

И.С. Пимонова, В.В. Крылов, П.А. Исаев, Т.Ю. Кочетова, Е.В. Бородавина²

РАДИОТЕРАПИЯ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – г. Обнинск, Россия

Контактные лица: Ирина Сергеевна Пимонова: ipimonova@gmail.com

РЕФЕРАТ

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по применению лучевой терапии в лечении медуллярного рака щитовидной железы. Показаны возможности различных лучевых методов в лечении больных с отдаленными метастазами. Помимо классических видов дистанционного облучения представлены данные о возможностях радионуклидной терапии (пептидно-рецепторная терапия аналогами соматостатина и радионуклидная терапия остеотропными препаратами при метастазах в кости). Описаны методы сочетанной терапии с применением остеомодифицирующих агентов, таргетных препаратов и других методов, позволяющих повысить эффективность лечения больных медуллярным раком щитовидной железы с метастазами в кости.

Ключевые слова: *медуллярный рак щитовидной железы, метастазы в кости, лучевая терапия, радионуклидная терапия, радиофармацевтический лекарственный препарат*

Для цитирования: Пимонова И.С., Крылов В.В., Исаев П.А., Кочетова Т.Ю., Бородавина Е.В. Радиотерапия медуллярного рака щитовидной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021;66(1):79-84.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-79-84

Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) (медуллярная карцинома, С-клеточный рак) составляет 2–5 % от всех злокачественных опухолей щитовидной железы. В отличие от наиболее распространенных высокодифференцированных форм (папиллярный и фолликулярный варианты), МРЩЖ характеризуется значительно более агрессивным течением и сопровождается ранним и обширным метастазированием. До 60 % случаев МРЩЖ на момент первичной диагностики уже представляют собой диссеминированные формы заболевания (III–IV стадия) [1]. Средняя общая пяти- и десятилетняя выживаемость больных МРЩЖ составляют 85–89 % и 73–75 % соответственно [2]. В то же время, 5-летняя выживаемость пациентов с III–IV стадией МРЩЖ резко снижается и не превышает 5–10 % [2]. Поиск эффективных методов лечения диссеминированных форм МРЩЖ является актуальной задачей [3].

На сегодняшний день основным методом лечения МРЩЖ является хирургический [2–5]. Полного излечения удается добиться у относительно небольшого числа больных (не более 20 %) [5]. Особую группу представляют собой пациенты, у которых сохраняется высокий уровень кальцитонина после операции при отсутствии явных клинических признаков рецидива заболевания. Такое состояние принято называть маркерным рецидивом [6]. Наиболее серьезную проблему представляет лечение больных с отдаленными метастазами [7]. При генерализации МРЩЖ радикальное лечение становится невозможным, и могут применяться различные методы химиотерапии, лучевой терапии, бисфосфонаты или деносумаба, при поражении костной системы, таргетная терапия. Возможность применения химиотерапии при метастатическом МРЩЖ в настоящее время продолжает изучаться и может иногда рассматриваться в качестве адъювантного метода лечения [8]. Встречаются данные о том, что после проведения химиотерапии опухоль может стать операбельной [9]. Большинство же авторов указывают на низкую эффективность цитотоксических противоопухолевых препаратов в отношении МРЩЖ [10].

Роль лучевой терапии в лечении МРЩЖ

МРЩЖ относится к опухолям нейроэндокринного происхождения, которые, как правило, обладают низкой чувствительностью к стандартным методам дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [8]. В отечественных и зарубежных работах говорится о низкой эффективности ДЛТ у пациентов с данным заболеванием [4, 11]. Однако при отдаленных метастазах лучевая терапия может оказаться необходимым методом симптоматического или паллиативного лечения.

