



Соколова Мария Ивановна – отделение  
опухолей головы и шеи  
[orcid.org/0000-0002-9026-1153](https://orcid.org/0000-0002-9026-1153)

Павлова Валерия Игоревна – к.м.н., кафедра  
онкологии, радиологии и радиотерапии  
[orcid.org/0000-0002-0899-0809](https://orcid.org/0000-0002-0899-0809)

Гайсина Елена Александровна – к.м.н.,  
служба противоопухолевой лекарственной  
терапии, кафедра онкологии, радиологии  
и радиотерапии  
[orcid.org/0000-0002-7262-3819](https://orcid.org/0000-0002-7262-3819)

## Клинико-диагностические аспекты и результаты лечения местнораспространенного медуллярного рака щитовидной железы в Тюменской области

М.И. Соколова<sup>1\*</sup>, В.И. Павлова<sup>2</sup>, Е.А. Гайсина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», Россия, Тюмень

<sup>2</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень

\* Контакты: Соколова Мария Ивановна, e-mail: [sokolova\\_mi@medgorod.info](mailto:sokolova_mi@medgorod.info)

### Аннотация

**Введение.** Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – редкое агрессивное заболевание, на долю которого приходится от 2 до 5% всех случаев злокачественных опухолей щитовидной железы. Цель исследования – проанализировать эпидемиологическую обстановку МРЩЖ в Тюменской области, а также изучить эффективность и переносимость мультикиназных ингибиторов в терапии МРЩЖ. **Материалы и методы.** Включены 69 пациентов с МРЩЖ за период с 2017 по 2025 гг. Возраст больных от 39 до 78 лет (медиана 57). Сонографические характеристики узловых образований в ЩЖ оценивались согласно системе EU – THIRADS. Цитологическое исследование пунктатов щитовидной железы оценивалось согласно стандартизированной системе Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017, 2023. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана – Майера. Концентрацию кальцитонина (КТ) и раково-эмбрионального антигена (РЭА) определяли электрохемилюминисцентным методом. Мутация в гене *RET* анализировалась в крови, в 1 случае – в операционном материале. **Результаты.** В период с 2017 по 2025 г. максимальные значения заболеваемости МРЩЖ в Тюменской области отмечены в 2021 и 2024 годах, составившие 0,65 и 0,74 на 100 тысяч населения. Средний показатель выживаемости на фоне терапии препаратом кабозатиниб составил 19,30 мес., 95% ДИ 14,45–21,39, медиана выживаемости 17,01 мес., препаратом вандетаниб в 1-й линии – 18 мес., 95% ДИ 12,57–23,59; медиана выживаемости 14,00 мес., 95% ДИ 12,46–20,55. Частота объективного ответа на фоне лечения вандетанибом – 29,4% против 36,8% при терапии кабозатинибом. Наиболее частыми нежелательными явлениями вандетаниба были артериальная гипертензия, кабозатиниба – ладонно-подошвенная эритродизестезия, селперкатибиба – токсический гепатит. **Обсуждение.** В данной публикации представлен ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения ингибиторами протеинкиназ в клинической практике. Кабозатиниб продемонстрировал лучшие показатели выживаемости и частоты объективного ответа в сравнении с вандетанибом. Полученные результаты сопоставимы с имеющимися научными исследованиями. Выявленные нежелательные явления были ожидаемыми, легко поддавались коррекции. **Заключение.** Высокоагрессивная природа МРЩЖ диктует необходимость постоянного контроля течения заболевания. При прогрессировании процесса рекомендовано рассмотреть возможность терапии ингибиторами протеинкиназ, тщательно оценивая потенциальные риски токсичности в контексте индивидуальных целей лечения каждого пациента.

**Ключевые слова:** медуллярный рак, новообразования щитовидной железы, вандетаниб, кабозатиниб, селперкатибиб, *RET*, непереносимая токсичность, выживаемость без прогрессирования, кальцитонин, таргетная терапия

**Для цитирования:** Соколова М.И., Павлова В.И., Гайсина Е.А. Клинико-диагностические аспекты и результаты лечения местнораспространенного медуллярного рака щитовидной железы в Тюменской области. *Креативная хирургия и онкология*. 2026;16(2):162–170. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2026-16-2-162-170>

Поступила в редакцию: 25.02.2026

Поступила после рецензирования и доработки: 01.04.2026

Принята к публикации: 11.05.2026

# Clinical and Diagnostic Features and Treatment Outcomes of Locally Advanced Medullary Thyroid Carcinoma in the Tyumen Region, Russia

Maria I. Sokolova<sup>1\*</sup>, Valeria I. Pavlova<sup>2</sup>, Elena A. Gaisina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”, Tyumen, Russian Federation

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

\* Correspondence to: **Maria I. Sokolova**, e-mail: [sokolova\\_mi@medgorod.info](mailto:sokolova_mi@medgorod.info)

**Maria I. Sokolova** – Head and Neck Tumor Unit  
[orcid.org/0000-0002-9026-1153](https://orcid.org/0000-0002-9026-1153)

**Valeria I. Pavlova** – Cand. Sci. (Med.),  
Department of Oncology, Radiology and  
Radiotherapy  
[orcid.org/0000-0002-0899-0809](https://orcid.org/0000-0002-0899-0809)

**Elena A. Gaisina** – Cand. Sci. (Med.), Anticancer  
Drug Therapy Service, Department of Oncology,  
Radiology and Radiotherapy  
[orcid.org/0000-0002-7262-3819](https://orcid.org/0000-0002-7262-3819)

