

РОЛЬ АПОПТОЗА В ФОРМИРОВАНИИ РАДИОЙОДРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.А. ГАРИПОВ^{1,2}, З.А. АФАНАСЬЕВА^{1,2}, А.Д. ГАФИУЛЛИНА^{1,2}

¹ Кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Российская Федерация
² Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань, Российская Федерация

По данным исследований, у 25-66% пациентов с метастатическим высокодифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ) развивается частичная или полная резистентность метастазов к терапии радиоактивным йодом. В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы участия различных белков апоптоза в формировании радиойодрезистентности у больных дифференцированным РЩЖ, а также молекулярные механизмы воздействия мультикиназных ингибиторов, с диапазоном терапевтических эффектов от полной регрессии опухоли до стабилизации, на апоптоз. Учитывая данные литературы о неоднозначной роли апоптоза в формировании радиойодрезистентности при дифференцированном РЩЖ, требуется дальнейшее изучение его молекулярных механизмов, его взаимосвязи с таким процессом как аутофагия, влияния мультикиназных ингибиторов на его молекулярные основы и на преодоление йодрезистентности. Изучение молекулярных механизмов регуляции апоптоза даст возможность поиска новых таргетных мишеней для воздействия на его отдельные этапы с целью их регуляции.
Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодрезистентный рак щитовидной железы, апоптоз, таргетная терапия, мультикиназные ингибиторы.

Для цитирования: Гарипов КА, Афанасьева ЗА, Гафиуллина АД. Роль апоптоза в формировании радиойодрезистентности при дифференцированном раке щитовидной железы. *Вестник Авиценны*. 2020;22(2):301-10. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-2-301-310>

APOPTOSIS ROLE IN FORMING RADIOIODINE RESISTANCE IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER

K.A. GARIPOV^{1,2}, Z.A. AFANASIEVA^{1,2}, A.D. GAFIULLINA^{1,2}

¹ Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russian Federation
² Republican Oncological Clinical Dispensary, Kazan, Russian Federation

According to studies, 25-66% of patients with metastatic highly differentiated thyroid cancer (DTC) develop partial or complete resistance of metastases to therapy with radioactive iodine. The review discusses the molecular mechanisms for the involvement of various apoptosis proteins in the formation of radioiodine resistance in patients with DTC, as well as the molecular mechanisms of the action of multikinase inhibitors, with a range of therapeutic effects from complete tumour regression to stabilization, on apoptosis. Considering the literature on the ambiguous role of apoptosis in the formation of radioiodine resistance in DTC, required further examination of its molecular mechanisms, its relationship with such a process as autophagy, the effect of multikinase inhibitors on its molecular basis and on overcoming iodine resistance. Studying the mechanism of apoptosis regulations gives a chance to find new targeted aims exposure in its individual stages in order to regulate or correct them.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, radioiodine-resistant thyroid cancer, apoptosis; targeted therapy, multikinase inhibitors.

For citation: Garipov KA, Afanasieva ZA, Gafiullina AD. Rol' apoptoza v formirovanii radioyodrezistentnosti pri differentsirovannom rake shchitovidnoy zhelezy [Apoptosis role in forming radioiodine resistance in differentiated thyroid cancer]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2020;22(2):301-10. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-2-301-310>

РОЛЬ АПОПТОЗА В РАЗВИТИИ РАДИОЙОДРЕЗИСТЕНТНОСТИ

По данным исследований, у 25-66% пациентов с метастатическим высокодифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ) развивается частичная или полная резистентность метастазов к лечению радиоактивным йодом (¹³¹I) [1-3]. Причины радиойодрезистентности являются предметом изучения молекулярной онкологии. Механизмы устойчивости опухоли к радиоактивному йоду связаны со многими факторами, в том числе и нарушениями процесса апоптоза [4, 5]. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является самой распространённой опухолью среди злокачественных новообразований щитовидной железы. Несмотря на то, что заболевание хорошо изучено, дискуссия по многим вопросам диагностики и такти-

ки лечения ДРЩЖ продолжается. Проблема привлекает к себе внимание специалистов ещё и потому, что, согласно эпидемиологическим исследованиям, заболеваемость РЩЖ повсеместно неуклонно растёт. Прирост заболеваемости в стандартизованных показателях РЩЖ в России за последние 10 лет (2008-2018 г.г.) составил 43,52%, при среднегодовом темпе прироста 3,51% [6]. Доля ДРЩЖ в структуре этой патологии достигает 91,2-94% случаев [7]. Чаще всего РЩЖ регистрируется среди женщин и составляет 2% в структуре онкологической заболеваемости женского населения и 1% – в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. Показатели заболеваемости в различных странах мира варьируют от 0,6-5,0 на 100 000 у мужчин и 1,2-16,0 на 100 000 у женщин, средний возраст больных составил 53 года и 53,4 года соответственно [8].

Наиболее распространёнными формами ДРЩЖ являются папиллярная, которая составляет 80-85% случаев, и фолликулярная – 10-15% случаев [9]. Дифференцированные формы РЩЖ поддаются лечению, но не чувствительные к радиоактивному йоду местно-распространённые, регионарно-распространённые и метастатические формы заболевания являются сложными для лечения и сопряжены с ухудшением результатов выживаемости этих больных [10]. По данным исследований, у 25-66% пациентов с ДРЩЖ с отдалёнными метастазами развивается их частичная или полная рефрактерность к терапии I-131 [1-3]. Согласно резолюции [11] экспертного совета по вопросам таргетной терапии ДРЩЖ, резистентного (РР-ДРЩЖ) к терапии I-131, ДРЩЖ следует считать резистентным к терапии I-131 при наличии одного или нескольких из следующих признаков:

- присутствие опухолевого очага, который не накапливает изотоп йода при выполнении радиоактивного сканирования, при условии, что оно выполнено на фоне обеднённой йодом диеты и адекватного уровня ТТГ после отмены тироксина или на фоне стимуляции рекомбинантным человеческим ТТГ;
- доказанное прогрессирование РЩЖ через ≤ 1 года на фоне радиойодтерапии активностями не менее 3,7 Гбк после успешно выполненной тиреоидэктомии;
- прогрессирование опухолевого процесса у пациентов, которые получили суммарную дозу I-131 $\geq 22,2$ Гбк (≥ 600 мКи) [1, 11].

В последние годы произошёл существенный прогресс в понимании развития механизмов резистентности ДРЩЖ к йодтерапии. Исследованиями было показано, что ДРЩЖ представляет собой гетерогенную популяцию клеток с различным фенотипом. Одной из таких фенотипических характеристик раковых клеток является активация генетических программ, регулирующих различные клеточные сигнальные пути, в частности, такие, как ангиогенез, клеточное деление [1], апоптоз [4, 5].

Проведённые ранее многочисленные исследования свидетельствуют о ключевой роли поврежденных молекул ДНК в развитии злокачественного опухолевого процесса. Среди изученных повреждений одним из наиболее значимых считается возникновение большого числа хромосомных перестроек и мутаций в тканях опухоли. Нестабильность генома, как известно, – это общее свойство опухолевых клеток, которое проявляется на уровне хромосом и на уровне отдельных генов.

Важную роль в развитии многофакторных онкологических заболеваний играют водительские мутации в онкогенах и генах-супрессорах опухолевого роста. Во множестве водительских мутаций клинически важную группу определяют таргетируемые мутации. Исследованиями выявлено, что мутации в сигнальных путях RAS/MAPK ERK тесно коррелированы с канцерогенезом в щитовидной железе и инвазией опухолей. В частности, при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) часто имеет место перенос точечных мутаций в ключевом онкогене BRAFV600E, что является характерной мутацией в 30-69% случаев [12]. Также характерна перегруппировка в протоонкогене RET (40-70% случаев), что приводит к активации пути MAP-киназных механизмов. При фолликулярном раке щитовидной железы (ФРЩЖ) часто происходят мутации онкогена RAS (18-52%) и/или генов сигнальных путей PPAR γ /PAX8 (25-56%). Исследования показали, что присутствует причинно-следственная связь между генетическими изменениями и потерей функциональной экспрессии натрий-йодного симпортера (NIS): опухолевые клетки, несущие мутацию BRAFV600E, уменьшают экспрессию гена NIS, экспрес-

сию пероксидазы и рецепторов тиротропина в тиреоцитах по сравнению с другими опухолевыми клетками без этой мутации [13].

