

# Клинические наблюдения эффективности терапии метастатического радиойодрефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы мультикиназными ингибиторами

**А.П. Поляков, А.В. Мордовский\*, П.А. Никифорович, М.В. Ратушный, И.В. Ребрикова, А.В. Бойко, Л.В. Болотина, А.Р. Геворков**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России, Москва, Россия

Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) относят к неагрессивным опухолям с относительно благоприятным течением. Однако в 10% случаев при данной патологии регистрируются отдаленные метастазы, из них в 5–15% случаев развивается рефрактерность к терапии радиоактивным йодом. Резистентность к терапии радиоактивным йодом у больных с ВДРЩЖ значительно ухудшает показатели общей и безрецидивной выживаемости. В последние годы проблема радиойодрефрактерности у пациентов с прогрессирующим ВДРЩЖ становится все более актуальной. В 2014 г. был зарегистрирован в нашей стране таргетный препарат сорафениб как первый препарат для лечения пациентов с метастатическим радиойодрефрактерным ВДРЩЖ. В статье представлен собственный опыт терапии радиойодрефрактерного рака щитовидной железы мультикиназным ингибитором сорафенибом. Этот препарат является эффективным для терапии данной когорты пациентов, а также позволяет сохранить удовлетворительное качество жизни. Терапия мультикиназным ингибитором статистически значимо увеличивает время до прогрессирования и медиану времени без прогрессирования. У пациентов достигнут контроль над процессом, которого без применения таргетного препарата с мультикиназным ингибированием достичь было бы невозможно.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, таргетные препараты, мультикиназные ингибиторы, радиойодрефрактерность, клинический случай.

## Multikinase inhibitors for radioactive iodine refractory metastatic differentiated thyroid cancer therapy: Clinical cases

**Andrey P. Polyakov, Alexander V. Mordovskiy\*, Petr A. Nikiforovich, Mikhail V. Ratushnyy, Irina V. Rebrikova, Anna V. Boyko, Larisa V. Bolotina, Artem R. Gevorgov**

*P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology; Moscow, Russia*

Well differentiated thyroid cancer (WDTC) is referred to non-aggressive tumors with a relatively favorable course. However, in 10% of cases, distant metastases are recorded in this pathology, of them 5–15% of cases develop refractoriness to  $I^{131}$  therapy. Resistance to radioactive iodine therapy in patients with WDTC significantly worsens the overall and disease-free survival. In 2014, the targeted drug Sorafenib was registered in our country, as the first drug of choice for the treatment of patients with metastatic radio-refractory WDTC. The article presents his own experience in the therapy of radiorefractory thyroid cancer with a multikinase inhibitor – Sorafenib. This drug is effective for the treatment of this cohort of patients and also helps to maintain a satisfactory quality of life. Therapy with a multikinase inhibitor statistically significantly increases the time to progression and the median time without progression. In this way, patients have been monitored for a process that would not have been possible to achieve without the use of a targeted drug with multikinase inhibition.

**Key words:** thyroid cancer, targeted drugs, multikinase inhibitors, radioiodorefractory, case report.

## Актуальность

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 в мире. В России распространенность РЩЖ на 2016 г. составляет 5,93 (стандартизованный показатель) на 100 000 населения. Зарегистрировано 1961 человек с впервые в жизни установленным диагнозом РЩЖ [1]. Наиболее распространенным гистологическим подтипом РЩЖ является высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ), который характеризуется относительно благоприятным течением – высокой безрецидивной и общей выживаемостью [2–4]. Однако в 10% случаев при данной патологии регистрируются отдаленные метастазы [5]. Основной локализацией отдаленных метастазов являются легкие и кости скелета. Тогда как печень, мозг и кожа поражаются в 3–5% от общего числа отдаленных метастазов.

Локализация поражения зависит от ряда факторов – легкие поражаются у 71% пациентов с папиллярной карциномой и у 35% пациентов с фолликулярной карциномой, отдаленные метастазы выявлены у 95% пациентов моложе 20 лет и у 29% старше 60 лет. В то время как метастазы в кости определяются у 12% пациентов с папиллярной карциномой и у 36% пациентов с фолликулярной карциномой, у 22% пациентов моложе 60 лет и 34% старше этого возраста [6].

