

Обзоры литературы

Роль таргетной терапии мультикиназными ингибиторами в лечении резистентного к радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы**Румянцев П.О.**

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва

У 5–15% больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) изначально или в процессе лечения развиваются метастазы, резистентные к терапии радиоактивным йодом, что драматически ухудшает прогноз выживаемости. Другие способы лечения (лучевая терапия, химиотерапия и пр.) также неэффективны. Определенные надежды возлагаются на таргетную терапию мультикиназными ингибиторами, которые селективно блокируют различные онкокиназные молекулярные мишени. В обзоре представлен анализ эффективности и профиля токсичности двух наиболее перспективных мультикиназных ингибиторов (сорафениб, лenvатиниб), успешно прошедших третью фазу клинических исследований и рекомендованных в качестве терапии выбора больным прогрессирующим радиойодрезистентным ДРЩЖ.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодрезистентность, таргетная терапия, мультикиназные ингибиторы, сорафениб, лenvатиниб.

The role of multikinase inhibitors target therapy in radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer**Rumyantsev P.O.**

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

About 5–15% of patients with differentiated thyroid cancer (DTC) primary or within follow-up have had distant metastases or inoperable tumor mass that are resistant to radioiodine therapy as well as dramatically deteriorate survival prognosis. Other treatment modalities (radiotherapy, chemotherapy etc.) also ineffective. Certain expectancies are associated with target therapy with multikinase inhibitors with are selectively blocking onco-kinase molecular pathways. This review is devoted to analysis of those multikinase inhibitors which have been implemented in patients with radioiodine DTC. Comparative analysis of two most perspective multikinase inhibitors (sorafenib and lenvatinib) with evaluation of efficacy and adverse effects was conducted. Both of them successfully underwent 3rd phase of clinical trial and were recommended as treatment of choice in progressive radioiodine-resistant DTC patients.

Key words: well-differentiated thyroid cancer, radioiodine resistance, target therapy, multikinase inhibitors, sorafenib, lenvatinib.

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) составляет 90–95% всех случаев рака щитовидной железы, число заболевших которым в России каждый год увеличивается чуть менее чем на 10 тыс. человек [1, 2]. Современные стандарты комбинированного лечения ДРЩЖ основаны на сочетании хирургии, радиойодтерапии и супрессивной терапии левотироксином, что позволяет обеспечить общую 10-летнюю выживаемость на уровне 85% [3, 4]. Однако у 5–15% больных ДРЩЖ изначально или в процессе лечения возникают метастазы или нерезектабельные очаги опухоли, имеющие в той или иной степени выраженности резистентность к тера-

пии радиоактивным йодом [5, 6]. Это в значительной степени ухудшает прогноз, снижая общую 10-летнюю выживаемость до 10% [3, 7]. Медиана выживаемости больных с радиойодрезистентными метастазами ДРЩЖ составляет 2,5–3,5 года [7, 8]. Дистанционная лучевая терапия в послеоперационном периоде у больных ДРЩЖ не имеет преимуществ по сравнению с хирургическим лечением без лучевой терапии [9, 10]. Злокачественные новообразования эндокринной природы не чувствительны к ДНК-повреждающим схемам химиотерапии [11]. В частности, цитотоксические схемы химиотерапии при распространенных случаях ДРЩЖ имеют ограниченную эффектив-

ность: частота объективного ответа со стороны опухоли не превышает 25%, причем эффекты эти непродолжительны [12]. Единственный химиопрепарат, рекомендованный FDA при метастатическом РЩЖ, — доксорубин, обладающий чрезвычайно высокой токсичностью [13, 14]. Учитывая низкую эффективность и высокую токсичность, химиотерапия не является методом выбора в лечении больных ДРЩЖ [15, 16]. Определенные ожидания в недавнем прошлом были связаны с редифференцирующим эффектом терапии производными ретиноевой кислоты (13-*cis* изомер, препараты изотретиноин, роаккутан), на фоне которой в эксперименте был продемонстрирован эффект восстановления радиойоднакапливающей способности опухолевых клеток. Однако при умеренной токсичности данный способ лечения в клинических исследованиях также не проявил себя как эффективный [17].

В последнее время большие надежды возлагаются на таргетную терапию мультикиназными ингибиторами, которые селективно блокируют различные молекулярные мишени в сигнальных каскадах опухолевых клеток, снижая их кровоснабжение, рост и миграцию (метастазирование). Профиль и степень ингибирования ключевых протеинкиназ различными мультикиназными ингибиторами, применявшимися в лечении больных РЩЖ, приведены в табл. 1.