Молекулярные исследования РЩЖ продемонстрировали, что усиление путей PI3K/Akt и MAPK, а также аномальная эпигенетическая модификация играют ключевую роль в развитии и прогрессировании ДРЩЖ, которые связаны с канцерогенезом, пролиферацией, апоптозом, ангиогенезом, метастазированием и метаболизмом [14].

Установлено, что эти механизмы связаны также и с регуляцией аутофагии, и разработка целевых лекарств может дать потенциальные стратегии для ингибирования этих путей для лечения ДРЩЖ. VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) гиперэкспрессирован в самой опухоли и в кровеносных сосудах опухоли. VEGFR-2 (основной рецептор) гиперактивирован при ДРЩЖ и вовлечён в неопластический рост, прогрессирование рака и его агрессивность. На сегодняшний день VEGF – это основная таргетная мишень многих мультикиназных ингибиторов (МКИ) при РР-ДРЩЖ [15].

Для отбора больных на таргетную терапию мультикиназными ингибиторами необходимо придерживаться критериев радиойодрезистентности, предложенных зарубежными и отечественными специалистами, которые отражены в резолюции [11] экспертного совета. По мнению экспертов в области лечения ДРЩЖ основным фактором, влияющим на решение о назначении таргетной терапии МКИ, является факт прогрессирования рака, подтверждённый методами объективного контроля, такими как РКТ, ПЭТ КТ, УЗИ.

Анализ литературы показал, что ДРЩЖ стал наиболее быстро растущим по темпам заболеваемости видом злокачественных опухолей в мире. Рефрактерная к I-131 местно-распространённая, регионарно-распространённая или метастатическая формы ДРЩЖ являются сложными для лечения. На современном этапе лечение ДРЩЖ ведётся по пути персонализации направленной терапии. Персонализированная таргетная терапия приводит к улучшению показателей клинического ответа и показателей выживаемости без прогрессирования.

Механизмы ингибирования апоптоза лежат в основе патогенеза многих заболеваний, в том числе и онкологических. Для клеток большинства опухолей способность запускать механизмы клеточной гибели в ответ на некоторые физиологические стимулы снижена [4, 5]. Гибель клеток путём апоптоза обычно не сопровождается развитием воспалительного процесса, т.к. как целостность их мембраны не нарушается [16]. Онкологические заболевания являются следствием развития злокачественной трансформации, как молекулярной основы. Одной из причин сложного процесса малигнизации считается уход от апоптоза [17].

В последние годы разрабатывается такая важная проблема, как связь канцерогенеза с устойчивостью к апоптозу, приобретаемой опухолевыми клетками на определённых стадиях. Апоптоз привлёк к себе внимание онкологов как потенциальный патогенетический фактор при онкологических заболеваниях [18]. Изучение молекулярных механизмов регуляции апоптоза даст возможность поиска новых таргетных мишеней для воздействия на его отдельные этапы с целью их регуляции.

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДРЩЖ

В последнее десятилетие разрабатываются, активно изучаются и внедряются в практику различные антиангиогенные пре-

параты для лечения солидных опухолей, в том числе и радиой-резистентного рака щитовидной железы [3, 10].

Исследователи предполагают, что экспрессия Vcl-2 может свидетельствовать о плохом прогнозе лечения некоторых видов опухолей [19]. Повышенная экспрессия данного гена или родственных генов в опухолевых клеточных линиях обеспечивает их резистентность к действию целого ряда химиотерапевтических препаратов. Уход от апоптоза резко повышает жизнеспособность опухолевой клетки, делает её нечувствительной к факторам противоопухолевого иммунитета и терапевтическим воздействиям [20, 21].

Одна из главных задач в противоопухолевой терапии заключается в смещении динамического гомеостатического баланса в сторону апоптоза. Таргетная противоопухолевая терапия, направленная на ингибирование, в основном, белковых структур – протеинкиназ – основных факторов, препятствующих гибели клетки по апоптотическому пути, модифицирует клеточный гомеостаз [17]. Большинство современных таргетных препаратов – мультикиназные ингибиторы (МКИ) – воздействует как на пролиферацию и ангиогенез опухолевых клеток, так и на апоптоз. Применение таргетных препаратов вызывает и активацию аутофагии [1, 22].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) экспрессируется как в опухолевых клетках, так и в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов опухолей. Его основной рецептор VEG-FR-2, как правило, регулируется в клетках РЩЖ, он участвует в неопластическом росте, прогрессировании и агрессивности опухоли. Этот рецептор, вероятно, является основной целью многих из МКИ, которые сегодня используются для лечения РР-ДРЩЖ.

Мнение учёных в России и за рубежом склоняется к тому, что применение данных препаратов может представлять один из существующих вариантов остановки канцерогенеза при лечении ДРЩЖ. Кумыкова ЗЮ с соавт (2016) [17] отмечают, что будущее таргетной терапии связано с использованием новых синтезированных препаратов, индивидуальных не только для каждого пациента, но и для каждого опухолевого локуса. Этот подход можно назвать двусторонней таргетной терапией, как дальнейшее развитие одностороннего подхода.

Новые мало-молекулярные белки – КI – продемонстрировали многообещающие результаты в клинических испытаниях на больных РЩЖ. МКИ в основном нацелены на путь RAS-RAF-MEK-ERK и предотвращают ангиогенез путём ингибирования рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, КI ингибируют путь PI3K/Akt/mTOR. Исследователи отмечают, что при применении таргетных препаратов возможно значительно улучшить клиническую картину, повысить качество жизни больного и её продолжительность [23]. Сорафениб и ленватиниб продемонстрировали значительные объективные показатели ответа и значительно улучшили выживаемость без прогрессирования (ВБП) в двух крупнейших опубликованных проспективных исследованиях (DECISION и SELECT) по использованию МКИ [24]. Оценка использования МКИ продолжается в исследовании RIFTOS MKI. Цель исследования – оценить использование МКИ в лечении пациентов с прогрессирующим РР-ДРЩЖ.

Клинически установлено, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, PDGFR-β VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза

[25]. Выявлено, что аутофагия, индуцированная RAD001, потенцирует антипролиферативную активность сорафениба при ДРЩЖ [26].

В 2005 г. были получены результаты I фазы исследования. Изучение эффективности сорафениба позволило установить оптимальный режим приёма и дозировку препарата per os – 400 мг, 2 раза в день [27]. Фармакологический эффект препарата сорафениба при лечении ДРЩЖ был подтверждён в исследованиях II фазы. Таргетная терапия препаратом сорафениб значительно увеличивает время до прогрессирования и медиану времени без прогрессирования на 5 месяцев относительно плацебо: 10,8/5,8 месяцев.

По результатам III фазы крупного международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DECISION (stuDY of sorafenib in loCally advanced metastatic patientS with radIoactive Iodine refractory thyrOid caNcer) сорафениб одобрен для лечения пациентов с местно-распространённым или метастатическим РЩЖ, резистентным к терапии радиоактивным йодом. Согласно клиническим рекомендациям Общенациональной онкологической сети США, показаниями для назначения является опухоль, резистентная ко всем другим методам лечения, представляющая угрозу для жизни пациента [28]. Приём таргетных препаратов – сорафениба и ленватиниба – одобрен для лечения РР-ДРЩЖ Ассоциацией онкологов России (сорафениб – в 2014 г., ленватиниб – в 2016 г.).

Brose M et al (2014) [24] представили результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования третьей фазы по изучению эффективности и безопасности сорафениба у пациентов РР-ДРЩЖ DECISION. Исследование включало 417 пациентов (207 в группе сорафениба и 210 в группе плацебо). Выживаемость без прогрессирования улучшилась во всех заранее определённых клинических и генетических подгруппах биомаркёров, независимо от состояния мутации. Авторы отмечают, что сорафениб значительно улучшал ВБП по сравнению с плацебо у пациентов с прогрессирующим РР-ДРЩЖ. Наиболее частыми побочными эффектами, возникающими при лечении в группе сорафениба, были реакция кожи рук, диарея, алопеция и сыпь или шелушение.

