

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Семенова

*Несколько лет назад
лекарственному лечению
этих редких
злокачественных
новообразований уделялось
недостаточное внимание.
В настоящее время
представляются
очевидными перспективы
синтеза новых
молекулярно-нацеленных
агентов и их
потенциальная
активность в отношении
РЩЖ*

Лекарственное лечение больных местнораспространенным и метастатическим раком щитовидной железы (РЩЖ) до настоящего времени остается одной из мало изученных и слабо освещенных проблем клинической онкологии. Отчасти это обусловлено достаточно редкой, не превышающей 1,5% в общей структуре онкологической заболеваемости, частотой регистрации РЩЖ. Другими немаловажными причинами отсутствия стандартов лекарственной терапии являются особенности молекулярной биологии эндокринных раков, обеспечивающие резистентность диссеминированного РЩЖ к большинству современных цитостатических агентов. Обзор результатов клинических исследований, проведенных в течение последних 5-7 лет, подтверждает сохраняющуюся до настоящего времени актуальность и нерешенность данного вопроса. Большинство клинических исследований являются нерандомизированными и включают небольшое число пациентов. Тем не менее, разработан ряд рекомендаций, целью которых является максимальная оптимизация лечения больных местнораспространенным и диссеминированным РЩЖ. Выбор лечебной тактики должен осуществляться с обязательным учетом гистологического типа РЩЖ (папиллярный, фолликулярный, медулярный) и степени его дифференцировки [22].

Лекарственная терапия дифференцированного РЩЖ

Наиболее эффективным нехирургическим лечебным подходом к высоко- и умереннодифференцированному РЩЖ является использование радиоактивного йода. К другим вариантам лечения относятся дистанционная лучевая терапия и, значительно реже, химиотерапия. Роль цитостатиков в лечении дифференцированных РЩЖ остается недостаточно убедительной. Как правило, лекарственное лечение применяется в случаях нерезектабельности злокачественной опухоли, резистентности ее к радиоактивному йоду, а также при неэффективности дистанционной лучевой терапии.

Наиболее активным в отношении РЩЖ цитостатическим агентом является антрациклиновый антибиотик доксорубин (адриамицин), удерживающий пальму первенства уже более 20 лет [9]. По данным большинства авторов, монотерапия доксорубином обеспечивает достижение частичных регрессов у 15-30% больных. Рекомендуется начинать лекарственное лечение средними дозами препарата (по 60 мг/кв.м каждые 3 недели). При недостаточной эффективности терапии возможно увеличение дозы цитостатика до 90 мг/кв.м, что у части больных может сопровождаться клиническим успехом. Ряд исследователей предпочитают использовать эпирубин, аргументируя свой выбор меньшей кардиотоксичностью препарата и возможностью более длительного его применения.

Предпринимались попытки монокимиотерапии больных распространенным РЩЖ с использованием блеомицина, винкристина, дакарбазина, метотрексата, циклофосфамида, этопозиды. К сожалению, все клинические исследования продемонстрировали совершенно неудовлетворительные результаты.

Практически все комбинированные режимы химиотерапии включают доксорубин. Наиболее изученными являются комбинации доксорубина и цисплатина или дакарбазина, а также доксорубина, цисплатина и винкристина или блеомицина. По данным ряда авторов, применение комбинаций цитостатиков обеспечивает достижение объективных ответов у 36-64% больных (!) [22]. Интересно, что в подавляющем большинстве клинических наблюдений наибольший лечебный эффект отмечается у больных РЩЖ с метастатическим поражением легких. Однако, принимая во внимание подобные оптимистичные результаты,

следует помнить о малочисленности клинического материала и отсутствии контрольных групп больных.

Общим мнением является отсутствие статистически достоверного увеличения выживаемости и времени до прогрессирования больных, подвергавшихся полихимиотерапии, по сравнению с теми, кто получал один доксорубин. Эти неутешительные данные, наряду с большей токсичностью лечения, служат аргументами противников комбинированных схем.

