

## Применение сорафениба (Нексавара) в лечении больной диссеминированным раком паращитовидных желез (клинический случай)

В.А. Горбунова<sup>1</sup>, Е.А. Пигарова<sup>2</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>2</sup>, И.А. Воронкова<sup>2</sup>, Ю.А. Крупинова<sup>2</sup>, Г.С. Емельянова<sup>3</sup>, Л.С. Круглова<sup>4</sup>, С.В. Ширяев<sup>1</sup>, М.Б. Долгушин<sup>1</sup>, М.Е. Билик<sup>1</sup>, Е.А. Кобякова<sup>1</sup>, Д.В. Комов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

Контакты: Вера Андреевна Горбунова veragorbounova@mail.ru

Рак паращитовидных желез является крайне редкой патологией, частота ее встречаемости составляет 0,005 % среди всех злокачественных заболеваний и менее чем 1 % среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Диагностика может быть затруднена в связи со сходством клинической картины с аденомой паращитовидных желез и отсутствием четких морфологических признаков опухоли. Для диссеминированного рака паращитовидной железы нет стандартов лекарственной терапии вследствие редкой встречаемости данной патологии. Химиотерапия и лучевая терапия не показали значительной эффективности в лечении. Мы представляем клиническое наблюдение 27-летней больной диссеминированным раком паращитовидных желез с метастазами в легкие, которой ошибочно был установлен диагноз аденомы паращитовидной железы. После проведения иммуногистохимического исследования и установления диагноза больная успешно получает лечение мультикиназным ингибитором сорафенибом.

**Ключевые слова:** рак паращитовидных желез, метастазы в легкие, первичный гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, мультитаргетные ингибиторы, сорафениб

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-67-72

### The use of sorafenib (Nexavar) in treatment of patient with disseminated parathyroid cancer: a case report

V.A. Gorbunova<sup>1</sup>, E.A. Pigarova<sup>2</sup>, L.Ya. Rozhinskaya<sup>2</sup>, I.A. Voronkova<sup>2</sup>, Yu.A. Krupinova<sup>2</sup>, G.S. Emel'yanova<sup>3</sup>, L.S. Kruglova<sup>4</sup>, S.V. Shiryaev<sup>1</sup>, M.B. Dolgushin<sup>1</sup>, M.E. Bilik<sup>1</sup>, E.A. Kobyakova<sup>1</sup>, D.V. Komov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia;

<sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

<sup>4</sup>Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation; Build. 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Parathyroid carcinoma (PC) is a rare neoplasm with a prevalence of only 0.005 % of all malignancies, and less than 1 % among patients with primary hyperparathyroidism. The diagnosis can be challenging due to the rarity of the disease, similarity of clinical features to parathyroid adenoma, and lack of reliable morphological signs of the tumor.

For metastatic cancer of the parathyroid gland does not exist standard drug therapy due to the rare occurrence of this disease. Chemotherapy and radiotherapy failed to show any significant effect on the course of the disease.

We report the case of a 27-year old woman with PC previously misdiagnosed as benign thyroid nodule and multiple lung metastases. After the immunohistochemical study and confirm of diagnosis PC the patient was treatment with multikinase inhibitor sorafenib successfully.

**Key words:** parathyroid carcinoma, lung metastases, primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, multikinase inhibitors, sorafenib

### Введение

Паращитовидные железы (ПЩЖ) представлены 2 парами мелких желез массой около 0,05 г и диаметром 4–6 мм каждая. Это удлинённые или округлые

образования, которые располагаются на задней стороне боковых долей щитовидной железы, прилегают к ее собственной капсуле. Они, как и щитовидная железа, покрыты общей с ней фиброзной капсулой.

Кровоснабжаются железы из нижней щитовидной артерии.

Рак (карцинома) ПЩЖ встречается редко, в основном преобладают аденомы. Рак ПЩЖ визуально практически не отличается от аденомы этого органа. Морфологические критерии диагностики рака околощитовидной железы (ОЩЖ) до конца не разработаны. В 1973 г. A. Shantz и B. Castleman предложили ряд морфологических критериев для диагностики рака ОЩЖ, которые остаются актуальными и на сегодняшний день. К ним относятся: мономорфные поля клеток (обычно главные), разделенные плотными фиброзными трабекулами, инвазия капсулы или сосудистая инвазия, фигуры митозов. При этом ни один из этих признаков не является патномоничным для карциномы ОЩЖ. Как правило, несколько критериев выявляются в раке ОЩЖ. Инвазия капсулы и сосудистая инвазия более всего коррелируют с последующим рецидивом [1].