Krajewska J et al (2017) [29] представили обобщённый 10-летний опыт использования мультикиназных ингибиторов при лечении РЩЖ. Авторы отмечают, что, несмотря на многочисленные клинические испытания с различными таргетными препаратами, только четыре из них, в том числе сорафениб и ленватиниб, продемонстрировали положительное влияние на ВБП при РР-ДРЩЖ. Однако, на сегодняшний день вопрос о том, какой препарат следует выбирать для лечения первой линии, остаётся открытым. Исследователи отмечают, что до сих пор нет убедительных доказательств, подтверждающих критерии доказательной медицины, когда начинать применение мультикиназных ингибиторов и какой препарат использовать. Schmidt A et al (2017) [30] также отмечают, что важно понять время для начала лечения МКИ и когда его остановить.

С клинической точки зрения важен анализ блокированных сорафенибом путей передачи сигналов, т.к. это может способствовать более конкретному выбору терапии с меньшим количеством побочных эффектов. Broecker-Preuss M et al (2015) [31] сообщают, что сорафениб ингибировал пролиферацию всех клеточных линий в ДРЩЖ с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC50) в диапазоне от 1,85 до 4,2 µM.

Клетки, полученные из папиллярной карциномы с мутацией V600E гена BRAF, были более чувствительны к сорафенибу,

чем опухолевые клетки с BRAF дикого типа. Анализ клеточного цикла и анализ каспаз показали сорафениб-зависимую индукцию апоптоза во всех клеточных линиях, тогда как повышенное выделение лактатдегидрогеназы предполагало нарушение клеточной мембраны. Сорафениб ингибировал множественные внутриклеточные сигнальные пути в клетках карциномы щитовидной железы, что привело к остановке клеточного цикла и началу апоптоза. По мнению авторов, сорафениб терапевтически эффективен для пациентов с любым подтипом ДРЩЖ.

В литературе имеются немногочисленные исследования по применению сорафениба в комбинации с другими лекарственными препаратами у пациентов с ДРЩЖ после проведённого комбинированного лечения, состоящего из хирургического этапа и радионуклидной терапии [32]. В данных исследованиях выявлены показатели по ВБП, эффективности и безопасности лечения.

Исаев ПА с соавт (2017) [33] представили уникальное клиническое наблюдение применения комплексного лечения, включающего таргетную терапию и оперативное лечение нерезектабельного прогрессирующего ДРЩЖ. По мнению авторов, результаты указывают на необходимость консилиумного определения новых показаний к применению сорафениба в неoadъювантном режиме.

В исследовании Park KC et al (2017) [12] предлагается новый клинический подход для лечения ДРЩЖ путём комбинированной терапии с ингибитором HDAC и сорафенибом. Комбинация HNNA и сорафениба показала наиболее значительную индукцию остановки фазы G0/G1 и увеличение популяции суб-G0/G1 ($p < 0,05$), что указывает на индукцию остановки клеточного цикла и гибель клеток в опухолевых линиях РЩЖ. Таким образом, синергический эффект HNNA и сорафениба наиболее сильно индуцировал ER-стресс, приводя к ER-зависимому апоптозу, остановке клеточного цикла и сильному ингибированию жизнеспособности клеток РЩЖ.

Benekli M et al (2014) [34] подтвердили эффективность сорафениба в лечении ДРЩЖ. Медианная ВПБ составила 17,1 месяца; 2-летняя ВПБ и общая выживаемость составили 39% и 68% соответственно. Профиль токсичности был аналогичен профилю других исследований сорафениба.

Целью исследования Yarchoan M et al (2016) [35] являлось изучение экспрессии pAkt при ДРЩЖ для того, чтобы оценить индивидуальный прогноз течения ДРЩЖ через сигнальные пути MAPK и AKT/PI3K для оценки реакции на сорафениб. Ретроспективно изучались молекулярные маркёры опухолей из этих двух путей. Образцы опухолей, полученных до начала приёма сорафениба, окрашивали с помощью DAB-меченых антител к фосфо-AKT (pAKT), фосфо-ERK (pERK) и фосфо-S6 (pS6). Для всех образцов был проведён генетический мутационный анализ BRAFV600E. Уровни экспрессии и мутационный статус сравнивали с ответом и ВБП для каждого пациента. Низкая опухолевая экспрессия ядерного pAKT была связана с частичным ответом на сорафениб ($p < 0,01$). Более низкая опухолевая экспрессия ядерного pAKT была связана с более высокой частотой ответа на сорафениб. Это наблюдение оправдывает оценку комбинированной терапии сорафенибом и ингибитором сигнального пути PI3K/AKT в RAIR-DTC.

Следует отметить, что вопрос биомаркёров очень важен и является областью текущих исследований, но ещё не введён в рутинную клиническую практику. Интересно, однако, что, например, комбинация мутации RAS и BRAF с исходными VEGF и ANG-2 или связанными с лечением изменениями уровня FGF-2 и IL-10,

как было установлено, коррелирует с ответом на лечение ленватинибом [36]. По мнению исследователей, поиск биомаркёров, основанных на профилировании, может в перспективе использоваться для содействия терапевтическому выбору.

Ruan M et al (2015) [37] в своём исследовании продемонстрировали, что сорафениб оказывал заметное влияние на клеточную пролиферацию, остановку клеточного цикла и пути передачи сигналов в клетках ДРЩЖ, несущих перегруппировку RET/PTC1. Это исследование подтвердило, что препараты МКИ могут быть потенциально использованы для усиления экспрессии генов, управляющих йодидом, и ингибирования экспрессии генов транспортера глюкозы.

Результаты клинических наблюдений показали, что системный противоопухолевый препарат сорафениб может вызывать различные побочные реакции. По данным разных авторов, применение сорафениба может сопровождаться такими побочными эффектами, как: артериальная гипертензия (41%), общая слабость (50%), снижение массы тела (47%), ладонно-подошвенная кожная реакция (76%), кожная сыпь (50%), диарея (69%), гипокальциемия (19%) [38]. По данным de Castroneves LE et al (2016) [39], неблагоприятные события имели место у 75% пациентов, принимающих сорафениб. Основными побочными проявлениями были аллергическая реакция кожи, потеря веса и усталость, 41,6% пациентов нуждались в снижении дозы. Данные состояния в большей степени причиняют дискомфорт и ухудшают качество жизни пациентов. Специалисты отмечают, что побочные эффекты противоопухолевой терапии носят прогнозируемый и преходящий характер. Tahara M et al (2017) [40] обращают внимание, что необходима своевременная коррекция этих проявлений. Абрамов ME с соавт (2012) [27] отмечают, что проявления всех видов побочных реакций применения сорафениба не превышают второй степени, и эти побочные действия легко устраняются путём уменьшения дозы или перерыва в приёме сорафениба.

Сейчас изучается препарат второй линии – ленватиниб – в качестве монотерапии и в комбинации с другими химиопрепаратами в терапии злокачественных опухолей, в том числе и при РЩЖ. Ленватиниб – мультикиназный ингибитор, избирательно блокирующий рецептор фактора роста фибробластов I-IV (FGFR I-IV), рецептор фактора роста эндотелия сосудов I-III (VEGFR I-III), тирозинкиназные рецепторы (RET, c-KIT), рецептор фактора роста тромбоцитов-β (PDGFR-β) [7, 41].

Папиллярный РЩЖ в более, чем 70% случаев имеет мутации генов RET/PTC (30-40% случаев) и BRAF и RAS (50% и 10% случаев соответственно). Комбинация данных вариантов мутаций редко пересекаются в одной опухоли. При RET-мутациях наиболее изучен тирозинкиназный рецептор, участвующий в канцерогенезе при РЩЖ. Главное достоинство ленватиниба в механизме противоопухолевой активности – способность регулировать ангио- и лимфангиогенез через рецепторы VEGFR, FGFR и PDGFR-β.