Основные локализации костных метастазов – позвоночник, кости таза, трубчатые кости, ребра, грудина и основание черепа. Лечение местнораспространенных и метастатических форм РЩЖ основывается на комбинированном подходе и включает супрессивную гормональную терапию, локальные методы лечения (хирургическое лечение, термическая абляция и лучевая терапия), радиоiodотерапию  $I^{131}$  и симптоматическую терапию.

Следует отметить, что у 5–15% больных РЩЖ развивается резистентность к терапии радиоактивным йодом. Средняя продолжительность жизни пациентов с резистентным к радиоактивному йоду дифференцирован-

ным РЩЖ составляет 2,5–3,5 года. Отдаленные метастазы являются основной причиной смерти пациентов с ВДРЩЖ [7, 8].

С целью установления единого подхода в лечении ВДРЩЖ экспертным советом по вопросам таргетной терапии дифференцированного РЩЖ, резистентного к терапии радиоактивным йодом, были разработаны критерии резистентности:

- наличие одного (или более) очага, не накапливающего радиоактивный йод, при условии адекватно выполненной радиоiodотерапии (РЙТ) и постлечебной сцинтиграфии всего тела;

- прогрессирование опухолевого процесса через  $\leq 12$  мес на фоне РЙТ активностью не менее 100 мКи, согласно системе RECIST 1.1;

- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 600 мКи [9].

Варианты лечения пациентов с радиоiodодрефрактным и распространенными формами РЩЖ ограничены. Ранее единственным вариантом системной терапии, принятой в большинстве стран, являлся доксорубин, который принимался ограниченно из-за отсутствия полного ответа, ограниченного частичного ответа и высокого уровня токсичности. По результатам клинического исследования III фазы DICISION, проведенного в 2013 г., был представлен на Международном конгрессе по клинической онкологии (ASCO) сорафениб (Нексавар®) как первый препарат для лечения прогрессирующих метастазов радиоiodодрефрактного ВДРЩЖ [10].

Эффективность, безопасность и переносимость сорафениба при лечении ВДРЩЖ были показаны в систематических обзорах многоцентровых рандомизированных клинических исследований [11–13]. Результаты этих исследований уже нашли отражение в практических рекомендациях RUSSCO и в клиническом руководстве NCCN, где сорафениб рекомендован как вариант лечения радиоiodодрефрактного местнораспространенного или метастатического ВДРЩЖ [14, 15].

В отделении микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ

“Национальный медицинский исследовательский центр радиологии” Минздрава России (МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России) с 2014 г. введен в использование данный препарат для лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим ВДРЩЖ. В статье приводим два клинических случая, подтверждающих эффективность применения таргетного препарата, обладающего активностью мультикиназного ингибитора, подавляющего как клеточную пролиферацию, так и ангиогенез. Препарат способен воздействовать на рецепторные тирозинкиназы (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF- $\beta$ , RET, c-KIT), а также инактивировать серин/треонинкиназы (C-Raf, B-Raf) в опухолевых клетках и в клетках сосудов опухоли.

## Описание случаев

### Клиническое наблюдение №1

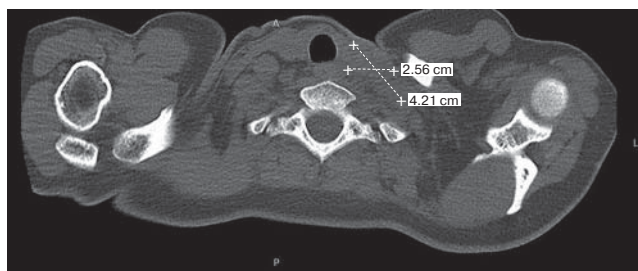
Пациентка Е. 27 лет поступила в 2014 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена с клиническим диагнозом “папиллярный РЩЖ”.

Из анамнеза: считает себя больной с 2012 г., когда впервые заметила чувство дискомфорта в области шеи, удушье, потливость, выраженную слабость в конечностях. По данным комплексного обследования выявлено образование в левой доле щитовидной железы. В сентябре 2012 г. в Воронежском онкологическом диспансере (ОД) проведено хирургическое лечение в объеме гемитиреоидэктомии слева. По данным морфологического исследования – папиллярный РЩЖ. При контрольном обследовании в феврале 2013 г. выявлено прогрессирование заболевания, метастазы в лимфатические узлы шеи слева. В ОД г. Воронежа в марте 2013 г. выполнено хирургическое лечение в объеме реоперации до тиреоидэктомии с резекцией передних групп мышц шеи с фасциально-футлярной лимфодиссекцией слева (ND II–V). По данным результатов планового гистологического исследования (ПГИ): папиллярный РЩЖ, солидный вариант. В удаленной клетчатке шеи слева метастазы низкодифференцированной папиллярной карциномы (фолликулярный вариант). В послеоперационном периоде проводилась супрессивная гормональная терапия L-тироксина в дозе 125 мкг/сут.

