

Эффективность и переносимость лenvатиниба при радиойодрезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации

Е.В. Бородавина¹, П.А. Исаев¹, А.Ю. Шуринов¹, П.О. Румянцев², В.В. Крылов¹, К.М. Петросян¹, А.Д. Каприн¹, С.А. Иванов¹, С.О. Подвизников³, И.С. Романов⁴, А.М. Мудунов⁴, К.Ю. Слащук², Р.С. Жихорев⁵, М.В. Волконский⁵, Р.М. Чагова⁶, И.Р. Сулова⁷, А.И. Хряпа⁸, А.Х. Лепшкова⁹, Н.Л. Адаева¹⁰, А.Р. Сафарова¹¹, Л.П. Калейкина¹², Е.В. Лымарь¹³, Е.М. Чернякова¹⁴, О.А. Снежко⁹, А.Е. Зиньковская¹⁵, Ф.Ф. Муфазалов¹⁶, Е.С. Кузьмина¹⁷, Ю.В. Дружинина¹⁸, Ш.И. Мусин¹⁶, М.Р. Мухитова¹¹, А.И. Хасанова¹¹, С.З. Сафина¹¹, С.Л. Кириенко³

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский пр-д, 6;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

⁷ГБУЗ «Онкологический диспансер №4 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115304 Москва, ул. Медиков, 7;

⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а;

⁹ГБУЗ РО «Онкологический диспансер»; Россия, 344006 Ростов-на-Дону, просп. Соколова, 9;

¹⁰БУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко Минздрава Удмуртской Республики»; Россия, Удмуртская Республика, 426009 Ижевск, ул. Ленина, 102;

¹¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан»; Россия, Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

¹²ГБУЗ РМ «Республиканский клинический онкологический диспансер»; Россия, Республика Мордовия, 430032 Саранск, ул. Ульянова, 30;

¹³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

¹⁴ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер»; Россия, Республика Карелия, 185002 Петрозаводск, Лососинское шоссе, 5;

¹⁵СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

¹⁶ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, просп. Октября, 73/1;

¹⁷Региональный онкологический центр ГУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, Ямало-Ненецкий автономный округ, 629002 Салехард, ул. Мира, 39;

¹⁸МКМЦ «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymtrik2007@yandex.ru

Введение. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы позволило улучшить результаты лечения пациентов с радиойодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы (РЙР ДРЩЖ). В качестве препарата 1-й линии у данной категории больных рекомендован лenvатиниб.

Цель исследования – анализ обобщенного клинического опыта применения лenvатиниба у пациентов с РЙР ДРЩЖ в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проводился анализ данных, полученных в период с декабря 2015 г. по сентябрь 2019 г. в 18 медицинских учреждениях России. В исследование включены 77 клинических наблюдений гистологически верифицированного ДРЩЖ с доказанной резистентностью к терапии радиоактивным йодом и последующим прогрессированием опухоли по 1-й версии критериев RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1, критерии оценки ответа солидных опухолей).

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов, включенных в анализ ($n = 72$), составила 26,1 мес. В подгруппе пациентов, ответивших на терапию (с полным и частичным ответом), выживаемость без прогрессирования достигла 36,2 мес, превысив аналогичный показатель, полученный при обновленном анализе в регистрационном исследовании SELECT (33,1 мес). При анализе безопасности терапии леватинибом нежелательные явления были зарегистрированы у 87 % пациентов. При этом тяжелые нежелательные явления наблюдались лишь у 18,2 % пациентов. В 6,5 % случаев развитие нежелательных явлений стало причиной отмены препарата, в 74 % случаев доза леватиниба была уменьшена.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости леватиниба при РЙР ДРЩЖ в условиях клинической практики в Российской Федерации.