В течение длительного времени ДЛТ использовалась с паллиативной целью у неоперабельных больных, а также у пациентов с персистирующей гиперкальцитонинемией для профилактики местного рецидива [12]. Ее эффективность в адъювантном режиме была показана лишь немногими авторами. Так, имеется публикация с результатами лечения 59 пациентов, которым был проведен курс адъювантной ДЛТ в суммарной очаговой дозе до 54 Гр. Местный рецидив возник только у 18 (30 %) пациентов, в то время как в 24 случаях (44,4 %) в течение 5 лет не отмечалось признаков заболевания. У 12 больных (25,6 %), которым не проводилась адъювантная ДЛТ, рецидив возник во всех случаях, что косвенно может свидетельствовать об эффективности лучевой терапии. Однако эти результаты не были подтверждены другими исследователями, и по мнению большинства авторов достоверного улучшения прогноза заболевания при применении ДЛТ не наблюдается [13]. В другой работе сообщается, что у 202 пациентов, которые получали ДЛТ при нерезектабельном местнораспространенном МРЩЖ, отсутствовала положительная динамика. Некоторые авторы полагают, что лучевая терапия не только не улучшает течение МРЩЖ, но и может оказывать неблагоприятное влияние на прогноз заболевания [14]. Это привело к тому, что в современных руководствах Европейской тиреоидной ассоциации (ETA) не содержится рекомендаций по рутинному использованию ДЛТ в лечении больных МРЩЖ [15].

Что касается отечественных работ, то в монографии П.О. Румянцева указано на ограниченные показания к ДЛТ у больных МРЩЖ. Среди этих показаний – нера-

дикально удаленные опухоли, распространяющиеся на трахею, пищевод, мягкие ткани, отсутствие возможности произвести полную резекцию опухоли. Поле облучения – отступ по 2 см во все стороны от границ. Облучение ведется в режиме традиционного фракционирования дозы по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 56–60 Гр, на отдельные участки возможен буст СОД 40 Гр. Также показано, что ДЛТ может быть эффективной при болевом синдроме [4].

МРЦЖ с метастазами в кости

В особую группу можно выделить больных МРЦЖ с метастазами в кости. Метастазы в кости – частое проявление прогрессирования опухолевого процесса. По обзорным данным, частота костных метастазов при МРЦЖ может составлять от 28 % до 60 % [16]. Костные метастазы могут иметь бессимптомное течение и быть случайной находкой при скинтиграфическом исследовании скелета [17]. Однако зачастую именно болевой синдром бывает наиболее значимым клиническим симптомом заболевания [18]. Метастатические боли, как правило, характеризуются интенсивностью, неуклонным прогрессированием, устойчивостью к обезболивающей терапии [19]. Болевой синдром в таких случаях становится доминирующим фактором, снижающим качество жизни пациента [21]. Несмотря на то, что на сегодняшний день нет методов радикального излечения больных с множественными метастазами МРЦЖ в кости, даже при минимально благоприятном прогнозе необходимо стремиться к сохранению, а если возможно, к улучшению качества жизни таких больных [22].

Существуют различные методы лечения пациентов с метастатическим поражением костей: дистанционная лучевая терапия, терапия бисфосфонатами или деносу-мабом, хирургическое лечение, физические методы (магнитотерапия и др.), симптоматическое лечение (анальгетики и др.), радионуклидная терапия (РНТ) [23].

Роль РНТ в лечении больных с метастазами в кости

Радионуклидная терапия остеотропными препаратами при лечении больных с метастазами в кости основана на способности некоторых радиофармпрепаратов накапливаться в участках патологически измененного метаболизма в метастатических костных очагах. Внутреннее облучение β -частицами, а с появлением препаратов на основе ^{223}Ra и α -частицами, позволяет достичь уменьшения активности патологической перестройки в костном метастазе, подавлять активность опухолевых клеток [24]. Идея использования остеотропных препаратов для терапии костных метастазов основана на тех же молекулярно-метаболических принципах, что и радионуклидная диагностика (остеосцинтиграфия). Диагностические радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) фиксируются в костной ткани благодаря способности фосфонатных комплексов образовывать прочные связи с гидроксипатитами и коллагеном I типа. Эти комплексы фиксируются в зонах активной перестройки костной ткани с наличием остеобластического компонента и концентрируются, в основном, в зонах патологически усиленного минерального метаболизма [25]. На основе одного из диагностических РФЛП – технефора ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -оксабифор) изготовлен терапевтический препарат – самарий-оксабифор, ^{153}Sm , где изотоп $^{99\text{m}}\text{Tc}$ замещен на ^{153}Sm , испускающий бета-частицы и обладающий поражающим действием в отношении клеток, находящихся в метастатических очагах [26]. Такие пары препаратов принято называть тераностическими парами, а использова-