В то же время, целесообразность назначения многокомпонентных режимов подтверждают результаты рандомизированного клинического исследования, проведенного ESOG в 1985 году, в котором участвовали 84 больных неоперабельным, резистентным к радиоактивному йоду РЩЖ. В ходе исследования 41 пациент получил монотерапию доксорубином в дозе 60 мг/кв.м с интервалом в 3 недели, а 43 больных – комбинацию доксорубина (в той же дозе) и цисплатина в дозе 40 мг/кв.м каждые 3 недели. Объективный ответ составил 17 и 26% соответственно, при этом в группе больных, получавших двухкомпонентную схему, были зарегистрированы 5 полных регрессов. Значительных различий в спектре и степени выраженности побочных эффектов в обеих группах больных отмечено не было [19].

Небольшое число больных диссеминированным РЩЖ даже в крупных онкологических центрах мира ограничивает возможности исследования эффективности новых цитостатических агентов в отношении данной опухоли. Большинство проводимых в последние годы клинических испытаний по I-II фазам базируются на гетерогенных группах больных резистентными солидными опухолями, в том числе – фолликулярным и папиллярным РЩЖ.

Так, в исследовании по I фазе (J.P. Delord et al., 2006) определялись оптимальные дозы, а также оценка эффективности и токсичности комбинации гемцитабина/винорельбина у 36 больных рефрактерными распространенными солидными опухолями, в том числе – дифференцированным РЩЖ (14 больных). Более чем у трети больных удалось достичь стабилизации опухолевого процесса. Дозолимитирующей токсичностью являлась нейтропения 4 ст. Для дальнейшего изучения были рекомендованы дозы гемцитабина (1500 мг/кв.м) и винорельбина (30 мг/кв.м) в 1-й и 8-й дни цикла, с интервалом в 3 недели [8].

В следующем клиническом исследовании по I фазе изучалась эффективность еженедельных внутривенных инфузий паклитаксела в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубином (Caelix) (Briasoulis E. et al., 2004). К наиболее серьезным осложнениям терапии доксорубином относятся кардиотоксичность (при превышении кумулятивной дозы препарата, равной 550 мг/кв.м), а также миелосупрессия и мукозиты (стоматиты). В то же время липосомальная форма цитостатика характеризуется более благоприятным токсическим профилем, обеспечивает продолжительную циркуляцию препарата в кровеносном русле и облегчает его проникновение

в ткань опухоли. Системной химиотерапии подвергались 44 больных резистентными диссеминированными солидными опухолями, в том числе – 8 больных дифференцированным РЩЖ. Частичные регрессы были зарегистрированы у 35% пациентов, медиана времени до прогрессирования составила 5 месяцев. Характерным для липосомальной формы доксорубина побочным эффектом явилось развитие синдрома пальмарно-плантарной эритродизэстезии (ладонно-подошвенный синдром). Для дальнейших клинических исследований был рекомендован следующий режим: липосомальный доксорубин (Caelix) в дозе 30-35 мг/кв.м 1 раз в 28 дней в сочетании с 70-80 мг/кв.м паклитаксела в 1-й, 8-й и 15-й дни цикла [4].

Заслуживают внимания результаты клинического испытания комбинации паклитаксела и пеметрекседа (Alimta), представленные на ESOO в 2005 году (Bolling C. et al., 2005). В исследовании принимали участие 59 пациентов резистентными диссеминированными солидными опухолями, в число которых входили 14 больных РЩЖ. Изучаемый режим убедительно продемонстрировал высокую эффективность именно у больных фолликулярным и папиллярным РЩЖ. У 4 больных были зарегистрированы длительные (от 15+ до 26 месяцев) частичные регрессы, у 9 – стабилизация, и лишь у одного пациента лечение оказалось неэффективным. Дозолимитирующей токсичностью явились фебрильная нейтропения/нейтропения 4 степени, а также мукозиты (стоматиты) 3 степени. В результате проведенного лечения оптимальными были признаны следующие дозы цитостатиков: пеметрексед по 500 мг/кв.м и паклитаксел по 100 мг/кв.м 1 раз в 3 недели [2].