Ключевые слова: леватиниб, радиоодорезистентный рак щитовидной железы, клиническая практика, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю. и др. Эффективность и переносимость леватиниба при радиоодорезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи 2020;10(1):65–72.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72



Efficacy and tolerability of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter observational study in the Russian Federation

E. V. Borodavina¹, P. A. Isaev¹, A. Yu. Shurinov¹, P. O. Rumyantsev², V. V. Krylov¹, K. M. Petrosyan¹, A. D. Kaprin¹, S. A. Ivanov¹, S. O. Podvyaznikov³, I. S. Romanov⁴, A. M. Mudunov⁴, K. Yu. Slashchuk², R. S. Zhikhorev⁵, M. V. Volkonsky⁵, R. M. Chagova⁶, I. R. Suslova⁷, A. I. Khryapa⁸, A. Kh. Lepshokova⁹, N. L. Fadeeva¹⁰, A. R. Safarova¹¹, L. P. Kaleykina¹², E. V. Lymar¹³, E. M. Chernyakova¹⁴, O. A. Snezhko⁹, A. E. Zinkovskaya¹⁵, F. F. Mufazalov¹⁶, E. S. Kuzmina¹⁷, Yu. V. Druzhinina¹⁸, Sh. I. Musin¹⁶, M. R. Mukhitova¹¹, A. I. Khasanova¹¹, S. Z. Safina¹¹, S. L. Kirienko³

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁵Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovsky Dr., Moscow 125130, Russia;

⁶S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 52nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

⁷Oncological Dispensary No. 4, Moscow Healthcare Department; 7 Medikov St., Moscow 115304, Russia;

⁸Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological); 68a Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁹Oncological Dispensary of Rostov Region; 9 Sokolov Ave., Rostov-on-Don 344006, Russia;

¹⁰S.G. Primushko Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Udmurt Republic; 102 Lenina St., Izhevsk 426009, Udmurt Republic, Russia;

¹¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Tatarstan; 29 Sibirsky Trakt St., Kazan 420029, Republic of Tatarstan, Russia;

¹²Republican Clinical Oncological Dispensary of the Republic of Mordovia; 30 Ulyanova St., Saransk 430032, Republic of Mordovia, Russia;

¹³Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

¹⁴Republican Oncological Dispensary of the Republic of Karelia; 5 Lososinskoe Hwy, Petrozavodsk 185002, Republic of Karelia, Russia;

¹⁵City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., Saint Petersburg 198255, Russia;

¹⁶Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Ave., Ufa 450054, Republic of Bashkortostan, Russia;

¹⁷Regional Cancer Center, Salekhard District Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629002, Yamalo-Nenets Autonomous District, Russia;

¹⁸Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia

Background. The implementation of tyrosine kinase inhibitors into clinical practice improved treatment outcomes in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). Lenvatinib is recommended as a first-line drug for these patients.

The study objective is to analyze clinical experience with lenvatinib in patients with RR-DTC in the Russian Federation.

Materials and methods. The data from 18 clinical sites in Russia was analyzed for the period December 2015 and September 2019. Seventy-seven patients with histologically verified DTC, proven resistance to radioactive iodine therapy, and tumor progression (according to the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 criteria) were included in the study.

Results. Median progression-free survival in patients included into analysis ($n = 72$) was 26.1 months. In patients who responded to therapy (including those with partial and complete response), median progression-free survival reached 36.2 months, which is higher than that

reported in the updated results of the SELECT study (33.1 months). Lenvatinib-associated adverse events (AEs) were observed in 87 % of patients. Severe AEs were registered in 18.2 % of participants. In 6.5 % of cases, AEs lead to lenvatinib cessation; in 74 % of cases, AEs required dose reduction.

Conclusion. Our findings suggest high efficacy and good tolerability of lenvatinib in patients with RR-DTC in routine clinical practice in the Russian Federation.

Key words: lenvatinib, radioiodine-refractory thyroid cancer, clinical practice, progression-free survival

For citation: Borodavina E.V., Isaev P.A., Shurinov A.Yu. et al. Efficacy and tolerability of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter observational study in the Russian Federation. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):65–72. (In Russ.).