В мае 2013 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проведен второй этап комбинированного лечения – радио-

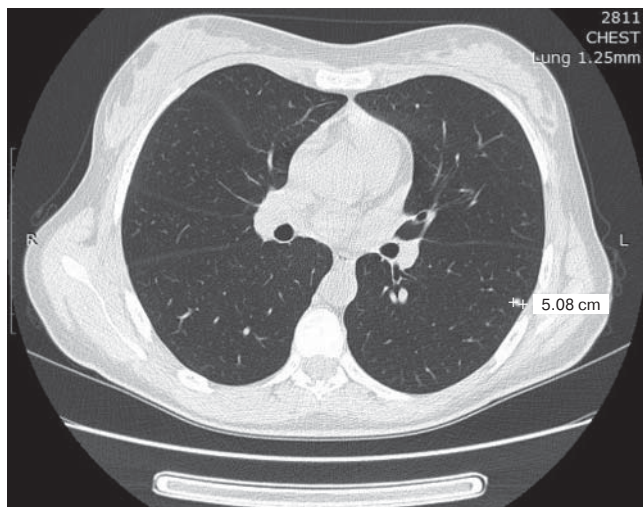
йодтерапия  $I^{131}$  в дозе 3 ГБк. При пероральном введении лечебной дозы  $I^{131}$  на фоне физиологического распределения радиофармпрепарата (РФП) определялась гиперфиксация изотопа в виде очагов в проекции ложа щитовидной железы до 9%. При контрольном обследовании в октябре 2013 г. по данным сцинтиграфии в режиме “все тело” данных за гиперфиксацию изотопа РФП не было получено, однако концентрация тиреоглобулина (ТГ, 13,51 нг/мл) и антител к ТГ (133,25 Ме/мл) была повышена, и при дообследовании в нижней трети шеи слева выявлены метастазы в лимфатические узлы, что позволило верифицировать рецидив заболевания.

В декабре 2013 г. выполнена повторная операция на лимфатической системе шеи слева. По данным ПГИ: метастазы низкодифференцированного папиллярного РЩЖ. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением и принимала супрессивную терапию L-тироксина в дозе 125 мкг/сут. В августе 2014 г. при контрольном обследовании по месту жительства выявлен рецидив заболевания – в нижней трети шеи слева с распространением в левую надключичную область обнаружено массивное опухолевое образование размерами 40 × 31 × 41 мм, окружающее общую сонную артерию (ОСА) с ее инвазией и прилеганием к подключичной вене с инвазией в стенку на протяжении 25 мм. В средней трети шеи слева обнаружено аналогичное образование размерами 40 × 36 × 55 мм, оттесняющее ОСА латеральнее, с небольшой инвазией в адвентицию, распространяющееся в область гортани и смещающееся при глотании вместе со структурами гортани (рис. 1). При сцинтиграфии костей скелета в режиме “все тело” признаков вторично-

