

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.254

Медулярний рак щитоподібної залози: особливості лікувально-тактичних підходів та післяопераційного менеджменту пацієнтів

Б.Б. Гуда,
І.І. Комісаренко,
Н.Я. Кобринська,
І.В. Гамезардашвілі

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Наведено аналіз сучасного стану проблеми лікування медулярного раку щитоподібної залози (МР ЩЗ), який офіційно визнано орфанним захворюванням. Медулярні карциноми (МК) принципово відрізняються від інших новоутворень ЩЗ, а саме: виникають у результаті малігнізації парафолікулярних клітин; мають специфічний гормональний маркер – кальцитонін (КЦ); прогресують агресивніше з частішими рецидивами та вищою смертністю пацієнтів; частіше є мультицентричними; терапевтичний арсенал проти МК обмежений. МР ЩЗ пов'язаний із мутацією в зародковій лінії (зумовлює розвиток МР, що має сімейно-спадковий характер) чи соматичною мутацією (відповідає за спорадичний МР) в протоонкогені *RET*. Спадкові форми МР ЩЗ представлені трьома клінічними варіантами: МК у складі синдромів множинних ендокринних неоплазій – MEN-2A і MEN-2B – і сімейний МР, не обтяжений іншими ендокринними порушеннями. Прогноз МР ЩЗ є невтішним для пацієнтів із віддаленими метастазами, які діагностовані на доопераційному етапі. Виявлення метастазів часто є складним процесом тому, що ультразвукова чи цитологічна картина захворювання нетипові, а метастази часто є мікроскопічними і їх важко чи навіть неможливо ідентифікувати. Клінічна поведінка МК подекуди незвична, оскільки метастатичне захворювання може залишатися стабільним впродовж десятиліть, зазнаючи раптового, неочікуваного та швидкого прогресування. Особливості МР ЩЗ, до певної міри, відбиваються на тактиці його лікування. Сучасні настанови передбачають необхідність гранично повної оцінки характеру регіонарного метастатичного ураження. Тотальна тиреоїдектомія є єдиним лікувальним варіантом для локалізованої МК і за мінімальний обсяг оперативного втручання визнають тотальну тиреоїдектомію, доповнену у всіх випадках центральною дисекцією лімфатичних вузлів шиї. Широко дискутується необхідність та обсяг профілактичної латеральної лімфатичної дисекції. Обговорюють розмір пухлини, наявність, локалізацію та кількість метастазів, які виявлені на доопераційному етапі, базальний чи стимульований вміст КЦ у крові пацієнтів, як чинники, що визначають об'єм операції. Терміни та обсяги оперативного втручання в носіїв мутантного гена *RET* та членів їх родини залежать від виду мутації, віку пацієнтів та різновиду синдрому MEN-2. У післяопераційний період із метою оцінки функції прищитоподібних залоз і ризику гіпаратиреозу проводять постій-

ний моніторинг рівня іонізованого кальцію в сироватці крові. Пацієнти потребують довічного приймання аналогів гормонів ЩЗ, препаратів вітаміну D. Стан захворювання після хірургічного лікування стратифікують на 3 групи: відмінна відповідь на лікування чи повне одужання, неповна біохімічна ремісія (неповна відповідь), негативна відповідь. Підходи до післяопераційного лікування пацієнтів залежать від різних клінічних чинників, які включають: наявність симптомів, значне структурне прогресування, локалізацію метастазів, їх обсяг, рівень КЦ у крові та час його подвоєння, тяжкість захворювання. Варіанти ведення хворих із залишковою неоперабельною хворобою включають ретельне динамічне спостереження, зовнішню променевою терапію, місцеві методи лікування, такі як емболізація, радіочастотна, хіміо- чи кріоабляція, а також системне лікування (хімотерапія, застосування інгібіторів імунної контрольної точки тощо). Розглянуті особливості сучасної таргетної терапії із застосуванням інгібіторів мультитирозинкіназ (вандетаніб, кабозантиніб) і специфічних інгібіторів RET (селперкатиніб і пралсетиніб), які вже офіційно схвалені для лікування МР ЩЗ. Визначені проблеми щодо таргетного лікування МР ЩЗ, які на сьогодні ще залишаються відкритими.

Ключові слова: медулярний рак щитоподібної залози, хірургічне лікування, променева, системна і таргетна терапія.

МР ЩЗ – це третя за розповсюдженістю форма раку ЩЗ, яка пов'язана з мутацією в зародковій лінії (зумовлює розвиток МР, що має сімейно-спадковий характер) чи соматичною мутацією (відповідає за спорадичний МР) у протоонкогені *RET*. Локус генетичного дефекту відповідає перичетромерній ділянці (ділянка, яка відіграє важливу роль у процесі поділу ядра і в контролі експресії генів) хромосоми 10q11.2 [1].

МР ЩЗ офіційно визнано орфанним захворюванням, бо тільки приблизно 1% усіх вузлів ЩЗ діагностують як карциному [2]. Стандартизовані за віком показники захворюваності на МР ЩЗ ніколи не перевищували 1 випадок на 100 000 населення, хоча за деякими даними кількість хворих за останній час має тенденцію до збільшення [3, 4]. Таку позитивну динаміку пояснюють підвищенням середньої тривалості життя населення та покращенням якості діагностики, зокрема тому, що поряд із цитологічною оцінкою вузлів ЩЗ частіше стали проводити мутаційний аналіз [5, 6].

Є кілька аспектів, які відрізняють МК від інших новоутворень ЩЗ, встановлюючи принципово іншу пухлинну сутність, а саме: 1) МК виникає в результаті малігнізації парафолікулярних клітин (С-клітин) ЩЗ, а не тиреоцитів; 2) МК має специфічний гормональний маркер – КЦ (маркерами також можуть бути раково-ембріональний антиген (РЕА), вуглеводний антиген 19-9 і хромогранін); 3) МК, як правило, прогресує агресивніше з частішими рецидивами та вищою смертністю пацієнтів порівняно з диференційованими карциномами ЩЗ; 4) МК у 90% спадкових пухлин і у 20% спорадичних пухлин є мультицентричними; 5) терапевтичний арсенал проти МК є обмеженим [7, 8].

Спадкові форми МР ЩЗ представлені трьома клінічними варіантами, які успадковуються за автосомно-домінантним типом: МК у складі синдромів множинних ендокринних неоплазій – MEN-2A і MEN-2B – і сімейний МР, не обтяжений іншими ендокринними порушеннями. Є чітка генотип-фенотип-кореляція між локалізацією *RET*-мутацій і віком манифестації хвороби, агресивністю МК, наявністю пухлин інших ендокринних органів у складі синдромів MEN-2. МК у складі MEN-2B виникає в ранньому дитинстві, у складі MEN-2A – у молодих осіб, сімейні – на четвертому-п'ятому десятилітті життя [9-13].

МК ЩЗ у спадкових формах зустрічається рідше, переважно МР є спорадичним (75-80%). Соматичні мутації *ET* присутні в 50-70% спорадичних МК. Крім того, у 16-30% *RET*-негативних карцином виявлені мутації *RAS*. Інші генетичні зміни, хромосомні перебудови чи точкові мутації в мінорних генах, зокрема і тих, що відповідають за виникнення інших типів раку ЩЗ, зустрічаються дуже рідко [11, 14-17].

Прогноз МР ЩЗ є невтішним для пацієнтів, у яких на момент діагностики вже присутні віддалені метастази. Як рання діагностика, так і виявлення метастазів часто є складними, оскільки, з одного боку, ультразвукова чи цитологічна картина захворювання є нетиповими, а з іншого боку, метастази пухлини часто є мікроскопічними і їх важко чи навіть неможливо ідентифікувати за допомогою доступних інструментів візуалізації. Все це призводить до того, що МК іноді діагностують вже після тиреоїдектомії, яку виконують при невизначених або підозрілих результатах обстеження. І хоча оцінка рівня КЦ окремо чи в поєднанні зі стимульованим рівнем,

Огляди

або визначення концентрації прокальцитоніну в крові залишаються найкращим методом ранньої діагностики МР ЩЗ (попри певну частку хибнопозитивних результатів та існування КЦ-негативних пухлин), все ще існує необхідність визначення надійних референтних меж для діагностики метастатичного ураження лімфатичних вузлів шиї чи віддалених метастазів, які найчастіше локалізуються в печінці, мозку, кістках і мозковій речовині наднирників. Навіть клінічна поведінка МК є подекуди незвичною, оскільки метастатичне захворювання може залишатися стабільним впродовж десятиліть, зазнаючи раптового, неочікуваного та швидкого прогресування [2, 17-20].

Усі зазначені особливості МР ЩЗ, до певної міри, відображаються на тактиці його лікування, основним найсучаснішим тенденціям якої присвячений цей огляд.

Хірургічне лікування

Підходи до хірургічного лікування МР ЩЗ все ще залишаються суперечливими і суттєво різняться залежно від характеру захворювання. І досі, попри понад 50 років вивчення та лікування МР, докази щодо обсягу тиреоїдектомії та дисекції шиї активно обговорюються в сучасних публікаціях [21].

Ще 15-20 років тому можливість проведення гемітиреоїдектомії або субтотальної тиреоїдектомії при МР ЩЗ була актуальною і з'ясуванню обставин, за яких лобектомія була б доцільною, були присвячені численні публікації (для прикладу [22]). Водночас за результатами широких досліджень, які проведені в різних країнах у наступні роки, щодо визначення адекватного обсягу хірургічного втручання при спорадичному й спадковому МР ЩЗ, було остаточно визнано, що первинним етапом лікування обов'язково має бути тотальна тиреоїдектомія, яка, до того ж підвищує ефективність і користь післяопераційного моніторингу рівня КТ як маркера рецидиву [12]. Саме така настанова щодо стандартів клінічного догляду за пацієнтами з МР ЩЗ міститься у рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, ATA), Американської асоціації ендокринних хірургів (American Association of Endocrine Surgeons, AAES), Європейської асоціації медичних онкологів (European Society for Medical Oncology, ESMO) та Японської асоціації ендокринних хірургів (Japan

Association of Endocrine Surgeons, JAES), а також в національних рекомендаціях окремих країн і в документах Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [2, 23-27].