Введение

Дифференцированная форма рака щитовидной железы (ДРЩЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль эндокринной системы. По данным онкологического регистра, в 2018 г. в России доля рака щитовидной железы составила 4,5 %, из них недопустимо высокие показатели запущенности (III–IV стадии) — 21 % [1]. В отдельную клиническую группу неблагоприятного прогноза попадают больные ДРЩЖ с резистентностью к терапии радиоактивным йодом [2]. Химиотерапевтическое лечение продемонстрировало свою неэффективность и высокую токсичность, в связи с чем не рекомендуется в качестве системной терапии у таких пациентов [3]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы позволило улучшить результаты лечения при меньшей лекарственной токсичности и лучшей переносимости пациентами. Минздрав России зарегистрировал 2 ингибитора тирозинкиназы для лечения радиойодрезистентного ДРЩЖ (РЙР ДРЩЖ): сорафениб в 2014 г. и ленватиниб в 2015 г. По результатам международных рандомизированных клинических исследований III фазы частота ответа на лечение в виде полного, частичного регресса и стабилизации опухоли составила соответственно 0; 12,2 и 42 % для сорафениба по итогам исследования DECISION [4], и 1,5; 64,7 и 15 % для ленватиниба по итогам исследования SELECT [5]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании сорафениба составила 10,8 мес (при приеме плацебо 5,4 мес), отношение рисков 0,59 (95 % ДИ 0,39–0,61, $p < 0,001$) по итогам исследования DECISION [4]. Медиана ВБП при использовании ленватиниба — 18,3 мес (при приеме плацебо 3,6 мес), отношение рисков 0,21 (95 % ДИ 0,14–0,31, $p < 0,001$) по итогам исследования SELECT [5]. Общенациональная онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network) рекомендовала ленватиниб в качестве препарата выбора для 1-й линии терапии РЙР ДРЩЖ [6]. В отечественной литературе описаны отдельные наблюдения клинического применения данного препарата [7]. **Целью** настоящего исследования стал анализ обобщенного клинического опыта применения ленватиниба в Российской Федерации.

Материалы и методы

Исследование проводилось с февраля 2018 г. по сентябрь 2019 г. В исследование включены клинические случаи лечения ленватинибом в 18 медицинских учреждениях России. В рамках клинической практики проводилось наблюдение пациентов с РЙР ДРЩЖ, получающих ленватиниб с момента рентгенологически подтвержденного прогрессирования опухоли по 1-й версии критериев RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1, критерии оценки ответа солидных опухолей) [8].

Критерии включения в исследование: возраст пациентов старше 18 лет; гистологически верифицированный РЙР ДРЩЖ, прогрессирование опухоли после радиойодтерапии; назначение ленватиниба.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к назначению ленватиниба, указанных в инструкции по применению препарата.

Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП, вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты и длительности ответа на лечение, а также профиля нежелательных явлений (НЯ) и способов их коррекции у пациентов с метастатическим РЙР ДРЩЖ, получающих ленватиниб.

Медицинские данные пациентов были формализованы и внесены в электронные таблицы. ВБП считался период от начала терапии ленватинибом до даты выявления прогрессирования заболевания или даты смерти пациента. ОВ рассчитывали от начала терапии ленватинибом до даты последнего наблюдения за пациентом или смерти пациента от любой причины. Ответ на лечение оценивал лечащий врач; при наличии измеряемых опухолевых очагов по критериям RECIST 1.1 объективным ответом считался полный или частичный ответ, о достижении контроля над опухолевым процессом говорили при стабилизации заболевания в течение 2 мес и более. Критериями стабилизации заболевания были отсутствие изменения таргетных очагов по данным инструментальных методов обследования, отсутствие увеличения уровня онкомаркеров (тиреоглобулина и антител к нему). Нежелательным явлением считали любое неблагоприятное событие, симптом или заболевание, а также усиление ранее имевшихся

симптомов, возникшее после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивали по Common Terminology Criteria for Adverse Events (унифицированные терминологические критерии для оценки тяжести нежелательных явлений) 4.0 [9].

Полученные результаты анализировали с помощью общепринятых статистических методов [10, 11] при использовании коммерчески доступного блока статистических программ. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

В настоящий анализ включены данные за период с 2015 г. по сентябрь 2019 г.

