

Таргетная терапия высокодифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к радиоактивному йоду (обзор литературы)

С.В. Васильков, П.А. Исаев, И.С. Пимонова, А.А. Ильин, Ф.Е. Севрюков

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Сергей Валерьевич Васильков vsv003@mail.ru

Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) относят к неагрессивным опухолям из-за того, что он долгое время способен не увеличиваться и не метастазировать в окружающие ткани и органы. Современная медицина имеет возможность справиться с этим заболеванием, выявив его на ранних стадиях и начав своевременное лечение, которое включает операцию и последующую радиоiodотерапию по показаниям. В то же время резистентность отдаленных метастазов к терапии радиоактивным йодом у больных ВДРЩЖ значительно ухудшает прогноз выживаемости. Результаты применения химиопрепаратов не позволили рекомендовать их в качестве терапии выбора. Сегодня достижения противоопухолевого лекарственного лечения связаны, главным образом, с развитием таргетной терапии, а именно с применением отдельных ингибиторов тирозинкиназы, в частности Сорафениба. Он стал первым зарегистрированным в России препаратом, доказавшим свою терапевтическую эффективность у пациентов с данной патологией, возможности лечения которых в настоящее время крайне ограничены или отсутствуют.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, радиоiodрезистентность, таргетная терапия

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-96-102

Target therapy of high differentiated carcinoma resistant to radioiod therapy (review of literature)

S. V. Vasilkov, A. P. Isaev, I. S. Pimenova, A. A. Ilyin, F. E. Sevryukov

A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Highly differentiated thyroid cancer refers to the non-aggressive tumors due to the fact, that it can grow slowly and does not metastasize into surrounding tissues and organs. Modern medicine has the ability to cope with this disease, identify it in the early stages and begin timely treatment, which includes surgery and subsequent radioiodine therapy according to the indications. At the same time, the resistance of distant metastases to radioiodine therapy in patients with highly differentiated thyroid cancer significantly worsens the survival prognosis. Results of the use of chemotherapy do not allow recommend it as a therapy of choice. Today the achievements of antitumoral drug treatment are mainly related to the development of targeted therapy, namely, using individual tyrosine kinase inhibitors, in particular Sorafenib, which became the first registered in Russia drug, proved its therapeutic effectiveness in patients with this pathology, whose treatment options are currently extremely limited or absent.

Key words: highly differentiated thyroid cancer, radioiodresistance, targeted therapy

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является редкой формой злокачественного новообразования, которая встречается в 1 % случаев всех онкологических заболеваний, в то же время составляет 91,2 % от общего числа вновь диагностируемых случаев эндокринного рака [1]. РЩЖ подразделяют в зависимости от гистологического строения на 4 основных типа: 1) папиллярный (наиболее распространенный), 2) фолликулярный, 3) медулярный и 4) анапластический (недифференцированный). Папиллярный и фолликулярный РЩЖ относятся к высокодифференцированным формам рака и в совокупности составляют 95 % всех случаев

РЩЖ. Все высокодифференцированные формы РЩЖ возникают в фолликулярных клетках щитовидной железы (ЩЖ). К другим, более редким формам РЩЖ, развивающимся из фолликулярных клеток, относят Hurthle-клеточную карциному и низкодифференцированную форму РЩЖ [2–4].

В 2013 г. в России было выявлено 9742 случая РЩЖ, умерли от него в том же году 1095 человек. На конец 2013 г. число больных, состоящих на учете с данной патологией, возросло до 133 391, из них 67 % пациентов состояли на учете более 5 лет. Максимум заболеваемости РЩЖ приходится на возраст 50–59 лет. У женщин он встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин.

За 20-летний период (1993–2013) заболеваемость удвоилась и преимущественно за счет лиц молодого и среднего возраста [5]. Ежегодно диагностируются новые случаи РЩЖ: около 56,5 тыс. в США, 34 тыс. в Европе и приблизительно 9 тыс. в Японии с тенденцией к увеличению количества случаев данной патологии по всему миру [6].