Карцинома ПЩЖ, как правило, гормонально-активна. Опухоль автономно секретирует паратиреоидный гормон (ПТГ), что проявляется клиникой первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). ПГПТ — первичная, т. е. не спровоцированная пониженным уровнем кальция в крови, гиперпродукция ПТГ, которая приводит к нарушению обмена кальция.

Распространенность рака ПЩЖ составляет 0,005 % среди всех злокачественных заболеваний и менее чем 1 % среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом [2, 3]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости, что, по-видимому, в большей степени связано с улучшением диагностики.

ПГПТ занимает 3-е место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [4, 5]. Основные клинические симптомы ПГПТ затрагивают многие системы организма и в совокупности составляют достаточно специфический симптомокомплекс: поражение костей — паратиреоидная остеодистрофия, миопатия, мочекаменная болезнь, гипертония, проявления со стороны пищеварительной системы (повышенная жажда, сниженный аппетит, рецидивирующие боли в животе) [6, 7].

Местные симптомы опухоли проявляются в образовании узла и очень медленном его увеличении. На начальном этапе рост опухоли может протекать без жалоб со стороны больного. В дальнейшем ее можно пропальпировать. Значительно реже встречаются случаи, когда опухоль оказывает давление на трахею или возвратный нерв, вызывая одышку, осиплость голоса или парез голосовой связки на стороне поражения.

Лабораторные исследования при опухолях ПЩЖ выявляют увеличение уровня ПТГ, гиперкальциемию и гипофосфатемию, повышенную экскрецию кальция и фосфора с мочой. При этом гиперкальциемия должна быть подтверждена более чем в одном исследо-

вании, прежде чем больному будет назначено углубленное обследование. Повышенный уровень общего кальция может регистрироваться при гемоконцентрации, например при гиперальбуминемии (при этом ионизированный Са остается в норме). Определение содержания кальция и уровня ПТГ в целях выявления ПГПТ необходимо проводить у больных с рецидивирующей мочекаменной болезнью, с нейроэндокринными опухолями, при инсипидарном синдроме, а также у родственников пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии и раком ПЩЖ (для исключения семейных форм) [7].

Для топической диагностики опухолей ПЩЖ проводятся ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография шеи, субтракционная скintiграфия ПЩЖ. Селективная ангиография позволяет не только визуализировать опухоль ПЩЖ, но и провести забор венозной крови для определения в ней уровня ПТГ. Компьютерная и магнитно-резонансная томография также используется для определения локализации патологических очагов в ПЩЖ, особенно при их эктопической локализации (например, в средостении).

Ангиография и исследование уровня ПТГ в яремных венах позволяют локализовать патологические аденомы, но эта техника используется лишь в отдельных исследовательских клинических центрах и у специально отобранных больных. В целях выявления атипично расположенных аденом используется также интраоперационное УЗИ.

Тонкоигольная аспирационная биопсия, выполняемая в целях цитологического исследования, не нашла широкого применения в клинической практике ввиду низкой информативности и наличия риска распространения опухолевого процесса во время проведения процедуры [8, 9]. В случае подозрения на метастатическое поражение рака ОЩЖ возможно проведение «смыва с пункционной иглы» на определение уровня ПТГ. В случае значительно повышенного значения образование можно расценить как ткань или метастаз рака ОЩЖ.

Для оценки распространенности процесса допускается проведение УЗИ органов брюшной полости, почек, фиброгастроуденоскопии, эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки и пищевода. В целях комплексной оценки состояния больного и выработки лечебной тактики показаны денситометрия и консультации специалистов (гастроэнтеролога, невролога, кардиолога, нефролога, офтальмолога, оториноларинголога).

Стандартом лечения ПГПТ служит паратиреоидэктомия (ПТЭ). Солитарное новообразование ОЩЖ является моноклональной опухолью, удаление которой приводит к излечению пациента. При гиперплазии ПЩЖ возможна паллиативная субтотальная ПТЭ (удаление 3 и резекция 4-й ПЩЖ). Карцинома ПЩЖ

требует иссечения единым блоком с долей щитовидной железы с селективной лимфаденэктомией или без нее.

Однако для диссеминированного рака ПЩЖ не разработано методов лекарственной терапии вследствие редкой встречаемости данной патологии.