В соответствии с критериями включения в данное многоцентровое наблюдательное исследование вошли 77 гистологически верифицированных клинических наблюдений РЙР ДРЩЖ с доказанной резистентностью к терапии радиоактивным йодом, прогрессирующим опухолью по критериям RECIST 1.1. Все пациенты получали левватиниб в рамках клинической практики.

Возраст пациентов варьировал от 40 до 79 лет, средний возраст составил $62,0 \pm 15,6$ года. Среди пациентов было 34 (44,2 %) женщины и 43 (55,8 %) мужчины (соотношение 4 : 5).

На момент начала терапии левватинибом 67 (87 %) пациентов имели удовлетворительный соматический статус (0–1 балл) по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group), у 10 (13 %) больных статус оценивали в 2–3 балла.

Доминирующим гистологическим типом опухоли у 54 (70 %) пациентов был папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы имели 15 (19 %) пациентов, гюртлеклеточный – 6 (9 %), мукоэпидермоидный – 1 (1 %). Не уточнен гистологический подтип опухоли у 1 (1 %) пациента.

У 39 (50,6 %) пациентов имелись метастазы в 2 и более органах. У 64 (83,1 %) больных диагностировано метастатическое поражение легких, у 39 (50,6 %) – лимфатических узлов шеи, у 21 (27,3 %) – лимфатических узлов средостения. У 18 (23,4 %) пациентов опухоль была нерезектабельной. В исследование также был включен 21 (27,3 %) пациент с метастазами в кости, у 6 (7,8 %) пациентов выявлено метастатическое поражение печени, у 3 (3,9 %) – головного мозга, у 2 (2,6 %) – пищевода, у 2 (2,6 %) – надпочечников, у 3 (3,9 %) – мягких тканей (кожи) (табл. 1).

У 76 (98,7 %) пациентов на этапе хирургического лечения была проведена тотальная тиреоидэктомия, 1 случай признан неоперабельным.

У 25 (32,5 %) пациентов в процессе наблюдения и лечения выполнены повторные операции по поводу рецидива или продолжающегося роста опухоли. У 5 (6,5 %) пациентов после тотальной тиреоидэктомии

Таблица 1. Характеристики пациентов с радиоiodо-резистентным дифференцированным раком щитовидной железы, получавших левватиниб
Table 1. Characteristics of patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer receiving lenvatinib

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Пол: Gender:		
мужской male	43	55,8
женский female	34	44,2
Соматический статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы: Eastern Cooperative Oncology Group performance status:		
0–1	67	87
2–3	10	13
Гистологический вариант: Histological type:		
папиллярный papillary	54	70
фолликулярный follicular	15	19
гюртлеклеточный hurthle-cell	6	9
мукоэпидермоидный mucoepidermoid	1	1
не уточнен unknown	1	1
Число пораженных зон: Number of areas affected:		
1	17	22,1
2	34	44,2
3	15	19,5
4	7	9,1
5	2	2,6
6	2	2,6
Локализация метастазов: Location of metastases:		
легкие lungs	64	83,1
лимфатические узлы шеи cervical lymph nodes	39	50,6
лимфатические узлы средостения mediastinal lymph nodes	21	27,3
кости bones	21	27,3
местный рецидив local recurrence	18	23,4
печень liver	6	7,8
головной мозг brain	3	3,9
мягкие ткани soft tissue	3	3,9
пищевод esophagus	2	2,6
надпочечник adrenal gland	2	2,6

Таблица 2. Характеристики терапии лenvатинибом у пациентов с радиоiodодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы

Table 2. Characteristics of lenvatinib therapy in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Линия таргетной терапии, в которой применяли лenvатиниб: Line of therapy, in which lenvatinib was used:		
1-я 1 st line	42	55
2-я 2 nd line	35	45
Причина отмены предшествующей 1-й линии таргетной терапии: Causes of cessation of first-line targeted therapy:		
прогрессирование disease progression	30	85,7
развитие непереносимой токсичности intolerable toxicity	5	14,3

проведен курс дистанционной лучевой терапии (облучение ложа щитовидной железы и зоны регионарного лимфооттока).