Водночас в останні роки проблема можливості обмеженого обсягу хірургічного втручання знову повертається до дискусії. Так, зважаючи на відсутність позитивнішого результату тотальної тиреоїдектомії порівняно з лобектомією на загальне виживання пацієнтів із ранньою стадією локалізованого МР ЩЗ, вважають, що лобектомія може бути адекватним обсягом хірургічного втручання для такої групи пацієнтів [28, 29]. Цей варіант лікування пропонують також для хворих із 1-ою стадією хвороби віком понад 60 років, бо якщо для молодших пацієнтів спостерігали значну різницю в тривалості виживання хворих, яким виконана лобектомія, та хворими, які перенесли тотальне видалення ЩЗ, проте для пацієнтів віком понад 60 років суттєвої різниці у виживанні між такими групами хворих не спостерігали [30]. Вважають також, що в пацієнтів із МК діаметром пухлини $\leq 1,0$ см і без віддалених метастазів, за умов негативного тесту на наявність мутацій протоонкогену *RET* і відсутності значного підвищення рівня КЦ у сироватці крові після гемітиреоїдектомії, виконувати повну тиреоїдектомію не обов'язково [31]. Перешкодою до ширшого впровадження лобектомії в лікуванні МР ЩЗ є часта мультифокальність навіть маленьких пухлин.

Сучасні настанови щодо лікування пацієнтів із МР ЩЗ передбачають необхідність гранично повно оцінити характер регіонарного метастатичного ураження. Ретельна операція є єдиним сучасним лікувальним варіантом для локалізованої МК і мінімальним її обсягом має розглядатися тотальна тиреоїдектомія, доповнена у всіх випадках центральною дисекцією лімфатичних вузлів шиї (видалення паратрахеальної клітковини VI рівня – від під'язикової кістки вздовж трахеї – через високу частоту ураження центральних лімфатичних вузлів і мету максимально зменшити потребу в повторних операціях у вже прооперованого пацієнта. Крім того, ATA рекомендує таку операцію в усіх випадках, коли доопераційний рівень КЦ перевищує верхню межу норми. Цей підхід, зважаючи на рівень КЦ та результати ультразвукового дослідження, є стандартним лікуванням як для спадкових,

так і для спорадичних пухлин. Профілактичну дисекцію лімфовузлів центрального відсіку не рекомендують для пацієнтів із маленькими пухлинами, які обмежені лише залозою, та при концентрації КЦ до 20 пг/мл через відсутність ризику метастазування [2, 23].

Хоча більшість авторів визнають такий стандартний підхід (тотальна тиреоїдектомія з центральною дисекцією лімфатичних вузлів), проте досі відсутні єдині рекомендації щодо необхідності та обсягу профілактичної латеральної лімфатичної дисекції [7, 32]. Залежність кількості уражених латеральних лімфовузлів ший від кількості таких у центральному відсіку відома [33], а наявність невизначених до операції метастазів у латеральні лімфатичні вузли збільшує ризик повторної операції. У зв'язку з цим вказують на недостатнє застосування дисекції тільки лімфовузлів центрального відсіку, що може призвести до виникнення рецидивів [34]. Дехто рекомендує виконувати профілактичну латеральну дисекцію лімфовузлів, враховуючи рівень КЦ у крові, який може бути показником регіонарного метастазування. Інші іпсилатеральну дисекцію ший проводять лише в тих пацієнтів, які страждають на спорадичний МР з метастазами в бічні шийні лімфовузли чи в пацієнтів із метастатичним ураженням центрального відділу ший. Хтось рекомендує обмежити обсяг лімфатичної дисекції лише тими ділянками, де уражені лімфатичні вузли були діагностовані до операції [2, 7, 8, 27, 35, 36].

Щодо рівня КЦ як показника, який є важливим для визначення обсягу лімфодисекції, то для випадків, коли базальний рівень КЦ перевищує 200 пг/мл, АТА пропонує варіант завершення дисекції лімфовузлів у контрлатеральному до пухлини відділі, навіть коли в ньому відсутні метастатичні ураження [2]. Рекомендації ESMO, зазвичай, пропонують тотальну тиреоїдектомію з двосторонньою центральною та іпсилатеральною лімфодисекцією принаймні на рівнях ІА, ІІ і ІV в пацієнтів із негативними результатами УЗД ший, якщо рівень КЦ у сироватці крові становить 50-200 пг/мл. Рекомендують визначати обсяг лімфодисекції, застосовуючи градієнт базального вмісту КЦ: якщо рівень гормону становить 20-50 пг/мл передбачена дисекція лімфовузлів центрального відділу; якщо рівень КЦ від 50 до 200 пг/мл – виконувати центральну та іпсилатеральну до пухлини бічну дисекцію; якщо базальний вміст КЦ понад 200 пг/мл – дисекцію

лімфовузлів контрлатеральної сторони [7]. Існує також думка, що при концентрації КЦ до 100 пг/мл необхідно виконувати лімфодисекцію в центральному відділі, а від 100 до 300 пг/мл – додатково в латеральному та контрлатеральному [35].

При розв'язанні проблеми щодо обсягу лімфодисекції у хворих зі спорадичними пухлинами та пухлинами, які пов'язані з мутацією *RET*, рекомендують враховувати вірогідність різної частоти метастазів до лімфатичних вузлів центрального відсіку, іпсилатерального латерального відділу чи в контрлатеральному відділі. Зважаючи на це, пропонують новий алгоритм, який враховуючи природу пухлини, заснований на величині базальної концентрації КЦ у крові за відсутності доопераційних доказів метастазування: при спорадичних пухлинах мінімальним обсягом хірургічного втручання є тотальна тиреоїдектомія та лімфодисекція центрального відсіку, а в разі вмісту КЦ у межах 240-600 пг/мл операцію треба доповнити профілактичною латеральною лімфодисекцією іпсилатерально до пухлини. При високому рівні КЦ (понад 600 пг/мл) необхідно додати лімфодисекцію в контрлатеральному до пухлини відділі. Для хворих, у яких виявлена мутація *RET*, граничні значення КЦ суворіші: до 140 пг/мл, 140-199 пг/мл і понад 200 пг/мл, відповідно [7]. Комбінація базального рівня КЦ, результатів передопераційного УЗД і тип МК можуть допомогти в процесі прийняття рішення щодо обсягу лімфодисекції в кожному конкретному випадку.

Рекомендації NCCN при визначенні обсягу лімфодисекції враховують розмір пухлини: тотальну тиреоїдектомію і центральну лімфодисекцію розглядають для одnobічної МК розміром до 1 см. Двобічна центральна лімфодисекція показана для всіх пацієнтів із двобічною локалізацією пухлини чи МК розміром понад 1 см [25]. Рекомендують враховувати такий можливий об'єм оперативного втручання і при одnobічних пухлинах і пухлинах менш як 1 см, хоча для остаточних висновків даних на цей час бракує [12]. Ще об'ємнішу бічну дисекцію ший (рівні ІІ-V) розглядають для хворих із MEN-2А чи сімейним МР ШЗ у випадку метастазування до лімфовузлів центрального відсіку і за пухлин розміром понад 1 см [25]. Якщо МК є поширеною, рекомендують поряд із тиреоїдектомією також обов'язково проводити дисекцію

Огляди

лімфатичних вузлів усіх залучених компартментів, зважаючи при цьому на збереження функції гортані, ковтання і діяльності прищитоподібних залоз. Дуже важливим є індивідуалізація хірургічних рішень, які приймають відповідно до тривалості життя пацієнта та наявності супутніх захворювань.

Обговорюючи важливість розміру пухлини в прийнятті рішення щодо обсягу хірургічного втручання, наголошують: розмір МК прогнозує наявність метастазів до лімфовузлів, а наявність останніх, своєю чергою, прогнозує віддалені метастази, які майже ніколи не виникають у разі відсутності ураження лімфатичних вузлів шиї. У хворих із метастазами МК до лімфовузлів віддалені метастази виявляли в 13,8 раза частіше порівняно з пацієнтами, що не мали уражених лімфовузлів шиї. При цьому наявність метастазування до лімфатичних вузлів сприяє віддаленому навіть більше, ніж первинний розмір пухлини [37]. Але питання про те, чи слід пацієнтам із МК ЩЗ, які мають неоперабельні віддалені метастази, проводити первинну хірургічну резекцію залишається все ж спірним. Результати останніх спостережень свідчать, що серед хворих із віддаленими метастазами МК, яким проведена тиреоїдектомія та лімфодисекція, відмічена менша смертність та вищі показники терміну виживання порівняно з хворими, яким операція на ЩЗ проведена не була. Отже, таку стандартну хірургічну тактику вважають доцільною і для пацієнтів із віддаленими метастазами МК ЩЗ [38].

Слід зазначити, що терміни проведення профілактичного хірургічного лікування хворих із синдромами MEN-2 мають деякі особливості, які пов'язані з локалізацією мутацій *RET*, що лежить в основі визначення ризику МР ЩЗ при цих синдромах [2]. Пацієнтам із генетичною мутацією *RET* групи найвищого ризику тиреоїдектомію необхідно виконати в можливо більш ранні терміни (впродовж 1-го року життя). Пацієнтам із генетичною мутацією *RET* групи високого ризику операцію бажано провести в 5-річному віці чи раніше, якщо під час щорічного обстеження виявлено, що базальний рівень КТ перевищує 40 пг/мл чи є клінічні дані про наявність вузла МР ЩЗ та/або метастатичне ураження лімфатичних вузлів шиї. Пацієнтам із мутацією *RET* групи помірного ризику МР ЩЗ рекомендовано щорічне обстеження, починаючи

з 5-річного віку, а оперативне лікування призначають за тих же обставин що і хворим із групи високого ризику МР ЩЗ. Рішення про виконання лімфодисекції приймається на підставі клінічних даних про регіонарне метастазування [2].

У членів родини хворого, у яких виявили наявність мутацій гена *RET* необхідно проведення профілактичної операції навіть за відсутності будь-яких симптомів хвороби. Зважаючи на стовідсоткову пенетрантність МК у складі синдромів MEN-2, дітям, носіям дефектного гена, рекомендують виконання профілактичної тиреоїдектомії у віці 3-5 років у хворих із синдромом MEN-2A чи родинною МК і одразу після виявлення мутації *RET* (краще у віці 3-6 місяців) при синдромі MEN-2B. Превентивна тиреоїдектомія, яка виконана дітям із підтвердженими мутаціями *RET*, дозволяє уникнути розвитку МК і її ускладнень, що є основною причиною летальності в цій групі пацієнтів [2].