У больных нерезектабельным местнораспространенным дифференцированным РЩЖ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом, целесообразно сочетанное назначение доксорубина и крупнофракционной (по 2 Грей/день, 5 дней в неделю, до СОД 56 Грей) лучевой терапии. Доза доксорубина, выступающего в качестве радиосенсибилизатора, составляет 10 мг/кв.м/неделю. Комбинированное химио-лучевое лечение, по данным большинства авторов, обеспечивает достижение лечебных эффектов (частичного регресса и стабилизации) более чем у 80% пациентов. Медиана выживаемости больных достигает 5 лет [21].

Использование таргетных препаратов в лекарственном лечении дифференцированного РЩЖ

Отмечаемое в последние годы развитие молекулярной онкологии, углубленное изучение механизмов канцерогенеза, целенаправленный синтез новых препаратов значительно расширили возможности лекарственной терапии больных высоко- и умереннодифференцированным РЩЖ. Потенциальными мишенями для «таргетных» противоопухолевых агентов являются молекулярные механизмы и сигнальные пути, стимулирующие патологическую клеточную пролиферацию, иммортализацию и ангиогенез.

Представляется оправданной надежда на то, что лекарственные препараты, синтезированные с учетом знаний первичных молекулярных дефектов, должны демонстрировать большую эффективность и меньшую токсичность, чем цитостатики, не обладающие подобной специфичностью.

В настоящее время достаточно детально изучены основные механизмы роста кровеносных сосудов в ткани опухоли. Гипоксия и недостаточное питание опухолевых клеток путем диффузии стимулирует продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Лиганд VEGF, связываясь с рецепторными тирозинкиназами VEGF-1 и VEGF-2, вызывает их активацию путем фосфорилирования. Результатом активации рецепторов является запуск многочисленных сигнальных каскадов, приводящий к пролиферации клеток эндотелия и патологическому росту кровеносных сосудов в опухолевой ткани. В большинстве доклинических исследований, посвященных РЩЖ, отмечается отчетливая корреляция между повышенной экспрессией VEGF с развитием рецидивов и метастазов. Таким образом, угнетение патологического ангиогенеза представляется весьма многообещающим лечебным подходом в отношении данной опухоли. Одним из способов замедления пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, а также стимуляции их апоптоза *in vitro* является блокирование тирозинкиназных рецепторов VEGFR. С этой целью применяются низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, обладающие способностью связываться с аденозинтрифосфатным участком рецептора и, таким образом, прерывать передачу патологического сигнала [7].

В последние годы синтезированы и подвергаются интенсивным клиническим испытаниям ряд антиангиогенных агентов из этой группы. Наибольшим терапевтическим потенциалом в отношении диссеминированного РЩЖ, по-видимому, обладает акситиниб (Axitinib, AG-013736). Этот препарат представляет собой современный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ VEGF-1 и VEGF-2, реализующих патологические эффекты эндотелиального сосудистого фактора роста.

Результаты ряда исследований *in vitro* подтверждают выраженную способность AG-013736 селективно подавлять пролиферацию эндотелиальных клеток и сокращать период их жизнеспособности. Противоопухолевый эффект препарата является, таким образом, следствием стойкого угнетения опухолевого ангиогенеза и некроза опухолевой ткани. Следует отметить, что акситиниб, подобно большинству антиангиогенных агентов, способен ингибировать и некоторые другие тирозинкиназные рецепторы, например, c-kit, что, бесспорно, расширяет спектр его противоопухолевой активности.

По результатам клинического исследования I фазы у больных резистентными диссеминированными солидными опухолями для дальнейшего изучения была рекомендована суточная доза препарата, равная 10 мг (по 5 мг 2 раза в день, перорально, непрерывно) [17].

Клинической иллюстрацией терапевтических возможностей акситиниба в отношении РЩЖ является многоцентровое нерандомизированное исследование, осуществленное в нескольких научных онкологических центрах США (Чикаго, Санта-Моника, Филадельфия). В нем принимали участие 32 больных диссеминированным РЩЖ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом-131 и/или предшествующей химиотерапии.