Лenvатиниб в 1-й линии лечения РЙР ДРЩЖ получали 42 (55 %) пациента, во 2-й линии – 35 (45 %). Во втором случае медиана длительности предшествующей таргетной терапии (как правило, сорафениб) до назначения лenvатиниба составила $13,0 \pm 11,7$ мес, варьируя от 1 до 36 мес. Основной причиной отмены предшествующей таргетной терапии было прогрессирование опухоли ($n = 30, 85,7$ %); в 5 (14,3 %) случаях ею стало развитие неприемлемой токсичности (табл. 2).

Всем пациентам была назначена терапия лenvатинибом в рекомендованной дозе 24 мг/сут. Коррекция суточной дозы при необходимости проводилась согласно инструкции по применению препарата [12].

Контрольное обследование в течение курса лечения проводилось в соответствии с локальными госпитальными стандартами каждые 2–3 мес и включало опрос, осмотр, биохимический и общий анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, компьютерную или магнитно-резонансную томографию шеи и органов грудной клетки (и других зон). У пациентов с метастазами в костях выполняли остеосцинтиграфию, с метастазами в головном мозге – компьютерную или магнитно-резонансную томографию головы с контрастированием.

Результаты

При медиане наблюдения 27 мес (1–45 мес) на момент анализа данных лечение продолжали 52 (67,5 %)

пациентов, а 25 (32,5 %) пациента завершили терапию. Причинами прекращения лечения послужили: прогрессирование заболевания – в 7 (9,1 %) случаях, смерть – в 9 (11,7 %), непереносимая токсичность – в 5 (6,5 %). Три (3,9 %) пациента завершили терапию по причине отсутствия препарата, у 1 (1,3 %) пациента лечение было отменено из-за развития полного ответа. Медиана длительности терапии в группе завершивших лечение достигла 18,3 мес (1–37 мес).

Ответ опухоли на лечение оценивался у 72 из 77 пациентов. По критериям RECIST 1.1 максимальный ответ был расценен как полный у 2 (2,6 %) пациентов, как частичный – у 41 (53,3 %), как стабилизация заболевания – у 25 (32,5 %), как прогрессирование заболевания – в 4 (5,2 %) случаях. У 5 (6,5 %) пациентов ответ на лечение не оценивали. Медиана времени до оценки первого ответа на лечение составила 4 (2–8) мес. ВБП составила 26,1 мес (95 % ДИ 24,0–28,2 мес). Медиана ВБП в подгруппе пациентов, ответивших на терапию лenvатинибом (с полным и частичным ответом), составила 36,2 мес (95 % ДИ 33,4–38,9 мес) (табл. 3). Медиана ОВ на момент анализа данных не достигнута.

Таблица 3. Результаты применения лenvатиниба у пациентов с радиоiodодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы

Table 3. Treatment response in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer receiving lenvatinib

Характеристика Characteristic	Значение Value
Наилучший общий ответ, абс. (%): Best overall response, abs. (%):	
полный complete response	2 (2,6)
частичный partial response	41 (53,3)
стабилизация stable disease	25 (32,5)
прогрессирование progressive disease	4 (5,2)
не оценивали not evaluated	5 (6,5)
Срок до получения объективного ответа, мес (95 % ДИ) Time to objective response, months (95 % CI)	4 (2–8)
Выживаемость без прогрессирования пациентов, ответивших на лечение (с полным и частичным ответом) ($n = 43$), мес, Ме (95 % ДИ) Progression-free survival in patients responded to treatment (partial and complete response) ($n = 43$), months, Me (95 % CI)	36,2 (33,4–38,9)
Выживаемость без прогрессирования всех пациентов, получавших лenvатиниб ($n = 72$), мес, Ме (95 % ДИ) Progression-free survival in all patients receiving lenvatinib ($n = 72$), months, Me (95 % CI)	26,1 (24,0–28,2)

Примечание. ДИ – доверительный интервал.
Note. CI – confidence interval.

У 28 (36,4 %) пациентов зарегистрировано уменьшение суммы максимальных диаметров целевых очагов в процессе лечения более чем на 50 %. Еще в 23 (29,9 %) случаях уменьшились размеры целевых очагов на 20–50 % (в среднем на 34 %).

