

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.441-006

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мамашов Н.М.

Ошский государственный университет, Ош, e-mail: mamshov74@mail.tu

Рак щитовидной железы – наиболее распространенный вид эндокринных злокачественных опухолей. Различают четыре вида рака щитовидной железы: папиллярный, фолликулярный, низкодифференцированный и анапластический. Папиллярный и фолликулярный типы рака щитовидной железы – это наиболее благоприятные в прогностическом плане опухоли. Открытие новых биомаркеров рака щитовидной железы значительно улучшило понимание молекулярного патогенеза рака щитовидной железы, что позволило проводить более персонализированное лечение пациентов с раком щитовидной железы. Большинство недавно открытых таргетных методов лечения ингибируют известные онкогенные механизмы инициации и прогрессирования рака щитовидной железы, такие как путь MAPK, пути PI3K/Akt-mTOR или VEGF. Несмотря на значительные достижения в молекулярном тестировании и открытия новых и многообещающих терапевтических средств, эффективных методов лечения распространенного и метастатического рака щитовидной железы, резистентного к йоду, по-прежнему не существует. В настоящей статье обобщено современное понимание генетических изменений и нарушенных путей регуляции при раке щитовидной железы и обсуждены самые последние таргетные методы лечения и иммунотерапии при распространенном раке щитовидной железы с многообещающей противоопухолевой активностью и клиническим преимуществом. Недавние открытия в области молекулярного патогенеза рака щитовидной железы привели к значительным достижениям в лечении агрессивных опухолей.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, таргетная терапия, распространенный рак щитовидной железы, резистентный рак, иммунотерапия

NEW THYROID CANCER TREATMENT STRATEGIES

Mamashov N.M.

Osh State University, Osh, e-mail: mamshov74@mail.tu

Thyroid cancer is the most common type of endocrine malignant tumors. There are 4 types of thyroid cancer: papillary, follicular, low-grade and anaplastic. Papillary and follicular types of thyroid cancer are the most favorable tumors in prognostic terms. The discovery of new thyroid cancer biomarkers has significantly improved the understanding of the molecular pathogenesis of thyroid cancer, which has allowed for more personalized treatment of patients with thyroid cancer. Most recently discovered targeted therapies inhibit known oncogenic mechanisms of initiation and progression of thyroid cancer, such as the MAPK pathway, PI3K/Akt-mTOR pathways, or VEGF. Despite significant advances in molecular testing and the discovery of new and promising therapeutic agents, effective treatments for advanced and metastatic thyroid cancer resistant to iodine still do not exist. This article summarizes the current understanding of genetic changes and impaired regulatory pathways in thyroid cancer and discusses the latest targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancer with promising antitumor activity and clinical advantage. Recent discoveries in the field of molecular pathogenesis of thyroid cancer have led to significant advances in the treatment of aggressive tumors.

Keywords: thyroid cancer, targeted therapy, advanced thyroid cancer, resistant cancer, immunotherapy

Рак щитовидной железы возникает из фолликулярных эпителиальных клеток или парафолликулярных С-клеток. Рак щитовидной железы, происходящий из фолликулярных клеток, классифицируется на четыре гистологических типа: папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ 80–85%), фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ 10–15%), низкодифференцированный рак щитовидной железы (НДРЩЖ, < 2%) и анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ, < 2%). ПРЩЖ и ФРЩЖ – это хорошо дифференцированные формы рака щитовидной железы, на долю которых приходится большинство случаев рака щитовидной железы. Генетические изменения, связанные с дифференцированным раком щитовидной железы, включают, но не ограничиваются ими, мутации BRAF

(человеческий ген, кодирующий белок под названием B-Raf), RAS (Rat sarcoma, саркома крысы) или перестройки RET/PTC (intrachromosomal rearrangement of the long arm of chromosome 10, внутривхромосомная перестройка длинного плеча хромосомы 10) которые приводят к активации онкогенного пути MAPK (mitogen-activated protein kinases или митоген активированные белковые киназы). Существование хорошо дифференцированных или слабо дифференцированных очагов внутри недифференцированной опухоли предполагает прогрессирующий процесс дедифференцировки благоприятных форм, который приводит к АРЩЖ. Мутация BRAFV600E и мутации RAS обнаружены в 23 и 20% случаев АТС соответственно, однако дополнительные сопутствующие мутации промотора

TP53 и TERT с известными мутациями драйвера распространены только при АРЩЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что дополнительные патогенные изменения в опухолевых супрессорах и онкогенах могут привести к прогрессированию опухолей.