## Abstract

**Introduction.** Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare and aggressive malignancy, accounting for 2–5% of all thyroid cancers. Aim. This study examined the epidemiological profile of MTC in the Tyumen Region (Russia) and evaluated the effectiveness and tolerability of multikinase inhibitors (MKIs) in MTC therapy. **Materials and methods.** The analysis included 69 patients with MTC treated between 2017 and 2025. Patient age ranged from 39 to 78 years (median 57). Sonographic characteristics of thyroid nodules were classified according to the EU-TIRADS. Cytological evaluation of fine-needle aspiration samples followed the Bethesda Thyroid Classification (2009, 2017, 2023). Survival outcomes were calculated using the Kaplan–Meier method. Serum calcitonin (CT) and carcinoembryonic antigen (CEA) levels were measured by electrochemiluminescence. *RET* mutation testing was performed on blood samples and, in one case, on surgical tissue. **Results.** Between 2017 and 2025, peak MTC incidence in the Tyumen Region occurred in 2021 and 2024, reaching 0.65 and 0.74 per 100,000 population, respectively. During cabozantinib therapy, mean survival was 19.30 months (95% CI 14.45–21.39), with a median of 17.01 months. For vandetanib in first-line therapy, mean survival was 18 months (95% CI 12.57–23.59), with a median of 14.00 months (95% CI 12.46–20.55). The objective response rate was 29.4% with vandetanib and 36.8% with cabozantinib. The most frequent adverse events were arterial hypertension with vandetanib, palmar-plantar erythrodysesthesia with cabozantinib, and toxic hepatitis with selpercatinib. **Discussion.** This retrospective analysis demonstrates the effectiveness and safety of MKIs in routine clinical practice. Cabozantinib showed superior survival outcomes and objective response rates compared to vandetanib. The observed adverse events were expected and manageable. The findings are consistent with published clinical evidence. **Conclusion.** Given the aggressive nature of MTC, continuous monitoring of disease progression is essential. In cases of progression, MKI therapy should be considered, with careful evaluation of potential toxicity in relation to individual treatment goals.

**Keywords:** medullary thyroid carcinoma, thyroid neoplasms, vandetanib, cabozantinib, selpercatinib, *RET*, intolerable toxicity, progression-free survival, calcitonin, targeted therapy

**For citation:** Sokolova M.I., Pavlova V.I., Gaisina E.A. Clinical and diagnostic features and treatment outcomes of locally advanced medullary thyroid carcinoma in the Tyumen Region, Russia. *Creative Surgery and Oncology*. 2026;16(2):162–170. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2026-16-2-162-170>

Received: 25.02.2026

Revised: 01.04.2026

Accepted: 11.05.2026

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) в мире неуклонно растет. Согласно данным GLOBOCAN в 2020 году было зафиксировано 586 202 новых случая заболевания [1]. В Российской Федерации по состоянию на 2024 год данный показатель составил 17 876 случаев, при этом в 79,9 % РЩЖ был диагностирован на первой стадии. Заболеваемость среди женщин регистрируется чаще, соотношение с показателем заболеваемости мужчин наблюдается в соотношении 3:1 [2, 3]. Предполагается, что в значительной степени рост заболеваемости РЩЖ связан широким применением методов диагностической визуализации, а также воздействием факторов окружающей среды. Несмотря на то что прогноз для большинства пациентов с РЩЖ благоприятный, показатели 5-летней выживаемости и прогрессирования зависят от гистологического подтипа опухоли, экспрессии соответствующих генов [3, 4].

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) является наиболее редкой нейроэндокринной опухолью, которая развивается из парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин. На долю МРЩЖ приходится от 2 до 5 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы [5]. На момент постановки диагноза у около половины всех пациентов с МРЩЖ диагностируются депозиты в регионарные лимфатические узлы и у 10 % имеются отдаленные метастатические поражения [5]. Термин «медуллярная» карцинома был предложен Хазардом в 1959 году для «смягчения» недифференцированного РЩЖ [5, 6]. Этот тип опухоли был впервые выявлен полвека назад на основе ее внутриклеточного амилоидного компонента Жаке, которым описана форма опухоли щитовидной железы, «богатая амилоидом и метастазами лимфатических узлов», в 1906 году [7].

Согласно литературным данным 75 % случаев МРЩЖ возникают спорадически, 25 % – в рамках наследственного синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го А типа (МЭН2 А), МЭН2 В или семейного МРЩЖ вне МЭН-синдрома. Мутации в гене *RET* (Rearranged during Transfection) – протоонкогене, кодирующем рецепторную тирозинкиназу, играют ключевую роль в развитии МРЩЖ. Спорадический вариант обычно характеризуется наличием солитарного узла в ткани щитовидной железы, чаще развивается в возрасте 50–60 лет и ассоциирован с более благоприятным прогнозом. Наследственные формы чаще проявляются до 35-летнего возраста. У этих больных практически всегда имеется двустороннее поражение щитовидной железы с множественными опухолевыми фокусами. Известно, что при спорадической форме МЭН2 преобладает соматическая мутация p.M918T в 16-м экзоне гена *RET*. Точечные мутации или хромосомные перестройки гена *RET* обуславливают все случаи наследственного МРЩЖ, при этом выявляются в 40–50 % случаев при спорадическом МРЩЖ. При наследственной форме МЭН2 мутации в гене *RET* чаще всего обнаруживаются в 10-м и 11-м экзонах, затрагивая кодоны 609, 611, 618, 620 и 634 [8–10].

Изменения сигнальных путей митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и PI3K/Akt/mTOR являются потенциальной мишенью в терапии МРЩЖ. За последние несколько десятилетий мультикиназные ингибиторы (МКИ) *RET* изменили подход к таргетной терапии, продемонстрировав не только свою эффективность, но и профиль токсичности, ограничивающий их применение. Результаты рандомизированного исследования III фазы LIBRETTO-531 подчеркнули более высокую эффективность селперкатиниба по сравнению с вандетанибом и кабозатинибом у больных распространенным МРЩЖ с мутацией в гене *RET* [11–13]. Терапия данным препаратом снижала риск

прогрессирования и смерти на 72 % (отношение рисков 0,28;  $p < 0,001$ ) [9, 10]. В настоящей работе мы представим данные по заболеваемости МРЩЖ в Тюменской области (без автономных округов), а также собственный опыт применения и профиль токсичности МКИ, с которым мы столкнулись.

**Цель исследования** – проанализировать эпидемиологическую обстановку МРЩЖ в Тюменской области, а также изучить эффективность и переносимость МКИ в терапии МРЩЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включены 69 пациентов с морфологически верифицированным МРЩЖ, состоящих на учете в региональном канцеррегистре за период с 2017 по 2025 г. Возраст больных составил от 39 до 78 лет (медиана 57). Всем пациентам на догоспитальном этапе проводилось комплексное дообследование в объеме, утвержденном клиническими рекомендациями Минздрава России. Сонографические характеристики узловых образований в щитовидной железе оценивались согласно системе EU-THIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System). Цитологическое исследование пунктатов щитовидной железы оценивалось согласно стандартизированной системе Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017, 2023. Для исключения феохромоцитомы при синдроме МЭН2 А изучался нормальный уровень свободных метанефринов в плазме крови или фракционированных метанефринов в суточной моче.