Ленватиниб показал свою эффективность во II фазе исследования у пациентов с PP-ДРЩЖ. Клиническое исследование в третьей фазе SELECT, в котором приняли участие 392 пациента с прогрессирующим ДРЩЖ из двадцати трёх стран мира, продемонстрировало эффективность ленватиниба в продлении ВБП по сравнению с плацебо (18,3 против 3,6 месяца, $p < 0,001$). Ленватиниб существенно увеличивал медиану ВБП на 14,7 месяцев в сравнении с плацебо [3, 10].

Опухолевые ткани анализировали на мутации BRAF и NRAS/KRAS/HRAS. Для пациентов, получавших лечение ленватинибом, низкий уровень базовой линии ангиопоэтина-2 (Ang2) был предсказан уменьшением опухоли и ВБП. Фактор роста эндотелия со-

судов и фактор роста фибробластов 23 (FGF23) были значительно снижены с помощью ленватиниба, а регуляция FGF23 в цикле 1/день 15 была связана с более длительной медианой ВБП. BRAF может быть отрицательным прогностическим фактором для ВБП у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, получавших плацебо ($p=0,019$) [42].

По мнению Tahara M et al (2017) [40], улучшенная медиана ВПБ, связанная с активированным FGF23, указывает на то, что ингибирование FGF-рецептора, индуцируемое ленватинибом, способствует эффективности ленватиниба. Frampton JE (2016) [41] обращает внимание на то, что ленватиниб влиял на ВБП независимо от состояния мутации BRAF или RAS. Профиль безопасности и переносимости препарата был, в основном, управляемым.

Результаты исследований показали, что частота ответа при использовании ленватиниба и плацебо соответственно составила: объективный (общий) ответ – 64,8% в сравнении с 1,5%, полный регресс – 1,5% в сравнении с 0%, частичный регресс – 63,2% в сравнении с 1,5%. Медиана времени до объективного ответа в группе с ленватинибом составляла 2,0 месяца (диапазон 1,0-3,5 месяцев). Медиана продолжительности ответа при назначении ленватиниба достигнута не была. У 75% респондентов длительность объективного ответа составляла более 9,4 месяцев [43].

Okamoto K et al (2013) [44] оценили ленватиниб в доклинических моделях, связанных с геном RET. В клеточных анализах ленватиниб ингибировал аутофосфорилирование KIF5B-RET, CCDC6-RET и NcoA4-RET. Ленватиниб подавлял рост клеточных линий рака щитовидной железы и рака лёгких CCDC6-RET, а также подавлял независимый от фиксации рост и опухолегенность RET-ген-трансформированных клеток NIH3T3. Эти результаты показывают, что ленватиниб может оказывать противоопухолевую активность в опухолевых моделях, индуцированных с помощью RET-генов, путём ингибирования передачи сигналов онкогенов RET.

Во Франции ленватиниб был впервые доступен в рамках программы ATU (сострадательного использования). De la Fouchardière C (2016) [23] сообщает, что у пациентов, получавших ленватиниб, наблюдалось значительное увеличение ВБП (18,3 мес. против 3,6 мес., HR=0,21, CI=0,14-0,31, $p<0,001$) и частоты ответа (64,8% против 1,5% плацебо).

В работах японских исследователей [45] предоставлены доказательства, подтверждающие использование ленватиниба у пациентов с распространённым раком щитовидной железы, поскольку ленватиниб продемонстрировал управляемый профиль токсичности и многообещающую противоопухолевую активность во всех протестированных подтипах рака щитовидной железы. Частота ответов составила 68% для пациентов с ДРЩЖ, 22% – для пациентов с медулярным РЩЖ и 24% – для пациентов с анапластическим РЩЖ. Профиль безопасности ленватиниба в этом исследовании был сопоставим с таковым, наблюдаемым в других исследованиях [46].

По данным Kiyota N et al (2015) [47] медиана ВПБ у японских пациентов с ДРЩЖ, принимавших ленватиниб, составила 16,5 месяца против 3,7 месяца, принимавших плацебо, общая частота ответов составила 63,3% и 0% соответственно. Профиль безопасности ленватиниба был похож на общую популяцию в исследовании SELECT, за исключением более высоких показателей гипертензии (87% в популяции японцев и 68% в общей популяции).

Исаев ПА с соавт (2017) [34] отмечают, что анализ клинического использования препарата ленватиниба у пяти пациентов с прогрессирующим ДРЩЖ, на этапе терапии этим препаратом

в рамках клинического исследования третьей фазы SELECT, подтверждает выводы исследования SELECT. Ленватиниб дал высокую эффективность у всех пациентов. Исследователи указывают, что диапазон терапевтических эффектов варьировал от регрессии опухоли до полной стабилизации.

По данным исследования DECISION, выживаемость без прогрессирования в группе пациентов PP-ДРЩЖ, принимавших препарат сорафениб, составляла 10,8 мес. относительно 5,8 мес. в группе с плацебо, тогда как в исследовании SELECT эти показатели были 18,7 мес. и 3,6 мес. для ленватиниба и плацебо, соответственно. Частота объективного ответа на терапию сорафенибом составляет – 12,2% (только частичные регрессии), ленватинибом – 64,8% (63,3% частичных регрессий, 1,5% полных регрессий) [11].

Экспертным советом в области терапии РЩЖ предложены показания для назначения ленватиниба пациентам с метастатическим PP-ДРЩЖ. Это пациенты, ранее не получавшие терапию ингибиторами тирозинкиназы, имеющие метастатические опухолевые узлы и не имеющие противопоказаний к терапии препаратом ленватиниб [11].

В настоящее время из исследованных ингибиторов тирозинкиназ – ленватиниб воздействует сразу на пять мишеней: PDGFR α , VEGFR1-3, FGFR1-4, KIT и RET. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* использование ленватиниба подавляло рост культуральных и перевивных опухолей РЩЖ при изначально низкой концентрации препарата [11].

Максимальная переносимая доза, как показано в исследованиях фазы I, составляет 24 мг в день. Наиболее частыми побочными эффектами, которые были выявлены в ходе фазы I и подтверждены в последующих исследованиях фазы II и III, являются гипертензия, протеинурия и желудочно-кишечные симптомы, такие, как: тошнота, диарея и стоматит [10]. Специалисты отмечают, что, несмотря на существенную токсичность, её удаётся контролировать с помощью изменения дозы и стандартной сопутствующей/симптоматической терапией [48].

Цель исследования Фролова МЮ с соавт (2017) [49] – это фармакоэкономический анализ и выявление клинически эффективного лекарственного препарата для терапии распространённого прогрессирующего PP-ДРЩЖ в России. Препарат ленватиниб проявил себя как эффективное средство с управляемым профилем безопасности для монотерапии рефрактерного к радиоактивному йоду ДРЩЖ.

Следует отметить, что исследователи характеризуют описанные таргетные препараты как эффективные и перспективные. Использование таргетных препаратов, способных избирательно взаимодействовать с мишенями на клеточном уровне, составляет одно из приоритетных направлений молекулярной онкологии, вследствие уникальности рецепторного механизма каждого типа клеток [50]. Приведённые в литературе данные текущих клинических испытаний с новыми препаратами показали многообещающие результаты. Исследования подтвердили, что применение в клинической практике таргетных препаратов значительно улучшило результаты ВБП и качество жизни больных с ДРЩЖ.

ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ФУКУСИМЕ

В работах японских учёных по изучению последствий аварии на Фукусиме доказана причинная связь между воздействием I-131, попавшего в атмосферу в результате аварии, и индукцией РЩЖ.

В литературе представлены исследования по изучению прогноза возможных радиологических последствий аварии на АЭС «Фукусима-1». Среди 299905 человек, обследованных в первом раунде (средний возраст при скрининге – 14,9±2,6 года), РЩЖ был диагностирован у 116 человек. Среди 271083 человек, обследованных во втором раунде (средний возраст при обследовании – 12,6±3,2 года), РЩЖ был диагностирован у 71. Наиболее распространённым патологическим диагнозом был папиллярный рак щитовидной железы (98%). Международные организации и эксперты не подтверждают предположение о том, что высокий уровень выявления РЩЖ у молодых жителей Фукусимы может быть обусловлен радиационным воздействием, однако высокая частота обнаружения РЩЖ всё ещё требует уточнения [51].