Отдаленные метастазы обнаруживают при первичной диагностике менее чем в 5 % случаев высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ), однако рецидив заболевания возникает у 10–15 % пациентов. Стандартным лечением этого прогрессирующего заболевания является хирургическое вмешательство при регионарном рецидиве и радиоiodтерапия в отношении отдаленных метастазов. Это целевой терапевтический подход, при котором используют экспрессию натрий-йодного симпортера для избирательного облучения клеток ЩЖ. Большинство пациентов с РЩЖ фолликулярного происхождения имеют дифференцированные карциномы, которые в некоторой степени сохраняют биологические свойства нормальных клеток ЩЖ, в том числе натрий-йодного симпортера. Наличие этого транспортера необходимо для поглощения йода [7–10]. А поглощение опухолевой тканью радиоактивного йода считается необходимым условием для проведения этого лечения и оценки его эффективности [7].

У пациентов до 45 лет с малыми размерами очагов 10-летняя выживаемость может достигать 90 %. Резистентность метастазов ВДРЩЖ к лечению радиоактивным йодом значительно ухудшает прогноз выживаемости пациентов: так, отсутствие или недостаточное поглощение раковыми клетками радиоактивного йода снижает 10-летнюю выживаемость пациентов до 10 % [11–13]. Для таких больных требуются альтернативные методы лечения [14].

Отдельные химиопрепараты или их комбинации, применяемые в лечении ВДРЩЖ, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом, малоэффективны и характеризуются высокой токсичностью [15, 16]. В пересмотренных в 2009 г. руководствах Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций заявляется, что «если пациент с ВДРЩЖ, резистентным к радиоактивному йоду, может быть включен в клиническое исследование, необходимо отказаться от традиционной химиотерапии и перейти напрямую к клиническим испытаниям таргетных препаратов» [17].

Обсуждение

За последние десятилетия был обнаружен ряд генетических мутаций, предрасполагающих к возникновению опухолей. При РЩЖ, впрочем, как и при других заболеваниях подобного рода, перерождение здоровых клеток в раковые сопряжено с изменениями генов, ответственных за деление клеток, их пролиферацию и/или апоптоз [18].

Одна из наиболее распространенных генетических аномалий при ВДРЩЖ, выявляемых в 16–25 % случаев, включает протоонкоген *RET*, ведущий посредством перестроек к слиянию домена тирозинкиназы с концом других генов, активных в фолликулярных клетках ЩЖ [18, 19]. Это приводит к генерализации гибридных онкогенов и белков отмеченных *RET/PTC*, экспрессия которых контролируется агентами, обеспечиваемыми слившимися генами, что ведет к лиганд-независимой активации *RET* в ВДРЩЖ. На сегодняшний день описано несколько десятков таких гибридных белков [19, 20]. Специфичность подобных перестроек *RET/PTC* при злокачественных новообразованиях ЩЖ уже была продемонстрирована в нескольких научных работах [21–24].

Исследования на доброкачественных клетках ЩЖ показали, что ген *BRAF* выступает важным регулятором тирео-специфической экспрессии и пролиферации белка [25]. Активация *BRAF* обнаружена приблизительно в 44 % папиллярных и 24 % анапластических карцином. В анапластической карциноме мутации *BRAF* обнаружены в случаях потери дифференцировки РЩЖ. Мутации *BRAF V600E* составляют более 90 % мутаций этого гена, обнаруженных при РЩЖ [26]. *BRAF V600E* может индуцировать трансформацию клеток ЩЖ *in vitro* и РЩЖ *in vivo*, подтверждая, что данная мутация является онкогеном злокачественных опухолей ЩЖ [27].

Кроме того, при ВДРЩЖ мутация *BRAF V600E* ассоциирована со сверхэкспрессией фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF). А. Espinosa и соавт. обнаружили повышенные уровни VEGF в опухолях ЩЖ по сравнению с нормальной тиреоидной тканью, а интенсивность экспрессии VEGF в ВДРЩЖ коррелировала с высоким риском метастазирования в более коротком времени выживаемости без прогрессирования [27].