Хирургическая резекция является стандартным методом лечения большинства пациентов с раком щитовидной железы. Пациентов с опухолями низкого риска можно лечить только хирургическим путем, в то время как пациентам с признаками высокого риска может потребоваться подавление тиреотропина (ТТГ) и терапия радиоактивным йодом (ТРИ) [1]. Хотя АРЩЖ является наиболее агрессивным гистологическим подтипом рака щитовидной железы, большинство смертей происходит из-за прогрессирования резистентных к радиоактивному йоду опухолей. Плохая выживаемость этих пациентов с запущенным раком щитовидной железы свидетельствует об отсутствии эффективных терапевтических стратегий.

Цель обзора – обобщение новых терапевтических стратегий, которые показали положительный эффект при распространенном раке щитовидной железы.

Папиллярный рак щитовидной железы. ПРЩЖ является наиболее распространенным типом рака щитовидной железы фолликулярно-клеточного происхождения и составляет 80% всех случаев высокодифференцированных форм. Этот вид рака управляется активирующими мутациями в перестройках BRAF, RAS или RET/PTC, которые активируют аномальную пролиферацию клеток щитовидной железы. Первоначальное лечение включает хирургическую резекцию, абляцию радиоактивным йодом и подавление выработки тиреотропного гормона. Хотя рак щитовидной железы имеет хороший прогноз, у 10–15% пациентов наблюдается рецидив заболевания, а у 5% развиваются отдаленные метастазы (в легкие и кости). Анализ морфологических и патологических особенностей ПРЩЖ в связи с клиническим исходом пациентов выявил несколько вариантов папиллярного рака: 1 – классический вариант (50–60% случаев), подтип низкого риска с отличным прогнозом, 2 – высококлеточный вариант (5–11% всех случаев) является более агрессивным, с более высоким риском локорегионального и отдаленного метастазирования, рецидива и смертности [2]. Фолликулярный вариант (24–33% случаев) делится на инвазивный инкапсулированный и неинвазивный инкапсулированный вид, также известный как неинвазивное фолликулярное новообразование щитовидной железы с папиллярноподобными ядерны-

ми признаками. Они классифицируются как незлокачественные поражения с благоприятным клиническим поведением [3]. Редкие гистологические варианты ПРЩЖ включают солидный, диффузный склерозирующий, столбчатый, трабекулярный, онкоцитарный и хоботковый. Эти варианты связаны с высокими показателями метастазирования и смертности от рака щитовидной железы и, таким образом, иногда классифицируются как низкодифференцированный рак щитовидной железы.

Фолликулярная карцинома щитовидной железы. Она является вторым по распространенности видом рака щитовидной железы после папиллярной карциномы. Фолликулярная карцинома также является хорошо дифференцированным раком щитовидной железы, но с более агрессивным поведением. Это составляет около 10–30% всех случаев высокодифференцированного рака щитовидной железы [4]. Онкогенными факторами при ФРЩЖ являются прежде всего однонуклеотидные изменения RAS (NRAS, HRAS и KRAS) и перестройки PAX8/PPAR γ . Мутации RAS и PAX8PPAR γ являются взаимоисключающими. Мутации RAS обнаруживаются в 40–50% случаев FTC; слияния PAX8PPAR γ обнаруживаются в 30–40% случаев ФРЩЖ [5]. Увеличение генетической копии PIK3CA имеет высокую распространенность при ФРЩЖ (24%). Подавление PTEN путем инактивирующих мутаций или эпигенетических изменений также происходит в некоторых случаях FTC [6].