Назначение таргетной терапии осуществлялось при прогрессировании основного заболевания, подтвержденного компьютерной томографией головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием или ( $^{18}\text{F}$ -ДФФА)-ПЭТ/КТ ( $^{18}\text{F}$ -фтор-дигидроксифенилаланин), уровнем кальцитонина и раково-эмбрионального антигена (РЭА). Эффективность терапии оценивали каждые 2–3 мес. по данным КТ всего тела в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST 1.1), а также по динамике уровней кальцитонина и РЭА в сыворотке крови [13]. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана – Майера. Концентрацию кальцитонина и РЭА определяли электрохемилюминисцентным методом. Верхние границы референсного диапазона для кальцитонина – 9,8 пг/мл (женщины) и 14,3 пг/мл (мужчины), для РЭА – 4,7 нг/мл. Исследование опухолевой ткани на наличие мутации в гене *RET* проводили с помощью секвенирования нового поколения в референсной лаборатории (панель из 144 генов) и секвенирования по Сэнгеру (10, 11, 13–16-й экзоны гена *RET*). В ходе всего периода терапии вандетанибом и кабозатинибом осуществлялось систематическое наблюдение за безопасностью и переносимостью лечения. Оценка проводилась на основе анализа субъективных жалоб пациентов, результатов физикального осмотра, выявления отклонений от нормативных значений лабораторных показателей и данных электрокардиографии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

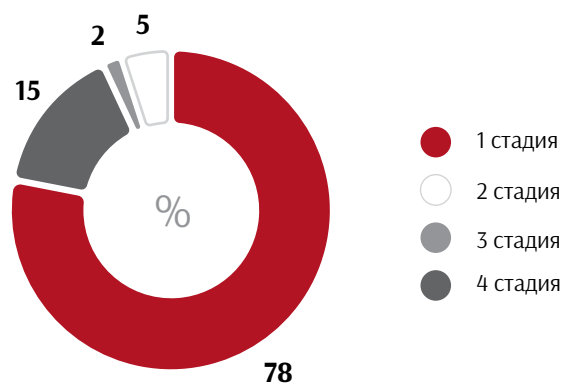
По данным состояния онкологической помощи на 2024 г. в Тюменской области было зарегистрировано 210 новых случаев РЩЖ. По УрФО Тюменская область на 2024 г. занимала 3-е место после Свердловской и Челябинской областей. На конец 2024 г. на учете состояло 2547 пациентов, 158 на 100 тыс. населения, из них состоявших на учете 5 лет и более было 1868 (73,3 %). Летальность РЩЖ на 2024 г. составила 0,3 %. В большинстве случаев заболевание регистрировалось на 1-й стадии, составив на 2024 г. 78,1 %. Данные представлены на рисунке 1.

Анализ динамики грубого интенсивного показателя заболеваемости МРЩЖ на 100 тысяч населения Тюменской области в период с 2017 по 2025 г. выявил максимальные значения данного показателя в 2021 и 2024 годах, составившие 0,65 и 0,74 соответственно. Полученные данные представлены на рисунке 2.

Согласно полученным данным возраст пациентов с МРЩЖ варьировал от 39 до 78 лет, медиана составила 57 лет, средний возраст женщин – 43,0 ± 9,5 года, мужчин – 49,0 ± 7,8 года. Соотношение заболевших женщин и мужчин составило 3:1, что соответствует имеющимся литературным данным. В большинстве случаев МРЩЖ протекал бессимптомно. Заболевание чаще выявлялось при профилактическом УЗИ щитовидной железы или при дообследовании по поводу иной патологии, при исследовании уровня кальцитонина в крови у пациентов с узловым зобом.

Тонкоигольная аспирационная биопсия выполнялась всем пациентам в качестве основного метода дифференциальной диагностики новообразований ЩЖ и поражения регионарных лимфатических узлов. При анализе ультразвуковых характеристик согласно европейской сонографической стратификации риска злокачественности узлов системы EU-THIRADS отмечено преобладание пациентов с THIRADS – 5 и 4, составив 62 и 32 % соответственно. При этом цитологическое заключение тонкоигольной аспирационной биопсии в 61 % (абс. 42) соответствовало V категории согласно Bethesda system for reporting thyroid Cytopathology. Полученные данные представлены в таблице 1.

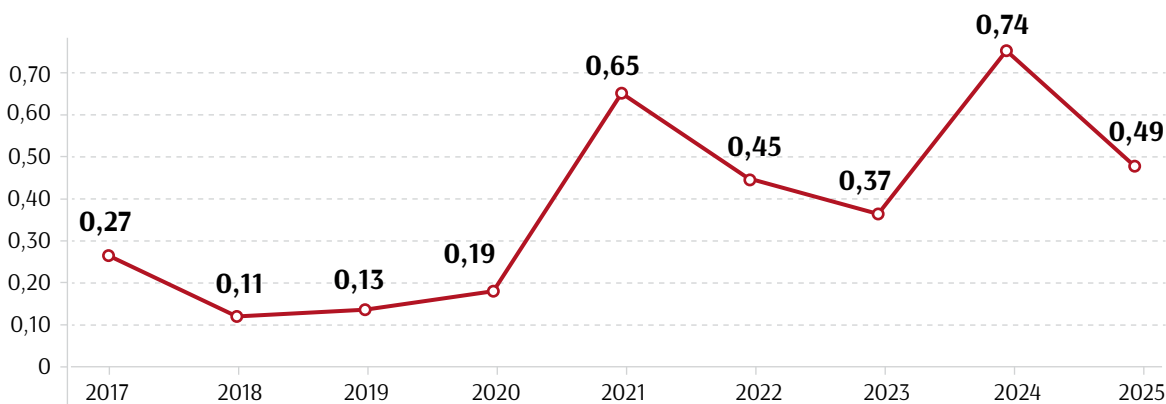
В ходе исследования было выявлено три случая расхождения между результатами цитологического анализа пунктатов щитовидной железы и данными ультразвукового исследования (цитологическое заключение не отражало данных УЗИ) – Bethesda II не соответствовало EU-THIRADS 4/5, однако, принимая во внимание высокие показатели кальцитонина, данным пациентам проводилось хирургическое лечение.