Дети и подростки, проживавшие в муниципалитетах префектуры Фукусима, получили большие дозы облучения щитовидной железы. Лица, подвергшиеся облучению в детском возрасте (на момент аварии), находятся в группе самого высокого риска развития рака щитовидной железы. К группе риска следует отнести детское население, получившее дозы облучения щитовидной железы от инкорпорированного I-131, превышающие 100-150 мГр [52]. Значимый радиационный риск индукции РЩЖ установлен только для детей и подростков (0-17 лет) на момент аварии [53].

Выявлена тенденция к линейной корреляции по Пирсону ($r=0,746$; $p=0,148$) между частотой RET/PTC и оценённой дозой радиации на щитовидную железу по регионам, пострадавшим вследствие аварии. Исследователи предполагают, что частота RET/PTC в радиогенных папиллярных карциномах щитовидной железы ассоциирована с лучевым фактором. RET/PTC может выступать как маркёр лучевой принадлежности РЩЖ в группах людей с подозрением на радиационное воздействие. С другой стороны, радиогенные раки щитовидной железы могут быть потенциальными опухолями для лечения мультикиназными ингибиторами (в том числе и левватинибом), т.к. последние ингибируют мультикиназы сигналов онкогенов RET [7, 41, 44]. Таким образом, пострадавшие при аварии на Фукусиме и заболевшие раком щитовидной железы могут стать потенциальными пациентами для таргетной терапии левватинибом и другими МКИ.

Возвращаясь к уже сказанному, важно ещё раз отметить, что в современной литературе с позиции апоптоза рассматривается патогенез многих заболеваний, связанных с регуляцией апоптоз-специфических генов. Осознание роли апоптоза в гибели клеток интенсифицировало поиск фармакологических средств, с одной стороны, защищающих их от апоптоза – при аутоиммунных заболеваниях, с другой стороны, запускающих или стимулирующих его – при злокачественных опухолях, в частности, при ДРЩЖ.

В Кокрейновских систематических обзорах [24, 46], посвящённых эффективности и безопасности применения левватиниба и сорафениба для лечения ДРЩЖ, представлены результаты исследований SELECT и DECISION. С позиций экспертов данные препараты были связаны со значительными улучшениями выживаемости без прогрессирования заболевания и частотой ответа среди пациентов с ДРЩЖ. Результаты испытаний свидетельствуют о том, что сорафениб и левватиниб являются новым вариантом лечения для пациентов с прогрессирующим радиоиндуцированным йодрезистентным ДРЩЖ. Основной мишенью МКИ (сорафениб и левватиниб) при радиойодрефрактерном ДРЩЖ являются C-RAF, B-RAF, VEGF-рецептор (VEGFR)-1, -2, -3, PDGF-рецептор (PDGFR)- β , RET, c-kit, Flt-3. Препараты ингибируют рост

опухоли, прогрессию, метастазирование и ангиогенез, а также блокируют механизмы защиты опухоли от апоптоза.

По результатам исследования SELECT левватиниб вошёл в клинические рекомендации Общенациональной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) в качестве предпочтительного для первой линии лечения с высокой степенью убедительности доказательств эффективности.

Доказательства, представленные в РКИ, были использованы в качестве основы для выработки рекомендаций для практики во многих странах. В настоящее время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили ингибиторы мультикиназы сорафениб и левватиниб для лечения прогрессирующего радиойодрезистентного ДРЩЖ. Европейская ассоциация щитовидной железы (ETA) подготовила рекомендации для поддержки лечения и последующего наблюдения пациентов с прогрессирующим РЩЖ. В них всесторонне представлена системная терапия с использованием ингибиторов мультикиназ, определены время начала лечения, дозировки препаратов, продолжительность их применения, а также лечение побочных эффектов [54].

Клинические рекомендации, утверждённые Ассоциацией онкологов России, также рекомендуют применение мультикиназных ингибиторов для лечения неоперабельных рецидивов или отдалённых метастазов высокодифференцированного РЩЖ, резистентного к терапии радиоактивным йодом. Исследования отечественных и зарубежных авторов представили доказательства, подтверждающие использование сорафениба и левватиниба у пациентов с распространённым РЩЖ, поскольку сорафениб и левватиниб продемонстрировали управляемый профиль токсичности и многообещающую противоопухолевую активность во всех протестированных подтипах РЩЖ [11, 34, 45, 47].

Учитывая то, что профили безопасности левватиниба и сорафениба не столь отличаются, клинические руководства рекомендуют при выборе препарата учитывать обстоятельства каждого пациента, включая их потребность в ответе на лечение и сопутствующие заболевания.

Кроме того, результаты исследований показали, что отношение нейтрофилов/лимфоцитов (NLR) потенциально может быть прогностическим маркёром прогрессирования и выживаемости и, возможно, также может использоваться в качестве индикатора для своевременного начала лечения.

Для лечения ДРЩЖ разрабатываются дополнительные методы, как молекулярно-ориентированные, так и комбинированные. Комбинация ингибитора тирозинкиназы с иммуноонкологической терапией показала многообещающие результаты при различных видах рака, также может быть эффективной у пациентов с ДРЩЖ. Таким образом, учитывая количество потенциальных методов лечения, становится всё более важным определить, какие пациенты будут получать наибольшую пользу от конкретной терапии. Будущие исследования молекулярных механизмов терапии, а также определение биомаркёров или предикторов ответа, вероятно, помогут врачам в выборе оптимальной терапии для своих пациентов.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что апоптоз играет важную роль в развитии радиойодрефрактерности дифференцированного рака щитовидной железы, а значит, регуляторы апоптоза могут иметь большой терапевтический потенциал. Изучение маркёров апоптоза является перспективным направлением для оценки развития радиойодрезистентности при дифференцированном раке щитовидной

железы, а значит, и для прогноза и лечения йодрефрактерного рака. Учитывая сложность и многоступенчатость данного процесса, а также существование большого количества изоформ маркеров апоптоза, необходимо проведение новых, более подробных исследований молекулярных механизмов регуляции различных