### Клинический случай

Представляем вашему вниманию клиническое наблюдение лечения больной диссеминированным раком ПЩЖ препаратом сорафениб (Нексавар).

**Больная П., 28 лет.** Из анамнеза: в 2007 г. была проведена резекция щитовидной железы по поводу узлового зоба. В 2013 г. по данным плановой рентгенографии органов грудной клетки были выявлены очаги в нижней доле правого легкого. Пациентке рекомендовано дообследование и динамическое наблюдение. При пересмотре гистологических препаратов в различных клиниках данных за опухолевую патологию не обнаружено. В дальнейшем при повторном обследовании отмечено увеличение очагов в легких, одновременно появились жалобы на общую слабость, боли в спине при физической нагрузке, боли в костях стоп при длительной ходьбе, нарушение менструального цикла, покалывание в руках, зуд кожи кистей, выраженное выпадение волос. Пациентка обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина лишь в декабре 2014 г., где по данным сцинтиграфии костной системы были диагностированы гиперпаратиреоз, метастатическое поражение костей (рис. 1).

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием явных

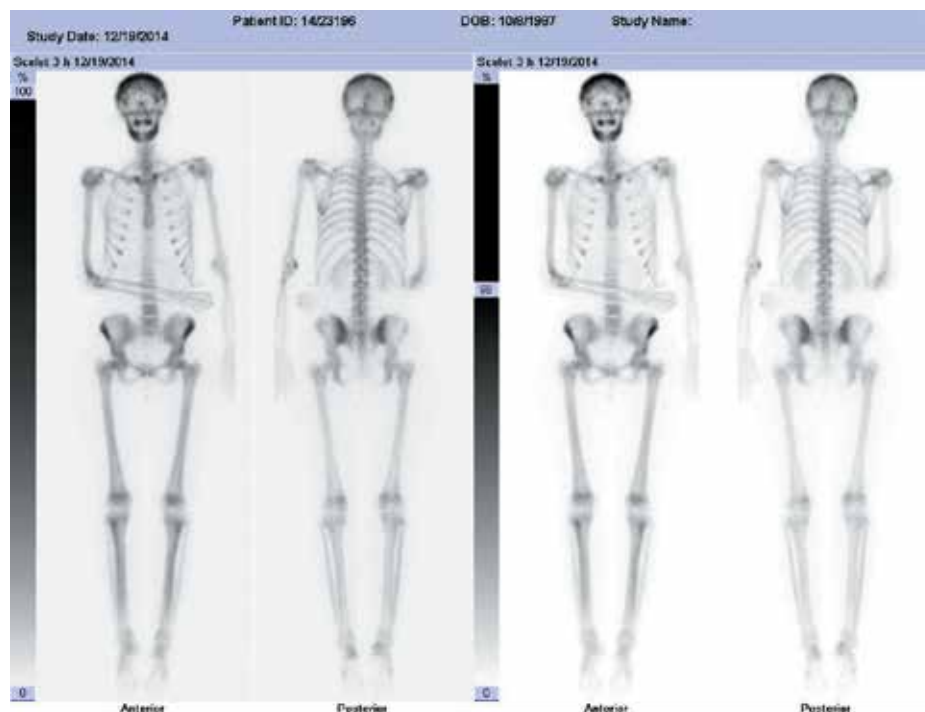
признаков наличия объемных образований и участков накопления контрастного препарата не выявлено. Гипофиз обычных размеров, симметричен. Структура аденогипофиза однородна, без явных объемных образований. При динамическом контрастировании задержки накопления контрастного препарата в аденогипофизе не выявлено.

Больная была направлена на консультацию в Эндокринологический научный центр в январе 2015 г., где был подтвержден ПГПТ с высокой гиперкальциемией, признаками фиброзного остеита в костях, миопатией, ипсидарным синдромом без визуализации источника продукции ПТГ. Рекомендовано обследование у онколога с возможным хирургическим лечением и последующим иммуногистохимическим (ИГХ) подтверждением секреции ПТГ опухолью легкого.

В отделении диагностики опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина в январе 2015 г. была выполнена торакоскопическая резекция нижней доли правого легкого. Заключение гистологического исследования: карциноид легкого? Рекомендовано ИГХ-исследование.

В связи с выраженными явлениями гиперпаратиреоза, повышением уровня Са и ПТГ больная госпитализирована в Эндокринологический научный центр, где было выполнено ИГХ-исследование.