ние одинаковых транспортных молекул в соединениях с различными по назначению изотопами объединяется в понятие тераностика (от слов «терапия» и «диагностика»).

В настоящее время РНТ остеотропными РФЛП широко применяется при костных метастазах различных опухолей. Наиболее часто метод используют при метастазах рака предстательной и молочной железы. Некоторые авторы рассматривают его как альтернативу субтотальному облучению тела, называя этот метод системной лучевой терапией [27]. В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов используются РФЛП на основе ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu , ^{223}Ra и др. [28, 29]. Спектр радиофармпрепаратов постоянно расширяется, в том числе появляются новые отечественные разработки [30].

Отечественный самарий-оксабифор, ^{153}Sm был впервые применен в клинической практике в конце 1997 г. По механизму действия он аналогичен зарубежному ^{153}Sm -EDTMP [31]. По своей химической природе самарий-оксабифор, ^{153}Sm является фосфонатным соединением, транспортирующим радионуклид ^{153}Sm в очаги с потребностью в усиленной минерализации (в данном случае, в метастазы). Наиболее высокая концентрация препарата обнаруживалась в периферических участках костных метастазов [32]. В этих зонах локально создаются высокие дозы облучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты и остеобласты, вызывающие процессы патологического ремоделирования в костной ткани [33]. Механизмы радионуклидного воздействия обеспечивают торможение опухолевой прогрессии, уменьшают интенсивность болевого синдрома [34]. Вводят препарат внутривенно капельно. Стандартной дозировкой для терапии, направленной на подавление болевого синдрома, является 1,0 мКи/кг. Обычно обезболивающее действие начинается через несколько дней (5–10), хотя возможно и более отсроченное начало клинического эффекта [35]. Продолжительность обезболивания вариабельна, но обычно эффект длится 3 и более месяцев [36]. Эффективность в паллиативном лечении, отмеченная различными авторами, колеблется в среднем от 50 до 80 % [37]. Миелосупрессия является практически единственным требующим внимания осложнением, хотя в большинстве исследований не отмечается случаев критического снижения гематологических показателей. Кроме того, следует отметить, что миелотоксичность самария-оксабифора, ^{153}Sm является относительно невыраженной и достаточно хорошо предсказуемой, и поэтому вполне контролируемой [23].

Новые идеи использования РНТ при метастазах в кости связаны с направленностью не только на подавление болевого синдрома, но и на сдерживание опухолевой прогрессии. Для достижения этих целей необходимы многократные введения РФЛП. В таких пролонгированных схемах используются сниженные разовые терапевтические активности (для самария-оксабифора, ^{153}Sm это 0,5 мКи/кг), что позволяет избежать миелотоксических осложнений при повторных введениях. Использование повторных введений самария-оксабифора, ^{153}Sm с целью увеличения выживаемости больных МРЦЖ с метастазами в кости требуют дальнейших исследований. При этом возможность увеличения выживаемости больных при повторных курсах РНТ уже была доказана при лечении других групп пациентов и с применением других терапевтических РФЛП [39, 40].