Представляючи дані щодо хірургічного лікування МР ЩЗ, слід наголосити, що рекомендації АТА були створені з метою стандартизації клінічного догляду за пацієнтами, а також підвищення якості та тривалості їх життя. Але багато хто на практиці не дотримується рекомендацій виконання латеральної лімфодисекції, бо не у всіх країнах світу прийнята практика поєднання центральної та двобічної дисекції шиї [39].

Використовуючи базу даних «Програми спостереження, епідеміології та кінцевих результатів» (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program database (2000-2018)), схеми лікування МР ЩЗ були оцінені з точки зору дотримання рекомендацій АТА 2015 року. Ця перевірка показала, що частота хірургічних втручань, які відповідають рекомендаціям, із часом збільшилася з 63% у 2009 р. до 76% у 2016-2018 рр. [4]. Лікування МР в аналізі схильності до рекомендацій не відповідає рекомендаціям майже в третині випадків і найчастіше це було у випадках локалізованого, неінвазивного захворювання. Чинниками, що пов'язані з дискордантним лікуванням, були жіноча стать, старший вік, лікування в неакадемічному закладі та проживання у віддалених від лікувального закладу місцевостях [40].

Післяопераційне введення пацієнтів

Успішне післяопераційне лікування пацієнтів із МР ЩЗ вимагає отримання результатів щодо рівня біомаркерів МК, інформації про історію хвороби, результати мутаційного аналізу генів

RET та останніх знань із рекомендацій щодо ведення хворих на МР [41].

У післяопераційний період із метою оцінки функції прищитоподібних залоз і ризику гіпаратиреозу (або гіперпаратиреозу у віддаленому післяопераційному періоді) проводять щорічний моніторинг рівня іонізованого кальцію в сироватці крові та паратгормону. Пацієнти потребують постійного приймання аналогів гормонів ЩЗ, препаратів вітаміну D₃ [2].

Характер і необхідність післяопераційного лікування пацієнтів із МК ЩЗ залежить від рівня КЦ і РЕА в крові, які є показниками наявності залишкового захворювання. Оскільки вміст КЦ у крові після видалення карциноми знижується повільно, тому стандартизація термінів визначення його рівня має вирішальне значення [26]. Документи АТА рекомендують вимірювання вмісту КЦ чи РЕА в сироватці крові через 3 місяці після операції [2]. Документи ESMO і NCCN пропонують післяопераційний моніторинг рівня КЦ і РЕА в динаміці – через 1, 2 чи 3 місяці після операції [23, 25].

Нормалізація концентрації гормону в пацієнтів без метастазів до лімфовузлів спостерігається через 3,5-6,0 днів після видалення пухлини [42]. Водночас пацієнтам із метастазами до лімфовузлів і доопераційним рівнем КТ понад 1000 пг/мл для нормалізації знадобилося в середньому 57,7 дня порівняно з 6,6 дня в тих, хто не мав метастазів. Час до нормалізації концентрації КЦ був пропорційним тяжкості метастатичного ураження. У тих хворих, які мали більше, ніж 10 лімфовузлів, уражених метастазами, середній час до нормалізації рівня КЦ становив 57,1 дня порівняно з 5,2 дня в пацієнтів які мали 1-5 уражених вузлів і з 7,0 дня в пацієнтів із 6-10 ураженими вузлами [42]. Автори вважають, що це треба враховувати при плануванні часу першого тесту на концентрацію КЦ після операції. У пацієнтів зі стійкою гіперкальціонемією після операції час подвоєння рівня біохімічних маркерів використовують для моніторингу рецидиву, прогресування МК і терміну виживання пацієнтів. При цьому, вищу прогностичну цінність має час подвоєння рівня РЕА, порівняно з часом подвоєння рівня КЦ, тому рекомендують визначати обидва показники [2].

Стан захворювання після хірургічного лікування класифікують за 3-ма групами:

1) відмінна відповідь на лікування чи виліковність (рівень КЦ у крові <10-20 пг/мл чи не виявляється, рівень РЕА перебуває в межах норми, ризик персистенції МК ЩЗ мінімальний). Пацієнти вважаються вилікованими та мають найкращий прогноз; вони потребують щорічного моніторингу рівня РЕА і КЦ [12]. Зазначимо, що у випадку, коли з часом відбувається підвищення вмісту КЦ у крові чи діагностують ознаки структурного захворювання в пацієнтів, які раніше були класифіковані як такі, що мають відмінну відповідь чи вилікувались, визначають рецидив захворювання [7].

2) неповна біохімічна ремісія (відповідь) (рівень КЦ >20 пг/мл без ознак структурної персистенції). За підвищеного через два-три місяці після операції рівня КЦ (до 150 пг/мл) і/чи РЕА постулюють наявність залишкової хвороби. Пацієнтам рекомендовано визначення рівня КЦ і РЕА кожні 3-6 місяців для розрахунку часу їх подвоєння, УЗД та інші топічні дослідження – кожні 6-12 місяців залежно від часу подвоєння концентрації маркерів із метою виявлення можливого структурного рецидиву. Слід зазначити, що така невисока концентрація КЦ може бути асоційована тільки з місцево-поширеним процесом. Активне спостереження є оптимальним для більшості пацієнтів із безсимптомними маленькими метастазами до лімфовузлів [23, 25]. Повторні операції, як правило не є лікувальними й пов'язані з хірургічними ускладненнями, наприклад із перманентним гіпаратиреозом чи паралічем зворотного гортанного нерва [2, 12]. Віддалені метастази в такій ситуації можливі, проте за подібного рівня КЦ вони поодинокі, зазвичай невеликого розміру і, як правило, їх важко верифікувати.

3) негативна відповідь – якщо є чи рентгенологічне, чи цитологічне підтвердження захворювання, незалежно від рівня КЦ, або коли рівень КЦ перевищує 150 пг/мл. Хворим необхідне подальше обстеження, яке включає УЗД ший, КТ органів грудної клітини з контрастуванням, МРТ печінки з контрастним посиленням чи позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) усього тіла з метою виявлення прогресування захворювання та потенційно можливого метастатичного ураження органів [2, 7, 27]. Чим вищий рівень КЦ, тим більша ймовірність існування віддалених метастазів. Виконання ПЕТ із ¹⁸F-DOPA і

Огляди

соматостатин-рецепторної скінтиграфії дозволяє більш точно стадіювати захворювання [43, 44]. Як чутливий метод діагностики МК, що рецидивують, пропонують імунно-ПЕТ із біспецифічними антитілами до РЕА [45].

У випадку відсутності доказів наявності метастазів і за безсимптомного перебігу хвороби необхідно продовжувати ретельний нагляд за пацієнтом (фізичний огляд та визначення концентрації КЦ і РЕА). Такий огляд необхідно проводити двічі на рік впродовж перших двох років після операції, а надалі – щорічно [2, 12]. Якщо рівень КЦ і РЕА залишається стабільно помірно підвищеним, подальші топічні дослідження не потрібні й підстав для лікування безсимптомного підвищеного рівня КЦ немає. Навпаки, якщо результати КТ позитивні, показана хірургічна резекція локальних залишкових уражень.

Варіанти ведення хворих із залишковою неоперабельною хворобою включають ретельне динамічне спостереження, зовнішню променеву терапію, місцеві методи лікування, такі як емболізація, радіочастотна, хіміо- чи кріоабляція, а також системне лікування: хіміотерапія, застосування інгібіторів тирозинкіназ, інгібіторів імунної контрольної точки. Тому підходи до лікування таких пацієнтів залежать від різних клінічних чинників, які включають: наявність симптомів, значне структурне прогресування, локалізацію метастазів, їх обсяг, тяжкість захворювання [2, 23, 25]. Так, післяопераційну зовнішню променеву терапію на ділянки шиї та середостіння слід розглядати в пацієнтів із високим ризиком обструкції дихальних шляхів та значним екстратиреоїдним розповсюдженням пухлини [2, 23, 25, 26]. У тяжких випадках слід розглянути паліативну терапію. Хворим із MEN-2A і MEN-2B доцільно також додатково проводити щорічні обстеження на гіперпаратиреоз і наявність феохромоцитому.

Хіміо-, променева, радіонуклідна та імунна терапія

Радіоїодтерапія в лікуванні МР ЩЗ неефективна через відсутність здатності С-клітин накопичувати йод [19, 21].

Класична хіміотерапія та її комбінації в лікуванні МР ЩЗ малоефективні та можуть застосовуватися в пацієнтів із множинними метастатичними вогнищами, які не відповідають на інші терапевтичні заходи. До 2012 року класичні

хіміотерапевтичні методи лікування, які могли бути запропоновані для лікування МР ЩЗ, включали застосування 5-фторурацилу, дакарбазину, стрептозотоцину чи терапію на основі доксорубіцину. Ефективність цих методів лікування була посередньою, із максимальною частотою об'єктивної відповіді від 5 до 25%. Відтоді як стали доступними для використання інгібітори рецепторних тирозинкіназ (ІТК) класична хіміотерапія для лікування МР ЩЗ втратила своє практичне значення [46]. Хоча якщо захворювання прогресує, навіть на тлі лікування ІТК, допускають застосування дакарбазину разом з ІТК чи комбінованої хіміотерапії [25, 26].

Роль зовнішньої променевої терапії при поширеній МК ЩЗ обмежується його застосуванням у пацієнтів, для яких хірургічне або таргетне лікування неможливі чи протипоказані. Високо фракціоновані дози опромінення під час фракціонованої стереотаксичної променевої терапії застосовують для лікування метастазів, зменшення симптомів, пов'язаних із захворюванням, чи для його стабілізації. Фракціоновані та загальні дози опромінення коливаються в межах 5-12 Гр і 8-44 Гр відповідно [47]. І хоча автори відмічають ефективність високодозової фракціонованої променевої терапії при метастатичному ураженні МК кісток чи печінки, однак, для її підтвердження необхідні подальші спостереження на значній групі пацієнтів.