этапов апоптоза при радиойодрефрактерном раке щитовидной железы. Это даст возможность поиска новых целевых мишеней для воздействия на его отдельные этапы с целью их коррекции и откроет новые перспективы для лекарственного лечения.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Румянцев ПО, Горбунова ВА, Подвязников СО, Жуков НВ, Исаев ПА, Крылов ВВ, и др. Современные возможности лечения дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом: резолюция по итогам Экспертного совета. *Современная онкология*. 2016;18(3):48-51.
2. Nersesyan K, Robinson D, Wolfe G, Flores N, Pelletier C, Forsythe A. Epidemiology and treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer in the Eu 5. *Value in Health*. 2015;18(3):A194. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.1123>
3. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(5):356-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70215-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8)
4. Животовский БД. Смерть ради жизни, или терапевтический потенциал «клеточного самоубийства». *Наука из первых рук*. 2017;73(1):50-7.
5. Парахонский АП. Взаимовлияние аутофагии и апоптоза в опухолевых клетках. *Заметки учёного*. 2016;6:54-8.
6. Каприн АД, Старинский ВВ, Петров ГВ. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. Москва, РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019. 14 с.
7. Laursen R, Wehland M, Kopp S, Pietsch J, Infanger M, Grosse J, et al. Effects and role of multikinase inhibitors in thyroid cancer. *Curr Pharm Des*. 2016;22(39):5915-26. Available from: <https://doi.org/10.2174/1381612822666160614084943>
8. Нецаева ОА, Бавыкина ЛГ, Древалъ АВ. Дифференцированный рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике, терапии и динамическому наблюдению. *Русский медицинский журнал*. 2016;1;9-12.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
10. Lee J, Hwang A, Lee EK. Recent progress of genome study for anaplastic thyroid cancer. *Genomics Inform*. 2013;11(2):68-75. Available from: <https://doi.org/10.5808/GI.2013.11.2.68>
11. Мудунов АМ, Румянцев ПО, Подвязников СО, Бяхов МЮ, Решетов ИВ, Слепцов ИВ, и др. Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом». *Опухоли головы и шеи*. 2015;5(3):59-63.
12. Park KC, Kim SM, Jeon JY, Kim BW, Kim HK, Chang HJ, et al. Synergistic activity of N-Hydroxy-7-(2-Naphthylthio) heptanamide and sorafenib against cancer stem cells, anaplastic thyroid cancer. *Neoplasia*. 2017;19(8):145-53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.05.006>
13. Kleiman DA, Buitrago D, Crowley MJ, Beninato T, Veach AJ, Zanzonico PB, et al. Thyroid stimulating hormone increases iodine uptake by thyroid cancer cells during BRAF silencing. *J Surg Res*. 2013;182(1):85-93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.08.053>
14. Hou P, Liu D, Shan Y, Hu S, Studeman K, Condouris S, et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphate inositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(4):1161-70. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1125>
15. Bible KC, Ryder M. Evolving molecularly targeted therapies for advanced-stage thyroid cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(7):403-16. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.19>
16. Дворяшина ИА, Великородная ЮИ, Почепцов АЯ, Фёдорова ОВ. Современный взгляд на механизмы и классификацию клеточной гибели. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;3(59):137-9.
1. Rummyantsev PO, Gorbunova VA, Podvyezchnikov SO, Zhukov NV, Isaev PA, Krylov VV, i dr. Sovremennyye vozmozhnosti lecheniya differentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy, rezistentnogo k terapii radioaktivnyim yodom: rezolyutsiya po itogam Ekspertnogo soveta [Modern therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: resolution of the Expert Council]. *Sovremennaya onkologiya*. 2016;18(3):48-51.
2. Nersesyan K, Robinson D, Wolfe G, Flores N, Pelletier C, Forsythe A. Epidemiology and treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer in the Eu 5. *Value in Health*. 2015;18(3):A194. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.1123>
3. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(5):356-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70215-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8)
4. Zhivotovskiy BD. Smert' radi zhizni, ili terapevticheskiy potentsial «kletchnogo samoubiystva» [Death for life, or the therapeutic potential of «cell suicide»]. *Nauka iz pervykh ruk*. 2017;73(1):50-7.
5. Parakhonskiy AP. Vzaimovliyaniye autofagii i apoptoza v opukholevykh kletkakh [The interaction of autophagy and apoptosis in tumor cells]. *Zametki uchyonogo*. 2016;6:54-8.
6. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrov GV. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu* [The status of cancer care for the population of Russia in 2018]. Moscow, RF: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2019. 14 p.
7. Laursen R, Wehland M, Kopp S, Pietsch J, Infanger M, Grosse J, et al. Effects and role of multikinase inhibitors in thyroid cancer. *Curr Pharm Des*. 2016;22(39):5915-26. Available from: <https://doi.org/10.2174/1381612822666160614084943>
8. Nechaeva OA, Bavykina LG, Dreval AV. Differentsirovanny rak shchitovidnoy zhelezy: sovremennyye podkhody k diagnostike, terapii i dinamicheskomu nablyudeniyu [Differentiated thyroid cancer: modern approaches to diagnosis, therapy and dynamic monitoring]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2016;1;9-12.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
10. Lee J, Hwang A, Lee EK. Recent progress of genome study for anaplastic thyroid cancer. *Genomics Inform*. 2013;11(2):68-75. Available from: <https://doi.org/10.5808/GI.2013.11.2.68>
11. Mudunov AM, Rummyantsev PO, Podvyezchnikov SO, Byakhov MYu, Reshetov IV, Sleptsov IV, i dr. Rezolyutsiya po itogam Ekspertnogo soveta «Sovremennyye podkhody k lecheniyu differentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy, rezistentnogo k terapii radioaktivnyim yodom» [Resolution on the basis of the Expert Council «Modern approaches to the treatment of differentiated thyroid cancer resistant to radioactive iodine therapy»]. *Opukholi golovy i shei*. 2015;5(3):59-63.
12. Park KC, Kim SM, Jeon JY, Kim BW, Kim HK, Chang HJ, et al. Synergistic activity of N-Hydroxy-7-(2-Naphthylthio) heptanamide and sorafenib against cancer stem cells, anaplastic thyroid cancer. *Neoplasia*. 2017;19(8):145-53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.05.006>
13. Kleiman DA, Buitrago D, Crowley MJ, Beninato T, Veach AJ, Zanzonico PB, et al. Thyroid stimulating hormone increases iodine uptake by thyroid cancer cells during BRAF silencing. *J Surg Res*. 2013;182(1):85-93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.08.053>
14. Hou P, Liu D, Shan Y, Hu S, Studeman K, Condouris S, et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphate inositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(4):1161-70. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1125>
15. Bible KC, Ryder M. Evolving molecularly targeted therapies for advanced-stage thyroid cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(7):403-16. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.19>
16. Dvoryashina IA, Velikorodnaya Yul, Pocheptsov AY, Fyodorova OV. Sovremennyy vzglyad na mekhanizmy i klassifikatsiyu kletochnoy gibeli [A modern view on the mechanisms and classification of cell death]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016;3(59):137-9.