**Рисунок 1.** Распределение пациентов по стадиям рака ЩЖ на 2024 г.  
**Figure 1.** Distribution of patients by thyroid cancer stage in 2024

В связи с тем что прогностическая значимость МРЩЖ зависит от концентрации сывороточного кальцитонина (при уровне > 100 пг/мл вероятность МРЩЖ приближается к 100 %), после проведения физикального и инструментального обследования пациентов был произведен анализ уровня указанного онкомаркера. Согласно полученным результатам на долю пациентов с кальцитонином более 100 пг/мл пришлось 61 % (абс. 42), более 500–13 % (абс. 9) (табл. 2). Показатель РЭА в половине случаев – 51 % (абс. 35) – составлял от 11 до 30 пг/мл (табл. 3).

Необходимо отметить, что анализ объемов хирургического вмешательства продемонстрировал преобладание доли пациентов, которым выполнялась тиреоидэктомия (ТЭ) – 55 % (абс. 39), центральная шейная лимфодиссекция (ШЛД) выполнялась значительно реже, составив 33 % (абс. 23). Гемитиреоидэктомия в 11 % случаев была выполнена в основном тем пациентам, у которых были исходно сомнительные



**Рисунок 2.** Динамика заболеваемости МРЩЖ за период с 2017 по 2025 г. в Тюменской области (без АО) с расчетом грубого интенсивного показателя на 100 тыс. населения

**Figure 2.** Incidence trends of MTC in the Tyumen Region (2017–2025), crude rate per 100,000 population

**Таблица 1.** Распределение пациентов в зависимости от сонографической стратификации узлов ЩЖ системы EU-THIRADS и цитологического заключения пунктата ЩЖ согласно Bethesda system

**Table 1.** Distribution of patients by EU-TIRADS sonographic stratification and Bethesda cytology category

EU-THIRADS	2		3		4		5	
	N = 2	3 %	N = 2	3 %	N = 22	32 %	N = 43	62 %
Bethesda system for reporting thyroid Cytopathology	II		III		IV		V	
	N = 2	3 %	N = 12	17 %	N = 11	16 %	N = 42	61 %

**Таблица 2.** Распределение пациентов в зависимости от уровня сывороточного КТ

**Table 2.** Distribution of patients by serum calcitonin level

Кальцитонин, пг/мл	От 2 до 100	101–500	Более 500
Абс.	18	42	9
%	26	61	13

**Таблица 3.** Распределение пациентов в зависимости от уровня РЭА

**Table 3.** Distribution of patients by CEA level

РЭА пг/мл	От 2 до 10	11–30	Более 30
Абс.	23	35	11
%	33	51	16

**Таблица 4.** Распределение пациентов в зависимости от объема хирургического вмешательства

**Table 4.** Distribution of patients by extent of surgical intervention

Объем операции	ГТЭ	ТЭ	ТЭ, центральная ШД
Абс.	7	39	23
%	11	55	33

клинико-инструментальные данные на амбулаторном этапе (табл. 4).

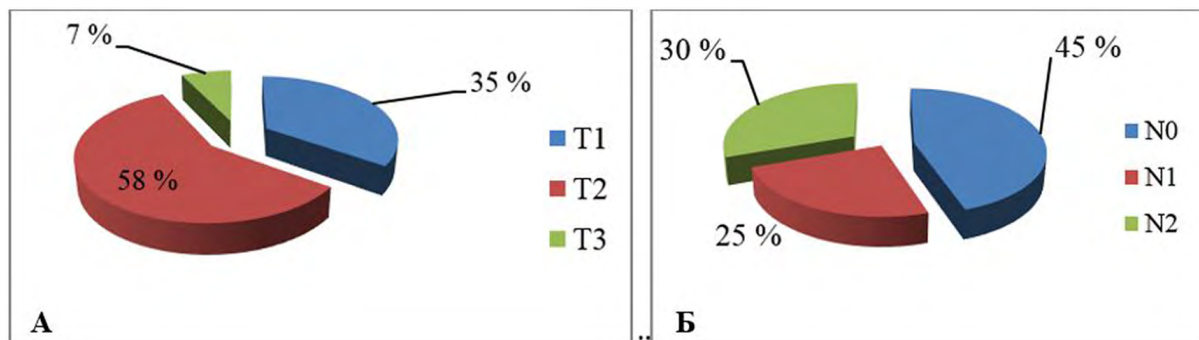
С учетом полученных результатов патогистологического исследования операционного материала МРЩЖ на 1-й стадии заболевания встречался чаще, составив 58 %, N1 – в 25 %. Полученные данные представлены на рисунке 3.

По распространенности опухолевого процесса преобладала доля пациентов стадии T2N1 – 32 %, T1N0 – 30 %, T2N0 – 28 % (табл. 5).

Отдаленное метастазирование (M1) было выявлено у 29 пациентов из 69, что составило 42 %, с локализацией в лимфоузлах – 25 (86 %), костях скелета – 3 (10 %), в печени – 1 (4 %).

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ у пациентов с метастатическим МРЩЖ изучалась мутация гена *RET* в крови. Из 27 случаев метастатического МРЩЖ статус *RET*-мутации был изучен у 22 пациентов (81%). Согласно полученным при анализе данным положительная *RET*-мутация была выявлена в 8 случаях (36 %), в 14 случаях – отрицательная (64 %).

В нашей серии случаев у 1 пациента 63 лет была выявлена семейная форма МРЩЖ с положительной мутацией *RET*-протоонкогена. При скрининге родственников у сына пациента в возрасте 35 лет была выявлена *RET*-положительная мутация, пограничные значения кальцитонина, при клиническом обследовании выявлена односторонняя опухоль надпочечника, по поводу чего проведена тиреоидэктомия, адреналэктомия.