Прежде всего следует уточнить показания к назначению системной терапии при радиойодрезистентном ДРЩЖ. Основанием считать метастазы ДРЩЖ радиойоднегативными является отсутствие в них накопления радиоактивного йода, но при этом они визуализируются на КТ и/или МРТ и/или ПЭТ. Нередко бывает, что метастазы сохраняют способность к накоплению йода, но в недостаточной степени для реализации противоопухолевого эффекта радиойодтерапии. В этих случаях необходимо убедиться, что терапия радиоактивным йодом не приносит результатов: опухолевые очаги не отвечают или прогрессируют на фоне лечения радиойодом. С уверенностью это можно констатировать после прогрессирования опухоли или при отсутствии эффекта после нескольких сеансов радиойодтерапии суммарной активностью 600 мКи. Этот порог суммарной активности йода-131 установлен по соображениям безопасности для пациента, связанным с достоверным повышением относительного риска развития вторичных карцином (рака слюнных желез, лейкоз) при превышении этой кумулятивной активности [18–21]. Обязательным критерием является прогрессирование и/или появление нового очага/очагов опухоли. Если нет объективных данных о прогрессировании метастазов ДРЩЖ, то нет и оснований назначать системную противоопухолевую терапию.

Таргетная терапия радиойодрезистентных метастазов ДРЩЖ показана, если объективно доказан факт прогрессирования опухоли в течение 12–14 мес согласно критериям RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [22–24]. Повышение уровней классических опухолевых маркеров ДРЩЖ (тиреоглобулин, антитела к тиреоглобулину) часто является косвенным индикатором прогрессирования опухоли, но не является надежным суррогатным маркером при радиойодрезистентных метастазах. Как на их фоне, так и на фоне лечения мультикиназными ингибиторами динамика тиреоглобулина не является ни диагностически, ни прогностически значимой, поэтому оценивается лишь как вспомогательный тест.

Результаты клинических исследований II фазы различных мультикиназных ингибиторов представлены в табл. 2.

Высокодифференцированные карциномы щитовидной железы, как правило, обильно васкуляризованы в целях обеспечения высокой потребности опухолевых клеток в кислороде и нутриентах. Подавление ангиогенеза является эффективным средством предотвращения опухолевого прогрессирования. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) — основной индуктор опухолевой васкуляризации, высокая активность которого ассоциирована с прогрессированием опухоли и неблагоприятным клиническим прогнозом [25, 26]. Тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) комплементарен VEGF по стимуляции неоваскуляризации опухоли [27].

Митоген-активированный протеинкиназный (MAPK/ERK) и фосфоинозитид-3-киназный (PI3/AKT) сигнальные каскады являются доминирующими регуляторами пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. Активирующие мутации или аномально высокая экспрессия генов, кодирующих звенья этих сигнальных цепочек, распространены при ДРЩЖ [28, 29]. В их число входят онкогены *BRAF*, *RET*, рецептора фактора стволовых клеток *c-KIT* и др.

Сегодня наиболее изученными и эффективными препаратами для таргетной терапии радиойодрезистентного ДРЩЖ являются сорафениб и лenvатиниб. Оба препарата успешно прошли III фазу рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований, и по их результатам в ноябре 2013 г. и феврале 2015 г. соответственно были одобрены FDA (США) и рекомендованы для лечения больных с неоперабельными радиойодрезистентными метастазами ДРЩЖ [30, 31].

Сорафениб селективно ингибирует *RAF*, *VEGFR* 1–3-го типа, *PDGFR_β* и *RET*, стимулируя проапоптотическую активность и антиангиогенез [32]. Ленва-

Таблица 1. Профиль ингибирующей активности, IC₅₀ (нмоль/л) различных мультикиназных ингибиторов