Нежелательные явления зарегистрированы в 67 (87 %) наблюдениях, в том числе III–IV степени тяжести – у 14 (18,2 %) больных. Госпитализация для коррекции НЯ потребовалась в 6 (7,8 %) случаях, из них в связи с неконтролируемой гипертензией – в 5 (6,5 %) и в связи с диареей – в 1 (1,3 %). Отмена препарата потребовалась у 5 (6,5 %) пациентов. У 57 (74 %) пациентов доза леватиниба была редуцирована: у 30 (39 %) – до 20 мг/сут, у 27 (35 %) – до 14 мг/сут и менее (табл. 4).

Таблица 4. Частота нежелательных явлений на фоне терапии леватинибом у пациентов с радиоодорезистентным дифференцированным раком щитовидной железы

Table 4. Incidence of lenvatinib-associated adverse events in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

Нежелательные явления Adverse events	Частота, абс. (%) Incidence, abs. (%)
Любые Any	67 (87,0)
III–IV степени тяжести Grade III–IV	14 (18,2)
Потребовавшие госпитализации Required hospitalization	6 (7,8)
Приведшие к отмене препарата Required treatment discontinuation	5 (6,5)
Приведшие к снижению дозы леватиниба: Required dose reduction for lenvatinib:	
на 1 ступень by 1 step	30 (39,0)
на 2 ступени и более by 2 steps or more	27 (35,1)

В структуре нежелательных явлений на фоне терапии леватинибом доминировали: артериальная гипертензия (у 62 % пациентов, в том числе III степени – у 26 %), диарея (у 52 %), снижение массы тела (у 49,4 %). Астения зарегистрирована у 38 %, снижение аппетита – у 30 %, стоматит – у 24,7 %, тошнота – у 23,4 %, протеинурия – у 18,2 %, головная боль – у 18,2 %, ладонно-подошвенный синдром – у 9,1 % (табл. 5).

Нежелательные явления, развившиеся на фоне лечения леватинибом, в большинстве случаев контролировались путем редукиции дозы и назначения симптоматической терапии.

У 50 (65 %) пациентов, получавших леватиниб, на момент начала терапии выработка тиреотропного гормона был подавлена (уровень составил <0,1 мМЕ/мл), у 27 (35 %) пациентов на момент начала терапии уровень не достигал целевых значений супрессии,

Таблица 5. Наиболее частые нежелательные явления, развившиеся на фоне терапии леватинибом у пациентов с радиоодорезистентным дифференцированным раком щитовидной железы

Table 5. Most common lenvatinib-associated adverse events in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

Нежелательное явление Adverse event	Число наблюдений Number of cases	
	абс. abs.	%
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	47	62
в том числе >III степени including grade >3	20	26
Диарея Diarrhea	40	52
Снижение массы тела Weight loss	38	49,4
Астения Asthenia	29	38
Снижение аппетита Decreased appetite	23	30
Стоматит Stomatitis	19	24,7
Тошнота Nausea	18	23,4
Протеинурия Proteinuria	14	18,2
Головная боль Headache	14	18,2
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	7	9,1

но находился в пределах референсных значений. В процессе лечения леватинибом у 47 (61 %) пациентов было выявлено увеличение уровня тиреотропного гормона, потребовавшее увеличения дозы левотироксина натрия.

Обсуждение

В настоящее время большинство больных с прогрессирующим РЙР ДРЩЖ получают леватиниб в 1-й линии целевой терапии. Эффективность леватиниба была доказана в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы SELECT [5]. По результатам данного исследования леватиниб вошел в клинические рекомендации Общенациональной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network [6] в качестве предпочтительного для 1-й линии лечения с высокой степенью убедительности доказательств эффективности.