**Рисунок 3.** Распределение пациентов в зависимости от стадии: А – Т, Б – N  
**Figure 3.** Distribution of patients by tumor stage: А – T category, Б – N category

**Таблица 5.** Распределение пациентов в зависимости от стадии опухолевого процесса

**Table 5.** Distribution of patients by tumor stage

Распространенность опухолевого процесса	T1	T2	T3	T4	Всего
N0	21 (30 %)	9 (13 %)	-	-	40
N1	2 (3 %)	12 (17 %)	5 (7 %)	-	29
N2	-	13 (19 %)	11 (16 %)	-	
Всего	23 (33 %)	35 (51 %)	16 (23 %)		69 (100 %)

При отсутствии *RET*-мутации или ее неизвестном статусе в качестве препарата первой линии системной терапии согласно клиническим рекомендациям Минздрава России пациентам с местнораспространенным МРЩЖ, отдаленным метастазированием или доказанном прогрессировании опухолевого процесса назначался ингибитор протеинкиназ (ИПК) вандетаниб 300 мг в сутки перорально, до прогрессирования или неприемлемой токсичности [14]. Кабозатиниб 140 мг в сутки перорально применялся в качестве препарата как 1-й, так и 2-й линии терапии – при прогрессировании *RET*-позитивного МРЩЖ или прогрессировании на фоне терапии вандетанибом или токсической непереносимости вандетаниба. Доза вандетаниба снижалась с 300 до 200 мг/сут., если побочные эффекты III–IV степени тяжести не могли быть устранены. В ситуации, когда препарат 1-й линии был недоступен, пациентам назначался сорафениб 400 мг в 2 раза в день до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В случае необходимости нивелирования токсических эффектов доза кабозатиниба снижалась со 140 до 100 мг/сут., а затем до 80 или 60 мг/сут. Селперкатиниб (селективный *RET*-ингибитор) назначался в дозе 160 мг 2 раза в сутки, при массе тела > 50 кг или 120 мг 2 раза в сутки при массе тела < 50 кг.

Методом Каплана – Майера рассчитаны показатели выживаемости пациентов на фоне терапии данными МКИ. Средний показатель выживаемости пациентов на фоне терапии препаратом кабозатиниб в 1-й линии составил 19,30 мес., 95 % ДИ 14,45–21,39; медиана выживаемости 17,01 мес., 95 % ДИ 12,01–20,21. Тогда как средний показатель выживаемости

при терапии вандетанибом в 1-й линии составил 18 мес., 95 % ДИ 12,57– 23,59; медиана выживаемости оказалась значительно ниже, составив 14,00 мес., 95 % ДИ 12,46–20,55. При терапии препаратом кабозатиниб во 2-й линии средний показатель выживаемости оказался несколько ниже, чем при терапии данным препаратом в 1-й линии, 18,20 мес., 95 % ДИ (15,85–20,55). Худшие результаты были получены при лечении больных препаратом сорафениб, который назначался в основном больным с прогрессированием или непереносимой токсичностью, развившихся при приеме вандетаниба в 1-й линии терапии или отсутствии кабозатиниба. Средний показатель выживаемости составил 14,50 мес., 95 % ДИ (10,43–18,57), медиана выживаемости 12,00 (10,10–16,90), что гораздо ниже, чем при терапии другими МКИ. Полученные данные представлены в таблице 6.

Методом Каплана – Майера построены кривые кумулятивной выживаемости с расчетом средних значений и медианы для времени выживания в зависимости от применяемого препарата. Полученные данные представлены на рисунке 4.

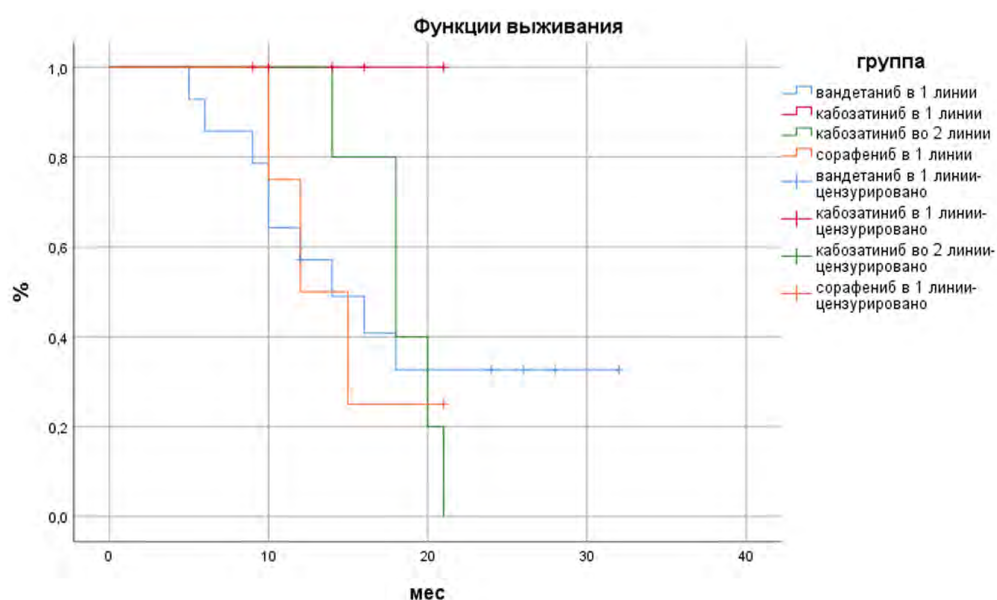
Рассчитаны показатели выживаемости без прогрессирования на фоне терапии МКИ вандетаниб – через 12 мес. лечения 25,8 % против 32,7 при терапии кабозатинибом. Частота объективного ответа на фоне лечения вандетанибом составила 29,4 % против 36,8 % при терапии кабозатинибом.