Препарат (МНН)	IC ₅₀ , нмоль/л											
	VEGRF-1	VEGRF-2	VEGRF-3	PDGFR _α	PDGFR _β	c-KIT	RET	RET/PTC	BRAF	c-MET	FGFR1-4	EGFR
Акситиниб (Axitinib)	0,1	0,2	0,1 – 0,3	5	1,6	1,7	–	–	–	–	–	–
Вандетаниб (Vandetanib)	–	40	110	–	–	–	130	100	–	–	–	500
Вемурафениб (Vemurafenib)	–	–	–	–	–	–	–	–	31	–	–	–
Дебрафениб (Debrafenib)	–	–	–	–	–	–	–	–	0,8	–	–	–
Иматиниб (Imatinib)	–	–	–	0,1	0,1	0,1	–	–	–	–	–	–
Кабозантиниб (Cabozantinib)	–	0,035	–	–	–	–	4	–	–	1,8	–	–
Ленватиниб (Lenvatinib)	22	4	5,2	–	39	–	35	–	–	–	–	–
Мотесаниб (Motesanib)	2	3	6	–	84	8	59	–	–	–	1,8	–
Пазопаниб (Pazopanib)	10	30	47	–	84	74	–	–	–	–	–	–
Селуметиниб (Selumetinib)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Сорафениб (Sorafenib)	26	90	20	–	57	68	47	50	25	–	–	–
Сунитиниб (Sunitinib)	–	4	–	69	39	1–10	100	224	–	–	–	–
Эверолимус (Everolimus)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,6–2,4

Таблица 2. Результаты II фазы клинических исследований мультикиназных ингибиторов при радиодрезистентном ДРЩЖ

Препарат	Начальная дозировка препарата, мг	Количество пациентов	Полная регрессия опухоли, %	Частичная регрессия опухоли, %	Стабилизация опухоли, %	Медиана выживаемости до прогрессирования, мес
Акситиниб (Axitinib) [35]	10	45*	0	31	38	18,1
Вандетаниб (Vandetanib) [36]	300	145 Вандетаниб – 72 Плацебо – 73	0	2	54	11,1
Вемурафениб (Vemurafenib) [37]	1920	51 26 Kis-отрицат. 25 Kis-положит.	0	0	36	5,9
Ленватиниб (Lenvatinib) [38]	24	58	0	35	23	15,6
Мотесаниб (Motesanib) [39]	125	93	0	26	10	6,8
Пазопаниб (Pazopanib) [40]	800	37	0	50	НД	12,6
Селуметиниб (Selumetinib) [41]	200	39	0	14	67	9,4
Сорафениб (Sorafenib) [42-45]	800	122	0	49	НД	11,7
Сунитиниб (Sunitinib) [46]	37,5 50	33* 37	0	3	54	8,0
Эверолимус (Everolimus) [47]	10	40	0	15–30	34–71	9–21
				28	46	12,8
				13	68	НД
				5	76	10,8

* – помимо ДРЩЖ был включены случаи МРЩЖ; НД – нет данных.

Таблица 3. Сравнение дизайнов рандомизированных клинических исследований III фазы DECISION и SELECT

Параметр	Рандомизированные клинические исследования III фазы	
	DECISION (сорафениб 800 мг)	SELECT (ленватиниб 24 мг)
Количество пациентов, чел.	417	360
Длительность исследования, мес	21	36
Рандомизация	1 : 1	2 : 1
Первичный анализ	Время до прогрессирования опухоли	Время до прогрессирования опухоли
Вторичный анализ	Объективный ответ опухоли Общая выживаемость	Объективный ответ опухоли Общая выживаемость
Предшествующая терапия МКИ, химиотерапия	Нет	Да
Прогрессирование опухоли в течение, мес	14	12
Подтверждение прогрессирования опухоли центральным офисом	Нет	Да
Оценка объективного ответа опухоли	RECIST 1.0.	RECIST 1.1.
Оценка ответа опухоли независимым пересмотром центрального офиса	Да	Да
Переход на препарат при прогрессировании в группе плацебо	Да	Да

Примечание. МКИ – мультитикиназные ингибиторы.

Таблица 4. Результаты рандомизированных клинических исследований III фазы применения мультитикиназных ингибиторов в лечении больных с радиоидо-резистентными метастазами ДРЩЖ