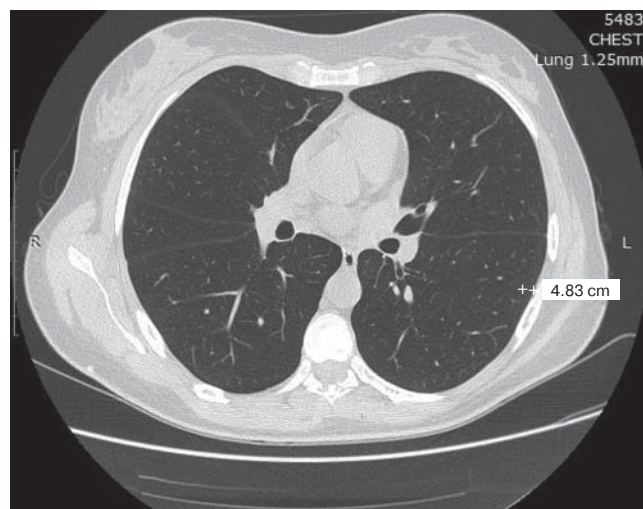
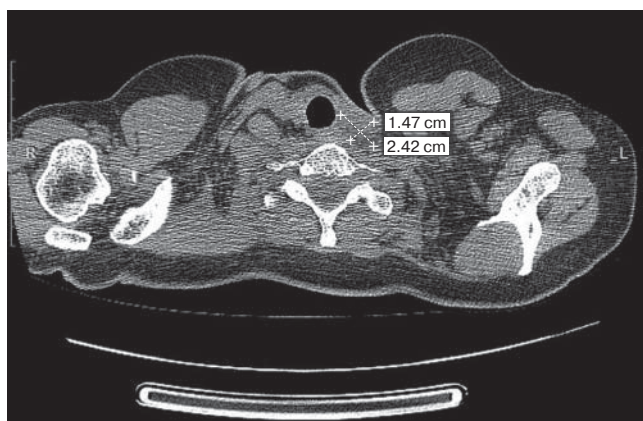


**Рис. 1.** Пациентка Е. Магнитно-резонансное томографическое изображение: в нижней трети шеи слева с распространением в левую надключичную область определяется массивное опухолевое образование размерами 40 × 31 × 41 мм, окружающее общую сонную артерию.





**Рис. 2.** Компьютерная томограмма органов грудной полости: опухолевое образование в S6 левого легкого размерами 5 × 4 мм.



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томограмма мягких тканей шеи и компьютерная томограмма органов грудной полости.

го поражения костей скелета не выявлено. Концентрация ТГ составила 68,7 нг/мл.

Направлена в МНИОИ им. П.А. Герцена для дообследования и выбора варианта лечения. Клиническая ситуация была обсуждена на межотделенческом консилиуме: учитывая распространенность опухолевого процесса, хирургическое лечение не показано, было рекомендовано проведение лучевой терапии на локорегионарную область с паллиативной целью.

С сентября по октябрь 2014 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена проведена дистанционная лучевая терапия на локорегионарную область, включающую лимфатические коллекторы II–V групп шеи слева и верхнее средостение, в разовой очаговой дозе 3 Гр ежедневно по пятидневной рабочей неделе до суммарно очаговой дозы 36 Гр. Далее, учитывая распространенность процесса, было рекомендовано проведение полихимиотерапии (ПХТ). Проведено 4 курса ПХТ по схеме: доксорубицин 90 мг, цисплатин 60 мг, карбоплатин 450 мг.

При контрольном обследовании в июне 2015 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения в размерах конгломерата метастатически измененных лимфатических узлов шеи слева (с 40 × 31 × 41 мм до 14 × 7 мм в нижней трети шеи, с 40 × 36 × 55 мм до 29 × 14 × 17 мм в средней трети шеи). Концентрация ТГ составила 70,7 нг/мл, антител к ТГ – 600 Ме/мл.

Далее пациентке было рекомендовано проведение таргетной терапии ингибитором протеинкиназ – препаратом сорафениб 800 мг/сут.

Лечение начато с сентября 2015 г. Через 2 нед после начала приема препарата отмечался отек лица и сильные головные боли, которые не купировались нестероидными противовоспалительными средствами, в связи с чем было рекомендовано снизить дозу препарата сорафениб до 600 мг/сут. В начале ноября 2015 г. начались диспепсические расстройства, отмечена потеря в массе тела до 5 кг, что соответствовало III степени токсичности по шкале СТCAE (версия 3). Было рекомендовано снизить дозу до 400 мг/сут, с дополнительной нутритивной поддержкой. В январе 2016 г. доза препарата была снижена до 200 мг/сут в связи с нарастанием степени токсичности. По данным динамического наблюдения (1 раз в 3 мес) была отмечена стабилизация по лимфатическим узлам шеи.

В июне 2016 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде появления очага в S6 левого легкого 5 × 4 мм, без отрицательной динамики по лимфатическим узлам шеи (рис. 2). При контрольном обследовании спустя 32 мес приема таргетной терапии отмечается стойкая стабилизация (рис. 3). Концентрация ТГ составила 6 нг/мл.

Учитывая отсутствие новых очагов, стабилизацию состояния имеющихся и снижение концентрации ТГ, пациентка продолжает принимать данный препарат в ранее рекомендуемой дозе (200 мг/сут), нежелательные явления купированы (соответствуют I степени токсичности по шкале СТСАЕ). Общая продолжительность лечения на момент написания статьи – 35 мес.