Малодифференцированный рак щитовидной железы. Он характеризуется отсутствием классических ядерных признаков папиллярного рака, высокой митотической активностью и некрозом опухоли. У таких пациентов часто наблюдаются сосудистая инвазия, метастазы в лимфатические узлы, экстращитовидное распространение, а иногда и отдаленные метастазы. Многие случаи МДРЩЖ обнаруживаются у пациентов, у которых в анамнезе была хорошо дифференцированная карцинома щитовидной железы. Эти опухоли имеют более высокую частоту мутаций по сравнению с хорошо дифференцированными видами. Мутации RAS и BRAF обнаруживаются в 20–50% и до 35% случаев соответственно. Генетические изменения связаны с агрессивностью опухоли, из-за мутации промотора TERT (20–50%) и мутации TP53 (10–35%), которые сочетаются с мутациями RAS и BRAF [7]. Сообщалось о других генетических изменениях, таких как мутации CTNNB1 и E1F1AX и перестройки ALK. Изменения числа соматических копий распространены

при МДРЦ с увеличением хромосомы 1q и потерей хромосом 1p, 13q, 15q и 22q [8].

Анапластическая карцинома щитовидной железы. Это редкая форма рака щитовидной железы с чрезвычайно агрессивным поведением опухоли и, как правило, летальным исходом. Частота составляет 1,7% всех случаев рака щитовидной железы. Эти опухоли быстро прогрессируют, и у 75% пациентов наблюдаются отдаленные метастазы, часто в легких, костях и головном мозге [9]. Рак невосприимчив к современным традиционным методам лечения, включающим радиойодную абляцию и химиотерапию. Следовательно, существует настоятельная потребность в новых методах лечения. Лучшее понимание молекулярного патогенеза позволило разработать новые терапевтические стратегии.

Методы лечения рака щитовидной железы

Лечение часто носит междисциплинарный характер с участием хирургов, эндокринологов, медицинских онкологов и радиологов ядерной медицины. Хирургическое вмешательство остается методом первоначального выбора у пациентов с резектабельным раком щитовидной железы. Пациентам с метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы по-прежнему рекомендуется тотальная тиреоидэктомия с компартмент-ориентированной лимфодиссекцией или без нее, чтобы облегчить применение радиойодтерапии и снизить локорегиональную заболеваемость в результате инвазии опухоли. Объем первичной тиреоидэктомии у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы низкого риска (размер опухоли менее 4 см без предоперационных признаков экстращитовидальной инвазии или обнаруживаемой аденопатии) остается спорным, поскольку лобэктомия щитовидной железы может обеспечить сопоставимый результат с тотальной тиреоидэктомией. Профилактическая диссекция центральных лимфатических узлов шеи должна проводиться пациентам с признаками высокого риска развития узловых метастазов, таких как опухоли Т3-Т4.

Абляция радиоактивным йодом. Послеоперационное лечение включает в себя абляцию (РАЙ), особенно для пациентов с высоким риском рецидива опухоли, пациентов с метастатическим заболеванием и пациентов с персистирующим или рецидивирующим заболеванием. Польза РАЙ была продемонстрирована у пациентов с высоким риском рецидива. Это снижает риск рецидива и смертности, связанной

с заболеванием. Высокий уровень сывороточного ТТГ при отмене тиреоидного гормона или введении рекомбинантного ТТГ необходим для увеличения поглощения радиоактивного йода (I-131) в опухолевой ткани путем повторной индукции экспрессии переносчика йода натрия в фолликулярных клетках [10].

Лечение распространенного рака щитовидной железы. Стандартная терапия с хирургической резекцией и абляцией радиоактивным йодом неэффективна примерно в 10% случаев дифференцированного рака щитовидной железы и всех случаев анапластического рака.

