решаемой благодаря появлению ингибиторов тирозинкиназ, в частности вандетаниба — единственного зарегистрированного в России препарата данной группы.

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность препарата в лечении метастатического МРЩЖ, возможность длительного (на протяжении 8 лет) сдерживания прогрессирующего опухоли. В то же время этот случай свидетельствует о возможности успешного возобновления терапии ингибиторами тирозинкиназ после предшествующей отмены по поводу тяжелой сопутствующей патологии (инфаркта миокарда).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.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: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. (In Russ.)].
2. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335.
3. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016.
4. Gertner M.E., Kebebew E. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(4):315–25.
5. Raue F., Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res* 2007;68 Suppl 5:101–4. DOI: 10.1159/000110589.
6. Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19(6):565–612. DOI: 10.1089/thy.2008.0403.
7. Saad M.F., Ordonez N.G., Rashid R.K. et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(6):319–42.
8. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer* 1998;83(12):2638–48. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19981215)83:12<2638::aid-cncr31>3.0.co;2-1.
9. Vitale G., Tagliaferri P., Caraglia M. et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):983–8. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6435.
10. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Thyroid Carcinoma. Version 2.2018 – November 28, 2018. Available at: <https://nccn.org/abstract/journals/jnccn/16/12/article-p1429.xml>.
11. Chen H., Sippel R.S., O'Dorisio M.S. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010;39:775–83.
12. Martins R.G., Rajendran J.G., Capell P. et al. Medullary thyroid cancer: options for systemic therapy of metastatic disease? *J Clin Oncol* 2006;24(11):1653–5. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.4106.
13. Brierley J., Tsang R., Simpson W.J. et al. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996;6(4):305–10. DOI: 10.1089/thy.1996.6.305.
14. Fersht N., Vini L., A'Hern R., Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2001;11(12):1161–8. DOI: 10.1089/10507250152741019.
15. Капрелса. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-002238 от 11.01.2019. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6dff8568-b758-469b-806a-a7309a0d98ef&t. [Caprelsa. Instructions for medical use of the drug. ЛП-002238 from 11.01.2019. (In Russ.)].
16. Donis-Keller H., Dou S., Chi D. et al. Mutations in the *RET* proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993;2(7):851–6. DOI: 10.1093/hmg/2.7.851.
17. Eng C., Smith D.P., Mulligan L.M. et al. Point mutations within the tyrosine kinase domain of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum Mol Genet* 1994;3(2):237–41. DOI: 10.1093/hmg/3.2.237.
18. Hofstra R., Landsvater R., Ceccherini I. et al. A mutation in the *RET* proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367(6461):375–6. DOI: 10.1038/367375a0.
19. Mulligan L.M., Kwok J.B., Healey C.S. et al. Germ-line mutations of the *RET* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363(6428):458–60. DOI: 10.1038/363458a0.
20. Santoro M., Rosati R., Grieco M. et al. The *RET* proto-oncogene is consistently expressed in human pheochromocytomas and thyroid medullary carcinomas. *Oncogene* 1990;5(10):1595–8.
21. Fallahi P., Ferrari S.M., Mazzi V. et al. Personalization of targeted therapy in advanced thyroid cancer. *Curr Genomics* 2014;15(3):190–202. DOI: 10.2174/1389202915999140404101902.
22. Alonso-Gordoa T., Diez J.J., Durán M., Grande E. Advances in thyroid cancer treatment: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*