### Клиническое наблюдение №2

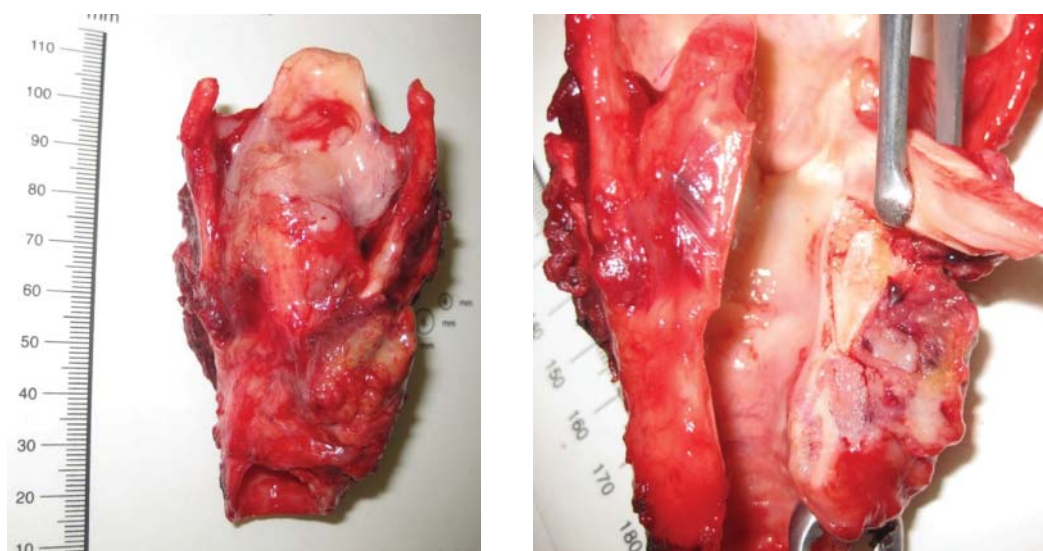
Пациентка А. 61 года поступила в отделение МНИОИ им. П.А. Герцена с клиническим диагнозом “РЦЖ III стадии pT3N0M0”. Хирургическое лечение от 1999 г. (тиреоидэктомия). Рецидив заболевания rT3N1bM0, метастазы в лимфоузлы шеи справа. Комбинированное лечение в 2009 г. (удаление рецидивной опухоли в ложе щитовидной железы с иссечением передних мышц шеи, лимфаденэктомия на шее справа ND II–V + радиойодтерапия I<sup>131</sup>). Рецидив заболевания rT4aN0M0.

Из анамнеза: считает себя больной с 1999 г., когда при плановом обследовании по месту жительства заподозрено злокачественное образование щитовидной железы. По данным комплексного обследования выявлено узловое образование в правой доле щитовидной железы более 4 см. Цитологически – папиллярный РЦЖ. В мае 1999 г. в Калининградском ОД проведено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии. При контрольном обследовании в сентябре 2009 г. выявлен рецидив опухоли в ложе правой доли щитовидной железы с вовлечением в опухолевый процесс передних мышц шеи, метастазы в лимфатические узлы шеи справа. По этому поводу в ОД г. Калининграда проведено комбинированное лечение: удаление рецидивной опухоли в ложе щитовидной железы с иссечением передних мышц шеи, лимфаденэктомия на шее справа (ND II–V) + радиойодтерапия I<sup>131</sup>. По данным результатов ПГИ – папиллярный РЦЖ. В удаленной клетчатке шеи справа метастазы папиллярной карциномы. В послеоперационном периоде проводилась супрессивная гормональная терапия