Гистологические препараты 2007 г. (пересмотр): новообразование паратиреоидной железы состоит из базофилов и хромофобных клеток, которые интенсивно экспрессируют ПТГ, и окружено толстой фиброзной капсулой с внутрисосудистыми эмболами. Средняя пролиферативная активность



**Рис. 1.** На сканограммах скелета определяется диффузно повышенное накопление радиофармпрепарата в области костей свода черепа, нижней челюсти, лопаток, шейных и грудных позвонков, костей таза, бедренных и большеберцовых костей. Сканографическая картина более характерна для паратиреоидной остеодистрофии



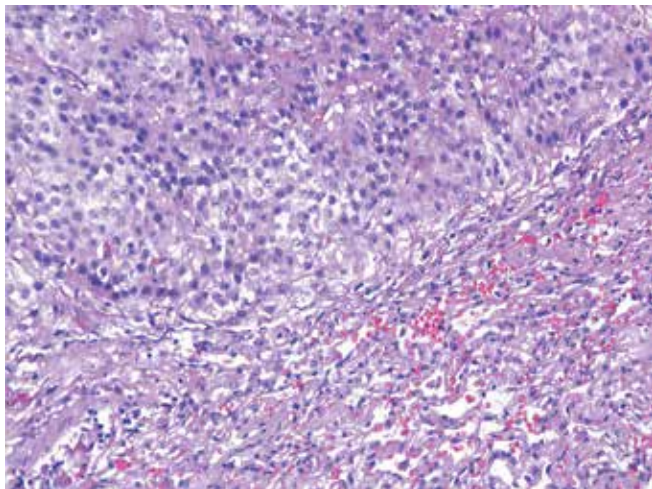


Рис. 2. Паренхима легкого с метастазами паратиреоидной карциномы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

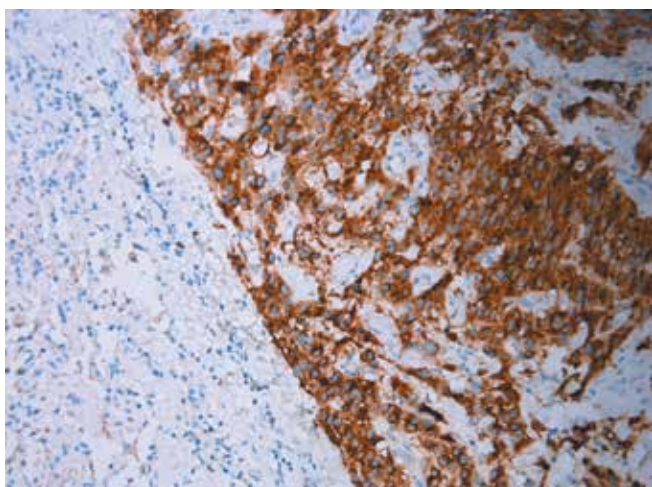


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование экспрессии паратиреоидного гормона: диффузное интенсивное накопление гормона в метастазах легкого паратиреоидной карциномы,  $\times 400$

и статус рецепторов не были оценены из-за небольшого количества материала. Заключение: рак ОЩЖ (рис. 2).

Гистологический препарат 2015 г.: в ткани легкого опухоль солидно-трабекулярного строения. По данным ИГХ-анализа регистрируется слабая экспрессия хромогранина А, синаптофизина, все клетки опухоли интенсивно экспрессируют ПТГ. Реакции с антителами к адренкортикотропному гормону, соматотропному гормону, пролактину, кальцитонину, TTF-1 выявлено не было. Число митозов — 13 на 10 репрезентативных полей зрения. Индекс пролиферации Ki-67 варьируется с максимальным значением 19 %. Специфического окрашивания с антителами к рецепторам соматостатина 2, 3 и 5-го подтипов выявлено не было. Заключение: принимая во внимание анамнестические данные, гистологическое строение опухоли и иммунофенотип клеток — метастаз рака ОЩЖ в ткань легкого (рис. 3).