Помимо изменения подходов к планированию РНТ (повторные введения в низких дозировках), существен-

ную роль может сыграть комбинация РНТ с другими методами лечения (с ДЛТ, гормонотерапией, с остеомодифицирующими агентами, таргетными препаратами), что особенно актуально для таких опухолей, как МРЦЖ. Сочетание с золедроновой кислотой может усилить эффект терапии самарием-оксабифором, ^{153}Sm . Имеются примеры выраженного подавления метаболической активности костных метастазов, описанные при раке молочной железы и простаты [42]. Вертебропластика, применяемая при литических очагах в позвоночнике, используемая перед РНТ, может существенно улучшить общий клинический эффект [43]. Актуально сочетанное применение ДЛТ и РНТ, что позволяет добиться более полноценного обезболивания, особенно в тех случаях, когда одной только системной лучевой терапии бывает не вполне достаточно [44].

В настоящее время единственным методом лечения МРЦЖ с доказанным влиянием на общую выживаемость является таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ, которая применяется в качестве основного метода при генерализации процесса. Рекомендованным препаратом является вандетаниб. Его принимают перорально, длительно, до тех пор пока не реализуется его терапевтический эффект или не возникнет необходимость отмены в связи с осложнениями. Стандартная дозировка – 300 мг/сут. Несмотря на доказанную эффективность таргетной терапии при МРЦЖ, наличие костных метастазов затрудняет лечебный процесс, поскольку скелетные метастазы хуже отвечают на ингибиторы тирозинкиназ, чем внекостные. Кроме того, всегда следует учитывать уже развившиеся патологические изменения в костной ткани, вызванные метастазированием. Эти изменения, как правило, требуют дополнительной терапии. В этой связи очень перспективным выглядит комбинированное применение таргетной терапии вандетанибом и РНТ самарием-оксабифором, ^{153}Sm . Их совместное использование может помочь обеспечить дополнительный контроль патологического процесса в костной ткани [45]. В случае формирования резистентности к таргетной терапии или при развитии осложнений сохраняется целесообразность применения РНТ в монорежиме, как это делается при лечении больных другими новообразованиями.

Пептидорецепторная терапия в лечении неоперабельного МРЦЖ

Говоря о методах РНТ в лечении МРЦЖ, невозможно обойти вниманием метод пептидорецепторной терапии (ПРТ), который активно применяется, но пока только в зарубежной практике. МРЦЖ имеет нейроэндокринную природу и может характеризоваться наличием повышенного количества рецепторов соматостатина на мембране опухолевых клеток. В настоящее время в мире разработано несколько пептидных агентов, тропных к этим рецепторам (DOTA-TOC, DOTA-TATE, Lantreotide и другие). При соединении пептида с диагностическим изотопом ^{68}Ga получается РФЛП, для ПЭТ/КТ-диагностики. Если же вместо диагностического ^{68}Ga использовать ^{177}Lu , то можно получить терапевтический РФЛП с выраженным противоопухолевым действием, который доставляет источник β -частиц непосредственно к опухолевым клеткам. В последние годы появились пептидорецепторные препараты, где в качестве поражающего

агента используются α -эмиттеры (^{225}Ac , ^{213}Bi), обладающие еще более высокой эффективностью. Отбор пациентов для данного вида терапии осуществляется на основании проведения двух исследований. ПЭТ с неспецифическим РФЛП ^{18}F -фтордезоксиглюкозой позволяет оценить распространенность заболевания, выявить опухоль и ее метастазы с повышенной метаболической активностью глюкозы, а ПЭТ с диагностическими РФЛП, являющимися агонистами или антагонистами к соматостатиновым рецепторам, например ^{68}Ga -DOTA-TATE/TOC, позволяет выявить опухолевые клетки с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. ПРТ будет эффективна в случаях, когда количество и объем очагов, выявленных при помощи меченых пептидов, будет равно или больше выявленных при ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. В связи с тем, что различные пептиды могут обладать разной аффинностью к соматостатиновым рецепторам, в различных клинических случаях рекомендовано проводить и диагностическое исследование, и терапевтическую процедуру с использованием одного и того же пептида, что в полной мере соответствует принципам тераностики. В отечественной практике диагностики препаратами, аффинными к соматостатиновым рецепторам, уже активно выполняется. Ведутся работы по созданию отечественных препаратов и для терапии.