При неоперабельних метастазах МК ЩЗ у печінці використовують також інші місцеві методи лікування, наприклад, черезшкірну абляцію етанолом чи радіочастотну абляцію [2]. Однак, оскільки метастази в печінці часто бувають множинними і дисемінованими, хірургічне втручання та методи черезшкірної абляції не завжди ефективні. У цьому клінічному контексті, поки що, єдиним терапевтичним варіантом може бути хіміоемболізація чи системна терапія.

В останній час для лікування високоваскуляризованих метастазів МК до печінки запропоновано застосування трансартеріальної радіоемболізації, що по суті є внутрішньою променевою терапією, під час якої мікросфери, наповнені ⁹⁰Ітрієм (β-випромінення), через мікрокатетер доставляють у печінкові артерії, що постачають кров до метастазів [48]. Наслідком такого впливу є індукований радіацією некроз пухлини зі збереженням паренхіми печінки. Впродовж 12-18 місяців після застосування спостерігали

зменшення об'єму печінки, зниження вмісту в крові КЦ (що не досягало норми у зв'язку з наявністю в пацієнтів метастазів до інших органів), відсутність прогресування і стабілізацію хвороби. Ефект внутрішньої променевої терапії в пілотному дослідженні дозволили зробити висновок, що вона є ефективною в лікуванні метастазів МК до печінки. Відсутність тяжких ускладнень і гарна переносимість робить її дійсно реальною терапевтичною стратегією, яка дозволяє відкласти на декілька місяців (при гальмуванні метастатичного процесу) застосування системної таргетної терапії ІТК які, як відомо, мають низку побічних ефектів, що погіршують якість життя пацієнтів [48].

Серед різних методів терапії раку (імунотерапія, вакцини, радіоімунотерапія з використанням радіоактивно мічених моноклональних антитіл, радіоємболізація) практичний інтерес представляє радіонуклідна терапія з використанням синтетичних аналогів для пептидних рецепторів (Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT), які вибірково експресуються в клітинах нейроендокринних пухлин. Відомий ще з 1990-х років факт, що клітини деяких (але не всіх) МК ЩЗ демонструють експресію рецепторів соматостатину підтверджений їх зв'язуванням з аналогами гормону при скануванні з використанням октреотиду чи при проведенні ПЕТ [46]. Рецептори соматостатину на клітинній поверхні нейроендокринних тиреоїдних пухлин беруть участь у регуляції клітинної проліферації, тому питання про ефективність векторизованої внутрішньої променевої терапії з використанням радіоактивно мічених аналогів соматостатину для лікування МК ЩЗ, клітини яких експресують ці рецептори, було логічним у пошуку низки нових методів лікування МР.

З цією метою були синтезовані аналоги соматостатину, зокрема, мічені лютецієм (^{177}Lu -октреотат), ітрієм (^{90}Y -DOTA-[D-Phe1-Tyr3]-октреотид) чи галієм (^{68}Ga -DOTA-соматостатин), де DOTA є циклічним хелатором для зв'язку пептиду з радіоактивними металами [49]. Вони мають неоднакові фізичні характеристики, зокрема діапазони випромінювання, що призводить до різного максимального рівня його проникнення в тканини. Оскільки ^{90}Y має найвищу енергію та максимальну глибину проникнення в тканини, ^{90}Y -DOTA-[D-Phe1-Tyr3]-октреотид краще підходить для пухлин/метастазів великого розміру

з поганою васкуляризацією. З іншого боку, ^{177}Lu випромінює проміжну енергію, придатну для невеликих пухлин.

Лікування ^{90}Y -DOTA-[D-Phe1-Tyr3]-октреотидом знижувало рівень КЦ у сироватці крові та підвищувало термін виживання пацієнтів, які мали позитивну відповідь на лікування. Радіонуклідна терапія з використанням ^{177}Lu -октреотату може бути варіантом для пацієнтів із МР ЩЗ, пухлини яких при октреотидному скануванні продемонстрували високий рівень поглинання ^{111}In -діетилтриамін пентаоцтової кислоти та експресію одного з рецепторів соматостатину [50]. При проведенні ПЕТ/КТ лише у 26% пацієнтів виявляли авідність, а в 11% високу авідність пухлини до ^{68}Ga -DOTA-соматостатину. На жаль, PRRT має обмежену ефективність, проте її все ще вважають перспективним варіантом лікування МР ЩЗ в окремих пацієнтів [44]. Інструкції ESMO також рекомендують в певних випадках використовувати радіонуклідну терапію синтетичними аналогами соматостатину [23].

Слід зазначити, що продовжуються широкі дослідження цілої низки інших синтетичних аналогів соматостатину, мічених різними радіонуклідами, для терапії онкологічних захворювань, проте мова про використання їх для терапії МР ЩЗ ще не йде [51].

Комплексний систематичний огляд, ефективності й безпеки PRRT у лікуванні метастатичного МР ЩЗ показав, що вона може підтримувати стабільність захворювання з невеликою кількістю побічних ускладнень. У короткочасному періоді токсичність препарату легка і мінуща, а довгострокова зустрічається рідко. Водночас зазначають, що PRRT, особливо з ^{90}Y -DOTA-[D-Phe1-Tyr3]-октреотид, може бути токсичним для кісткового мозку і нирок; останні є основним органом, що обмежує активність радіофармапрепарату. Аналіз літератури дозволив зробити висновок, що брак доказів щодо ефективності та безпеки застосування PRRT аналогами соматостатину, потребує подальших багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень [52].

Цікаво, що останні дані вказують на надмірну експресію рецепторів холецистокініну-2 (ССК2R) у клітинах МК ЩЗ. Застосування аналогів холецистокініну-2 (як і аналогів соматостатину) є перспективним шляхом до

Огляди

діагностичної візуалізації та цільової терапії МР ЩЗ. Показано, що $^{111}\text{In}[\text{In}]\text{-CP04}$ (ліганд ССК2R) є безпечним і ефективним радіофарм-препаратом із багатообіцяючими тераностичними характеристиками для пацієнтів із МР ЩЗ [53].

Хоча роль імунотерапії є перспективною при лікуванні анапластичного раку ЩЗ, на сьогодні вважають, що для деяких МК імунотерапія з використанням інгібіторів імунної контрольної точки також може мати гарний терапевтичний ефект. Серед таких інгібіторів відмічають пембролізумаб, який пропонують для лікування пацієнтів із МР ЩЗ з високим мутаційним навантаженням на тканини пухлини [25, 54]. Крім того, ніволумаб й іпіліумаб наразі проходять 2-у фазу випробувань для лікування рецидивуючої чи метастатичної МК ЩЗ [55].

Адаптивна Т-клітинна імунотерапія з використанням модифікованого химерного антигенного рецептора Т-клітин (CARTs) показала обнадійливі результати в лікуванні раку, але розвиток такої терапії ускладнюється доступністю відповідних цільових антигенів. Один із таких – рецептор сімейства нейротрофічного фактора альфа 4 (GFRa4) – був запропонований як імовірна антигенна мішень для терапії МК ЩЗ. Показано, що GFRa4 широко експресується в парафолікулярних клітинах ЩЗ та в клітинах МК. Сконструйовані костимуляторні домени на основі GFRa4-специфічних одноланцюгових варіабельних фрагментів викликали антиген-залежну цитотоксичність *in vitro* з утворенням цитокінів, що призводило до знищення пухлинних клітин, отриманих із МК. Подібні експерименти підтримують Т-клітинну імунотерапію як перспективне направлення для лікування метастатичної МК ЩЗ [56].

Системна таргетна терапія

Як зазначено вище, підходи до лікування запущених варіантів захворювання чи рецидивної метастатичної МК ЩЗ можуть включати хіміотерапію, PRRT, цільову зовнішню променевию чи місцеву терапію. На жаль усі вони мають дуже обмежену ефективність [23]. Тому існує очевидна потреба в розробці альтернативних терапевтичних стратегій контролю росту пухлини, а саме системної терапії з використанням препаратів, що впливають на патогенетичні причини захворювання (таргетну) [57]. Саме остання,

завдяки розробці нових ефективних цільових протипухлинних методів лікування, змінила тактику терапії в пацієнтів із поширеним МР ЩЗ, для яких хірургічне втручання, хоча і є основою лікування, проте не є достатнім у разі рецидивів чи наявності метастазів, особливо віддалених.

З'ясування ключової ролі тирозинкіназ у патогенезі МК ЩЗ відкрило нові можливості в лікуванні цього захворювання [58]. ІТК є системними агентами, дія яких спрямована на гальмування ангиогенезу і лімфоангиогенезу пухлини, пригнічення її росту і росту клітин у пухлинному середовищі, викликаючи гіпоксію в трансформованих клітинах і навколишніх тканинах.

Для розуміння дії ІТК дуже коротко нагадаємо, що в механізмах виникнення МК бере участь активація декількох онкогенних шляхів (рис.) [59, 60]. Зв'язування рецепторної кінази клітинної поверхні зі своїм лігандом призводить до димеризації рецептора, автофосфорилування його цитоплазматичних доменів, зміну їх конформації, що призводить до активації внутрішньоклітинних каскадів сигнальних шляхів RAS/MAPK і PI3K/mTOR. Це індукує зміни чинників транскрипції, розширену експресію генів, які кодують клітинну проліферацію, ангиогенез та лімфоангиогенез. Блокування ІТК відповідних тирозинкіназних рецепторів і, отже, активності внутрішньоклітинних каскадів пригнічує онкогенез [61].

Впродовж останнього десятиліття два багатоцільових ІТК – вандетаніб і кабозантиніб отримали схвалення Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration, FDA) щодо їх використання для лікування МР ЩЗ. Дія першого спрямована на рецепторну тирозинкіназу RET, рецептори фактора росту ендотелію судин (VEGFR-2/3) і рецептор епідермального фактора росту (EGFR), а другий є потужним інгібітором Met (рецептор фактора росту гепатоцитів), рецепторних тирозинкіназ RET і VEGFR-1/2/3, тирозин-протеїнкіназу Kit, тропоміозинову рецепторну кіназу B, fms-подібну тирозинкіназу 3, тирозин-рецепторну протеїнкіназу UFO і рецептор ангиопоетину-1 [62, 63]. Таке ж схвалення отримали нещодавно (у 2020 році) і два потужних селективних інгібітори RET – селперкатиніб і пралсетиніб [64].