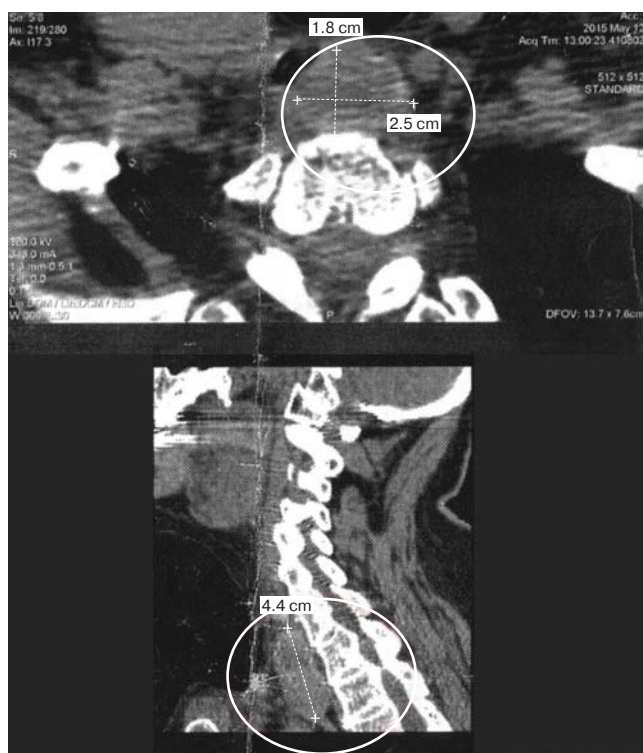
L-тироксина в дозе 150 мкг/сут. При контрольном обследовании по месту жительства в январе 2011 г. выявлен рецидив заболевания, направлена в МНИОИ им. П.А. Герцена для дообследования и выработки тактики лечения. При дообследовании выявлено в проекции правой доли щитовидной железы опухолевое образование размерами 2,3 × 1,5 см с вовлечением правой стенки гортани, без врастания в слизистую оболочку. Клиническая ситуация была обсуждена на межотделенческом консилиуме: учитывая распространенность опухолевого процесса, выработан план комбинированного лечения. На первом этапе проведено хирургическое лечение в объеме повторной операции на щитовидной железе, ларингэктомии с удалением VI группы лимфатических узлов шеи, трахеостомии (рис. 4).

На втором этапе комбинированного лечения в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проведен курс радиойодтерапии I<sup>131</sup> в дозе 3 Гбк. В послеоперационном периоде проводилась супрессивная гормональная терапия L-тироксина в дозе 200 мкг/сут. При контрольном обследовании в феврале 2014 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде рецидива опухоли в ложе левой доли щитовидной железы с вовлечением глотки и шейного отдела пищевода, рецидив метастазирования в лимфатические узлы шеи справа, метастазы в лимфатические узлы шеи слева и передневерхнее средостение. С учетом распространенности процесса с паллиативной целью проведен сеанс радиочастотной термоабляции рецидивной опухоли ложа левой доли щитовидной железы. В июне 2014 г. отмечено повышение концентрации ТГ до 103 нг/мл, при проведении диагностической сцинтиграфии в режиме “все тело” с I<sup>131</sup> на фоне физиологического распределения изотопа отмечена гиперфиксация РФП в средостении и прикорневых отделах легких, в связи с чем в августе 2014 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба проведен курс радиойодтерапии I<sup>131</sup> 3Гбк. Далее пациентка оставлена под динамическим наблюдением. При контрольном обследовании в феврале 2015 г. выявлено прогрессирование заболевания. По данным комплексного обследования справа в нижней трети шеи измененные лимфатические узлы размерами 42 × 28 × 34 мм: на протяжении 2 см – подрастающий к адвентиции сонной артерии и на протяжении 3 см – подрастающий к передней стенке яремной вены. В верхней трети шеи справа – размерами 17 × 13 × 16 мм. В верхнем средостении





**Рис. 4.** Макропрепарат удаленного во время операции опухолевого образования гортани, вовлекающего стенку гортани по заднебоковой поверхности без инвазии в слизистую оболочку.

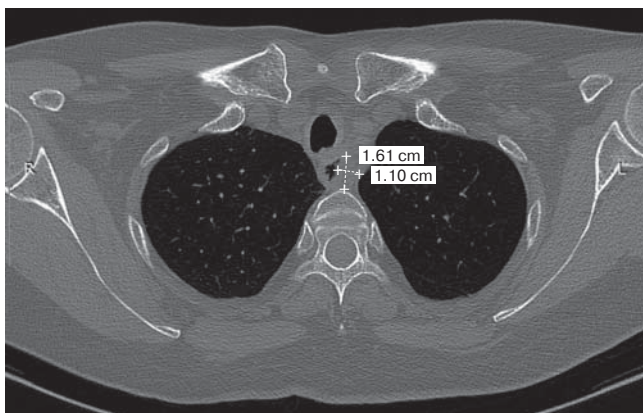


**Рис. 5.** Магнитно-резонансная томограмма мягких тканей шеи: в верхнем средостении слева два узловых образования, сливающиеся между собой, размерами 25 × 15 мм и 25 × 19 мм, вовлекающие предпозвоночную клетчатку. Справа в нижней трети шеи конгломерат измененных лимфатических узлов размерами 42 × 28 × 34 мм, подрастающий к адвентиции сонной артерии и к передней стенке яремной вены.