Заключение

Проведенный анализ данных демонстрирует неоднозначность, а порой и противоречивость мнений по вопросам применения лучевой терапии при МРЦЖ [46, 47]. Сравнительная редкость этого заболевания не позволяет большому числу авторов оперировать получаемыми данными с высокой статистической значимостью результатов. По-видимому, это является одной из причин отсутствия на сегодняшний день четко сформулированного подхода и алгоритма ведения таких пациентов. Дистанционная гамма-терапия остается в настоящее время наиболее доступным и распространенным методом лучевого лечения отдаленных метастазов. Вместе с тем, сравнительно низкая чувствительность клеток МРЦЖ к стандартной лучевой терапии стала причиной поиска новых подходов к лечению. Радиотаргетная пептидорецепторная терапия хорошо зарекомендовала себя при опухолях, обладающих выраженной гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. Метод более 25 лет применяется в зарубежной практике. В нашей стране ведутся работы по созданию отечественных РФЛП и технологий их применения для ПРТ.

При множественных поражениях костной системы у больных МРЦЖ с успехом могут применяться остеотропные терапевтические РФЛП, которые имеются в России, и в применении которых накоплен богатый опыт. Среди доступных сегодня в России препаратов наиболее подходящим можно назвать самарий-оксабифор, ^{153}Sm . Его применение целесообразно рассматривать в комбинации с таргетной терапией вандетанибом и с остеомодифицирующими агентами. В отдельных случаях (при неэффективности таргетной терапии или развития побочных эффектов) можно рассмотреть применение РНТ в самостоятельном варианте. И комбинированный и самостоятельный вариант терапии не противоречат соответствующим инструкциям по медицинскому применению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 25.09.2020. **Принята к публикации:** 23.12.2020.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 25.09.2020. **Accepted for publication:** 23.12.2020.

External Beam and Nuclear Therapy of Medullary Thyroid Cancer

I.S. Pimonova, V.V. Krylov, P.A. Isaev, T.Y. Kochetova, E.V. Borodavina

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: Irina Sergeevna Pimonova: ipimonova@gmail.com

ABSTRACT

The article reviews domestic and foreign literature on the use of radiation therapy in the treatment of medullary thyroid cancer. The possibilities of various radiation methods in the treatment of patients with distant metastases are shown. In addition to classical types of remote irradiation, data are presented on the possibilities of radionuclide therapy (peptide-receptor therapy with somatostatin analogs and radionuclide therapy with osteotropic drugs for bone metastases). Methods of combined therapy with the use of osteomodifying agents, targeted drugs and other methods are described, which make it possible to increase the effectiveness of treatment of patients with medullary thyroid cancer with bone metastases.

Keywords: *medullary cancer, bone metastases, external beam therapy, radionuclide therapy*

For citation: Pimonova I.S., Krylov V.V., Isaev P.A., Kochetova T.Y., Borodavina E.V. External Beam and Nuclear Therapy of Medullary Thyroid Cancer Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(1):79-84.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-79-84