Соматические мутации в клетках рака щитовидной железы приводят к активации путей MAPK и PI3K/Akt. Исследования *in vitro* и доклинические исследования показали противоопухолевый эффект препаратов, нацеленных на эти пути. Ингибитор BRAFV600E, вемурафениб, и ингибитор MEK, селуметиниб, продемонстрировали снижение фосфорилирования ERK, усиление остановки клеточного цикла и ингибирование роста опухоли и метастазирования в клеточных линиях и моделях *in vivo* с активацией MAPK [11]. Растущее количество доказательств, демонстрирующих участие PI3K/Akt в канцерогенезе щитовидной железы и лекарственной устойчивости, привело к открытию нескольких агентов, нацеленных на ключевых участников этого каскада. Ингибиторы, такие как эверолимус и Торин-2, подавляли рост опухолей и прогрессирование рака *in vivo* [12, 13]. Мультикиназные ингибиторы, нацеленные на высокоэкспрессируемые тирозинкиназы (ТК) в клетках рака щитовидной железы, продемонстрировали многообещающую противоопухолевую активность *in vitro* и *in vivo*. Благодаря своему высокому сродству к VEGFR и FGFR ленватиниб продемонстрировал высокие антиангиогенные эффекты на мышечной модели рака щитовидной железы [14].

Таргетная терапия против пути MAPK. Пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) соединяют внеклеточные сигналы с сетью, которая контролирует клеточную пролиферацию, подвижность и гибель клеток. Рак щитовидной железы часто представляет собой генетические изменения, которые активируют путь MAPK. Эти мутации включают точечные мутации в транслокациях BRAF и RAS или RET/PTC [15–17]. Эти мутации широко изучались в качестве новой терапевтической мишени при распространенном раке щитовидной железы.

Вемурафениб и дабрафениб являются ингибиторами BRAFV600E, которые функционируют как конкурентные ингибиторы

АТФ. Вемурафениб обладает гораздо более высокой селективностью в отношении мутировавшего BRAF по сравнению с BRAF дикого типа [18].

Таргетная терапия против пути PI3K/Akt. Путь PI3K/Akt играет решающую роль в канцерогенезе щитовидной железы, дифференцировке клеток, инвазии и метастазировании. Тремя основными участниками этих путей являются PI3K, Akt и mTOR. Активирующие мутации и усиление копирования в гене, кодирующем каталитическую субъединицу PI3K (PIK3CA), а также инактивирующие мутации и гиперметилирование гена-супрессора опухоли PTEN были идентифицированы при распространенном раке, особенно фолликулярном типе и анапластической форме. Эти генетические и эпигенетические изменения приводят к ангиогенезу, лекарственной устойчивости, прогрессированию рака щитовидной железы и метастазированию. Нацеливание на PI3K/Akt/mTOR было активной областью исследований рака. Несколько ингибиторов продемонстрировали многообещающую противоопухолевую активность в клетках рака щитовидной железы *in vitro* и *in vivo* [19].

Антиангиогенный TKI (tyrosine kinase inhibitors). Сорафениб является мультикиназным ингибитором, который нацелен на VEGFR 1, 2 и 3, RET, FLT3, c-Kit, BRAF и BRAFV600E. Он одобрен для пациентов с прогрессирующим, резистентным к йоду раком щитовидной железы. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность сорафениба при распространенном раке щитовидной железы. В плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании III фазы оценивалась выживаемость без прогрессирования у пациентов с распространенным или метастатическим раком щитовидной железы, получавших сорафениб. В исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с прогрессирующим или метастатическим RA1-рефрактерным раком щитовидной железы, который прогрессировал в течение последних 14 месяцев. Пациенты, которые в прошлом получали какую-либо таргетную терапию или химиотерапию, были исключены. Сорафениб назначался в суточной дозе 800 мг. В исследование были включены 419 пациентов, 207 пациентов в группе сорафениба и 210 в группе плацебо. Медиана выживаемости в группе сорафениба была значительно длиннее, чем в группе плацебо (10,8 месяцев в группе сорафениба по сравнению с 5,8 месяцами в группе плацебо, $p < 0,001$). Улучшение выживаемости наблюдалось во всех группах независимо от клинических или демографических особенностей