Высокоселективный ингибитор *RET*-киназы с 2026 г. получают 2 пациента с распространенным МРЩЖ. Одной из пациенток была рекомендована смена таргетной терапии с вандетаниба на селперкатиниб ввиду развития непереносимой кардиотоксичности – неуправляемой артериальной гипертензии. Однако

**Таблица 6.** Средние значения и медиана показателей выживаемости (мес.) с расчетом 95 % ДИ на фоне терапии МКИ

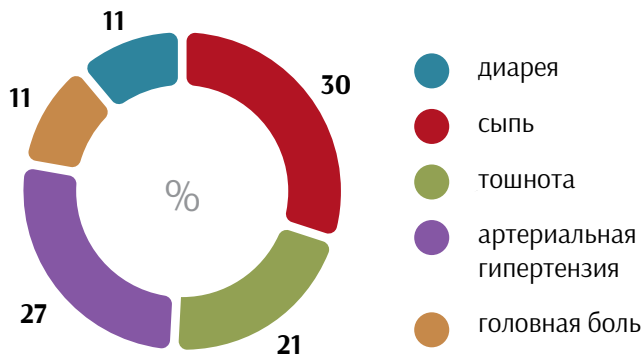
**Table 6.** Mean and median survival (months) with 95 % CI during multikinase inhibitors therapy

ИПК	Среднее значение, 95 % ДИ	Медиана, 95 % ДИ
Вандетаниб в 1-й линии	18,08 (12,57–23,59)	14,00 (12,46–20,55)
Кабозатиниб в 1-й линии	19,30 (14,45–21,39)	17,01 (12,01–20,21)
Кабозатиниб во 2-й линии	18,20 (15,85–20,55)	18,00 (16,71–22,29)
Сорафениб в 1-й линии	14,50 (10,43–18,57)	12,00 (10,10–16,90)

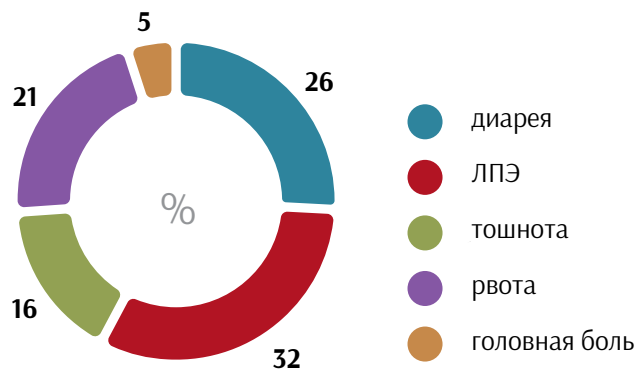


**Рисунок 4.** График кумулятивной (накопленной) выживаемости для пациентов с МРЩЖ в зависимости от применяемого препарата

**Figure 4.** Cumulative survival curves for patients with medullary thyroid cancer by multikinase inhibitors therapy



**Рисунок 5.** Профиль токсичности вандетаниба  
**Figure 5.** Toxicity profile of vandetanib



**Рисунок 6.** Профиль токсичности кабозатиниба  
**Figure 6.** Toxicity profile of cabozantinib

через 12 дней после его приема у пациентки развился токсический гепатит с повышением трансаминаз – АСТ 1634, АЛТ 890 ЕД/л, что послужило причиной временной отмены ИПК и восстановления показателей на фоне гепатопротекторной терапии.

Таким образом, широкий спектр токсических эффектов МКИ требует постоянного наблюдения за пациентами. Необходимо также обеспечить своевременное выявление нежелательных явлений и принятие быстрых мер по их купированию. В данном исследовании мы отметили наиболее часто развивающиеся токсические эффекты на фоне терапии вандетанибом, кабозатинибом, сорфafenибом (рис. 5, 6).

Артериальная гипертензия различной степени тяжести являлась наиболее частым побочным эффектом при приеме вандетаниба. Артериальная гипертензия III и IV степени наблюдалась в 4 % случаев, не купируемая ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а также назначением ингибиторов кальциевых каналов и бета-блокаторов. Ввиду токсической непереносимости вандетаниба данным пациентам была рекомендована терапия кабозатинибом во 2-й линии терапии. Реже отмечалась сыпь на коже лица, шеи и туловища, составив 30 %, тошнота – 21 %.

Наиболее частым осложнением кабозатиниба стала ладонно-подошвенная эритродизестезия, составив 32 %, и диарея – 26 %. Важно отметить, что ни у одного пациента не развилась злокачественная артериальная гипертензия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подчеркивают актуальность и в то же время сложность диагностики и лечения МРЩЖ [15–17]. МРЩЖ – третья по распространенности карцинома щитовидной железы после папиллярной и фолликулярной, но встречается гораздо реже. Несмотря на прогресс современной медицины, прогноз данного заболевания остается сложным [18–21]. Показатели выживаемости варьируются, а рецидивы встречаются часто даже после хирургического вмешательства.

Согласно полученным данным заболеваемость МРЩЖ в Тюменской области с 2016 по 2025 г. значительно варьировала, демонстрируя динамику с пиковыми значениями в 2021 и 2024 годах. Заболевание регистрировалось с наибольшей частотой у лиц женского пола в возрасте  $43,0 \pm 9,5$  года, что соответствует современному литературным данным. Ультразвуковое исследование с цитологическим исследованием пунктата согласно Bethesda system for reporting thyroid Cytopathology, иссле-

дование уровня сывороточного кальцитонина и РЭА являлись основными методами инструментальной диагностики МРЩЖ [22–24], что позволяло верифицировать патологию относительно просто.

Сывороточный маркер – кальцитонин изучался у каждого пациента и являлся ключевым фактором ранней диагностики МРЩЖ [25–29]. Согласно полученным результатам на долю пациентов с кальцитонином более 100 пг/мл пришлось 61 % (абс. 42), показатель РЭА в половине случаев – 51 % (абс. 35) – составлял от 11 до 30 пг/мл. Наиболее частым объемом хирургического вмешательства была тиреоидэктомия – 55 %, реже – ТЭ с центральной шейной лимфодиссекцией – 33 %. МРЩЖ на 1-й стадии заболевания встречался чаще, составив 58 %, N1 – в 25 %. Отдаленное метастазирование (M1) было выявлено у 29 пациентов из 69, что составило с локализацией в лимфоузлах 25 (86 %), в костях скелета – 3 (10 %), в печени – 1 (4 %).

Из 27 случаев метастатического МРЩЖ статус *RET*-мутации был изучен у 22 пациентов (81 %), положительная *RET*-мутация была выявлена в 8 случаях (36 %), в 14 случаях – отрицательная (64 %). Наследственная форма МРЩЖ была выявлена в 2 случаях, спорадическая (семейная) форма в 6 случаях, которая подтверждена в составе МЭН2 А синдрома у 3 пациентов. При наследственной форме чаще отмечалась мутация p.C634Y герминальная, при спорадической форме – p.C630R соматическая.