17. Кумыкова ЗЮ, Аджиева АХ, Дадова АА, Тлупова ТГ, Джанибеков КХ. К вопросу о таргетной терапии онкологических патологий. *Успехи современной науки и образования*. 2016;1(8):158-64.
18. Бгатовая НП, Коненков ВИ, Макарова ВВ, Бородин ЮИ, Гаврилова ЮС, Лыков АП, и др. Апоптоз и аутофагия в клетках гепатокарциномы, индуцированные различными формами солей лития. *Цитология*. 2017;59(3):178-84.
19. Tasdemir E, Galluzzi L, Maiuri MC, Criollo A, Vitale I, Hangen E, et al. Methods for assessing autophagy and autophagic cell death. *Methods Mol Biol*. 2008;445:29-76. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-157-4_3
20. Белушкина НН, Хомякова ТИ, Хомяков ЮН. Клеточная гибель и особенности её регуляции в опухолевых клетках. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2009;95(10):1093-107.
21. Сидорова ИС, Рыжова ОВ, Репин АБ. Роль апоптоза и клеточной пролиферации в патогенезе гладкомышечных опухолей матки. *Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова*. 2001;3-4:26-31.
22. de la Fouchardière C. Targeted treatments of radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol*. 2015;76(Suppl.1):34-9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(16\)30012-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(16)30012-9)
23. Wagner M, Khoury H, Bennetts L, Berto P, Ehreth J, Badia X, et al. Appraising the holistic value of Lenvatinib for radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer: A multi-country study applying pragmatic MCDA. *BMC Cancer*. 2017;17(1):272. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3258-9>
24. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioiodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-28. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
25. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015;93(2):118-24. Available from: <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138206>
26. Lin CI, Whang EE, Lorch JH, Ruan DT. Autophagic activation potentiates the antiproliferative effects of tyrosine kinase inhibitors in medullary thyroid cancer. *Surgery*. 2012;152(6):1142-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.08.016>
27. Абрамов МЕ, Чичиков ЕИ. Современные возможности применения сорафениба при солидных опухолях. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;37:18-23.
28. Haddad RI, Lydiatt WM, Ball DW, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, et al. Anaplastic thyroid carcinoma, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(9):1140-50. Available from: <https://doi.org/10.6004/jccn.2015.0139>
29. Krajewska J, Gawlik T, Jarzab B. Advances in small molecule therapy for treating metastatic thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(11):1049-60. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1340939>
30. Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitoia F, Schlumberger MJ. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(1):81-9. Available from: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000245>
31. Broecker-Preuss M, Müller S, Britten M, Worm K, Schmid KW, Mann K, et al. Sorafenib inhibits intracellular signaling pathways and induces cell cycle arrest and cell death in thyroid carcinoma cells irrespective of histological origin or BRAF mutational status. *BMC Cancer*. 2015;26(15):184. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1186-0>
32. Takahashi H, Nasu K, Minami M, Kojima T, Nishiyama H, Ishiguro T, et al. Organ atrophy induced by sorafenib and sunitinib – quantitative computed tomography (CT) evaluation of the pancreas, thyroid gland and spleen. *Pol J Radiol*. 2016;81:557-65. Available from: <https://doi.org/10.12659/PJR.898936>
33. Исаев ПА, Васильков СВ, Пимонова ИС, Севрюков ФЕ, Полькин ВВ, Семин ДЮ, и др. Неoadъювантная таргетная терапия дифференцированного рака щитовидной железы (клиническое наблюдение). *Опухоли головы и шеи*. 2017;7(1):86-90.
34. Benekli M, Yalcin S, Ozkan M, Elkiran ET, Sevinc A, Cabuk D, et al. Efficacy of sorafenib in advanced differentiated and medullary thyroid cancer: experience in a Turkish population. *Oncol Targets Ther*. 2014;15(8):1-5. Available from: <https://doi.org/10.2147/OTT.S70670>
35. Yarchoan M, Ma C, Troxel AB, Stopenski SJ, Tang W, Cohen AB, et al. pAKT expression and response to sorafenib in differentiated thyroid cancer. *Horm*
17. Kумыкова ЗЮ, Аджиева АХ, Дадова АА, Тлупова ТГ, Джанибеков КХ. К вопросу о таргетной терапии онкологических патологий [To the question of targeted therapy of cancer pathologies]. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2016;1(8):158-64.
18. Bgatova NP, Konenkov VI, Makarova VV, Borodin Yul, Gavrilova YuS, Lykov AP, i dr. Apoptoz i autofagiya v kletkakh gepatokartsinomy, indutsirovannyye razlichnymi formami soley litiya [Apoptosis and autophagy in hepatocarcinoma cells induced by different forms of lithium salts]. *Tsitologiya*. 2017;59(3):178-84.
19. Tasdemir E, Galluzzi L, Maiuri MC, Criollo A, Vitale I, Hangen E, et al. Methods for assessing autophagy and autophagic cell death. *Methods Mol Biol*. 2008;445:29-76. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-157-4_3
20. Belushkina NN, Khomyakova TI, Khomyakov YuN. Kletochnaya gibel' i osobennosti eyo regulyatsii v opukhlevykh kletkakh [Cell death and specifics of its regulation in tumour cells]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2009;95(10):1093-107.
21. Sidorova IS, Ryzhova OV, Repin AB. Rol' apoptoza i kletochnoy proliferatsii v patogeneze gladkomyshechnykh opukhley матки [The role of apoptosis and cell proliferation in the pathogenesis of uterus smooth muscle tumors]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. I.P. Pavlova*. 2001;3-4:26-31.
22. de la Fouchardière C. Targeted treatments of radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol*. 2015;76(Suppl.1):34-9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(16\)30012-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(16)30012-9)
23. Wagner M, Khoury H, Bennetts L, Berto P, Ehreth J, Badia X, et al. Appraising the holistic value of Lenvatinib for radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer: A multi-country study applying pragmatic MCDA. *BMC Cancer*. 2017;17(1):272. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3258-9>
24. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioiodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-28. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
25. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015;93(2):118-24. Available from: <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138206>
26. Lin CI, Whang EE, Lorch JH, Ruan DT. Autophagic activation potentiates the antiproliferative effects of tyrosine kinase inhibitors in medullary thyroid cancer. *Surgery*. 2012;152(6):1142-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.08.016>
27. Abramov ME, Chichikov EI. Sovremennyye vozmozhnosti primeneniya sorafeniba pri solidnykh opukholyakh [Modern possibilities of using sorafenib for solid tumors]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;37:18-23.
28. Haddad RI, Lydiatt WM, Ball DW, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, et al. Anaplastic thyroid carcinoma, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(9):1140-50. Available from: <https://doi.org/10.6004/jccn.2015.0139>
29. Krajewska J, Gawlik T, Jarzab B. Advances in small molecule therapy for treating metastatic thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(11):1049-60. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1340939>
30. Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitoia F, Schlumberger MJ. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(1):81-9. Available from: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000245>
31. Broecker-Preuss M, Müller S, Britten M, Worm K, Schmid KW, Mann K, et al. Sorafenib inhibits intracellular signaling pathways and induces cell cycle arrest and cell death in thyroid carcinoma cells irrespective of histological origin or BRAF mutational status. *BMC Cancer*. 2015;26(15):184. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1186-0>
32. Takahashi H, Nasu K, Minami M, Kojima T, Nishiyama H, Ishiguro T, et al. Organ atrophy induced by sorafenib and sunitinib – quantitative computed tomography (CT) evaluation of the pancreas, thyroid gland and spleen. *Pol J Radiol*. 2016;81:557-65. Available from: <https://doi.org/10.12659/PJR.898936>
33. Isaev PA, Vasilkov SV, Pimonova IS, Sevryukov FE, Polkin VV, Syomin DYU, i dr. Neoad'yuvantnaya targetnaya terapiya differentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy (klinicheskoe nablyudeniye) [Neoadjuvant target therapy of differentiated thyroid cancer (clinical observation)]. *Opukholi golovy i shchi*. 2017;7(1):86-90.
34. Benekli M, Yalcin S, Ozkan M, Elkiran ET, Sevinc A, Cabuk D, et al. Efficacy of sorafenib in advanced differentiated and medullary thyroid cancer: experience in a Turkish population. *Oncol Targets Ther*. 2014;15(8):1-5. Available from: <https://doi.org/10.2147/OTT.S70670>
35. Yarchoan M, Ma C, Troxel AB, Stopenski SJ, Tang W, Cohen AB, et al. pAKT expression and response to sorafenib in differentiated thyroid cancer. *Horm*