или мутационного статуса. Анализ подгрупп показал значительно более длительный PFS у пациентов с раком щитовидной железы с мутациями BRAFV600E и RAS по сравнению с пациентами с опухолями, содержащими соответствующие мутированные гены, получавшими плацебо (20,5 месяцев в группе BRAFV600E -Сорафениб против 9,4 месяцев в группе BRAFV600E плацебо и 5,5 месяцев в группе с мутацией RAS-сорафениб против 3,5 месяцев в группе с мутацией RAS-сорафениб) [20].

Ленватиниб. Ленватиниб является мультикиназным ингибитором, нацеленным на VEGFR1-3, FGFR, PDGFR, RET и KIT. Было проведено открытое одноэтапное клиническое исследование фазы 2 для оценки противоопухолевой активности ленватиниба при распространенном раке щитовидной железы. В исследование были включены 58 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к RA1, которые не получали никакой антиангиогенной таргетной терапии в течение последних 30 дней до введения ленватиниба. У 50% пациентов наблюдался частичный ответ, без существенной разницы между пациентами, ранее получавшими терапию, направленную на VEGFR, и пациентами, не получавшими ее. У 43% пациентов было стабильное течение заболевания (≥ 7 недель), а у 28% – длительное стабильное течение заболевания (≥ 23 недель). Наиболее частыми наблюдаемыми побочными эффектами были гипертония, потеря веса, диарея, протеинурия, тошнота при переутомлении и потеря аппетита. Перерывы в приеме, снижение дозы и отмена исследуемого препарата произошли у 74, 66 и 26% включенных в исследование пациентов соответственно. Два пациента умерли от токсичности, связанной с приемом лекарств [21].

Иммунотерапия. Взаимодействия между микроокружением опухоли и раковыми клетками вовлечены в прогрессирование рака. Растущее число открытий относительно механизмов, лежащих в основе способности раковых клеток избегать наблюдения за иммунным ответом, сделало иммунную систему новой многообещающей терапевтической мишенью в онкологии.

Анализ Immunoscore, метода оценки прогноза пациентов с раком, основанного на инфильтративных иммунных клетках при раке, у 505 пациентов с раком щитовидной железы выявил значительную отрицательную корреляцию между показателем дифференцировки щитовидной железы и иммуносупрессивными маркерами, такими как CTLA-4 и PD-L1. Эти иммуносупрессивные маркеры были значительно

выше в опухолях с мутацией BRAFV600E по сравнению с опухолями дикого типа [22]. Повышенная экспрессия PD-L1 была продемонстрирована в нескольких солидных опухолях и была связана с плохим прогнозом [23]. Опухолевые клетки, в которых экспрессируется PD-L1, ингибируют активацию Т-клеток в микроокружении опухоли, таким образом защищая опухолевые клетки от иммунного ответа. Анализ прогностического потенциала PD-L1 при 185 РТС и 66 доброкачественных узлах показал, что повышенная экспрессия PD-L1 при раке щитовидной железы связана с более высоким риском рецидива и более коротким сроком выживаемости [24]. Эти результаты свидетельствуют о том, что нацеливание на PD-L1 может быть эффективной терапией при распространенном раке щитовидной железы.

Лечение распространенного и метастатического рака щитовидной железы, резистентного к йоду, остается очень сложной задачей. Недавние открытия в области молекулярного патогенеза рака щитовидной железы привели к значительным достижениям в лечении агрессивных опухолей. Доклинические и клинические исследования с применением таргетной терапии и иммунотерапии продемонстрировали значительную клиническую пользу. Необходимы дальнейшие исследования для совершенствования этих терапевтических стратегий, чтобы предложить лучшее лечение пациентам с распространенным и метастатическим раком щитовидной железы.