Основные гистологические подтипы были представлены дифференцированным РЩЖ (папиллярный рак – 18 больных (56%), фолликулярный – 9 больных (28%)). Помимо них, терапию акситинибом в рамках исследования получили 3 больных медуллярным РЩЖ и 2 – анапластическим (9 и 6% соответственно). Средний возраст больных составил 62 года, соотношение мужчин и женщин – 19 (59%) и 13 (41%). Подавляющее большинство пациентов (90%) ранее подвергались оперативному лечению, 56% – терапии радиоактивным йодом-131, 47% – лучевой терапии. В анамнезе 6 больных (19%) отмечено безуспешное применение различных режимов химиотерапии.

Терапия акситинибом, по мнению исследователей, оказалась эффективной у 11 больных (34,8%), причем во всех случаях объективный ответ был представлен частичным регрессом опухолевых очагов на 35-55%. У 2 больных фолликулярным РЩЖ продолжительность эффекта превысила 12 месяцев. После проведения независимой экспертизы компьютерных томограмм частичный регресс был подтвержден у 18% больных. Стабилизация опухолевого процесса отмечена более чем у 60% пациентов, продолжающих прием препарата до настоящего времени.

Токсический профиль акситиниба представлен типичными для большинства ингибиторов тирозинкиназ осложнениями: протеинурия (в 63% случаев), слабость (59%), тошнота (31%), диарея (31%), анорексия (28%), рвота (22%), гипертензия (19%), потеря веса (16%), стоматит (16%). Степень выраженности побочных реакций не превышала второй и не требовала коррекции дозы препарата [6].

Еще одним ингибитором тирозинкиназных рецепторов VEGF, эффективность которого в отношении диссеминированного РЩЖ активно изучается в последнее время, является сорафениб (BAY 43-9006). Этот препарат, помимо подавления активности VEGFR-1, VEGFR-2 и c-kit, обладает способностью блокировать синтез ряда биологически активных веществ (аденозин, допамин, мускарин и др.), играющих важную роль в патологической пролиферации и ангиогенезе.

Эффективность и спектр токсических реакций сорафениба изучались в ходе международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, завершившегося в 2004 году. В нем принимали участие 484 больных диссеминированными солидными опухолями, рефрактерными к предшествовавшему лекарственному лечению, в том числе – больные РЩЖ. Регрессы и длительные стабилизации опухолево-

го процесса наиболее часто отмечались у больных раком почки, меланомой кожи и саркомой мягких тканей, несколько реже – у больных РЩЖ и поджелудочной железы [15].

Полученные в результате доклинических испытаний данные о наличии синергизма между сорафенибом и доксорубицином дают основания для оценки эффективности этой комбинации у больных диссеминированным РЩЖ.

Так, у 34 больных рефрактерными солидными опухолями (в т.ч. – 9 больных РЩЖ) было проведено исследование эффективности и токсического профиля комбинации доксорубицина и сорафениба. Больные получали доксорубицин в дозе 60 мг/кв.м однократно, с интервалом в 3 недели на фоне непрерывного перорального приема сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в день. Длительные стабилизации опухолевого процесса были зарегистрированы у 48% пациентов. Наиболее частыми осложнениями терапии являлись нейтропения (56%), ладонно-подошвенный синдром (44%), стоматит (32%) и диарея (31%) [16].

Помимо ингибирования патологического ангиогенеза у больных РЩЖ существуют предпосылки для изучения терапевтических возможностей препарата иматиниб (Gleevec), подавляющего активность трансмембранной тирозинкиназы c-kit (CD 117). По выраженности экспрессии c-kit (23%) фолликулярный РЩЖ занимает четвертое место, уступая гастроинтестинальным стромальным опухолям (95-100%), саркоме (84%) и меланоме (36%) [23].

Еще одним лечебным подходом в лекарственном лечении диссеминированного РЩЖ является применение ретиноидов, в частности 13-cis-ретиноевой кислоты. Препараты этой группы обладают способностью стимулировать дифференцировку клеток РЩЖ, а также индуцировать захват радиоактивного йода-131 [10].