Исследование / Публикация	Подгруппы	Количество пациентов, чел.	Полная регрессия опухоли, %	Частичная регрессия опухоли, %	Стабилизация опухоли, %	Прогрессирование опухоли, %	Медиана выживаемости до прогрессирования опухоли, мес	Медиана общей выживаемости, мес
DECISION Brose M.S. et al., 2014 [31]	Сорафениб (800 мг/сут)	207	0	12,2	42	НД	10,8	НД
	Плацебо	210	0	0,5	33	НД	5,8	НД
	Сравнение (95% ДИ)	–	OR 24,6 (3,3–184); $p < 0,0001$	OR 24,6 (3,3–184); $p < 0,0001$	–	–	HR 0,59 (0,45–0,76); $p < 0,0001$	HR 0,80 (0,54–1,19); $p = 0,14$
SELECT Schlumberger M. et al., 2015 [30]	Ленватиниб (24 мг/сут)	261	1,5	64,7	15	6,9	18,3	22,0
	Плацебо	131	0	1,5	30	39,7	3,6	14,3
	Сравнение (95% ДИ)	–	OR 28,9 (12,5–66,9); $p < 0,0001$	OR 28,9 (12,5–66,9); $p < 0,0001$	–	–	HR 0,21 (0,14–0,31); $p < 0,0001$	HR 0,62 (0,4–1,0); $p = 0,05$

Примечание. НД – нет данных; OR (англ. odds ratio) – отношение шансов; HR (англ. hazard ratio) – отношение интенсивностей.

Таблица 5. Частота нежелательных эффектов при назначении препаратов сорафениб и ленватиниб по результатам III фазы клинических исследований

Побочный эффект	Сорафениб (Нексавар) 800 мг/сут (n = 207)		Ленватиниб 24 мг/сут (n = 261)	
	Всего, %	≥3-й степени, %	Всего, %	≥3-й степени, %
Ладонно-подошвенный синдром	76,3	20,3	31,8	3,4
Диарея	68,6	5,8	59,4	8,0
Артериальная гипертензия	40,6	9,7	67,8	14,8
Кожная сыпь	50,2	4,8	16,1	0,4
Алоpecia	67,1	5,3	11,1	—
Слабость (астения)	49,8	5,8	59	9,2
Снижение веса тела	46,9	5,8	46,4	9,6
Отсутствие аппетита	31,9	2,4	50,2	5,4
Стоматит	23,2	1,0	35,6	4,2
Кожный зуд	21,3	1,0	—	—
Тошнота	20,8	—	41,0	2,3
Головная боль	17,9	—	27,6	2,7
Кашель	15,5	—	—	—
Запор	15,0	—	14,6	0,4
Диспноэ	14,5	4,8	—	—
Сенсорная нейропатия	14,5	1,0	—	—
Боль в животе	14,0	1,4	13,0	—
Артралгия	13,5	0,5	18,0	—
Миалгия	—	—	14,6	1,5
Дисфония	12,1	0,5	24,1	1,1
Боль в спине	10,6	1,0	—	—
Повышение температуры	11,1	1,0	—	—
Рвота	11,1	0,5	28,4	1,9
Дисгевзия (извращение вкуса)	—	—	16,9	0
Ксеростомия (сухость во рту)	—	—	13,8	0,4
Периферический отек	—	—	11,1	—
Легочная эмболия	—	—	2,7	2,7
Лабораторные и инструментальные показатели				
Пролонгация интервала QT на ЭКГ	—	—	8	1,5
Протеинурия	—	—	31,0	10,0
Увеличение ТТГ	33,3	—	—	—
Гипокальциемия	18,8	5,8	6,9	2,7
Повышение АЛТ	12,6	2,9	—	—
Повышение АСТ	11,1	1,0	—	—

тиниб помимо ингибирования рецепторов VEGFR 1–3-го типа, PDGFR β , *c-KIT* и *RET* блокирует факторы роста фибробластов (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1–4-го типа [33, 34]. Основное отличие ленватиниба от других мультикиназных ингибиторов состоит именно в его дополнительной способности ингибировать рецепторы FGFR, что в свою очередь приводит к блокировке одного из хорошо известных механизмов резистентности к ингибиторам VEGFR.

В обоих международных (23 страны) мультицентровых рандомизированных клинических исследова-

ниях III фазы (DECISION и SELECT) принимала участие Российская Федерация. На первый взгляд может показаться, что исследования были аналогичными по дизайну (табл. 3). Между тем различия в дизайне исследований имелись: в исследование SELECT включались пациенты с предшествующей терапией ингибиторами VEGF, а в DECISION — нет. Немаловажным аспектом в дизайне исследования SELECT было наличие централизованного пересмотра всех случаев прогрессирования опухоли, в то время как в исследовании DECISION решение принималось самим исследователем. Эти различия

могли повлиять на показатели частоты объективного ответа со стороны опухоли и выживаемости до прогрессирования опухоли, что делает невозможным прямое сопоставление эффективности этих клинических исследований.