Список литературы

- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Shlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartovsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2016. Vol. 26. P. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- Silver C.E., Owen R.P., Rodrigo J.P., Rinaldo A., Devaney K.O., Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma // *Head Neck*. 2011. Vol. 33. P. 1052–1059. DOI: 10.1002/hed.21494.
- Poller D.N., Nikiforov Y.E. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclei: reducing overtreatment by reclassifying an indolent variant of papillary thyroid cancer. *Journal Clinical Pathology*. 2016. Vol. 69. P. 10. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203930.
- McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist*. 2011. Vol. 16. P. 585–593. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0405.
- Howell G.M., Hodak S.P., Yip L. RAS mutations in thyroid cancer // *Oncologist*. 2013. Vol. 18. P. 926–932. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0072.
- Jung C.K., Little M.P., Lubin J.H., Brenner A.V., Wells S.A., Sigurdson A.J., Nikiforov Y.E. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations // *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2014. Vol. 99. P. E276–85. DOI: 10.1210/jc.2013-2503.
- Landa I., Ibrahimspasic T., Boucai L., Sinha R., Knauf J.A., Shah R.H., Dogan S., Ricarto-Fiho J., Krisnamoorthy G.P., Xu B., Shultz N., Berger M., Sander C., Taylor B.C., Ghossein R., Ganly I., Fagin J.A. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers // *Journal Clinical Investigation*. 2016. Vol. 126. P. 1052–1066. DOI: 10.1172/JCI85271.
- Wendler J., Kroiss M., Gast K., Kreissl M.C., Allelein S., Lichtenauer U., Blaser R., Spitzweg C., Fassnachts M., Schott M., Fuhrer D., Tiedje V. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany // *European Journal Endocrinology*. 2016. Vol. 175. P. 521–529. DOI: 10.1530/EJE-16-0574.
- Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A., Check D., Kitahara C.M. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013 // *Journal American Medical Association*. 2017. Vol. 317. P. 1338–1348. DOI: 10.1001/jama.2017.2719.
- Bonhomme B., Godbert Y., Perot G., Al Ghuzlan A., Bardet S., Belleannée G., Crinière L., Do Cao C., Fouilloux G., Guyétant S., Kelly A., Leboulleux S., Buffet C., Leteurtre E., Michels J.-J., Tissier F., Toubert M.-E., Wassef M., Pinard C., Hostein I., Soubeyran I. Molecular Pathology of Anaplastic Thyroid Carcinomas: A Retrospective Study of 144 Cases // *Thyroid*. 2017. Vol. 27. P. 682–692. DOI: 10.1089/thy.2016.0254.
- Schmidbauer B., Menhart K., Hellwig D., Grosse J. Differentiated thyroid cancer-treatment: state of the art. *International Journal Molecular Science*. 2017. Vol. 18. P. 1292. DOI: 10.3390/ijms18061292.
- Haugen B.R. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer*. 2017. Vol. 123. P. 372–381. DOI: 10.1002/ncr.30360.
- Vitale G., Dicitore A., Pepe D., Gentilini D., Grassi E.S., Borghi M.O., Gelmini G., Cantone M.C., Gaudenzi G., Misso G., Di Blasio A.M., Hofland L.J., MCaraiglia M., Persani L. Synergistic activity of everolimus and 5-aza-2'-deoxycytidine in medullary thyroid carcinoma cell lines // *Molecular Oncology*. 2017. Vol. 11. P. 1007–1022. DOI: 10.1002/1878-0261.12070.
- Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T., Obaishi H., Miyazaki K., Nakamura K., Tohyama O., Semba T., Yamaguchi A., Hoshi S.S., Mimura F., Haneda T., Fukuda Y., Kamata J.-I., Takahashi K., Matsukura M., Wakabayashi T., Asada M., Nomoto K.-I., Watanabe T., Dezso Z., Yoshimatsu K., Funahashi Y., Tsuruoka A. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage // *Vascular Cells*. 2014. Vol. 6. P. 18. DOI: 10.1186/2045-824X-6-18.
- Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer // *Nature Review Cancer*. 2013. Vol. 13. P. 184–99. DOI: 10.1038/nrc3431.
- Ferrari S.M., Fallahi P., Politti U., Materazzi G., Baldini E., Ulisse S., Miccoli P., Antonelli A. Molecular targeted therapies of aggressive thyroid cancer // *Frontiers Endocrinology*. 2015. Vol. 6. P. 176. DOI: 10.3389/fendo.2015.00176.
- Fallahi P., Ruffilli I., Elia G., Ragusa F., Ulisse S., Baldini E., Miccoli M., Materazzi G., Antonelli A., Ferrari S.A. Novel treatment options for anaplastic thyroid cancer // *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2017. Vol. 12. P. 279–288. DOI: 10.1080/17446651.2017.
- Bollag G., Hirth P., Tsai J., Zhang J., Ibrahim P.N., Cho H., Spevak W., Zhang C., Zhang Y., Habets G., Burton E.A., Wong B., Tsang G., West B.L., Powell B., Shelloe R., Marimuthu A., Nguyen H., Zhang K.Y.J., Artis D.R., Schlessinger J., Su F., Higgins B., Iyer R., D'Andrea K., Koehler A., Stumm M., Lin P.S., Lee R.L., Grippo J., Puzanov I., Kim K.B., Ribas A., McArthur G.A., Sosman J.A., Chapman P.B., Flaherty K.T., Xu X., Nathanson K.L., Nolop K. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma // *Nature*. 2010. Vol. 467. P. 596–599. DOI: 10.1038/nature09454.