- 2015;7(1):22–38.
DOI: 10.1177/1758834014551936.
23. Yeganeh M.Z., Sheikholeslami S., Dehbashi Behbahani G. et al. Skewed mutational spectrum of *RET* proto-oncogene Exon10 in Iranian patients with medullary thyroid carcinoma. *Tumour Biol* 2015;36(7):5225–31.
DOI: 10.1007/s13277-015-3179-7.
24. Drost M., Pützer B.M. Mechanisms of disease: cancer targeting and the impact of oncogenic *RET* for medullary thyroid carcinoma therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(10):564–74.
DOI: 10.1038/nponc0610.
25. Hennige A.M., Lammers R., Arlt D. et al. *Ret* oncogene signal transduction via a IRS-2/PI 3-kinase/PKB and a SHC/Grb-2 dependent pathway: possible implication for transforming activity in NIH3T3 cells. *Mol Cell Endocrinol* 2000;167(1–2): 69–76.
DOI: 10.1016/s0303-7207(00)00283-5.
26. Murakami H., Iwashita T., Asai N. et al. Enhanced phosphatidylinositol 3-kinase activity and high phosphorylation state of its downstream signalling molecules mediated by Ret with the MEN 2B mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;262(1):68–75.
DOI: 10.1006/bbrc.1999.1186.
27. Elisei R., Cosci B., Romei C. et al. Prognostic significance of somatic *RET* oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):682–7.
DOI: 10.1210/jc.2007-1714.
28. Zbuk K.M., Eng C. Cancer phenomics: RET and PTEN as illustrative models. *Nat Rev Cancer* 2007;7(1):35–45.
DOI: 10.1038/nrc2037.
29. Chernock R.D., Hagemann I.S. Molecular pathology of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2015;143(6):768–77.
DOI: 10.1309/AJCPHWACTTUYJ7DD.
30. Turner H.E., Harris A.L., Melmed S., Wass J.A. Angiogenesis in endocrine tumors. *Endocr Rev* 2003;24(5):600–32.
DOI: 10.1210/er.2002-0008.
31. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25(4):581–611.
DOI: 10.1210/er.2003-0027.
32. Shibuya M., Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006;312(5):549–60.
DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.11.012.
33. Kerbel R.S. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008;358(19):2039–49.
DOI: 10.1056/NEJMra0706596.
34. 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(8): 863–71.
DOI: 10.1089/thy.2009.0417.
35. Bunone G., Vigneri P., Mariani L. et al. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am J Pathol* 1999;155(6):1967–76.
DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65515-0.
36. Rodriguez-Antona C., Pallares J., Montero-Conde C. et al. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(1):7–16.
DOI: 10.1677/ERC-08-0304.
37. Croyle M., Akeno N., Knauf J.A. et al. RET/PTC-induced cell growth is mediated in part by epidermal growth factor receptor (EGFR) activation: evidence for molecular and functional interactions between RET and EGFR. *Cancer Res* 2008;68(11):4183–91.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0413.
38. Erovic B.M., Kim D., Cassol C. et al. Prognostic and predictive markers in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 2012;23(4):232–42.
DOI: 10.1007/s12022-012-9225-8.
39. Fallahi P., Di Bari F.D., Ferrari S.M. et al. Selective use of vandetanib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3459–70.
DOI: 10.2147/DDDT.S72495.
40. Carlomagno F., Vitagliano D., Guida T. et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62(24):7284–90.
41. Carlomagno F., Guida T., Anaganti S. et al. Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. *Oncogene* 2004;23(36): 6056–63. DOI: 10.1038/sj.onc.1207810.
42. Ryan A.J., Wedge S.R. ZD6474 – a novel inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase activity. *Br J Cancer* 2005;92 Suppl 1: S6–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602603.
43. Morabito A., Piccirillo M.C., Falasconi F. et al. Vandetanib (ZD6474), a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinases: current status and future directions. *Oncologist* 2009;14(4):378–90.
DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0261.
44. Wells S.A. Jr, Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(5):767–72.
DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6604.
45. 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(6):2664–71.
DOI: 10.1210/jc.2009-2461.
46. Wells S.A. Jr, Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41.
DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
47. Massicotte M.H., Brassard M., Claude-Desroches M. et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):575–82.
DOI: 10.1530/EJE-13-0825.
48. Chougnet C.N., Borget I., Leboulleux S. et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid* 2015;25(4):386–91.
DOI: 10.1089/thy.2014.0361.
49. AstraZeneca to compare the effects of two doses of vandetanib in patients with advanced medullary thyroid cancer. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01496313>.
50. Uchino K., Komoda M., Tomomatsu J. et al. Safety and tolerability of vandetanib in Japanese patients with medullary thyroid cancer: a phase I/II open-label study. *Endocr Pract* 2017;23(2):149–56.
DOI: 10.4158/EPI161259.OR.
51. Werner R.A., Schmid J.S., Higuchi T. et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. *J Nucl Med* 2018;59(5):756–61.
DOI: 10.2967/jnumed.117.199778.
52. Holden S.N., Eckhardt S.G., Basser R. et al. Clinical evaluation of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGF and EGF receptor signaling, in patients with solid, malignant tumors. *Ann Oncol* 2005;16(8):1391–7.
DOI: 10.1093/annonc/mdi247.
53. Tamura T., Minami H., Yamada Y. et al. A phase I dose-escalation study of ZD6474 in Japanese patients with solid, malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2006;1(9):1002–9.
54. Fox E., Widemann B.C., Chuk M.K. et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(15):4239–48.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0071.
55. US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Caprelsa (vandetanib) Tablets: US Prescribing Information, March 2014. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM250399.pdf>.
56. European Medicines Agency. Caprelsa (vandetanib): Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human_med_001529.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
57. Brassard M., Neraud B., Trabado S. et al. Endocrine effects of the tyrosine kinase inhibitor vandetanib in patients treated for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):2741–9.
DOI: 10.1210/jc.2010-2771.