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ и др. Состояние онкологической помощи населению России. Москва. 2017.[Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. State of oncological care for the population of Russia. Moscow. 2017 (In Russian).]
- Asimakopoulos P, Nixon IJ, Shaha AR. Differentiated and Medullary Thyroid Cancer: Surgical Management of Cervical Lymph Nodes. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 May;29(5):283-9. DOI: 10.1016/j.clon.2017.01.001. Epub 2017 Jan 13. Review. PubMed PMID: 28094086; PubMed Central PMCID: PMC5541897.
- Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer. 2006 Nov 1;107(9):2134-42. PubMed PMID: 17019736.
- Румянцев ПО, Румянцева УВ. Таргетная терапия вандетанибом медуллярного рака щитовидной железы у детей и подростков. Онкопедиатрия. 2015;(2):115-120.[Rumyantsev PO, Rumyantseva UV. Targeted Therapy with Vandetanib Medullary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents. Oncopediatrics. 2015;2(2):115-20. DOI: 10.15690/onco.v2i2.1342]
- Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf). 1998 Mar;48(3):265-73. PubMed PMID: 9578814.
- Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Apr;90(4):2029-34. Epub 2005 Jan 5. PubMed PMID: 15634717.
- Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer. 2000 Mar 1;88(5):1139-48. PubMed PMID: 10699905.
- Gómez K, Varghese J, Jiménez C. Medullary thyroid carcinoma: molecular signaling pathways and emerging therapies. J Thyroid Res. 2011;2011:815826. DOI: 10.4061/2011/815826. Epub 2011 May 16. PubMed PMID: 21687607; PubMed Central PMCID: PMC3112527.
- Orlandi F, Caraci P, Mussa A, et al. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. Endocr Relat Cancer. 2001 Jun; 8(2):135-47. Review. PubMed PMID: 11397669.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000 Feb 2;92(3):205-16. PubMed PMID: 10655437.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec;86(12):5658-71. Review. PubMed PMID: 11739416.
- Franc B, Rosenberg-Bourgin M, Caillou B, et al. Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). Hum Pathol. 1998 Oct;29(10):1078-84. PubMed PMID: 9781645.
- Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. Medullary thyroid carcinoma. In Werner and Ingbar's (Eds Braverman LE and Utiger RE) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. The Thyroid. Edn 8. P. 930-943
- Kwon H, Kim WG, Sung TY, et al. Changing trends in the clinicopathological features and clinical outcomes of medullary thyroid carcinoma. J Surg Oncol. 2016 Feb;113(2):152-8. DOI: 10.1002/jso.24126. Epub 2015 Dec 14. PubMed PMID: 26799259.
- Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, et al. Thyroid Association Task Force. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2012 Apr;1(1):5-14. DOI:10.1159/000336977. Epub 2012 Mar 28. Erratum in: Eur Thyroid J. 2012;1(2):54. PubMed PMID: 24782992; PubMed Central PMCID: PMC3821456.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612. DOI: 10.1089/thy.2008.0403. Review. Erratum in: Thyroid. 2009 Nov;19(11):1295. PubMed PMID: 19469690.
- Рыжков АД, Ширяев СВ, Оджарова АА, и др. Остеосцинтиграфия метастазов в кости с фосфатными соединениями, мечеными ^{99m}Tc Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007;52(4):62-8. [Ryzhkov AD, Shiryaev SV, Odzharova AA, et al. Osteoscintigraphy of bone metastases with phosphate compounds labeled with ^{99m}Tc. J Medical Radiology and Radiation Safety. 2007;52(4):62-8 (In Russian).]
- Крылов ВВ, Дроздовский БЯ, Цыб А.Ф. Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных с метастазами в кости Паллиативная медицина и реабилитация. 2005;4:45-53. [Krylov VV, Drozdovsky BY, Tsyb AF. Radionuclide therapy in the palliative treatment of patients with bone metastases. Palliative medicine and rehabilitation. 2005;4:45-53(In Russian).]

19. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Jan;4(1):22-32. Review. PubMed PMID: 18084343.
20. Воробьева СЛ Радионуклидные методы исследования в диагностике метастазов рака щитовидной железы в кости. Обнинск. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2006. [Vorobyova SL. Methods of radionuclide studies in the diagnosis of thyroid cancer metastases in the bone. Obninsk. Abstr of the diss Phd med. 2006 (In Russian).]
21. Turner JH, Martindale AA, Sorby P, et al. Samarium-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. *Eur J Nucl Med.* 1989;15(12):784-95. PubMed PMID: 2483138.
22. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010 Aug;22(6):475-85. DOI:10.1016/j.clon.2010.05.002. Review. PubMed PMID: 20627492.
23. Белозерова М.С., Кочетова Т.Ю., Крылов В.В. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости. Злокачественные опухоли. 2016;4:506-12. [Belozeroва MS, Kochetova TY, Krylov VV. Practical recommendations for radionuclide therapy for bone metastases. *Malignant tumors.* 2016;4:506-12 (In Russian).]
24. Silberstein EB, Buscombe JR, McEwans A. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. *Society of Nuclear Medicine procedure guidelines manual.* 2003:145-53.
25. Крылов ВВ, Кочетова ТЮ, Белозерова МС, Волознев ЛВ. Особенности применения различных радиофармпрепаратов в лечении больных с метастазами в кости. Паллиативная медицина и реабилитация. 2015;(4):26-33. [Krylov VV, Kochetova TY, Belozeroва MS, Voloznev LV. Features of the use of various radiopharmaceuticals in the treatment of patients with bone metastases. *J Palliative medicine and rehabilitation.* 2015;4:26-33 (In Russian).]
26. Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Смолярчук М.Я. и др. ¹⁸⁸Re-золедроновая кислота – новый отечественный терапевтический радиофармацевтический препарат: первый клинический опыт. Поволжский онкологический вестник. 2014;(3):41-7. [Kochetova TY, Krylov VV, Smolyarchuk MY., et al. ¹⁸⁸Re-zoledronic acid is a new Russian adiodopharmaceutical to treat bone metastases: the first clinical experience. *Volga Oncological Bulletin.* 2014;3:41-7 (In Russian).]
27. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей. В сб.: Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. 2004;1: 493-541 [Modnikov OP, Novikov GA, Rodionov VV. Modern approaches to the treatment of multiple metastatic bone lesions. The course of lectures on palliative care for cancer patients ed by Novikov GA, Chissov VI, Modnikov OP. Moscow. 2004. Volume 1: 493-541 (In Russian).]
28. Крылов В.В. Радионуклидная терапия самарием оксабифором, ¹⁵³Sm при метастатических поражениях костей. Обнинск. Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2007. [Krylov VV. Radionuclide therapy with samarium oxabiphor, ¹⁵³Sm for metastatic bone lesions. Obninsk. Abstr Dr. Sci. Med 2007(In Russian).]
29. Рыжков А.Д., Габунья Р.И., Кочергина Н.В. и др. Диагностика и терапия костных метастазов с использованием Стронция-89 Вопросы онкологии. 2004;50(6):658-62. [Ryzhkov AD, Gabuniya RI, Kochergina NV, et al. Diagnosis and therapy of bone metastases using Strontium-89. *Questions of Oncology.* 2004;50(6): 658-62 (In Russian).]
30. Крылов ВВ, Кочетова ТЮ. Радионуклидная терапия ¹⁸⁸Re-гидроксиэтилендифосфонатом в лечении больных с метастазами в кости. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014;59(6):54-62. [Krylov VV, Kochetova TY. Radionuclide therapy with ¹⁸⁸Re-hydroxyethylene diphosphonate in the treatment of patients with bone metastases. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2014;59(6):54-62 (In Russian).]
31. Кодина Г.Е., Громова Н.П., Тронева И.Н. и др. Радиофармацевтическая композиция. Патент на изобретение RUS 2162714 20.06.2000. [Kodina GE, Gromova NP, Tronova IN, et al. Radiopharmaceutical composition. Patent for invention RUS 2162714 06/20/2000.]
32. Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases. *Alasbimn Journal.* 2002. Special Issue: 8-th World Congress of Nuclear Medicine. N 17.
33. Крылов ВВ, Карякин ОБ, Дроздовский БЯ. Радионуклидная терапия в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости. Онкоурология. 2006;1:61-68. [Krylov VV, Karyakin OB, Drozdovsky BY. Radionuclide therapy in the treatment of patients with prostate cancer with bone metastases. *Oncourology.* 2006;1:61-68.]
34. Крылов ВВ, Дроздовский БЯ, Тимохина ОВ, и др. Радионуклидная терапия ¹⁵³Sm-оксабифором в паллиативном лечении больных раком щитовидной железы с метастазами в костях. Российский онкологический журнал. 2007;5:16-21. [Krylov VV, Drozdovsky BY, Timokhina OV, et al. Radionuclide therapy with ¹⁵³Sm-oxabiphor in palliative treatment of patients with thyroid cancer with bone metastases. *Russian Oncological Journal.* 2007;5:16-21 (In Russian).]
35. Белозерова МС, Кочетова ТЮ, Крылов ВВ. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости Злокачественные опухоли. 2016;4:506-12. [Belozeroва MS, Kochetova TY, Krylov VV. Practical recommendations for radionuclide therapy for bone metastases. *Malignant Tumors.* 2016;4:506-12 (In Russian).]
36. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1994 Mar 3;330(9):592-6. PubMed PMID: 7508092.
37. Enrique O, Zhongyun P, Parma EP. Efficacy and toxicity of Sm-153-EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. *World J Nucl Med.* 2002; 1(1) 21-27.
38. Белозерова МС, Крылов ВВ, Кочетова ТЮ. и др. Возможности метода пролонгированной радионуклидной терапии с использованием повторных введений самария оксабифора ¹⁵³Sm низкой разовой активности у больных раком молочной и предстательной желез с метастазами в кости. Радиация и организм. Материалы научно-практической конференции. 2016:13-14. [Belozeroва MS, Krylov VV, Kochetova TY, et al. The possibilities of the method of prolonged radionuclide therapy using repeated injections of samarium oxabifor ¹⁵³Sm of low single activity in patients with breast and prostate cancer with bone metastases. In the book: *Radiation and the Body. Materials of the scientific-practical conference.* 2016:13-4 (In Russian).]
39. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2869-75. PubMed PMID: 12885803.
40. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. PubMed PMID: 23863050.
41. Расулова НВ, Любшин ВИ, Арыбжанов ДТ и др. Оптимизация комбинированного лечения больных с метастазами в кости с использованием зометы и самария-153 оксабифора. Медицинская наука и образование Урала. 2012;13(2):57-9. [Rasulova NV, Lyubshin VI, Arybzhonov DT, et al. Optimization of the combined treatment of patients with bone metastases using zometa and samarium-153 oxabiphor. *Medical Science and Education of the Urals.* 2012;13(2):57-9.]
42. Rasulova N, Lyubshin V, Arybzhonov D, et al. of bone metastases treatment by sm-153 oxabifore in combination with monoclonal antibody denosumab (xgeva): first experience. *World J Nucl Med.* 2013 Jan;12(1):19-23. DOI: 10.4103/1450-1147.113942. PubMed PMID: 23961251; PubMed Central PMCID: PMC3745628.