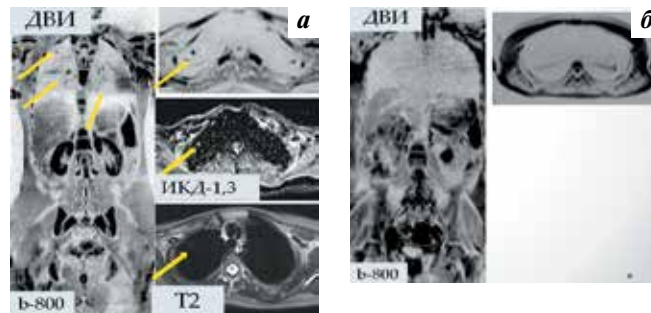


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография всего тела до начала лечения, в паренхиме обоих легких определяются множественные очаговые образования от 0,2 до 0,5 см повышенного магнитно-резонансного сигнала в режиме b-800, измеряемый коэффициент диффузии 1,2/34,4 (а); пациент после курсов химиотерапии — очаговые образования в легких четко не определяются (б)

При лабораторном обследовании было выявлено повышение уровня ПТГ до 249 нг/мл (норма 15–65), Са общий до 4,19 ммоль/л (норма 2,10–2,55). Назначены ингибитор резорбции костной ткани зомета 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней, кальций-Д<sub>3</sub> Никомед 1 таблетка 3 раза в день, альфакальциферол 1 мкг вечером. На фоне лечения отмечены снижение уровня ПТГ, нормализация уровня Са в суточной моче.

В мае 2015 г. больная была повторно консультирована в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В связи с тем, что стандартов лекарственного лечения рака ПЩЖ на данное время не существует, пациентка была проконсультирована главным эндокринологом г. Москвы проф. М.Б. Анциферовым и был обсужден вопрос о возможности применения таргетного препарата сорафениб (Нексавар), который с 2013 г. зарегистрирован в США, а с 2014 г. — в Европе и России для лечения дифференцированного радиоiod-резистентного рака щитовидной железы (РЩЖ). С июня 2015 г. пациентка начала прием сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в сутки. По данным магнитно-резонансного исследования всего тела в режиме диффузно-взвешенных изображений в августе 2015 г. на фоне проводимой терапии отмечен объективный положительный эффект — уменьшение метастазов в легких (рис. 4), в костях наблюдалось уменьшение кистозного компонента.

На фоне приема сорафениба по данным остеоденситометрии отмечалась значительная положительная динамика в виде прироста минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости более чем на 100 % и в лучевой кости на 70 %. Одновременно у больной диагностированы симптомы ладонно-подошвенной эритродизестезии II степени (рис. 5). Были даны рекомендации по лечению, доза сорафениба не изменена. Однако в октябре 2015 г. явления кожной токсичности нарастали, в связи с чем доза препарата была снижена до 400 мг/сут, а затем его прием был отменен на непродолжительное время (около 2 нед).

Для купирования симптомов ладонно-подошвенной эритродизестезии было назначено наружное лечение,



**Рис. 5.** Клинические симптомы кожной токсичности у пациентки на фоне приема сорафениба (ладонно-подошвенная эритродизестезия II степени)

которое включало использование декспантенола, топического комбинированного кортикостероида (бетаметазон + гентамицин + клотримазол), а также антиоксидантный комплекс «Элима» с выраженным положительным эффектом (рис. 6). После чего прием препарата был во-



**Рис. 6.** Разрешение симптомов кожной токсичности на фоне лечения

зобновлен в дозе 800 мг/сут. По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, от 01.12.2015 признаков активной метаболитической ткани не выявлено. Остаются единичные метастазы в сегментах S1 и S8 левого легкого и множественные метаболитически неактивные метастазы смешанного типа.

В настоящее время пациентка продолжает принимать сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в сутки на фоне симптоматической терапии для профилактики кожной токсичности (антиоксидантный комплекс «Элима»). Длительность лечения составила 8 мес. Таким образом, был получен выраженный противоопухолевый эффект на фоне терапии сорафенибом при метастазах рака ПЩЖ в легкие и кости.

#### Краткая справочная информация по препаратам

Сорафениб (Нексавар) — пероральный противоопухолевый препарат, ингибирует многочисленные киназы, которые вовлечены в процессы пролиферации клеток (рост) и ангиогенеза (кровообращение), обеспечивающие рост злокачественной опухоли. Эти киназы представлены следующими белками: Raf-киназа, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-B, KIT, FLT-3 и RET. Новое показание было зарегистрировано на основании положительных результатов международного клинического исследования DECISION — многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования сорафениба у пациентов