слева два узловых образования, сливающиеся между собой, размерами 25 × 15 мм и 25 × 19 мм, вовлекающие предпозвоночную клетчатку, концентрация ТГ составила 700 нг/мл (рис. 5). Клиническая ситуация была обсуждена на межотделенческом консилиуме в МНИОИ им. П.А. Герцена, рекомендована поэтапная циторедуктивная лимфаденэктомия шеи слева и справа. В мае 2015 г. и июле 2017 г. план лечения, выработанный на консилиуме, реализован. Морфологически в удаленных лимфатических узлах обнаружены разрастания папиллярного РЦЖ.

Далее пациентке в связи с отсутствием эффекта от предшествующей радиойодтерапии было рекомендовано проведение таргетной терапии препаратом сорафениб в дозе 800 мг/сут. Лечение начато с февраля 2016 г. По данным динамического наблюдения (1 раз в 3 мес) к настоящему моменту отмечается частичная регрессия (по критериям RECIST). Так, по данным комплексного обследования от июля 2017 г., мягкотканное образование в левой трахеопищеводной борозде на уровне Th1–Th2 имеет размеры 16 × 13 мм (до лечения – 33 × 27 × 35 мм), в ложе щитовидной железы и легочной ткани патологических дополнительных образований не выявлено (рис. 6). Концентрация ТГ составила 4 нг/мл.

В декабре 2017 г. выявлено прогрессирующее заболевания в виде рецидива метастазов – узел в правой надключичной области размерами



**Рис. 6.** Компьютерная томограмма органов грудной полости: мягкотканное образование в левой трахеопищеводной борозде на уровне Th1–Th2 размерами 16 × 13 мм.

11 × 12 мм, подкожное узловое образование в проекции ключицы 7 × 8 мм. В левой трахеопищеводной борозде на уровне Th1–Th2 образования сохраняют прежние размеры. В январе 2018 г. выполнено удаление узловых образований. При морфологическом исследовании удаленной ткани – метастазы папиллярного РЩЖ. Учитывая регрессию образования в левой трахеопищеводной борозде и последующую стабилизацию на фоне приема таргетного препарата, было рекомендовано продолжать принимать сорафениб в прежней дозе. Общая продолжительность лечения составила 27 мес.

## Заключение

В рассмотренных клинических случаях у пациентов с РЩЖ достигнут контроль онкологического процесса в течение 35 и 27 мес соответственно, которого без применения таргетного препарата с мультикиназным ингибированием достичь было бы невозможно. Описанные случаи демонстрируют, что профилактика, раннее выявление и купирование нежелательных явлений путем коррекции дозы препарата и сопроводительной симптоматической терапии могут улучшить приверженность пациентов к таргетной терапии. Учитывая приведенные клинические наблюдения, авторы считают вопрос оценки эффективности лечения (время до прогрессирования, время без прогрессирования) чрезвычайно важным и требующим дальнейшего изучения в рамках проспективных многоцентровых клинических исследований.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Публикация настоящей работы поддержана компанией Bayer. Спонсор публикации не принимал участие в анализе данных и подготовке текста статьи и очевидными способами не мог оказать влияние на мнение авторов и интерпретацию результатов описанных в статье наблюдений.

**Согласие пациента.** Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале “Эндокринная хирургия”.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов:** А.П. Поляков – проведение операции, анализ полученных данных; А.В. Мордовский – анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; П.А. Никифорович – анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи; М.В. Ратушный – проведение операций; И.В. Ребрикова – проведение операций, сбор данных для анализа; А.В. Бойко – анализ полученных данных; Л.В. Болотина – анализ полученных данных; А.Р. Геворков – анализ полученных данных. Все авторы внесли существенный вклад в работу с пациентами, поисково-аналитическую работу с первоисточниками и подготовку публикации, прочли и одобрили финальную версию статьи.