43. Расулова НВ, Джалалов ФЗ, Арыбжанов ДТ, и др. Первый опыт применения новых технологий лечения костных метастазов с патологическим переломами позвонков и угрозой сдавления спинного мозга. Хирургия Узбекистана. 2012;1:39-44.[Rasulova NV, Dzhahalov FZ, Arybzhonov DT, et al. The first experience of using new technologies for the treatment of bone metastases with pathological vertebral fractures and the threat of spinal cord compression. Surgery of Uzbekistan. 2012;1: 39-44.]
44. Гулидов ИА, Крылов ВВ, Лукьянова ЕВ, и др. Паллиативная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы. Медицинская физика. 2010;3:5-10.[Gulidov IA, Krylov VV, Lukyanova EV, et al. Palliative radiation therapy of bone metastases of breast cancer. Medical Physics. 2010;3:5-10.]
45. Raue F, Frank-Raue K. Long-Term Follow-up in Medullary Thyroid Carcinoma. Recent Results Cancer Res. 2015;204:207-25. DOI: 10.1007/978-3-319-22542-5_10. Review. PubMed PMID: 26494391.
46. Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. French Endocrine Tumor Group. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. J Clin Oncol. 2006 Apr 10;24(11):1705-11. Epub 2006 Mar 20. PubMed PMID: 16549819.
47. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4185-90. Epub 2007 Aug 28. PubMed PMID: 17726071.