В исследовании DECISION средняя выживаемость до прогрессирования опухоли была достоверно выше в группе принимавших сорафениб, чем в группе принимавших плацебо: 10,8 против 5,4 мес соответственно; HR 0,59 (95% ДИ 0,39–0,61), $p < 0,0001$. Медиана общей выживаемости в группах достоверно не различалась: HR 0,80 (95% ДИ 0,54–1,19); $p = 0,14$ [31] (табл. 4).

Аналогичные показатели выживаемости до прогрессирования в исследовании SELECT составили 18,3 против 3,6 мес соответственно; HR 0,21 (95% ДИ 0,14–0,31); $p < 0,0001$. При этом общая выживаемость в группах достигла порога достоверности различий: 22 против 14,3 мес соответственно; HR 0,62 (95% ДИ 0,4–1,0); $p = 0,05$ [30].

В обоих исследованиях многофакторный анализ продемонстрировал, что статус (наличие/отсутствие) мутации в онкогенах *BRAF* и *RAS* не оказывал независимого влияния на показатели выживаемости до прогрессирования опухоли [30, 31].

Сравнительный анализ частоты нежелательных эффектов и их степени выраженности обоих препаратов по результатам III фазы клинических исследований представлен в табл. 5. В целом они сопоставимы, но частота и степень проявления несколько различаются. Нежелательные побочные эффекты были отмечены у 204 (98,6%) из 207 пациентов в группе пациентов, получавших сорафениб, и у 183 (87,6%) из 209 пациентов, получавших плацебо. Серьезные по степени выраженности осложнения (≥ 3 -й степени) зарегистрированы в 37,2 и 26,3% случаев в подгруппах пациентов, принимающих сорафениб и плацебо соответственно. При лечении ленватинибом у 254 (97,3%) из 261 пациентов развились те или иные осложнения, в группе принимавших плацебо — у 78 (59,5%) из 131. Выраженные осложнения (≥ 3 -й степени) зарегистрированы у 75,9 и 9,9% пациентов, принимающих ленватиниб и плацебо соответственно.

Информирование пациента до назначения препарата о возможных побочных эффектах, их тщательный мониторинг в процессе лечения позволяют принять адекватные профилактические и лечебные меры, своевременно снизить дозу или отменить препарат при возникновении угрожающих жизни осложнений. Это в значительной степени улучшает качество жизни пациентов и повышает их приверженность лечению.

Сорафениб (Нексавар) зарегистрирован в России, в конце 2015 г. ожидается регистрация ленватиниба.

Заключение

Сорафениб и ленватиниб по результатам рандомизированных клинических исследований III фазы продемонстрировали противоопухолевую эффективность и приемлемый профиль токсичности и на сегодня являются препаратами выбора в лечении больных ДРЩЖ, имеющих прогрессирование нерезектабельных радиойодрезистентных очагов опухоли.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Подготовка материала статьи проходила при поддержке ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, без участия третьих лиц и в отсутствие дополнительного финансирования.

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu*. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena; 2015. (In Russ).]
2. Давыдов М.И., Аксель М.Е. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина; 2014. [Davydov MI, Aksel' ME. *Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh CIS v 2012 g.* Moscow: Russian Cancer Research Center n.a. N.N. Blokhin; 2014. (In Russ).]
3. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):313-319. doi: 10.1210/jc.2005-1322.
4. Pitoia F, Bueno F, Cross G. Long-term survival and low effective cumulative radioiodine doses to achieve remission in patients with ¹³¹Iodine-avid lung metastasis from differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2014;39(9):784-790. doi: 10.1097/RLU.0000000000000507.
5. Sciuto R, Romano L, Rea S, et al. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1728-1735. doi: 10.1093/annonc/mdp050.
6. Amin A, Badwey A, El-Fatah S. Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clin Nucl Med.* 2014;39(2):142-146. doi: 10.1097/RLU.0000000000000324.
7. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892-2899. doi: 10.1210/jc.2005-2838.
8. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-

- glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):498-505. doi: 10.1210/jc.2005-1534.
9. Biermann M, Pixberg M, Riemann B, et al. Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer – results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial. *Nuklearmedizin.* 2009;48(3):89-98; quiz N15. doi: 10.3413/nukmed-0221.
 10. Kwon J, Wu HG, Youn YK, et al. Role of adjuvant postoperative external beam radiotherapy for well differentiated thyroid cancer. *Radiat Oncol J.* 2013;31(3):162-170. doi: 10.3857/roj.2013.31.3.162.
 11. Ye L, Santarpia L, Gagel RF. The evolving field of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of endocrine tumors. *Endocr Rev.* 2010;31(4):578-599. doi: 10.1210/er.2009-0031.
 12. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(6):464-468. doi: 10.1016/j.clon.2010.03.014.
 13. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res.* 2008;40(3):210-213. doi: 10.1055/s-2008-1046781.
 14. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer.* 1985;56(9):2155-2160.
 15. Thyroid Carcinoma (version 2.2013). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Fort Washington, PA, USA: National Comprehensive Cancer Network; 2013.
 16. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, et al. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori.* 1990;76(5):480-483.
 17. Kim WG, Kim EY, Kim TY, et al. Redifferentiation therapy with 13-cis retinoic acids in radioiodine-resistant thyroid cancer. *Endocr J.* 2009;56(1):105-112.
 18. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2009;19(5):451-457. doi: 10.1089/thy.2008.0392.
 19. Wang KL, Lin LY, Chen PM, Lin HD. Chronic myeloid leukemia after treatment with 131I for thyroid carcinoma. *J Chin Med Assoc.* 2005;68(5):230-233.
 20. Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Burman KD, et al. Salivary gland malignancy and radioiodine therapy for thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(6):647-651. doi: 10.1089/thy.2009.0466.
 21. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89(9):1638-1644. doi: 10.1038/sj.bjc.6601319.
 22. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. // Опухоли головы и шеи. – 2014. – №3 – С. 4–9. [Rumyantsev PO, Fomin DK, Rumyantseva UV. Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. *Opukholi golovy i shei.* 2014;(3):4-9.]
 23. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):356-358. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
 24. Brose MS, Smit J, Capdevila J, et al. Regional approaches to the management of patients with advanced, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(9):1137-1147. doi: 10.1586/era.12.96.
 25. Bunone G, Vigneri P, Mariani L, et al. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am J Pathol.* 1999;155(6):1967-1976. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65515-0.
 26. Klein M, Vignaud JM, Hennequin V, et al. Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):656-658. doi: 10.1210/jcem.86.2.7226.
 27. Homsy J, Daud AI. Spectrum of activity and mechanism of action of VEGF/PDGF inhibitors. *Cancer Control.* 2007;14(3):285-294.
 28. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(7):1454-1457.
 29. Wang Y, Hou P, Yu H, et al. High prevalence and mutual exclusivity of genetic alterations in the phosphatidylinositol-3-kinase/akt pathway in thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2387-2390. doi: 10.1210/jc.2006-2019.
 30. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
 31. Brose MS, Nutting CM, 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):319-328. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
 32. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(10):3129-3140. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0013.
 33. Okamoto K, Kodama K, Takase K, et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett.* 2013;340(1):97-103. doi: 10.1016/j.canlet.2013.07.007.
 34. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer.* 2008;122(3):664-671. doi: 10.1002/ijc.23131.
 35. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, 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(29):4708-4713. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9566.
 36. 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(9):897-905. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2.
 37. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE. An open-label, multi-center phase 2 study of the BRAF inhibitor vemurafenib in patients with metastatic or unresectable papillary thyroid cancer positive for the BRAF V600 mutation and resistant to radioactive iodine. *Eur J Cancer.* 2013;49(suppl 3).

38. Sherman SI, Jarzab B, Caillou B. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl).
39. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(1):31-42. doi: 10.1056/NEJMoa075853.
40. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):962-972. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70203-5.
41. Hayes DN, Lucas AS, Tanvetyanon T, et al. Phase II efficacy and pharmacogenomic study of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements. *Clin Cancer Res.* 2012;18(7):2056-2065. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0563.
42. Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M. D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2588-2595. doi: 10.1210/jc.2009-1923.
43. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4714-4719. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3279.
44. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(6):923-931. doi: 10.1530/EJE-09-0702.
45. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1675-1684. doi: 10.1200/JCO.2008.18.2717.
46. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5260-5268. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0994.
47. Lim SM, Chang H, Yoon MJ, et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3089-3094. doi: 10.1093/annonc/mdt379.

Румянцев Павел Олегович — д.м.н., онколог-радиолог, заместитель директора ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Румянцев Павел Олегович — pavelrum@gmail.com