Антиангиогенная терапия изначально изучалась на основе сильной васкуляризации ВДРЩЖ. Основываясь на доказательстве того, что ген *BRAF* задействован в развитии папиллярной карциномы, его считают мишенью для системной лекарственной терапии таргетными препаратами [28]. В отчетах по лечению ВДРЩЖ, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом, были отражены некоторые многоцелевые ингибиторы. В исследовании терапии мотезанибом с участием 93 пациентов частота ответа составила 14 % [29]. *Мотезаниб* является ингибитором рецептора VEGF-1–3. Как *in vitro*, так и в клеточных тестах этот препарат блокировал аутофосфорилирование *RET* [30]. J.J. Gruber и A.D. Colevas в исследовании по изучению действия мотезаниба отметили выживаемость без прогрессирования, равную приблизительно 12 мес (диапазон: 7,7–19,6 мес) [31]. L. Rosen и соавт. у 3 из 5 пациентов с прогрессирующим ВДРЩЖ на фоне приема мотезаниба получили объективный ответ в виде частичной регрессии метастатических очагов. При этом наиболее распространенными

токсическими эффектами при приеме мотезаниба являлись: утомляемость, тошнота, диарея и гипертония [32]. В целом отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных нежелательных явлений, связанных с его приемом [33].

В другом исследовании с участием пациентов с прогрессирующим ВДРЩЖ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом, 261 пациент был рандомизирован в группу терапии ленвантинибом. Первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП). **Ленвантиниб** – пероральный мультикиназный ингибитор, избирательно блокирующий рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR-1–3), рецептор фактора роста фибробластов-1–4 (FGFR-1–4), тирозинкиназные рецепторы (*RET*, *C-KIT*), рецептор фактора роста тромбоцитов- β (PDGFR- β). Он продемонстрировал ВБП заболевания, равную 18,3 мес в группе ленвантиниба против 3,6 мес в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования или смерти – 0,21; 99 % доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,31; $p < 0,001$). Связанное с ленвантинибом повышение ВБП заболевания наблюдалось во всех предопределенных подгруппах. Частота ответа составила 64,8 % в группе терапии ленвантинибом (4 полных ответа и 165 частичных) и 1,5 % в группе плацебо ($p < 0,001$). К связанным с проводимой терапией нежелательным эффектам любой степени тяжести, которые отмечались более чем у 40 % пациентов в группе терапии ленвантинибом, относились: артериальная гипертония (67,8 %), диарея (59,4 %), утомляемость или астения (59 %), понижение аппетита (50,2 %), снижение массы тела (46,4 %), тошнота (41 %). Прекращение приема исследуемого лекарственного средства из-за побочных эффектов отмечалось у 37 пациентов, получавших ленвантиниб (14,2 %), и 3 пациентов, получавших плацебо (2,3 %). В группе ленвантиниба 6 из 20 смертей произошли в течение периода лечения и считались связанными с приемом исследуемого препарата [34–38].

Акситиниб – ингибитор тирозинкиназных рецепторов, обладает большей аффинностью к VEGFR-1–3 и, соответственно, может блокировать потенциальные мишени при меньших концентрациях, что может сопровождаться как меньшей токсичностью и лучшей переносимостью, так и более высокой эффективностью. В клиническом исследовании по оценке эффективности этого препарата у больных нерезектабельным метастатическим ВДРЩЖ, в том числе у лиц с ранее проведенными различными химиотерапевтическими режимами, участвовало 60 пациентов [39]. Терапия акситинибом способствовала достижению частоты объективных ответов у 30 % пациентов и увеличению медианы времени до прогрессирования (18,1 мес) вне зависимости от характера предшествующего лечения. Общие побочные эффекты акситиниба включали асте-

нию, стоматит, протеинурию, диарею, гипертонию и тошноту [40].