19. Hanna G.J., Busaidy N.L., Chau N.G., Wirth L.J., Barletta J.A., Calles A., Haddad R.I., Kraft S., Cabanillas M.E., Rab-inowits G., O'Neill A., Sewanti A., Limaye S.A., Alexander E.K., Moore Jr F.D., Misiwkeiwicz K., Thomas T., Nehs M., Marqusee E., Lee S.L., Jänne P.A., Jochen H Lorch J.H. Genomic correlates of response to everolimus in aggressive radioiodine-refractory thyroid cancer: a phase II study // *Clinical Cancer Research*. 2018. Vol. 24. P. 1546–1553. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17.
20. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B., Elisei R., Siena S., Bastholt L., de la Fouchardiere C., Furio Pacini F., Ralf Paschke R., Young Kee Shong Y.K., Steven I Sherman S.I., Smit J.W.A., Chung J., Kappeler C., Peña C., Molnár I., Schlumberger M.J. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial // *Lancet*. 2014. Vol. 384. P. 319–328. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
21. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J., Robinson B., Brose M.S., Elisei R., Habra M.A., Newbold K., Shah M.N., Hoff A.O., Gianoukakis A.G., Kiyota N., Taylor M.H., Kim S.B., Krzyzanowska M.K., Dutcus C.E., de las Heras B., Zhu J., Sherman S.I. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer // *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372. P. 621–630. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
22. Na K.J., Choi H. Immune landscape of papillary thyroid cancer and immunotherapeutic implications // *Endocrinology Related Cancer*. 2018. Vol. 25. P. 523–531. DOI: 10.1530/ERC-17-0532.
23. Lin Y.M., Sung W.W., Hsieh M.J., Tsai S.C., Lai H.W., Yang S.M., Shen K.H., Chen M.K., Hu H., Yeh K.T., Chen C.J. High PD-L1 Expression Correlates with Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma // *PLoS ONE*. 2015. № 10. P. e0142656. DOI: 10.1371/journal.pone.0142656.
24. Massari F., Santoni M., Ciccicarese C., Santini D., Alfieri S., Martignoni G., Brunelli M., Piva F., Berardi R., Montironi R., Porta C., Cascinu S., Tortora G. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises // *Cancer Treatment Review*. 2015. Vol. 41. P. 114–121. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.12.013.