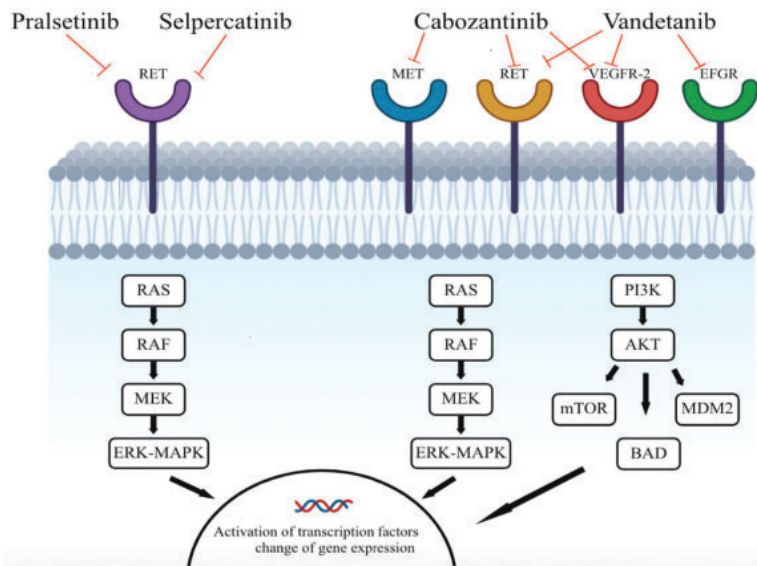


Рис. Механізм дії пралсетинібу, селперкатинібу, кабозантинібу та вандетанібу через різні рецепторні тирозинкінази на відповідні внутрішньоклітинні каскади сигнальних шляхів, які беруть участь в онкогенезі МК [60].

Примітки: RET – змінений під час трансфекції; MET – рецептор тирозин-протеїнкінази чи рецептор фактора росту гепатоцитів; VEGFR-2 – рецептор фактора росту епітелію судин 2; EGFR – рецептор епідермального фактора росту; RAS – саркома шкура; RAF – фібросаркома, що швидко розвивається; MEK – мітоген-активована протеїнкіназа кінза-1; ERK – кінза, що регулюється позаклітинними сигналами; MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа; PI3K – фосфатидилінозитол-3-кіназа; AKT – протеїнкіназа B; mTOR – мішень рапаміцину в савців; MDM2 – білок, що зв'язує p53; BAD – асоційований із BCL2 агоніст клітинної смерті.

Fig. The mechanism of action of pralsetinib, selpercatinib, cabozantinib, and vandetanib through

different receptor tyrosine kinases on the relevant intracellular cascades of signaling pathways involved in the oncogenesis of medullary carcinoma [60].

Notes: RET – rearranged during transfection; MET – tyrosine-protein kinase met or hepatocyte growth factor receptor; VEGFR-2 – vascular epithelial growth factor 2; EGFR – epidermal growth factor receptor; RAS – rat sarcoma; RAF – rapidly accelerated fibrosarcoma; MEK – mitogen-activated protein kinase kinase-1; ERK – extracellular regulated kinase; MAPK – mitogen-activated protein kinase; PI3K – phosphoinositide 3 kinases; AKT – protein kinase B; mTOR – mammalian target of rapamycin; MDM2 – mouse double minute 2; BAD – BCL2 associated agonist of cell death.

Застосування вандетанібу і кабозантинібу – цих перших із відомих на сьогодні ІТК показало підвищення тривалості перебігу хвороби без її прогресування та терміну загального виживання пацієнтів із поширеним метастатичним МР ЩЗ [26, 65]. За результатами ретроспективного аналізу вивчення їх ефективності, останніх багаточетрових досліджень та проведеного метааналізу було зроблено висновок, що препарати є ефективними в лікуванні більшості пацієнтів із МР ЩЗ [66-69].

Водночас немає чітких доказів і існують розбіжності в думках, який режим застосування вандетанібу і кабозантинібу кращий. За деякими даними кабозантиніб є ефективнішим як терапія другої лінії [70], за іншими, гірший прогноз у пацієнтів, які отримували кабозантиніб, швидше за все, був пов'язаний із його використанням як препарату саме другої лінії після неефективності лікування вандетанібом. Не виключають також ступінь їх впливу на активність численних тирозинкіназ [66]. Так, лікування кабозантинібом виявило значніший ефект у пацієнтів із МК, які мали мутацію *RET* M918T [71]. На жаль, ці препарати мають низку побічних ефектів, які пов'язані з багатоцільовим профілем їх дії, що сильно впливає на якість життя

пацієнтів і можливість довготривалого лікування [48, 71]. Серед побічних ускладнень є досить тяжкі, наприклад, порушення функції надниркових залоз [72], тому при виборі першої схеми лікування між вандетанібом і кабозантинібом слід враховувати індивідуально в кожного пацієнта потенційну токсичність препаратів. Вважають важливим також відмітити, що дія вандетанібу спрямована, зокрема, на інгібування EGFR, який є рецептором, що сприяє активації RET-кінази. Через високу поширеність мутацій *RET* у МК інгібування EGFR може опосередковано провокувати активність раку [61].

Хоча препарати, дія яких спрямована на інгібування рецепторних тирозинкіназ, не виліковують пацієнтів, проте вони можуть уповільнити ріст пухлини, змінити несприятливі ефекти мутацій, подовжити термін життя хворих, для яких традиційні методи лікування є неефективними. Більш того, показано, що ІТК можуть «зворотно» змінити онкогенез, що дозволяє традиційним методам лікування знову стати ефективними [73].

Зважаючи на те, що ІТК є цитостатичними препаратами, які впливають на ракові клітини, проте не знищують їх кількість, лікування необхідно продовжувати до тих пір, поки є докази

Огляди

клінічної користі, а поява резистентності до ІТК є основною причиною, за якої з часом терапія препаратами стає неефективною [62]. Дійсно, припинення прийому ліків внаслідок прогресування захворювання чи токсичності препаратів спостерігається в 40-55% пацієнтів [69]. Резистентність на вандетаніб і кабозантиніб (після початкової відповіді на лікування), ймовірно, розвивається через активацію альтернативних шляхів виживання пухлинних клітин [62].

У разі, якщо клінічне застосування вандетанібу чи кабозантинібу недоступне, документи NCCN рекомендують використовувати в клінічних дослідженнях також інші ІТК, більшість з яких розроблені для інгібування не тільки RET-кінази, а і кількох інших сигнальних шляхів, включаючи передачу сигналів FGF/VEGF – сульфатиніб, сунітиніб, ленватиніб, сорафеніб, анлотиніб і пазопаніб [25, 62, 74]. Серед них сунітиніб, анлотиніб і ленватиніб мають непогані показники щодо реакції на лікування [75, 76], а сульфатиніб, який не впливає на RET-кінази, а мішенню для якого є FGFR/VEGFR, виявив потужну протипухлинну активність, яка пов'язана з інгібуванням зазначеного сигнального шляху [62]. Застосування таких препаратів, як альтернативи для традиційних ІТК, дія яких спрямована на RET-кінази, є важливим, особливо в пацієнтів із МК ЩЗ, яка негативна щодо мутацій *RET*. Припускають, що ІТК можуть бути першим варіантом лікування в пацієнтів із локально поширеною метастатичною МК, за яким назначається регіональне лікування за допомогою операції та/чи зовнішньої променевої терапії [77].

Вивчають також можливість використання комбінованих схем лікування, наприклад, застосування сорафенібу та цисплатини (обоє в низких дозах). Лікувальний ефект такої комбінації заснований на пригніченні проліферації пухлинних клітин і нових кровеносних судин, активації апоптозу при дії сорафенібу, а також порушенні функцій ДНК, спричиненої пошкодженням її основ під впливом цисплатини. На думку авторів це може сприяти розв'язанню проблеми резистентності до лікування ІТК [78].

Специфічні інгібітори RET – це терапевтична революція в лікуванні метастатичного МР, який прогресує чи є неоперабельним. З 2017 року вони стали доступними в 1 і 2 фазах клінічних досліджень, результати яких були опубліковані зовсім нещодавно [46, 79]. Як вказано

вище, двоє з них (селперкатиніб і пралсетиніб) вже офіційно схвалені для лікування МР ЩЗ [25, 64, 80]. Схвалення ґрунтувалося на результатах досліджень LIBRETTO-001 («A Phase 1/2 Study of Oral Selpercatinib (LOXO-292) in Patients With Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors With RET Activation (LIBRETTO-001)», ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03157128) і ARROW («A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients With Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors», ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03037385), що продемонстрували тривалий загальний рівень відповіді на лікування – близько в 70% серед пацієнтів із МК ЩЗ, які мають мутації *RET* і які раніше не отримували лікування, або призначення відбувалося після терапії вандетанібом чи кабозантинібом [79, 81-85].

Селперкатиніб і пралсетиніб – це високоселективні низькомолекулярні інгібітори RET-кінази, які мають дуже високу спорідненість щодо інгібування точкових мутацій *RET*, включаючи мутацію V804M, яка відповідальна за резистентність до ІТК [86]. Крім того, препарати можуть застосовуватися у хворих зі спорадичним МР ЩЗ за наявності соматичних мутацій *RET* [25]. Порівняно з лікуванням вандетанібом чи кабозантинібом, лікування специфічними інгібіторами RET-кінази у 8-28 разів ефективніше проти *RET* дикого типу [87].

У пацієнтів із МР ЩЗ, які раніше не отримували лікування, позитивну відповідь на селперкатиніб спостерігали впродовж майже 6 місяців, тоді як у тих, хто раніше приймав кабозантиніб чи вандетаніб, цей термін становив приблизно 4 місяці [79]. Існуює інформація про надтривалий позитивний ефект лікування селперкатинібом хворого з первинно неоперабельною широко метастатичною *RET*-мутованою МК: після терапії препаратом із позитивною відповіддю, пацієнту була проведена тотальна тиреоїдектомія з подальшим відновленням приймання селперкатинібу. Через 21 місяць після початку лікування все ще спостерігали стабілізацію метастатичного захворювання з динамічним зниженням рівня КЦ у крові [83].