Лекарственная терапия анапластического РЩЖ

Анапластический РЩЖ является редким, однако одним из наиболее агрессивных и резистентных к лекарственной терапии злокачественных новообразований. Летальность при этом типе опухоли чрезвычайно высока, медиана выживаемости больных с момента установления диагноза не превышает 4-5 месяцев. Причиной смерти большинства пациентов, страдающих анапластическим РЩЖ, является развитие острой дыхательной недостаточности вследствие значительного местного распространения опухолевого процесса. Не менее 30% больных во время установления первичного диагноза имеют метастатическое поражение легких, а также костей и печени.

В отличие от дифференцированного РЩЖ назначение радиоактивного йода-131, а также дистанционная лучевая терапия не приводят к достижению лечебных эффектов.

По современным представлениям наибольшей эффективностью в отношении анапластического РЩЖ харак-

теризуется мультимодальный лечебный подход, включающий хирургическое лечение и крупнофракционное дистанционное облучение в комбинации с химиотерапией доксорубицином. Эта достаточно агрессивная тактика лечения позволяет обеспечить местный контроль над опухолевым процессом, а у части больных даже увеличить продолжительность жизни.

Иллюстрацией вышесказанного может служить клиническое исследование, проведенное в Daniel Den Hoed Cancer Centre (Роттердам, Нидерланды), в котором участвовали 75 больных местнораспространенным анапластическим РЩЖ. Контрольная группа включала 45 пациентов, подвергавшихся стандартной лучевой терапии (в СОД 50-70 Грей). Остальным 30 больным удалось выполнить адекватное оперативное вмешательство, после которого все они получили курс крупнофракционного облучения (до СОД 45-48 Грей). Лучевая терапия сопровождалась еженедельным введением доксорубицина в дозе 15 мг/кв.м в качестве радиосенсибилизатора. По окончании курса облучения назначение цитостатика (по 50 мг/кв.м с интервалом в 3 недели) продолжалось до достижения кумулятивной дозы, равной 550 мг/кв.м. Кроме того, 15 пациентам было осуществлено облучение легких с профилактической целью (по 1,5 Грей/день, в течение 5 дней).

Медиана выживаемости больных, получавших курс лучевой терапии по стандартной методике, составила 3 месяца. Аналогичный показатель в группе пациентов, подвергавшихся оперативному и химио-лучевому лечению, достиг 8 месяцев. Наибольшая продолжительность жизни (10 месяцев) отмечена у больных с полным регрессом опухоли по окончании комплексного лечения.

Большая эффективность химио-лучевого лечения сопровождалась большей частотой осложнений 3 степени в основном со стороны верхних отделов дыхательных путей и пищеварительного тракта (46% против 11%) [24].

Эффективность доксорубицина, а также его комбинации с цисплатином невысока (10-15%) [14].

Из других цитостатиков, проявляющих активность в отношении анапластического РЩЖ, заслуживает внимания паклитаксел. В одном из клинических исследований по II фазе с участием 19 больных диссеминированным анапластическим РЩЖ, частота объективных ответов превысила 50% (9 частичных и один полный регресс) [1].

Кроме того, на доклиническом этапе исследовались терапевтические возможности тамоксифена в отношении анапластического РЩЖ. Полученные результаты доказывают способность препарата *in vitro* подавлять пролиферацию и миграцию опухолевых клеток, а также стимулировать их апоптоз [13].

Лекарственная терапия медуллярного РЩЖ

Злокачественная трансформация парафолликулярных (С-) клеток щитовидной железы приводит к развитию медуллярного рака. Опухолевые клетки продуцируют

кальцитонин, раково-эмбриональный антиген (РЭА), серотонин, субстанцию Р, соматостатин и ряд других биологически активных веществ (БАВ). Повышенная продукция кальцитонина и соматостатина может сопровождаться развитием тяжелой, угрожающей жизни большой диареи. Основываясь на данных о наличии рецепторов к соматостатину на поверхности С-клеток, с целью подавления синтеза и секреции этих БАВ используется аналог соматостатина (октреотид) (в дозе 0,6 – 1,5 мг/день, подкожно). В результате достигается уменьшение степени выраженности диареи, а также снижение уровня кальцитонина и РЭА. Возможно комбинированное назначение октреотида и интерферона-альфа2а [11].