с местно-распространенным или метастатическим РЩЖ, резистентным к терапии  $^{131}\text{I}$ . Для участия в данном исследовании в общей сложности было рандомизировано 417 пациентов с местно-распространенным или метастатическим дифференцированным РЩЖ, рефрактерным к  $^{131}\text{I}$ , ранее не получавших таргетную терапию или химиотерапию. Пациенты принимали препарат сорафениб в дозе 400 мг перорально 2 раза в день ( $n = 207$ ) или соответствующее плацебо ( $n = 210$ ). В исследовании было показано, что сорафениб достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования (ВБП) заболевания на 70 % по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ). Медиана ВБП составила 10,8 мес в группе пациентов, получавших сорафениб, по сравнению с 5,8 мес в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с проводимым лечением, в группе сорафениба были ладонно-подошвенный синдром, диарея, алоpecia, сыпь/шелушение, общая слабость, потеря массы тела и гипертония. Все нежелательные явления корректировались симптоматическим лечением и при необходимости снижением дозы сорафениба [10].

В настоящее время появился еще один препарат для лечения РЩЖ. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) одобрило препарат ленватиниб (Ленвима) для лечения пациентов, страдающих дифференцированным РЩЖ, рефрактерным к терапии  $^{131}\text{I}$ .

Ленватиниб представляет собой селективный ингибитор киназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR, FGFR, RET, KIT и PDGFR и других рецепторов тирозинкиназ, которые имеют отношение к проангио-

генным и онкогенным патогенетическим путям, а также участвуют в пролиферации опухолевых клеток.

В исследовании II фазы ленватиниб продемонстрировал свою эффективность у пациентов с РЩЖ, рефрактерным к терапии  $^{131}\text{I}$ . В связи с этим было проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование III фазы SELECT.

В исследование включали пациентов ( $n = 392$ ) с дифференцированным РЩЖ и установленным прогрессированием болезни на терапии  $^{131}\text{I}$  на протяжении 13 мес. Больные были стратифицированы по возрасту, региону, предшествующей терапии ингибиторами VEGFR и рандомизированы в соотношении 2:1 в группы ленватиниба (24 мг ежедневно в течение 28-дневного цикла) и плацебо.

Медиана ВБП как по абсолютным показателям, так и статистически была достоверно выше в группе ленватиниба и составила 18,3 мес по сравнению с 3,6 мес в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). Преимущества ленватиниба были зарегистрированы во всех подгруппах. Предшествующая терапия ингибиторами VEGFR не оказывала существенного влияния на эффективность ленватиниба. Медиана ВБП у больных, получавших и не получавших ранее терапию, составила 15,1 и 18,7 мес соответственно. Частота объективных ответов была крайне высокой для ленватиниба. Так, частота полных ответов составила 1,5 и 0 %, а частичных — 63,2 и 1,5 % для ленватиниба и плацебо соответственно. Медиана общей выживаемости не достигнута. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами ленватиниба являются: гипертонзия (68 %), диарея (59 %), снижение аппетита (50 %), потеря массы тела (46 %), тошнота (41 %) [11].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schantz A., Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973;31:600–5.
2. Handahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M. et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985–1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999;86:538–44.
3. Okamoto T. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Surg* 2009;33(11):2343–54.
4. Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Кузнецов Н.С. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Методические рекомендации ФГУ «Эндокринологический научный центр». М., 2009. [Rozhinskaya L.Ya., Mokrysheva N.G., Kuznetsov N.S. Algorithms of examination and treatment of patients in endocrinology. Methodical recommendations of the FSI “Endocrinological research center”. Moscow, 2009. (In Russ.)].
5. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз: современное представление о проблеме. Лечение и профилактика 2013;2(6):143–52. [Mokrysheva N.G. Primary hyperparathyroidism: a modern view of the issue. *Lechenie i profilaktika = Treatment and Prevention* 2013;2(6):143–52. (In Russ.)].
6. Bilezikian J.P., Potts J.T., Fuleihan G.-H. et al. Summary Statement from a Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Perspective for the 21<sup>st</sup> Century. *J Bone Miner Res* 2002;17 Suppl 2:N2–11.
7. Древал А.В., Тевосян Л.Х. Первичный гиперпаратиреоз. Русский медицинский журнал 2015;(8):427. [Dreval A.V., Tevosyan L.Kh. Primary hyperparathyroidism. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2015;(8):427. (In Russ.)].
8. Agarwal G., Dhingra S., Mishra S., Langenbecks K.N. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Arch Surg* 2006;391(6):623–6.
9. Spinelli C., Bonadio A., Berti P. et al. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *J Endocrinol Inv* 2000;23(4):255–7.
10. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
11. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.