Для лечения нерезектабельного местнораспространенного и метастатического МРЩЖ применялись в основном вандетаниб и кабозатиниб, блокирующие активацию гена *RET*. В проведенном исследовании медиана выживаемости пациентов с метастатическим МРЩЖ на фоне терапии препаратом кабозатиниб в 1-й линии составила 17,01 мес., 95 % ДИ 12,01–20,21; при терапии вандетанибом в 1-й линии медиана выживаемости оказалась значительно ниже, составив 14,00 мес., 95 % ДИ 12,46–20,55.

В нашей серии случаев прекращение приема препарата вандетаниб ввиду непереносимой токсичности с развитием стойкой артериальной гипертензии отмечено у 2 пациентов, при этом у них наблюдалась стабилизация основного процесса согласно критериям RECIST 1.1. Данные пациенты получали кардиотропную терапию, динамический контроль уровня кальцитонина и компьютерную томографию (продолжительность наблюдения составила 11 и 17 мес.). После отмены вандетаниба уровень кальцитонина сохранялся в одном случае на уровне 258 пг/мл, во втором случае – 643 пг/мл, РЭА – 8,7 и 12,9 нг/мл соответственно. У 1 пациентки с местно-распространенным

МРЩЖ развитие электролитных нарушений на фоне диареи стало причиной отмены вандетаниба и перевода на кабозатиниб. Дальнейшее наблюдение с помощью методов визуализации не выявило прогрессирования заболевания в течение периода наблюдения (15 мес.).

Одной из пациенток с положительной *RET*-мутацией была рекомендована смена МКИ вандетаниба на селперкатиниб ввиду развития непереносимой кардиотоксичности – неуправляемой артериальной гипертензии с исходом в гипертонический криз, однако спустя 12 дней после его введения у данной пациентки развился токсический гепатит (в данный момент терапия ИПК отменена, пациентка получает гепатотропную терапию).

У 1 пациента мужского пола с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2-го типа в возрасте 37 лет был диагностирован МРЩЖ с депозитами в лимфоузлы шеи. Пациенту была выполнена тиреоидэктомия и центральная ШЛД, адреналэктомия. В связи с дальнейшим прогрессированием заболевания, включая новые метастазы в легкие, назначен вандетаниб, уровень кальцитонина составлял 5087 пг/мл, а уровень РЭА – 154 г/мл. За исключением сыпи, терапия ИПК переносилась хорошо. Через 3 месяца была проведена оценка динамики заболевания согласно критериям RECIST 1.1, подтверждена ремиссия, через 6 – стабильное течение заболевания.

Стойкая нормализация уровня кальцитонина при терапии вандетанибом достигнута у 3 (21 %) пациентов, РЭА – у 2 (13 %), при терапии кабозатинибом – у 6 (55 %) пациентов, РЭА – у 3 (43 %).

В современной литературе представлен опыт зарубежных коллег по изучению эффективности ИПК в терапии МРЩЖ. L. Wirth et al. в 2020 г. одними из первых представили результаты лечения МРЩЖ препаратом селперкатиниб. Среди 55 пациентов с *RET*-положительным МРЩЖ, ранее получавших вандетаниб, кабозатиниб или оба препарата, ответ

на лечение наблюдался у 69 %, 95 % ДИ 55–81, а выживаемость без прогрессирования в течение года составила 82 %, 95 % ДИ 69–90 %. У 88 пациентов с МРЩЖ с *RET*-мутацией, которые ранее не получали вандетаниб или кабозатиниб, ответ на лечение наблюдался в 73 % случаев, 95 % ДИ 62–82 %, а выживаемость без прогрессирования в течение года составила 92 %, 95 % ДИ 82–97 %. У 19 пациентов с ранее диагностированным *RET*-положительным раком щитовидной железы, получавших лечение, ответ на терапию составил 79 %, 95 % ДИ 54–94 %, а выживаемость без прогрессирования в течение года – 64 %, 95 % ДИ 37–82 % [26, 30].

Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3-й степени тяжести и выше были артериальная гипертензия (у 21 % пациентов), повышение уровня АЛТ (у 11 %), повышение уровня АСТ (у 9 %), гипонатриемия (у 8 %) и диарея (у 6 %) [31].

В работе H. Ramos et al. 2021 г. общая ( $N = 76$ ) медиана продолжительности лечения при терапии вандетанибом составила 17,6, 95 % ДИ 0,7–130,6 месяца, а медиана выживаемости без прогрессирования – 22,7, 95 % ДИ 13,9–37,3 месяца. В общей сложности 21 из 76 (27,6 %) пациентов были отнесены к группе длительного применения препарата, поскольку получали вандетаниб более 48 месяцев. Средняя продолжительность лечения составила 68,1 месяца, 95 % ДИ 49,1–130,6 месяца [32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические показатели МРЩЖ в Тюменской области оказались сопоставимыми с общероссийскими данными. Заболеваемость превалировала у женщин старше 40 лет, преимущественно с местнораспространенным процессом. Высокоагрессивная природа и неблагоприятный прогноз местнораспространенного прогрессирующего МРЩЖ требовала необходимости постоянного контроля над течением заболевания и рассмотрения возможностей таргетной терапии МКИ с тщательной оценкой потенциальных рисков токсичности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Globocan fact sheet: Thyroid cancer (2020). Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf> [cited 19 April 2022].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадов А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024.
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) State of cancer care for population in Russia in 2024 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute, 2024.
4. National Comprehensive Cancer Network. Thyroid carcinoma v.3.2024: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): National Comprehensive Cancer Network, 2024. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1470> [cited June 16, 2024].
5. Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H., Elisei R., Evans D.B., Gagel R.F., 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
6. Hazard J., Hawk W., Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid – a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1959;19(1):152–61. DOI: 10.1210/jcem-19-1-152
7. Jaquet J. Ein Fall von metastasierenden Amyloid- tumoren (Lymphosarkom). *Virchows Arch Path Anat*. 1906;185:251–68. DOI: 10.1007/BF01948712
8. Stoffel E. Lokales amyloid der schilddrüse. *Virchows Arch Path Anat*. 1910;201(2):245–52. DOI: 10.1007/BF0199550
9. Hadoux J., Elisei R., Brose M.S., Hoff A.O., Robinson B.G., Gao M., et al. Phase 3 trial of selipergatinib in advanced RET-mutant medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(20):1851–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2309719
10. Ciampi R., Romei C., Ramone T., Prete A., Tacito A., Cappagli V., et al. Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing. *iScience*. 2019;20:324–36. DOI: 10.1016/j.isci.2019.09.030
11. Romei C., Casella F., Tacito A., Bottici V., Valerio L., Viola D., et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *J Med Genet*. 2016;53(11):729–34. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103833
12. Северская Н.В., Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В., Иванов С.А., Поляков А.П., Кропотов М.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия*. 2022;16(3):5–23. DOI: 10.14341/serg12794