## Список литературы (References)

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России; 2016. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTs” Minzdrava Rossii; 2016. (In Russ.)]
2. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(2):414-424. doi: 10.1210/jcem-71-2-414.
3. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418-428. doi: 10.1016/0002-9343(94)90321-2.
4. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338(5):297-306. doi: 10.1056/nejm199801293380506.
5. Mazzaferri EL. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(4):1447-1463. doi: 10.1210/jcem.86.4.7407.
6. 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.

7. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381(9871):1058-1069. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60109-9.
8. Pacini F, Ito Y, Luster M, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014;7(5):541-554. doi: 10.1586/ееm.12.36.
9. Экспертный совет. Резолюция экспертного совета по вопросам таргетной терапии дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. // Опухоли головы и шеи. – 2014. – №3. – С. 10-11. [Expert council. The resolution of the expert council for targeted therapy of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Head and neck tumors*. 2014;(3):10-11. (In Russ.)] doi: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-10-11.
10. 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.
11. Kim M, Kim TH, Shin DY, et al. Tertiary care experience of sorafenib in the treatment of progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a Korean multi-center study. *Thyroid*. 2018;28(3):340-348. doi: 10.1089/thy.2017.0356.
12. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(6):877-887. doi: 10.1530/ERC-15-0252.
13. Krajewska J, Handkiewicz-Junak D, Jarzab B. Sorafenib for the treatment of thyroid cancer: an updated review. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(4):573-583. doi: 10.1517/14656566.2015.1005601.
14. Болотина Л.В., Бяхов М.Ю., Владимирова Л.Ю., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. // Злокачественные опухоли. – 2015. – №4, спецвыпуск. – С. 47-54. [Bolotina LV, Byakhov MY, Vladimirova LY, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu opukholey golovy i shei. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2015;(4S):47-54. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-47-54.
15. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 2*. 2015.

## Информация об авторах (Authors info)

\***Мордовский Александр Валентинович** [Alexander V. Mordovskiy, MD]; адрес: Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, 125284 [address: 2-nd Botkinsky 3, Moscow, 125284, Russia];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8500-8620>; eLibrary SPIN: 5527-6543, e-mail: alexmord@live.com

**Поляков Андрей Павлович**, д.м.н. [Andrey P. Polyakov, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2095-5931>; eLibrary SPIN: 6145-1424; e-mail: appolyakov@mail.ru

**Никифорович Петр Алексеевич** [Petr A. Nikiforovich, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4031-5050>; eLibrary SPIN: 7305-5232; e-mail: nikiforovichdoc@gmail.com

**Ратушный Михаил Владимирович**, к.м.н. [Mikhail V. Ratushnyy, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4293-2725>; eLibrary SPIN: 2727-7835; e-mail: mvr75@mail.ru

**Ребрикова Ирина Валерьевна**, к.м.н. [Irina V. Rebrikova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7854-9824>; eLibrary SPIN: 6914-3203; e-mail: rebrikovaiv@mail.ru

**Бойко Анна Владимировна**, д.м.н., профессор [Anna V. Boyko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4751-6923>; eLibrary SPIN: 5279-3580; e-mail: boyko@yandex.ru

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н. [Larisa V. Bolotina, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; eLibrary SPIN: 2787-5414; e-mail: lbolotina@yandex.ru

**Геворков Артем Рубенович**, к.м.н. [Artem R. Gevorgov, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9181-7811>; eLibrary SPIN: 4561-1466; e-mail: dr.gevorgov@gmail.com

## Как цитировать

Поляков А.П., Мордовский А.В., Никифорович П.А., Ратушный М.В., Ребрикова И.В., Бойко А.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р. Клинические наблюдения эффективности терапии метастатического радиойодрефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы мультикиназами ингибиторами. // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т.12. – №2. – С. 81-88. doi: 10.14341/serg9614

## To cite this article

Polyakov AP, Mordovskiy AV, Nikiforovich PA, Ratushnyy MV, Rebrikova IV, Boyko AV, Bolotina LV, Gevorgov AR. Multikinase inhibitors for radioactive iodine refractory metastatic differentiated thyroid cancer therapy: Clinical cases. *Endocrine Surgery*. 2018;12(2):81-88. doi: 10.14341/serg9614

**Рукопись получена:** 26.03.2018.

**Рукопись одобрена:** 16.07.2018.

**Received:** 26.03.2018.

**Accepted:** 16.07.2018.