Пазопаниб – селективный ингибитор VEGFR-1–3, а также PDGFR- α/β . Подобно акситинибу он имеет незначительную ингибирующую активность в отношении онкогенных киназ *RET*, *RET/PTC* и *BRAF*, и поэтому его действие в первую очередь направлено на подавление экспрессии VEGF ВДРЩЖ, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом [41]. В исследование были включены 37 пациентов с быстро прогрессирующим ВДРЩЖ. В общей популяции больных, получавших пазопаниб, частота объективных эффектов достигла 32 % и не зависела от ранее проведенной терапии. ВБП в течение полугода была зарегистрирована в 71 % наблюдений. Наиболее часто среди токсических осложнений встречались артериальная гипертония, головная боль и мукозит. Повышение трансаминаз отмечено в 50 % случаев [42].

Сунитиниб также является ингибитором тирозинкиназных рецепторов VEGFR-1–3, а также PDGFR α/β , *c-KIT*, FGFR. Дополнительной мишенью для сунитиниба выступает *RET*-тирозинкиназный рецептор [43]. В исследовании по изучению эффективности сунитиниба у 31 больного прогрессирующим метастатическим ВДРЩЖ частота объективных эффектов достигла 13 % случаев, стойких стабилизаций – 68 %. В целом переносимость терапии была удовлетворительной. Среди нежелательных явлений отмечены астения, диарея, ладонно-подошвенная эритродизестезия, нейтропения и гипертония [44]. Промежуточный анализ в другом исследовании по изучению эффективности сунитиниба продемонстрировал частичную регрессию и/или стабилизацию заболевания на срок более 12 мес у 2 из 12 больных ДРЩЖ и у 3 из 8 пациентов с медуллярным РЩЖ [45].

Вандетаниб – ингибитор рецепторов тирозинкиназы в изолированных ферментных тест-системах, сильно ингибирует тирозинкиназную активность VEGFR-2 и дополнительно демонстрирует ингибирование рецептора тирозинкиназы, FLT-4 (VEGFR-3) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) с тирозинкиназной активностью [46]. В исследовании по сравнению терапии вандетанибом (300 мг в день) и плацебо у пациентов с местно-распространенным или метастатическим ВДРЩЖ, рефрактерным к радиоiodтерапии, было продемонстрировано значительное преимущество в ВБП у пациентов на вандетанибе по сравнению с группой плацебо (медиана 11 мес против 5,8 мес). Хотя незначимо статистически, но было продемонстрировано численное преимущество в пользу вандетаниба 3-летней общей выживаемости (59 % против 49 %). У 53 % пациентов, принимающих вандетаниб, возникли нежелательные явления, наиболее распространенными среди них были удлинение интервала QT (14 %) и диарея (10 %), и у 26 % пациентов

было зарегистрировано хотя бы одно нежелательное явление. Количество пациентов, прекративших прием вандетаниба в связи с развитием нежелательных явлений, составило 33 % от числа обследуемых, в то время как в группе плацебо – 6 %. Снижение дозы на весь период последующего лечения из-за нежелательных явлений потребовалось 22 % больных, получавших вандетаниб [47,48].

Сорафениб является мультикиназным ингибитором, подавляющим на молекулярном уровне сигналы, которые связаны с патогенезом РЩЖ, включая сигналы, имеющие отношение к ВДРЩЖ. К ним относятся сигнальные пути RAS/BRAF/MEK/ERK, активация лиганд-независимой рецепторной тирозинкиназы *RET/PTC*, сигналы, включающие VEGF, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и их рецепторы [49,50]. В 2004 г. было доказано, что сорафениб ингибирует *BRAF* дикого типа и мутированный *BRAF* V600E, а также VEGFR-2–3, PDGF-B [51]. В том же исследовании сорафениб показал противоопухолевое действие в ксенотрансплантанных моделях рака молочной железы, толстой кишки, яичников, легких, меланомы и поджелудочной железы человека, продемонстрировав эффективность при опухолях с мутациями в KRAS и BRAF. Терапия сорафенибом также приводила к сокращению на 50–80 % площади и плотности микрососудов в ксенотрансплантатном мутированном *BRAF* толстой кишки. Эти данные говорят о том, что сорафениб выступает ингибитором как RAF-киназы, так и VEGF, нацеленных на путь клеточной пролиферации RAF/MAP/EFK киназы MEK, регулируемой внеклеточными сигналами киназы ERK, и тирозинкиназы рецепторов, поддерживающих ангиогенез опухоли [52].