- Severskaya N.V., Choinzonov E.L., Reshetov I.V., Ivanov S.A., Polyakov A.P., Kropotov M.A., et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2022;16(3):5–23 (In Russ.). DOI: 10.14341/serg12794
12. Wirth L.J., Sherman E., Robinson B., Solomon B., Kang H., Lorch J., et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid tumors. *New Engl J Med*. 2020;383(9):825–35. DOI: 10.1056/nejmoa2005651
  13. Brose A., Mansfield M., Results of the phase I/II registration study ARROW on the use of pralsetinib (BLU-667) in patients (Pts) with advanced RET-mutated medullary thyroid cancer (RET+ MTC). *Ann Oncol*. 2020;31:1084. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1401
  14. Ramos H.E., Hecht F., Berdelou A., Borget I., Leboulleux S., Baudin E., et al. Long-term follow-up and safety of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer. *Endocrinology*. 2020;71:434–42. DOI: 10.1007/s12020-020-02426-x
  15. Subbiah V., Velcheti V., Tuch B.B., Ebata K., Busaidy N.L., Cabanillas M.E., et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1869–76. DOI: 10.1093/annonc/mdy137
  16. Zhang X., Shao Y., Wang K. Incidence and risk of hypertension associated with cabozantinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(8):1109–15. DOI: 10.1080/17512433.2016.1190269
  17. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016;42:47–55. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.11.003
  18. Vanden Borre P., Schrock A.B., Anderson P.M., Morris J.C. 3rd, Heilmann A.M., Holmes O., et al. Pediatric, adolescent, and young adult thyroid carcinoma harbors frequent and diverse targetable genomic alterations, including kinase fusions. *Oncologist*. 2017;22(3):255–63. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0279
  19. Landa I., Ibrahimasic T., Boucai L., Sinha R., Knauf J.A., Shah R.H., et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052–66. DOI: 10.1172/JCI85271
  20. Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S., Hartmaier R., Deaver K.E., Davis S., et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):3059–68. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373
  21. Ciampi R., Romei C., Ramone T., Prete A., Tacito A., Cappagli V., et al. Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing. *iScience*. 2019;20:324–36. DOI: 10.1016/j.isci.2019.09.030
  22. Su X., Li Z., He C., Chen W., Fu X., Yang A. Radiation exposure, young age, and female gender are associated with high prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(13):16716–30. DOI: 10.18632/oncotarget.7574
  23. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J., Robinson B., Brose M.S., Elisei R., et al. Lenvatinib versus placebo in radio iodine-refractory thyroid cancer. *New Engl J Med*. 2015;372:621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470
  24. Duan H., Li Y., Hu P., Gao J., Ying J., Xu W., et al. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by the use of targeted next-generation sequencing. *Histopathology*. 2019;75(6):890–9. DOI: 10.1111/his.13942
  25. Ciampi R., Giordano T.J., Wikenheiser-Brokamp K., Koenig R.J., Nikiforov Y.E. HOOK3-RET: a novel type of RET/PTC rearrangement in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(2):445–52. DOI: 10.1677/ERC-07-0039
  26. Ito Y., Onoda N., Ito K.I., Sugitani I., Takahashi S., Yamaguchi I., et al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2017;27(9):1142–8. DOI: 10.1089/thy.2016.0621
  27. Ravaud A., de la Fouchardière C., Caron P., Doussau A., Do Cao C., Asselineau J., et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer*. 2017;76:110–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.029
  28. Chen J., Ji Q., Cao J., Ji D., Bai C., Lin Y., et al. A phase II multicenter trial of the multitargeted kinase inhibitor sulfatinib in advanced medullary thyroid cancer and radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). *J Clin Oncol*. 2017;35(15\_suppl):6037. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.6037
  29. Lin S.F., Lin J.D., Hsueh C., Chou T.C., Wong R.J. A cyclin-dependent kinase inhibitor, dinaciclib in preclinical treatment models of thyroid cancer. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172315. DOI: 10.1371/journal.pone.0172315
  30. Ho A., Chau N., Wong D., Cabanillas M., Bauman J.R., Bible K.Ch., et al. An open-label, phase II study of tipifarnib for the treatment of HRAS mutant solid tumors, including squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2017;35(15\_suppl):TPS2618. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.TPS2618
  31. Rey S., Schito L., Wouters B.G., Eliasof S., Kerbel R.S. Targeting hypoxia-inducible factors for antiangiogenic cancer therapy. *Trends Cancer*. 2017;3(7):529–41. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.05.002
  32. Dicitore A., Grassi E.S., Caraglia M., Borghi M.O., Gaudenzi G., Hofland L.J., et al. The cAMP analogs have potent anti-proliferative effects on medullary thyroid cancer cell lines. *Endocrine*. 2016;51(1):101–12. DOI: 10.1007/s12020-015-0597-7

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

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

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Sponsorship data.** The work is not funded.

#### Вклад авторов:

**Соколова М.И.** – анализ и интерпретация данных, обработка данных, написание текста статьи;

**Павлова В.И.** – разработка и технический дизайн, интерпретация результатов;

**Гайсина Е.А.** – анализ научной работы.

#### Author contributions:

**Sokolova M.I.** – data analysis and interpretation, data processing, and manuscript writing;

**Pavlova V.I.** – study design and technical development, interpretation of results;

**Gaisina E.A.** – scientific analysis.