Результаты системной цитостатической терапии диссеминированного медуллярного РЩЖ в большинстве случаев оказываются разочаровывающими. Практически все проведенные клинические исследования являются нерандомизированными и включают ограниченное число больных.

Наиболее активным препаратом в отношении медуллярного РЩЖ по-прежнему считается доксорубин, эффективность которого не превышает 10-15%. Осуществлялись попытки применения дакарбазина, стрептозоцина, 5-фторурацила, капецитабина, этопозида, цисплатина, винкристина, циклофосфамида, обладающих в режиме монотерапии минимальной активностью [12].

Некоторые авторы сообщают о возможности получения объективных ответов путем назначения альтернирующих режимов полихимиотерапии. Так, Schlumberger M. и соавт. (1995), проведя 20 больным диссеминированным медуллярным РЩЖ альтернирующее лечение 5-фторурацилом в комбинации со стрептозоцином или дакарбазином, отметили достижение частичных регрессов у 3 больных и длительных (12-15 месяцев) стабилизаций у 11 [18].

В то же время, на ЕССО в 2005 г. коллективом исследователей из РОНЦ (г. Москва) были представлены результаты полихимиотерапии, включающей адриабластин, блеомицин, циклофосфамид и цисплатин, 18 больных местнораспространенным и метастатическим медуллярным РЩЖ. Лишь у одного больного удалось достичь лечебного эффекта, у остальных пациентов лечение оказалось безуспешным [20].

Таким образом, практически единодушным является мнение об отсутствии эффективных в отношении медуллярного РЩЖ режимов химиотерапии. Ни одна из известных комбинаций цитостатиков не обеспечивает увеличения выживаемости больных. Подобные неутешитель-

ные результаты лекарственной терапии диктуют необходимость поиска новых препаратов и лечебных подходов.

Принципиально новым подходом в лечении медуллярного РЩЖ является радионуклидная терапия, основанная на феномене селективного захвата клетками опухоли радионуклидов, содержащих антитела или фрагменты антител. Так, с учетом повышенной экспрессии РЭА клетками медуллярного РЩЖ, очевидна целесообразность применения антител к РЭА с помощью радионуклидного метода.

Chatal J.M. с соавт. (French Endocrine Tumor Group) представили отдаленные результаты лечения 29 больных медуллярным метастатическим РЩЖ с более чем двукратным повышением уровня кальцитонина. Больные подвергались радионуклидной терапии с использованием биспецифических антител к РЭА. В контрольную группу входили нелеченные больные со сходными клиническими характеристиками. Существенных различий в общей выживаемости между этими группами не выявлено. Однако был установлен интересный феномен: в подгруппе больных, имевших повышенный уровень кальцитонина менее 2 лет, медиана выживаемости значительно превышала аналогичный показатель в группе сравнения (159 против 109 месяцев). Этот результат может указывать на целесообразность проведения подобного вида лечения в наиболее ранние сроки с момента установления диагноза. К осложнениям радионуклидной терапии относятся нейтропения, тромбоцитопения, редко – миелодиспластический синдром [5].

Активно тестируются в отношении медуллярного РЩЖ и препараты «таргетной» терапии. Некоторые молекулярные «мишени», например, протоонкоген RET, являются высокоспецифичными именно для медуллярного РЩЖ [3].

В заключение следует отметить, что еще несколько лет назад лекарственному лечению этих редких злокачественных новообразований уделялось недостаточное внимание. В настоящее время представляются очевидными перспективы синтеза новых молекулярно-нацеленных агентов и их потенциальная активность в отношении РЩЖ. Активное изучение новых препаратов и терапевтических подходов может привести к значительному улучшению отдаленных результатов лечения больных РЩЖ.

В завершении следует еще подчеркнуть, что до последнего времени именно доксорубин принадлежит ведущая роль в арсенале лекарственных препаратов, используемых в терапии диссеминированного РЩЖ.

Литература

1. *Ain KB, Egorin MJ, Desimone PA.* Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10. – P. 587.
2. *Bolling C.* A phase I dose-finding study of pemetrexed combined with paclitaxel in patients with advanced solid tumors // *The European Cancer Conference (ECCO).* – 2005. – abstr. 1454. – P. 465.
3. *Braga-Basaria M, Ringel MD.* Clinical review 158: A review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 1947-1960.