Результаты исследования, проведенного в 2007 г. I. Plaza-Menacho и соавт., подтвердили положение о том, что сорафениб является мощным ингибитором киназы RET [53]. Они также доказали, что сорафениб эффективен против онкогенного RET с мутациями Val804, ранее демонстрировавшего резистентность к препарату, что дало возможность предположить, что опухоли могут быть неспособны быстро развить резистентность к данному препарату. Исследование, проведенное в 2006 г., показало, что сорафениб ингибирует опухолевый рост в ксенотрансплантатной модели анапластического РЩЖ, экспрессирующего *BRAF*V600E. Сорафениб также нацелен на сигнальную трансдукцию метаболизма MAPK и пролиферацию опухолевых клеток в *BRAF*-положительных линиях раковых клеток ЩЖ. Исследования показали, что сорафениб может ингибировать клеточные линии низкодифференцированного РЩЖ независимо от того, несут ли они мутации *BRAF*V600E [54, 55].

В 4 исследованиях по изучению сорафениба принимали участие 168 пациентов, страдающих РЩЖ, в том числе 133 пациента (79 %) с дифференцирован-

ным гистологическим подтипом. Медиана ВБП заболевания варьировала от 58 до 84 нед, частичный ответ наблюдали почти у 25 % пациентов, а частота контроля и стабилизация заболевания + частичный ответ составляли 59–100 %. Эти результаты были достигнуты, несмотря на постоянную или временную редукцию дозы препарата примерно у 62 % пациентов вследствие развития нежелательных явлений. Авторы пришли к заключению, что сорафениб в целом хорошо переносится и демонстрирует клиническую активность против метастатического ВДРЩЖ, но тщательное наблюдение и активное лечение токсичности очень важны. Большинство нежелательных явлений в этих исследованиях относились к I или II степени тяжести и поддавались коррекции. Шесть наиболее частых проявлений токсичности, связанных с применением препарата, включают ладонно-подошвенную кожную реакцию, сыпь, анорексию, диарею, гипертензию и усталость [56–59].

В начале июня 2013 г. на съезде Американской ассоциации клинической онкологии (ASCO 2013, Чикаго, США) были доложены результаты клинического исследования III фазы применения сорафениба при ВДРЩЖ, резистентном к радиоактивному йоду, (DECISION) – первого за последние 40 лет испытания нового препарата в данной терапевтической области.

Дизайн исследования представлял собой рандомизированное двойное слепое исследование. В группу пациентов, получавших 800 мг сорафениба, были включены 207 больных йод-резистентным ВДЩРЖ, в контрольную – 210 больных. Критериями включения пациентов в исследование были гистологически доказанный местно-распространенный или метастатический ВДРЩЖ, резистентный к терапии радиоактивным йодом, а именно:

- 1) наличие по крайней мере 1 очага, не накапливающего радиоактивный йод;
- 2) прогрессирование опухолевого процесса после введения радиоактивного йода в терапевтической дозе 3,7 ГБк (100 мКи);
- 3) кумулятивная доза радиоактивного йода 600 мКи и более;
- 4) прогрессирование заболевания в течение последних 14 мес (по критериям оценки ответа при солидных опухолях классификации RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). При сравнении выживаемости без прогрессирования было обнаружено значительное ее увеличение (320 против 175 нед) в группе пациентов, получавших сорафениб (HR 0,59; 95 % ДИ 0,45–0,76; $p < 0,0001$) [60–62].

В марте 2014 г. на основании исследования DECISION в России был зарегистрирован пероральный мультикиназный ингибитор сорафениб (Нексавар). Важно заметить, что это первый одобренный препарат в мире и России для лечения пациентов с местно-

распространенным или метастатическим ВДРЩЖ, резистентным к терапии радиоактивным йодом [63].