Слід зазначити, що і для селективних RET-інгібіторів також можливий розвиток

резистентності, механізми виникнення якої до кінця не зрозумілі [88]. При аналізі пухлинної ДНК у крові пацієнтів, в яких після позитивної відповіді на лікування селперкатинібом спостерігали прогресування захворювання, була встановлена наявність мутації *RET* G810, яка, можливо, і відповідає за резистентність до препарату [89].

У більшості випадків лікування селперкатинібом чи пралсетинібом добре переноситься з переважно слабкими токсичними ефектами. Більшість побічних явищ, що виникали при лікуванні, були низького ступеня тяжкості (1-2-го ступеня). Найпоширеніші у різних серіях досліджень: сухість у роті, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, анемія, астения, діарея, закріп, зниження рівня фосфатів, гіпокальціємія, гіпонатріємія, підвищення активності печінкових ферментів, периферичні набряки та головний біль, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі [59, 79, 82, 86, 90-92]. При цьому зазначають, що відсоток випадків артеріальної гіпертензії був суттєво вищим серед хворих, які приймали *RET*-селективні інгібітори [60].

У дослідженні *ARROW* приблизно 40% пацієнтів мали підтверджені метастази в мозок. Зважаючи на те, що в деяких пацієнтів лікування пралсетинібом було ефективним щодо цих метастатичних уражень, вважають цілком вірогідною можливість проникнення ліків через гематоенцефалічний бар'єр і можливий вплив препарату на мозок, що викликає неврологічні симптоми, які спостерігали в певній частині хворих. Подібний стан потребує швидкого припинення приймання препарату для уникнення можливого незворотного погіршення стану хворого і спонукає до високого ступеня обережності при застосуванні пралсетинібу [93].

Порівнюючи переносимість препаратів при лікуванні ІТК і селективними інгібіторами *RET*-кіназ, встановлено, що в разі терапії вандетанібом необхідність зниження дози через побічні ефекти 3-го чи 4-го ступеня спостерігали в 35% випадків; при застосуванні кабозантинібу – у 79% пацієнтів. Припинення лікування було необхідним у 12% і 16% випадків відповідно. При терапії пралсетинібом 4% пацієнтів, а селперкатинібом лише 0,6% пацієнтів вимушені були припинити лікування та в третині випадків необхідно було зниження дози препарату [79, 91, 92].

Залишаються відкритими низка питань щодо таргетного лікування МР ЩЗ, а саме: не встановлені точні критерії прийняття рішення про застосування таргетних препаратів; не з'ясовано місце селективних *RET*-інгібіторів у терапевтичній стратегії лікування, зокрема через відсутність доказових досліджень порівняння їх ефективності з ефективністю багатоцільових ІТК; не ясна черговість застосування – який препарат слід вибирати першою лінією, а який – другою; не встановлені рекомендації щодо вибору препарату, зважаючи на рівень мутаційного навантаження пухлини, швидкості її прогресування, наявності симптомів МР ЩЗ; не визначена тривалість лікування та причини розвитку резистентності до дії ліків; є проблема їх непереносимості та впливу на якість життя пацієнтів [46, 94]. Подальші дослідження селективних інгібіторів мають підтвердити їх ефективність, визначити стратегії неoad'ювантної терапії та боротьби з резистентністю до них, щоб, зрештою, покращити результати лікування пацієнтів з агресивними МК ЩЗ [95].

Поряд із подальшими дослідженнями механізмів дії нових мультикіназних ІТК, селективних інгібіторів *RET*, інгібіторів імунної контрольної точки, клітинної імунотерапії необхідно визначити відповідні комбіновані схеми, до яких можуть бути залучені різні терапевтичні стратегії. Зрештою, індивідуальний підхід, заснований на основі молекулярної стратифікації видається найкращим варіантом для лікування МР ЩЗ.

Список використаної літератури

1. Newbold K. Molecular genotyping in medullary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2023 Jan 1;35(1):10-14. doi: 10.1097/CCO.0000000000000915.
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
3. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Apr;9(4):225-34. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
4. Frisco NA, Gunn AH, Wang F, Stang MT, Kazaure HS, Scheri RP. Guideline adherence and practice patterns in the management of medullary thyroid cancer. *J Surg Res.* 2023 Jan;281:214-222. doi: 10.1016/j.jss.2022.08.039.
5. Kondratovich V, Leonova T, Shepelkevich A, Dydyska Y, Sosedkova A, Chakhovich T, et al. Characteristics of medullary thyroid cancer in the Republic of Belarus and prognosis factors. 23rd European Congress of Endocrinology; 22-26 May 2021. *Endocrine Abstracts.* Bioscientifica; 2021 May;73:AEP668. doi: 10.1530/endoabs.73.AEP668.

Огляди

6. Jaber T, Dadu R, Hu MI. Medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Oct 1;28(5):540-6. doi: 10.1097/MED.0000000000000662.
7. Juez LD, Mercader E, Amunategui I, Febrero B, Rodríguez JM, Gómez-Ramírez J, et al. Extension of prophylactic surgery in medullary thyroid carcinoma. Differences between sporadic and hereditary tumours according to calcitonin levels and lymph node involvement. *World J Surg.* 2022 Apr;46(4):820-8. doi: 10.1007/s00268-022-06448-6.
8. Viola D, Elisei R. Management of medullary thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):285-301. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.006.
9. Raue F, Bruckner T, Frank-Raue K. Long-term outcomes and aggressiveness of hereditary medullary thyroid carcinoma: 40 years of experience at one center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Oct 1;104(10):4264-72. doi: 10.1210/je.2019-00516.
10. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet: Diabet Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):213-20. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30336-X.
11. Elisei R, Tacito A, Ramone T, Ciampi R, Bottici V, Cappagli V, et al. Twenty-five years experience on RET genetic screening on hereditary MTC: an update on the prevalence of germline RET mutations. *Genes (Basel).* 2019 Sep 10;10(9):698. doi: 10.3390/genes10090698.
12. Master SR, Burns B. Medullary thyroid cancer. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459354/ [Accessed 20th January 2023].*
13. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Stochholm K, Poulsen PL, Rasmussen ÅK, et al. Survival and long-term biochemical cure in medullary thyroid carcinoma in Denmark 1997-2014: a nationwide study. *Thyroid.* 2019 Mar;29(3):368-77. doi: 10.1089/thy.2018.0564.
14. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, Sondka Z, Beare DM, Bindal N, et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D941-7. doi: 10.1093/nar/gky1015.
15. Saltiki K, Simeakis G, Karapanou O, Alevizaki M. Management of endocrine disease: Medullary thyroid cancer: from molecular biology and therapeutic pitfalls to future targeted treatment perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2022 Jul 26;187(3):R53-63. doi: 10.1530/EJE-22-0312.
16. Vaclavikova E, Pekova B, Sykrova V, Moravcova J, Mastnikova K, Novak Z, et al. Somatic BRAF V600E mutation in a patient with medullary thyroid carcinoma. 44th Annual Meeting of the European Thyroid Association. 10-13 September 2022, Brussels, Belgium. *Endocrine Abstracts. Bioscientifica; 2022 Sep;84:PS3-14-131.* doi: 10.1530/endoabs.84.PS3-14-131.
17. Fugazzola L. Medullary thyroid cancer – an update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jan;37(1):101655. doi: 10.1016/j.beem.2022.101655.
18. Kim SJ, Yun HJ, Shin SJ, Lee YS, Chang HS. Serum calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: a case series of 19 patients in a single center. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 5;12:747704. doi: 10.3389/fendo.2021.747704.
19. Clayman G. Medullary thyroid cancer overview. *HealthCentral.* 2018 Apr 27. Available from: <https://www.healthcentral.com/condition/thyroid-cancer/thyroid-cancer-medullary-cancer> [Accessed 20th January 2023].
20. Bartz-Kurycki MA, Oluwo OE, Morris-Wiseman LF. Medullary thyroid carcinoma: recent advances in identification, treatment, and prognosis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021 Oct 8;12:20420188211049611. doi: 10.1177/20420188211049611.
21. Green K, Hintze J, O'Neill JP. Surgical aspects and controversies in the management of medullary thyroid cancer. *Ir J Med Sci.* 2022 Dec;191(6):2461-6. doi: 10.1007/s11845-021-02886-8.
22. Brzhezovsky VZh, Smirnova EA, Kazubskaya TP, Tkachev SI. The diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Tumors of the Head and Neck.* 2013;(2):25-30. Russian.
23. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1856-83. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
24. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J.* 2020 Jul 28;67(7):669-717. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0025.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma. Plymouth Meeting: NCCN; 2021. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [Accessed 14th January 2021].
26. Kim M, Kim BH. Current guidelines for management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021 Jun;36(3):514-24. doi: 10.3803/EnM.2021.1082.
27. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):e21-e93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
28. Zhang J, Gu P, Huang D, Zhao J, Zheng X, Gao M. Surgical selection and prognostic analysis in patients with unilateral sporadic medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 Nov;407(7):3013-23. doi: 10.1007/s00423-022-02591-9.
29. Liang W, Shi J, Zhang H, Lv G, Wang T, Wang Y, et al. Total thyroidectomy vs thyroid lobectomy for localized medullary thyroid cancer in adults: A propensity-matched survival analysis. *Surgery.* 2022 Nov;172(5):1385-91. doi: 10.1016/j.surg.2022.06.023.
30. Yang B, Niu G, Li X, Ma F, Ma Y, Hu S. Lobectomy may be more appropriate for patients with early-stage medullary thyroid cancer older than 60 years old. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 21;13:1015319. doi: 10.3389/fendo.2022.1015319.
31. Gui Z, Wang Z, Xiang J, Sun W, He L, Dong W, et al. Incidental T1 stage medullary thyroid carcinoma: The effect of tumour diameter on prognosis and therapeutic implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Sep;97(3):355-62. doi: 10.1111/cen.14702.
32. Niederle MB, Riss P, Selberherr A, Koperek O, Kaserer K, Niederle B, et al. Omission of lateral lymph node dissection in medullary thyroid cancer without a desmoplastic stromal reaction. *Br J Surg.* 2021 Mar 12;108(2):174-81. doi: 10.1093/bjs/znaa047.
33. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2008 May;95(5):586-91. doi: 10.1002/bjs.6075.
34. Kuo EJ, Sho S, Li N, Zanocco KA, Yeh MW, Livhits MJ. Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. *JAMA Surg.* 2018 Jan 1;153(1):52-9. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3555.
35. Park H, Park J, Choi MS, Kim J, Kim H, Shin JH, et al. Preoperative serum calcitonin and its correlation with extent of lymph node metastasis in medullary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 Oct 9;12(10):2894. doi: 10.3390/cancers12102894.
36. Niederle MB, Scheuba C, Riss P, Selberherr A, Koperek O, Niederle B. Early diagnosis of medullary thyroid cancer: are calcitonin stimulation tests still indicated in the era of highly sensitive calcitonin immunoassays? *Thyroid.* 2020 Jul;30(7):974-84. doi: 10.1089/thy.2019.0785.
37. Machens A, Lorenz K, Weber F, Dralle H. Exceptionality of distant metastases in nodenegative hereditary and sporadic medullary thyroid cancer: lessons learned. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jul 13;106(8):e2968-79. doi: 10.1210/clinem/dgab214.
38. Zhuang SM, Xie LE, Pang F, Zhong QY, Sun XM, Wen WP, et al. Role of primary tumor resection in patients with metastatic medullary thyroid cancer who have unresectable distant metastases. *Head Neck.* 2021 Nov;43(11):3386-92. doi: 10.1002/hed.26840.
39. Chaudhry AF, Khosla K, Muriuki CW. Isolated medullary thyroid carcinoma: a case report. *Ann Thyroid.* 2021 Jun 30;6:13. doi: 10.21037/aot-21-4.
40. McMullin JL, Sharma J, Gillespie T, Patel SG, Weber CJ, Saunders ND. Improved adherence to ATA medullary thyroid cancer treatment guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2022 Nov 11. doi: 10.1245/s10434-022-12734-3.