4. *Briasoulis E, Pentheroudakis G, Karavasilis V. et al.* Weekly paclitaxel combined with pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) given every 4 weeks: dose-finding and pharmacokinetic study in patients with advanced solid tumors // *Ann. of Oncol.* – 2004. – Vol. 15(10). – P. 1566-1573.
5. *Chatal J.F., Champion L., Kraeber-Bodere F. et al.* Survival improvement in medullary thyroid carcinoma patients who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a Study by French Tumor Endocrine Group // *J. Clin. Oncol.* – Vol. 24:10/1200/JCO.2005.04.4917
6. *Cohen E.W., Vokes E.E., Rosen L. et al.* A phase II study of Axitinib (AG-013736), a potent inhibitor of VEGFRs, in patients with advanced thyroid cancer // *Proc. ESMO.* – 2006. – abstr. 579. – P. 1287.
7. *Cohen Y., Xing M., Mambo E. et al.* BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 625-627.
8. *Delord J.P., Raymond E., Chaouche M., Ruffle P. et al.* A dose-finding study of gemcitabine and vinorelbine in advanced previously treated malignancies // *Ann. of Oncol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 73-79.
9. *Lessin L.S., Min M.* Chemotherapy for thyroid cancer. In: Wartofsky L., ed. *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management.* Totowa, NJ: Humana Press. – 2000. – P. 179-182.
10. *Lessin L.S., Min M.* New approaches to chemotherapy for thyroid cancer. In: Wartofsky L., ed. *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management.* Totowa, NJ: Humana Press. – 2000. – P. 491-493.
11. *Mabler C., Verhelst J., de Longueville M. et al.* Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with somatostatin analogue, octreotide // *Clin. Endocrinol.* – 1990. – Vol. 33. – P. 261-269.
12. *Massoll N., Mazzaferrri E.L.* Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma // *Clin. Lab. Med.* 2004. – Vol. 24. – P. 49-83.
13. *O'Neill J., O'Neill B., Condron C., Walsb M.* Tamoxifen as a novel chemotherapeutic agent treating anaplastic thyroid cancer // *Proc. ECCO (The European Cancer Conference).* – 2005. – abstr. 1096. – P. 1098.
14. *Quiffrida D., Gharib H.* Anaplastic thyroid carcinoma. Current diagnosis and treatment // *Ann. of Oncol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 1083-1089.
15. *Ratain M.J., Flaberty K., Stadler W.M. et al.* Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT) // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 381.
16. *Richly H., Henning B.F., Kupsch P. et al.* Results of a phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors // *Ann. of Oncol.* – 2006. – Vol. 17 (5). – P. 866-873.
17. *Rugo H.S., Herbst R.S., Liu G. et al.* Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 5474-5483.
18. *Schlumberger M., Abdelmoumene N., Delisle M.J. et al.* Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5-FU-streptozocin and 5-FU-dacarbazine // *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 71. – P. 363-365.
19. *Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al.* A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56. – P. 2155-2160.
20. *Subramanian S., Brzhezovskiy V., Lyubaev V., Kochurina G.* Management of medullary thyroid carcinoma // *Proc. ECCO (The European Cancer Conference).* – 2005. – abstr. 1037.
21. *Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma // Endocr. Pract.* – 2004. – Vol. 7. – P. 203-220.
22. *Viskonti J.L., Silverberg A.B., Webmeier K.R.* Chemotherapy of endocrine tumors. In: Perry M.C., ed. *The chemotherapy source book, 3rd ed.* Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins. – 2001. – P. 698-707.
23. *Went P.T., Dirnhofer S., Bundi M. et al.* Prevalence of KIT expression in human tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – №22 (15). – P. 4514-4522.
24. *Wilt J.H., Kragten A., Gravelend W.* Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma – does it improve survival? // *Proc. ECCO (The European Cancer Conference).* – 2005. – Vol. 23. – abstr. 1055. – P. 657.

Поступила в редакцию 05.03.2007 г.