Заключение

Исходя из данных литературного обзора, можно утверждать, что все вышеописанные препараты таргетной терапии показали способность достигать клинического преимущества и рентгенологического подтверждения объективного ответа опухоли. Наибольшие данные по эффективности лечения имеются по пре-

паратам сорафениб и ленвантиниб. Сорафениб представляет новые значительные возможности при лечении нерезектабельного местно-распространенного и метастатического ВДРЩЖ, резистентного к терапии радиоактивным йодом. В случае прогрессирования заболевания назначение тирозинкиназных ингибиторов должно обсуждаться в каждой ситуации персонально в соответствии с рекомендациями Российского общества специалистов по лечению опухолевой патологии головы и шеи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *The Oncologist* 2010;15:146–56. PMID: PMC3227939.
- Kilfoy B.A., Zheng T., Holford T.R. et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control* 2009;20:525–31. DOI: 10.1007/s10552-008-9260-4. PMID: PMC2788231.
- Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. National Cancer Institute: Bethesda, MD, 2010.
- Gilliland F.D., Hunt W.C., Morris D.M. et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. *Cancer* 1997;79:564–73. PMID: 9028369.
- Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России: обзор статистической информации за 1993–2013 гг. Под общей ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. С. 464–80. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinskiy V.V. Malignant neoplasms in Russia. Review of statistical information for 1993 to 2013. By eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy. Moscow: P.A. Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute, 2015. Pp. 69, 81. (In Russ.)].
- Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. National Cancer Institute: Bethesda, MD, 2010.
- Radio-iodine halts one type of cancer. *Life Magazine* 1949; October 31: 54–6.
- Trunnell J.B. The treatment of human thyroid disease with radioactive iodine. *Trans N Y Acad Sci* 1949;11(6):195–201. PMID: 18150148.
- Malool F., Vickery A.L., Rapp B. An evaluation of various factors influencing the treatment of metastatic thyroid carcinoma with I 131. *J Clin Endocrinol Metab* 1956;16:1–27. DOI: 10.1210/jcem-16-1-1. PMID: 13278379.
- Ronga G., Filesi M., Montesano T. et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:12–9. PMID: 15194999.
- Sherman S.I. Target therapy of thyroid cancer. *Biochem Pharmacol* 2010;80(5):592–601. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.05.003. PMID: 20471374.
- Chougnet C., Brassard M., Leboulleux S. et al. Molecular targeted therapies for patients with refractory thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):448–55. DOI: 10.1016/j.clon.2010.04.008. PMID: 20554167.
- Licitra L., Locati L.D., Greco A. et al. Multikinase inhibitors in thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(6):1012–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.01.010. PMID: 20171085.
- Kondo T., Ezzat S., Asa S.L. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006;6:292–306. DOI: 10.1038/nrc1836. PMID: 16557281.
- Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107:2134–42. DOI: 10.1002/cncr.22244. PMID: 17019736.
- Sherman S.I. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:464–8. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.014. PMID: 20452757.
- American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association Guidelines management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;9(11):1167–214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110. PMID: 19860577.
- Segev D.L., Umbricht C., Zeiger M.A. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Surg Oncol* 2003;12:69–90. PMID: 12946479.
- Pierotti M.A., Santoro M., Jenkins R.B. et al. Characterization of an inversion on the long arm of chromosome 10 juxtaposing D10S170 and RET and creating the oncogenic sequence RET/PTC. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1616–20. PMID: 1542652.
- Salassidis K., Bruch J., Zizelsberger H. et al. Translocation t(10;14)(q11.2;q22.1) fusing the kinetin to the RET gene creates a novel rearranged form(PTC8) of the RET proto-oncogene in radiation-induced childhood papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2000;60:2786–9. PMID: 10850414.
- Fagin J.A. Molecular genetics of human thyroid neoplasm. *Annu Rev Med* 1994;45:45–52. DOI: 10.1146/annurev.med.45.1.45. PMID: 8198395.
- Santoro M., Carlomagno F., Hay I.D. et al. Ret oncogene activation in human