41. Eckelt F, Pfaeffle R, Kiess W, Kratzsch J. Calcitonin and complementary biomarkers in the diagnosis of hereditary medullary thyroid carcinoma in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Sep 21;34(12):1491-504. doi: 10.1515/jpem-2021-0163.
42. Machens A, Lorenz K, Dralle H. Time to calcitonin normalization after surgery for node negative and node-positive medullary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2019 Mar;106(4):412-8. doi: 10.1002/bjs.11071.
43. Klain M, Hadoux J, Nappi C, Finessi M, Ambrosio R, Schlumberger M, et al. Imaging medullary thyroid cancer patients with detectable serum markers: state of the art and future perspectives. *Endocrine.* 2022 Feb;75(2):330-7. doi: 10.1007/s12020-021-02930-8.
44. Hayes AR, Crawford A, Al Riyami K, Tang C, Bomanji J, Baldeweg SE, et al. Metastatic medullary thyroid cancer: the role of 68Gallium-DOTA-somatostatin analogue PET/CT and peptide receptor radionuclide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Nov 19;106(12):e4903-16. doi: 10.1210/clinem/dgab588.
45. Bodet-Milin C, Faivre-Chauvet A, Carlier T, Ansquer C, Rauscher A, Frampas E, et al. Anti-CEA pretargeted immuno-PET shows higher sensitivity than DOPA PET/CT in detecting relapsing metastatic medullary thyroid carcinoma: post hoc analysis of the iPET-MTC study. *J Nucl Med.* 2021 Sep 1;62(9):1221-7. doi: 10.2967/jnumed.120.252791.
46. Puerto M, Borson-Chazot F, Tabarin A. Updates on therapy for medullary thyroid cancer in 2021. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022 Apr;83(2):114-8. doi: 10.1016/j.ando.2021.12.002.
47. Kukulska A, Krajewska J, Kolosza Z, Grządziel A, Gajek M, Paliczka-Cieślík E, et al. Stereotactic radiotherapy is a useful treatment option for patients with medullary thyroid cancer. *BMC Endocr Disord.* 2021 Aug 9;21(1):160. doi: 10.1186/s12902-021-00832-4.
48. Puleo L, Agate L, Bargellini I, Boni G, Piaggi P, Traino C, et al. Yttrium-90 transarterial radioembolization for liver metastases from medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2022 Oct 17;11(6):e220130. doi: 10.1530/ETJ-22-0130.
49. Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, Budiawan H, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of medullary and nonmedullary thyroid cancer using radiolabeled somatostatin analogues. *Semin Nucl Med.* 2016 May;46(3):215-24. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.01.010.
50. Beukhof CM, Brabander T, van Nederveen FH, van Velthuisen MF, de Rijke YB, Hofland LJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with medullary thyroid carcinoma: predictors and pitfalls. *BMC Cancer.* 2019 Apr 5; 19(1):325. doi: 10.1186/s12885-019-5540-5.
51. Tishchenko VK, Petriev VM, Krylov VV, Vlasova OP, Shegai PV, Ivanov SA, et al. Radiolabeled somatostatin analogs for cancer treatment. *Review. Radiation and Risk.* 2022;31(2):76-96. Russian. doi: 10.21870/0131-3878-2022-31-2-76-96.
52. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosbaf R, Malek M, Khamseh ME. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2021 May 20;21(1):579. doi: 10.1186/s12885-021-08257-x.
53. Lezaic L, Erba PA, Decristoforo C, Zaletel K, Mikolajczak R, Maecke H, et al. [¹¹¹In]In-CP04 as a novel cholecystokinin-2 receptor ligand with theranostic potential in patients with progressive or metastatic medullary thyroid cancer: final results of a GRAN-T-MTC phase I clinical trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(3):892-907. doi: 10.1007/s00259-022-05992-6.
54. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frummer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1353-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
55. Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the management of thyroid cancer. *Horm Metab Res.* 2020 Aug;52(8):562-77. doi: 10.1055/a-1089-7870.
56. Bhoj VG, Li L, Parvathaneni K, Zhang Z, Kacir S, Arhontoulis D, et al. Adoptive T cell immunotherapy for medullary thyroid carcinoma targeting GDNF family receptor alpha 4. *Mol Ther Oncolytics.* 2021 Jan 26;20:387-98. doi: 10.1016/j.omto.2021.01.012.
57. Ratajczak M, Gawel D, Godlewska M. Novel inhibitor-based therapies for thyroid cancer – an update. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 31;22(21):11829. doi: 10.3390/ijms222111829.
58. Verrienti A, Tallini G, Colato C, Boichard A, Checquolo S, Pecce V, et al. RET Mutation and Increased Angiogenesis in Medullary Thyroid Carcinomas. *Endocr-Relat. Cancer.* 2016 Aug;23(8):665-76. doi: 10.1530/ERC-16-0132.
59. Kiesewetter B, Riss P, Scheuba C, Raderer M. How I treat medullary thyroid cancer. *ESMO Open.* 2021 Jun;6(3):100183. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100183.
60. Hojer Wang L, Wehland M, Wise PM, Infanger M, Grimm D, Kreissl MC. Cabozantinib, vandetanib, pralsetinib and seliparitinib as treatment for progressed medullary thyroid cancer with a main focus on hypertension as adverse effect. *Inter J Mol Sci.* 2023 Jan 24;24(3):2312. doi: 10.3390/ijms24032312.
61. Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, Varricchi G, Elia G, Ragusa F, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022 Feb;79:180-96. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.013.
62. Saronni D, Gaudenzi G, Dicitore A, Carra S, Cantone MC, Borghi MO, et al. Preclinical evaluation of novel tyrosine-kinase inhibitors in medullary thyroid cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Sep 13;14(18):4442. doi: 10.3390/cancers14184442.
63. Schmidinger M, Danesi R. Management of adverse events associated with cabozantinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2018 Mar;23(3):306-15. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0335.
64. Matrone A, Gambale C, Prete A, Elisei R. Sporadic medullary thyroid carcinoma: Towards a precision medicine. *Front Endocrinol.* 2022 Mar 29;13:864253. doi: 10.3389/fendo.2022.864253.
65. Kreissl MC, Bastholt L, Elisei R, Haddad R, Hauch O, Jarzab B, et al. Efficacy and safety of vandetanib in progressive and symptomatic medullary thyroid cancer: post hoc analysis from the ZETA Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 20;38(24):2773-81. doi: 10.1200/JCO.19.02790.
66. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K, Raue F, Berg E, Hoster E, et al. Real-world efficacy and safety of cabozantinib and vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2021 Mar;31(3):459-69. doi: 10.1089/thy.2020.0206.
67. Ramos HE, Hecht F, Berdelou A, Borget I, Lebouilleux S, Baudin E, et al. Long-term follow-up and safety of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer. *Endocrine.* 2021 Feb;71(2):434-42. doi: 10.1007/s12020-020-02426-x.
68. Kim M, Yoon JH, Ahn J, Jeon MJ, Kim HK, Lim DJ, et al. Vandetanib for the management of advanced medullary thyroid cancer: a real-world multicenter experience. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020 Sep;35(3):587-94. doi: 10.3803/EnM.2020.687.
69. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A, Daraki V, Kotsa K, Ntali G, et al. Benefits and limitations of TKIs in patients with medullary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J.* 2021 Apr;10(2):125-39. doi: 10.1159/000509457.
70. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1; 28(11):2813-9. doi: 10.1093/annonc/mdx479.
71. Krajewska J, Paliczka-Cieslik E, Jarzab B. Managing tyrosine kinase inhibitors side effects in thyroid cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2017 Mar;12(2):117-27. doi: 10.1080/17446651.2017.1300526.
72. Valerio L, Matrone A, Agate L, Bottici V, Viola D, Cappagli V, et al. Primary adrenal insufficiency during tyrosine kinase inhibitors treatment in advanced thyroid cancer patients. *J Endocr Soc.* 2020 May 8;4(Suppl 1):MON-537. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.1647.
73. Nylén C, Mechera R, Maréchal-Ross I, Tsang V, Chou A, Gill A, et al. Molecular markers guiding thyroid cancer management. *Cancers (Basel).* 2020 Aug 4;12(8):2164. doi: 10.3390/cancers12082164.
74. Matrone A, Prete A, Nervo A, Ragni A, Agate L, Molinaro E, et al. Lenvatinib as a salvage therapy for advanced metastatic medullary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2021 Oct;44(10):2139-51. doi: 10.1007/s40618-020-01491-3.
75. Chen J, Ji Q, Bai C, Zheng X, Zhang Y, Shi F, et al. Surufatinib in Chinese patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer and medullary thyroid cancer: a multicenter,