- Cancer*. 2016;7(3):188-95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12672-016-0253-6>
36. Ball DW, Sherman SI, Jarzab B, Cabanillas ME, Martins R, Shah MA, et al. Lenvatinib treatment of advanced RAI-refractory differentiated thyroid cancer (DTC): cytokine and angiogenic factor (CAF) profiling in combination with tumor genetic analysis to identify markers associated with response. *J Clin Oncol*. 2012;30(15 Suppl.):5518.
 37. Ruan M, Liu M, Dong Q, Chen L. Iodide- and glucose-handling gene expression regulated by sorafenib or cabozantinib in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1771-9. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3023>
 38. Valerio L, Pieruzzi L, Giani C, Agate L, Bottici V, Lorusso L, et al. Targeted therapy in thyroid cancer: state of the art. *Clin Oncol*. 2017;29(5):316-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.02.009>
 39. de Castro Neves LA, Negrão MV, de Freitas RM, Papadia C, Lima JV Jr, Fukushima JT, et al. Sorafenib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer: efficacy and safety analysis. *Thyroid*. 2016;26(3):414-9. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0334>
 40. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, Inagaki L, et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front Oncol*. 2017;7:25. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00025>
 41. Frampton JE. Lenvatinib: a review in refractory thyroid cancer. *Target Oncol*. 2016;11(1):115-22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11523-015-0416-3>
 42. Fala L. Lenvima (Lenvatinib), a multireceptor tyrosine kinase inhibitor, approved by the FDA for the treatment of patients with differentiated thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8:176-9.
 43. Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics*. 2014;8:129-39. Available from: <https://doi.org/10.2147/BTT.S39381>
 44. Okamoto K, Kodama K, Takase K, Sugi NH, Yamamoto Y, Iwata M, 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.07.007>
 45. Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, Inagaki L, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer. *Future Oncol*. 2019;15(7):717-26. Available from: <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0557>
 46. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-30. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>
 47. Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Sci*. 2015;106(12):1714-21. Available from: <https://doi.org/10.1111/cas.12826>
 48. Zhu C, Ma X, Hu Y, Guo L, Chen B, Shen K, et al. Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;12(7):44545-57. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10019>
 49. Фролов МЮ, Рогов ВА. Оценка лекарственной терапии прогрессирующего дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду, у пациентов, проживающих в Российской Федерации: фармакоэкономические аспекты. *Фармакоэкономика*. 2017;10(1):3-10.
 50. Румянцев ПО. Роль таргетной терапии мультикиназными ингибиторами в лечении резистентного к радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015;2:25-32. Available from: <https://doi.org/10.14341/ket2015225-32>
 51. Ohtsuru A, Midorikawa S, Ohira T, Suzuki S, Takahashi H, Murakami M, et al. Incidence of thyroid cancer among children and young adults in Fukushima, Japan, screened with 2 rounds of ultrasonography within 5 years of the 2011 Fukushima Daiichi Nuclear Power Station accident. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(1):4-11. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.3121>
 52. Zupunski L, Ostroumova E, Drozdovitch V, Veyalkin I, Ivanov V, Yamashita S, et al. Thyroid cancer after exposure to radioiodine in childhood and adolescence: 131I-related risk and the role of selected host and environmental factors. *Cancers*. 2019;11(10). Available from: <https://doi.org/10.3390/Cancers11101481>
 53. Toki H, Wada T, Manabe Y, Hirota S, Higuchi T, Tanihata I, et al. Relationship between environmental radiation and radioactivity and childhood thyroid cancer found in Fukushima health management survey. *Sci Rep*. 2016;7(3):188-95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12672-016-0253-6>
 36. Ball DW, Sherman SI, Jarzab B, Cabanillas ME, Martins R, Shah MA, et al. Lenvatinib treatment of advanced RAI-refractory differentiated thyroid cancer (DTC): cytokine and angiogenic factor (CAF) profiling in combination with tumor genetic analysis to identify markers associated with response. *J Clin Oncol*. 2012;30(15 Suppl.):5518.
 37. Ruan M, Liu M, Dong Q, Chen L. Iodide- and glucose-handling gene expression regulated by sorafenib or cabozantinib in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1771-9. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3023>
 38. Valerio L, Pieruzzi L, Giani C, Agate L, Bottici V, Lorusso L, et al. Targeted therapy in thyroid cancer: state of the art. *Clin Oncol*. 2017;29(5):316-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.02.009>
 39. de Castro Neves LA, Negrão MV, de Freitas RM, Papadia C, Lima JV Jr, Fukushima JT, et al. Sorafenib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer: efficacy and safety analysis. *Thyroid*. 2016;26(3):414-9. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0334>
 40. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, Inagaki L, et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front Oncol*. 2017;7:25. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00025>
 41. Frampton JE. Lenvatinib: a review in refractory thyroid cancer. *Target Oncol*. 2016;11(1):115-22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11523-015-0416-3>
 42. Fala L. Lenvima (Lenvatinib), a multireceptor tyrosine kinase inhibitor, approved by the FDA for the treatment of patients with differentiated thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8:176-9.
 43. Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics*. 2014;8:129-39. Available from: <https://doi.org/10.2147/BTT.S39381>
 44. Okamoto K, Kodama K, Takase K, Sugi NH, Yamamoto Y, Iwata M, 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.07.007>
 45. Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, Inagaki L, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer. *Future Oncol*. 2019;15(7):717-26. Available from: <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0557>
 46. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-30. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>
 47. Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Sci*. 2015;106(12):1714-21. Available from: <https://doi.org/10.1111/cas.12826>
 48. Zhu C, Ma X, Hu Y, Guo L, Chen B, Shen K, et al. Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;12(7):44545-57. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10019>
 49. Frolov MYu, Rogov VA. Otsenka lekarstvennoy terapii progressiruyushchego differentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy, refrakternogo k radioaktivnomu yodu, u patsientov, prozhivayushchikh v Rossiyskoy Federatsii: farmakoekonomicheskie aspekty [Evaluation of drug therapy in progressing differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine in patients residing in the Russian Federation: pharmacoeconomic aspects]. *Farmakoekonomika*. 2017;10(1):3-10.
 50. Rumyantsev PO. Rol' targetnoy terapii mul'tikinaznymi ingibitorami v lechenii rezistentnogo k radioiodterapii differentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy [The role of multikinase inhibitors target therapy in radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2015;2:25-32. Available from: <https://doi.org/10.14341/ket2015225-32>
 51. Ohtsuru A, Midorikawa S, Ohira T, Suzuki S, Takahashi H, Murakami M, et al. Incidence of thyroid cancer among children and young adults in Fukushima, Japan, screened with 2 rounds of ultrasonography within 5 years of the 2011 Fukushima Daiichi Nuclear Power Station accident. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(1):4-11. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.3121>
 52. Zupunski L, Ostroumova E, Drozdovitch V, Veyalkin I, Ivanov V, Yamashita S, et al. Thyroid cancer after exposure to radioiodine in childhood and adolescence: 131I-related risk and the role of selected host and environmental factors. *Cancers*. 2019;11(10). Available from: <https://doi.org/10.3390/Cancers11101481>
 53. Toki H, Wada T, Manabe Y, Hirota S, Higuchi T, Tanihata I, et al. Relationship between environmental radiation and radioactivity and childhood thyroid cancer found in Fukushima health management survey. *Sci Rep*.

2020;10(1):4074. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60999-z>

54. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Lebouilleux S, Newbold K, et al. 2019 European thyroid association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2019;8(5):227-45. Available from: <https://doi.org/10.1159 / 000502229>.

2020;10(1):4074. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60999-z>

54. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Lebouilleux S, Newbold K, et al. 2019 European thyroid association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2019;8(5):227-45. Available from: <https://doi.org/10.1159 / 000502229>.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гарипов Карим Альбертович, аспирант кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия; врач онколог онкологического отделения № 4, Республиканский клинический онкологический диспансер

ORCID ID: 0000-0001-7471-3650

SPIN-код: 9013-7722

E-mail: karimg@rambler.ru

Афанасьева Зинаида Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия; заведующая центром для диагностики и лечения больных раком щитовидной железы и других эндокринных органов, Республиканский клинический онкологический диспансер

Researcher ID: AAE-2027-2020

Scopus ID: 57196436798

ORCID ID: 0000-0002-6187-2983

SPIN-код: 9921-0860

Author ID: 264270

E-mail: z-afanasieva@mail.ru

Гафиуллина Алия Дамировна, аспирант кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия; врач онколог онкологического отделения № 7, Республиканский клинический онкологический диспансер

ORCID ID: 0000-0002-82470161X

SPIN-код: 4985-1607

E-mail: gafiullina.aliya@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Афанасьева Зинаида Александровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, Казанская государственная медицинская академия; заведующая центром для диагностики и лечения больных раком щитовидной железы и других эндокринных органов, Республиканский клинический онкологический диспансер

420088, Российская Федерация, г. Казань, ул. Олонетская, д. 4, кв. 47

Тел.: +7 (917) 8862923

E-mail: z-afanasieva@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГКА, ГАД

Сбор материала: АЗА

Анализ полученных данных: ГКА

Подготовка текста: АЗА

Редактирование: АЗА, ГАД

Общая ответственность: ГКА

Поступила

24.03.2020

Принята в печать

25.06.2020

И AUTHOR INFORMATION

Garipov Karim Albertovich, Postgraduate Student, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy; Oncologist of the Oncology Department № 4; Republican Oncological Clinical Dispensary

ORCID ID: 0000-0001-7471-3650

SPIN: 9013-7722

E-mail: karimg@rambler.ru

Afanasieva Zinaida Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy; Head of the Center for the Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer and other Endocrine Organs, Republican Oncological Clinical Dispensary

Researcher ID: AAE-2027-2020

Scopus ID: 57196436798

ORCID ID: 0000-0002-6187-2983

Author ID: 264270

SPIN: 9921-0860

E-mail: z-afanasieva@mail.ru

Gafiullina Aliya Damirovna, Postgraduate Student, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy; Oncologist of the Oncology Department № 7, Republican Oncological Clinical Dispensary

ORCID ID: 0000-0002-82470161X

SPIN: 4985-1607

E-mail: gafiullina.aliya@mail.ru

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Afanasieva Zinaida Aleksandrovna

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy; Head of the Center for the Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer and other Endocrine Organs, Republican Oncological Clinical Dispensary

420088, Russian Federation, Kazan, Olonetskaya str., 4, apt. 47

Tel.: +7 (917) 8862923

E-mail: z-afanasieva@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GKA, GAD

Data collection: AZA

Analysis and interpretation: GKA

Writing the article: AZA

Critical revision of the article: AZA, GAD

Overall responsibility: GKA

Submitted 24.03.2020

Accepted 25.06.2020