- thyroid neoplasms in restricted to the papillary cancer subtype. *J Clin Invest* 1992;89:1517–22. DOI: 10.1172/JCI115743. PMID: 1569189.
23. Ishizaka Y., Kobayashi S., Ushijima T. et al. Direction of retTPC/PTC transcripts in thyroid adenomas and adenomatous goiter by an RT-PCR method. *Oncogene* 1991;6(9):1667–72. PMID: 1717926.
 24. Jhiang S.M., Caruso D.R., Gilmore E. et al. Detection of the PTC/retTPC oncogene in human thyroid cancer. *Oncogene* 1992;7:1331–7. PMID: 1620547.
 25. Mitsutake N., Knauf J.A., Mitsutake S. et al. Conditional BRAFV600E expression induced DNA synthesis, apoptosis, dedifferentiation, and chromosomal instability in thyroid PCCL3 cells. *Cancer Res* 2005;65:2465–73. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3314. PMID: 15781663.
 26. Salvatore G., DeFalco V., Salerno P. et al. BRAF is therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:1623–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2378. PMID: 16533790.
 27. Espinosa A., Porchia L., Ringel M. Targeting BRAF in thyroid cancer. *Br J Cancer* 2007;96:16–20. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603520. PMID: 17179987.
 28. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:245–62. DOI: 10.1677/erc.1.0978. PMID: 15947100.
 29. Polverino A., Coxon A., Starnes C. et al. AMG 706, an oral, multikinase inhibitor that selectively targets vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and kit receptors, potentially inhibits angiogenesis and induces regression in tumor xenografts. *Cancer Res* 2006;66(17):8715–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4665. PMID: 16951187.
 30. Coxon A., Bready J., Fiorino M. et al. Anti-tumor activity of AMG 706, an oral multi-kinase inhibitor, in human medullary thyroid carcinoma xenografts. *Thyroid* 2006;16:920.
 31. Gruber J.J., Colevas A.D. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20(2):113–26. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0313. PMID: PMC4319630.
 32. Rosen L.S., Kurzrock R., Mulay M. et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of AMG 706, an oral multikinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2369–76. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.8170. PMID: 17557949.
 33. Bass M.B., Davis M.T., Kivman L. et al. Placental growth factor as a marker of therapeutic response to treatment with motesanib in patients with progressive advanced thyroid cancer, advanced nonsquamous non-small cell lung cancer, and locally recurrent or advanced metastatic breast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2010;28(Suppl):3037. DOI: 10.1210/jc.2010-0947. PMID: 20739388.
 34. Shoup M., Stojadinovic A., Nissan A. et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197(2):191–7. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00332-6. PMID: 12892796.
 35. Sala E., Mologni L., Truffa S. et al. BRAF silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res* 2008;6:751–9. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2001. PMID: 18458053.
 36. Flaherty K., Puzanov I., Sosman J. et al. Phase I study of PLX₄₀₃₂: proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009;27(Suppl):9000.
 37. Schwartz G.K., Robertson S., Shen A.A. Phase I study of XL281, a selective oral RAF kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009;27(Suppl):3513. DOI: 10.1007/s10637-014-0191-5. PMID: 25476894.
 38. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015;72(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470. PMID: 25671254.
 39. Cohen E.E., Rosen L.S., Vokes E.E. et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4708–13. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9566. PMID: 18541897.
 40. Bocci G., Man S., Green S.K. et al. Increased plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) as a surrogate marker for optimal therapeutic dosing of VEGF receptor-2 monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2004;64:6616–25. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0401. PMID: 15374976.
 41. Kumar R., Knick V.B., Rudolph S.K. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2012–21. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0193. PMID: 17620431.
 42. Bible K.C., Smallridge R.C., Maples W.J. et al. Phase II trial of pazopanib in progressive, metastatic, iodine-insensitive differentiated thyroid cancers. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009;27(Suppl):3521.
 43. Kim D.W., Jo Y.S., Jung H.S. et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4070–6. DOI: 10.1210/jc.2005-2845. PMID: 16849418.
 44. Dawson S.J., Conus N.M., Toner G.C. et al. Sustained clinical responses to tyrosine kinase inhibitor sunitinib in thyroid carcinoma. *Anticancer Drugs* 2008;19:547–52.
 45. Ravaud A., de la Fouchardière C., Courbon F. Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: the THYUS phase II trial. 2008 [cited 15 December 2008]; available at: http://www.asco.org/ASCO/Meeting/Abstracts&vmview.abst_detail_view&confID.55&abstractID=33144.
 46. Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signalling angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Research* 2002;62:4645–55. PMID: 12183421.
 47. Nikiforova M.N., Kimura E.T., Gandhi M. et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5399–404. DOI: 10.1210/jc.2003-030838. PMID: 14602780.
 48. Leboulleux S., Bastholt L., Krause T. et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:897–905. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2. PMID: 22898678.
 49. Garcia-Rostan G., Zhao H., Camp R.L. et al. Ras mutation are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3226–35. PubMed Abstract | Publisher Full Text. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.130. PMID: 12947056.
 50. Ricarte-Filho J.C., Ryder M., Chitale D.A. et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009;69(11):4885–93.

- DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0727.
PMID: 19487299.
51. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L.Y. et al. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099–109.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1443.
PMID: 15466206.
52. Wells S.A., Nevins J.R. Evolving strategies for targeted cancer therapy past, present, and future. *J Natl cancer Inst* 2004;96:980–1.
PMID: 15240773.
53. Plaza-Menacho I., Mologni L., Sala E. et al. Sorafenib functions to potently suppress RET tyrosine kinase activity by direct enzymatic inhibition and promoting RET lysosomal degradation independent of proteasomal targeting. *J Biol Chem* 2007;282:29230–40.
DOI: 10.1074/jbc.M703461200.
PMID: 17664273.
54. Salvatore G., De Falco V., Salerno P. et al. BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:1623–9.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2378.
PMID: 16533790.
55. Carlomagno F., Guida T., Anaganti S. et al. Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. *Oncogene* 2004;23:6056–63.
DOI: 10.1038/sj.onc.1207810.
PMID: 15184865.
56. Brose M.S., Troxel A.B., Harlacker K. Completion of a phase II study of sorafenib for advanced thyroid cancer [abstract]. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:22.
57. Gupta-Abramson V., Troxel A.B., Nellore A. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4714–9.
DOI: 10.1200/JCO.2008.16.3279.
PMID: 18541894.
58. Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V. et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1675–84.
DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2717.
PMCID: PMC2668972.
59. Ahmed M., Barbachano Y., Riddell A.M. Preliminary results of an open labelled phase 2 study evaluating the safety and efficacy of sorafenib in metastatic advanced thyroid cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:6060.
60. Румянцев П.О. Рефрактерность высокодифференцированного рака щитовидной железы к лечению радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2013;3:11–15. [Rumyantsev P.O. Refractory of well-differentiated thyroid cancer to the treatment with radioactive iodine. *Opukholigolovy i shei = Head and Neck Tumors* 2013;3:11–15. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-3-11-15.
DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-3-11-15.
61. Brose M., Nutting C.M., Sherman S.I. et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI) – refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer* 2011;11:349–70.
DOI: 10.1186/1471-2407-11-349.
PMID: 21834960.
62. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. Presented at ASCO 2013. *J Clin Oncol* 2013;31:2(suppl): Abstract 4.
DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
PMID: 24768112.
63. Резолюция экспертного совета по вопросам таргетной терапии дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2014;3:10–11. [The resolution of the expert council for targeted therapy of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Opukholigolovy i shei = Head and Neck Tumors* 2014;3:10–11. (In Russ.)].

Статья поступила: 28.09.2017. Принята в печать: 20.10.2017.

Article received: 28.09.2017. Accepted for publication: 20.10.2017.