Огляди

- open-label, phase II trial. *Thyroid*. 2020 Sep;30(9):1245-53. doi: 10.1089/thy.2019.0453.
76. Li D, Chi Y, Chen X, Ge M, Zhang Y, Guo Z, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma: a randomized, double-blind phase IIB trial. *Clin Cancer Res*. 2021 Jul 1;27(13):3567-75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2950.
 77. Grasic Kuhar C, Lozar T, Besic N, Music Marolt M. Outcome of patients with locally advanced metastatic medullary thyroid cancer and induction therapy with tyrosine kinase inhibitors in Slovenia. *Adv Ther*. 2021 Dec;38(12):5684-99. doi: 10.1007/s12325-021-01940-2.
 78. Yun HJ, Lim JH, Kim SY, Kim SM, Park KC. Discovery of pharmaceutical composition for prevention and treatment in patient-derived metastatic medullary thyroid carcinoma model. *Biomedicines*. 2022 Aug 5;10(8):1901. doi: 10.3390/biomedicines10081901.
 79. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Curigliano G, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Aug;9(8):491-501. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00120-0.
 80. Bradford D, Larkins E, Mushti SL, Rodriguez L, Skinner AM, Helms WS, et al. FDA approval summary: selpercatinib for the treatment of lung and thyroid cancers with RET gene mutations or fusions. *Clin Cancer Res*. 2021 Apr 15;27(8):2130-5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3558.
 81. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusionpositive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):959-69. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3.
 82. Wirth LJ, Robinson B, Boni V, Tan DSW, McCoach C, Massarelli E, et al. Patient-reported outcomes with selpercatinib treatment among patients with RET-mutant medullary thyroid cancer in the phase I/II LIBRETTO-001 trial. *Oncologist*. 2022 Feb 3;27(1):13-21. doi: 10.1002/onco.13977.
 83. Jozaghi Y, Zafero M, Williams MD, Gule-Monroe MK, Wang J, Grubbs EG, et al. Neoadjuvant selpercatinib for advanced medullary thyroid cancer. *Head Neck*. 2021 Jan;43(1):E7-E12. doi: 10.1002/hed.26527.
 84. Locantore P, Novizio R, Corsello A, Paragliola RM, Pontecorvi A, Corsello SM. Discovery, preclinical development, and clinical application of pralsetinib in the treatment of thyroid cancer. *Expert Opin Drug Discov*. 2022 Feb;17(2):101-7. doi: 10.1080/17460441.2022.1995351.
 85. Kim J, Bradford D, Larkins E, Pai-Scherf LH, Chatterjee S, Mishra-Kalyani PS, et al. FDA approval summary: pralsetinib for the treatment of lung and thyroid cancers with RET gene mutations or fusions. *Clin Cancer Res*. 2021 Oct 15;27(20):5452-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0967.
 86. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825-35. doi: 10.1056/NEJMoa2005651.
 87. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, et al. Precision targeted therapy with BLU-667 for RET-driven cancers. *Cancer Discov*. 2018 Jul;8(7):836-49. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0338.
 88. Subbiah V, Shen T, Terzyan SS, Liu X, Hu X, Patel KP, et al. Structural basis of acquired resistance to selpercatinib and pralsetinib mediated by non-gatekeeper RET mutations. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):261-8. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.599.
 89. Solomon BJ, Tan L, Lin JJ, Wong SQ, Hollizeck S, Ebata K, et al. RET solvent front mutations mediate acquired resistance to selective RET inhibition in RET-driven malignancies. *J Thorac Oncol*. 2020 Apr;15(4):541-9. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.006.
 90. Sherman EJ, Wirth LJ, Shah MH, Cabanillas ME, Robinson B, Laskin JJ, et al. Selpercatinib efficacy and safety in patients with RET-altered thyroid cancer: a clinical trial update. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 suppl):6073. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6073.
 91. Markham A. Pralsetinib: first approval. *Drugs*. 2020 Nov;80(17):1865-70. doi: 10.1007/s40265-020-01427-4.
 92. Markham A. Selpercatinib: first approval. *Drugs*. 2020 Jul;80(11):1119-24. doi: 10.1007/s40265-020-01343-7.
 93. Shachar E, Peleg Hasson S, Blumenthal DT, Fraenkel M, Uri Y, Wolf I, et al. Practical lessons from treating medullary thyroid carcinoma patients harboring a RET-alteration: Pralsetinib-induced acute confusional state. *Acta Oncol*. 2022 Jul;61(7):819-823. doi: 10.1080/0284186X.2022.2071111.
 94. Krajewska J, Kukulska A, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab B. Recent advances in precision medicine for the treatment of medullary thyroid cancer. *Expert Rev Prec Med Drug Devel*. 2021 Sep 3;6(5):307-15. doi: 10.1080/23808993.2021.1964952.
 95. Jager EC, Broekman KE, Kruijff S, Links TP. State of the art and future directions in the systemic treatment of medullary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2022 Jan 1;34(1):1-8. doi: 10.1097/CCO.0000000000000798.

Список скорочень

- КЦ** – кальцитонін
МК – медулярна карцинома
МР – медулярний рак
РЕА – раково-ембріональний антиген
ЩЗ – щитоподібна залоза
АТА – Американська тиреоїдна асоціація
ESMO – Європейська асоціація медичних онкологів
ІТК – інгібітори рецепторних тирозинкіназ
NCCN – Національна загальна онкологічна мережа
PRRT – радіонуклідна терапія з використанням синтетичних аналогів пептидних рецепторів

Medullary thyroid cancer: features of medical and tactical approaches and postoperative management of patients

B.B. Guda, I.I. Komisarenko, N.Ya. Kobrynska,

I.V. Gamezardashvili

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. An analysis of the current state of the problem of treatment of medullary thyroid cancer (MTC), which is officially recognized as an orphan disease, is presented. Medullary carcinomas (MC) are fundamentally different from other thyroid neoplasms, namely: they arise as a result of malignancy of parafollicular cells; have a specific hormonal marker – calcitonin (CT); progress more aggressively with more frequent relapses and higher patient mortality; are more often multicentric; the therapeutic arsenal against MC is limited. MTC is associated with a germline mutation (causes the development of MC, which is familial) or a somatic mutation (responsible for sporadic MC) in the *RET* proto-oncogene. Hereditary forms of thyroid MC are represented by three clinical variants: MC as part of multiple endocrine neoplasia syndromes – MEN-2A and MEN-2B – and familial MC, not burdened by other endocrine disorders. The prognosis of thyroid MC is disappointing for patients with distant metastases who are diagnosed at the preoperative stage. Detection of metastases is often difficult, because the ultrasound or cytological picture of the disease is atypical, and metastases are often microscopic and difficult or even impossible to identify. The clinical behavior of MC is sometimes unusual, as metastatic disease can remain stable for decades, undergoing sudden, unexpected, and rapid progression. The peculiarities of MTC,

to some extent, are reflected in the tactics of its treatment. Modern guidelines provide for the need for an extremely complete assessment of the nature of regional metastatic lesions. Extensive thorough surgery is the only treatment option for localized MK, and a total thyroidectomy, supplemented in all cases by a central dissection of the lymph nodes of the neck, is recognized as a minimal amount of surgical intervention. The necessity and extent of prophylactic lateral lymphatic dissection is widely debated. The size of the tumor, the presence, localization and number of metastases detected at the preoperative stage, the basal or stimulated content of CT in the blood of patients are discussed as factors that determine the volume of surgery. The terms and scope of surgery for carriers of the mutant *RET* gene and their family members depend on the type of mutation, the age of the patients and the type of MEN-2 syndrome. In the postoperative period, in order to assess the function of the parathyroid glands and the risk of hypoparathyroidism, the level of ionized calcium in the blood serum is constantly monitored. Patients need lifelong thyroid hormone analogues, vitamin D and calcium preparations. The state of the disease after surgical treatment is classified into 3 groups: excellent response to treatment or curability, incomplete biochemical response, negative response. Approaches to the postoperative treatment of patients depend on various clinical factors, which include: the presence of symptoms, significant structural progression, localization of metastases, their volume, the level of CT in the blood and its doubling time, the severity of the disease. Management options for patients with residual unresectable disease include close observation, external beam radiation therapy, local treatments such as embolization, radiofrequency, chemo- or cryoablation, and systemic treatment (chemotherapy, use of immune checkpoint inhibitors, etc.). The features of modern targeted therapy with the use of multityrosine kinase inhibitors (vandetanib, cabozantinib) and specific RET inhibitors (selpercatinib and pralsetinib), which are already officially approved for the treatment of MTC, are considered. Questions regarding the targeted treatment MTC, which are still open today, have been identified.

Keywords: medullary thyroid cancer, surgical treatment, radiation, systemic and targeted therapy.

Для цитування: Гуда ББ, Комісаренко ІІ, Кобринська НЯ, Гамезардашвілі ІВ. Медулярний рак щитоподібної залози: особливості лікувально-тактичних підходів та післяопераційного менеджменту пацієнтів. *Ендокринологія*. 2023;28(3):254-269. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.254.

Адреса для листування: Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Комісаренко Ігор Ігорович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Кобринська Наталія Яремівна, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Гамезардашвілі Ірина Валеріївна, молодший науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-6158-8528.

Особистий внесок: Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних літератури, написання статті; Комісаренко І.І., Кобринська Т.Я., Гамезардашвілі І.В. – збір та аналіз даних літератури, підготовка й оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 19.02.2023 р.; перероблена 12.07.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Guda BB, Komisarenko II, Kobrynska NYa, Gamezardashvili IV. Medullary thyroid cancer: features of medical and tactical approaches and postoperative management of patients. *Endokrynologia*. 2023;28(3):254-269. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.254.

Correspondence address: Guda Bogdan Bogdanovich, bguda@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Guda Bogdan Bogdanovich, Dr Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Kobrynska Natalia Yarimivna., Head of the Consultative-Polyclinic Department, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Gamezardashvili Irina Valeriivna, Junior Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-6158-8528.

Personal contribution: Guda B.B. – research concept and design, literature data analysis, article writing; Komisarenko I.I., Kobrynska N.Ya., Gamezardashvili I.V. – collection and analysis of literature data, preparation and design of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received February 19, 2023; revised July 12, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.