58. Peuvrel L., Bachmeyer C., Reguiat Z. et al. Semiology of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Support Care Cancer* 2012;20(5):909–21. DOI: 10.1007/s00520-012-1404-0.
59. Rosen A.C., Wu S., Damse A. et al. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1125–33. DOI: 10.1210/jc.2011-2677.
60. Giaccherio D., Ramacciotti C., Arnault J.P. et al. A new spectrum of skin toxic effects associated with the multikinase inhibitor vandetanib. *Arch Dermatol* 2012;148(12):1418–20. DOI: 10.1001/2013.jamadermatol.192.
61. Sibaud V., Robert C. [Pigmentary disorders induced by anticancer agents. Part II: targeted therapies (In French)]. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140(4):266–73. DOI: 10.1016/j.annder.2013.01.442.
62. Ensslin C.J., Rosen A.C., Wu S., Lacouture M.E. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):708–20. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.06.038.
63. Yoon J., Oh C.W., Kim C.Y. Stevens–Johnson syndrome induced by vandetanib. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl 3):S343–5. DOI: 10.5021/ad.2011.23.S3.S343.
64. Hafermann M.J., Namdar R., Seibold G.E., Page R.L. 2nd. Effect of intravenous ondansetron on QT interval prolongation in patients with cardiovascular disease and additional risk factors for torsades: a prospective, observational study. *Drug Healthc Patient Saf* 2011;3:53–8. DOI: 10.2147/DHPS.S25623.
65. Scheffel R.S., Dora J.M., Siqueira D.R. et al. Toxic cardiomyopathy leading to fatal acute cardiac failure related to vandetanib: a case report with histopathological analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;168(6):K51–4. DOI: 10.1530/EJE-13-0015.
66. Shah R.R., Morganroth J., Shah D.R. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013;36(5):295–316. DOI: 10.1007/s40264-013-0047-5.
67. Qi W.X., Shen Z., Lin F. et al. Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(4):919–30. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04417.x.
68. Grande E., Kreissl M.C., Filetti S. et al. Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer: review of adverse event management strategies. *Adv Ther* 2013;30(11):945–66. DOI: 10.1007/s12325-013-0069-5.
69. Cooper M.R., Yi S.Y., Alghamdi W. et al. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Pharmacother* 2014;48(3):387–94. DOI: 10.1177/1060028013512791.
70. Tuttle R.M., Brose M.S. Best use of the tyrosine kinase inhibitors in progressive differentiated thyroid cancer: discussion. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(5 Suppl 9):12–3.
71. Lenihan D.J., Kowey P.R. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013;18(8):900–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0466.
72. Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2019;106:61–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.002.
73. Ravaud A., de la Fouchardière C., Asselineau J. et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist* 2010;15(2):212–3. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0303.
74. Capdevila J., Iglesias L., Halperin I. et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012;19(2):209–16. DOI: 10.1530/ERC-11-0351.
75. Bible K.C., Suman V.J., Molina J.R. et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(5):1687–93. DOI: 10.1210/jc.2013-3713.
76. Lim S.M., Chung W.Y., Nam K.H. et al. An open label, multicenter, phase II study of dovitinib in advanced thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(12):1588–95. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.05.020.
77. Schlumberger M., Jarzab B., Cabanillas M.E. et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):44–53. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1127.
78. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639–46. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
79. Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. et al. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;66:64–73. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.007.
80. Vitale G., Tagliaferri P., Caraglia M. et al. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):983–8. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6435.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи;
Ю.В. Алымов, А.В. Игнатова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
И.С. Романов, С.О. Подвизников: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

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

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Financing. The article was prepared without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 22.08.2019. Принята к публикации: 10.09.2019.

Article submitted: 22.08.2019. Accepted for publication: 10.09.2019.