В исследовании SELECT первичной конечной точкой являлась ВВП, которая рассчитывалась для всех участников независимо от наличия ответа на терапию и составила 18,3 мес по данным основного анализа. Позднее в рамках обновленного анализа [13] медиана

ВБП у пациентов, получавших ленватиниб, достигла 19,4 мес. По данным нашего исследования, медиана ВБП у пациентов, включенных в анализ ($n = 72$), составила 26,1 мес. Этот результат превосходит показатели, полученные ранее в других известных клинических исследованиях с участием пациентов с данным заболеванием. В рамках исследования SELECT в подгруппе пациентов, ответивших на терапию ленватинибом, медиана ВБП составила 33,1 мес. По результатам нашего анализа данный показатель составил 36,2 мес.

При анализе частоты НЯ у пациентов, участвовавших в нашем исследовании, было установлено, что связанные с лечением НЯ наблюдались почти во всех случаях приема ленватиниба (87 % против 97,3 % в исследовании SELECT). Частота тяжелых НЯ (III–IV степени) была значительно ниже в сравнении с регистрационным исследованием (18,2 % против 75,9 %) [12]. Отмена терапии потребовалась гораздо реже (6,5 % против 14,2 %), а частота снижения дозы ленватиниба была сопоставимой с данными исследования SELECT (соответственно 74 и 67,8 %), что отчасти может быть следствием менее пристального мониторинга переносимости лечения в условиях клинической практики по сравнению с клиническими исследованиями. В то же время низкая частота жалоб пациентов на НЯ при лечении ленватинибом косвенно подтверждает приемлемую переносимость препарата.

Профиль НЯ ленватиниба в этой серии наблюдений не отличался от ранее известного. Новых видов НЯ на фоне приема ленватиниба отмечено не было. Частота артериальной гипертензии оказалась сопоставимой с таковой в исследовании SELECT (62 и 67,8 % соответственно), так же как частота диареи (52 и 59 %), снижения массы тела (49,4 и 46,4 %). При этом другие НЯ встречаются значительно реже в сравнении с исследованием SELECT: астения (38 % против 59 %), снижение аппетита (30 % против 50,2 %), стоматит (24,7 % против 35,6 %), тошнота (23,4 % против 41 %), протеинурия (18,2 % против 31 %), головная боль (18,2 % против 27,6 %), ладонно-подошвенный синдром (9,1 % против 31,8 %). Как уже указывалось выше, возможно, это связано с низкой частотой обращений (жалоб) пациентов.

Следует учитывать, что возможность сопоставления полученных данных с результатами регистрационного исследования ограничена различиями в дизайнах рандомизированного и наблюдательного исследований, разницей в размерах выборок пациентов, полу-

чавших ленватиниб, а также различиями в исходных характеристиках популяций пациентов. На момент анализа данных 52 (67,5 %) пациентов продолжали лечение на фоне выраженного уменьшения сумм диаметров таргетных очагов (зарегистрирован частичный ответ на лечение или стабилизация заболевания). Более детальный опрос пациентов, мониторинг переносимости лечения, профилактика и своевременная коррекция НЯ позволяют проводить терапию ленватинибом с минимальным влиянием на качество жизни пациентов.

Заключение

По данным российского многоцентрового наблюдательного исследования терапия ленватинибом у больных с доказанным прогрессированием РЙР ДРШЖ характеризуется высокой эффективностью, сопоставимой с результатами регистрационного исследования III фазы SELECT. В выборке российских пациентов медиана ВБП составила 26,1 мес, а у больных, ответивших на лечение (с полным и частичным ответом), этот показатель достиг 36,2 мес.

Профиль переносимости ленватиниба в российской клинической практике оказался несколько лучше в сравнении с таковым в исследовании SELECT. Доля пациентов, у которых развились НЯ, составила 87 %. При этом тяжелые НЯ (III–IV степени) наблюдались лишь у 18,2 % пациентов. В 6,5 % случаев развитие НЯ стало причиной отмены препарата, в 74 % случаев доза ленватиниба была редуцирована. Следует отметить, что эти результаты могли быть связаны с наблюдательным характером исследования и неполной регистрацией НЯ.

Таким образом, на данный момент ленватиниб является эффективным препаратом для системной терапии прогрессирующего РЙР ДРШЖ с изученным и потенциально управляемым профилем переносимости.

Основная задача врачей, назначающих ленватиниб, – превентивное информирование пациентов о возможных НЯ, компенсация сопутствующих заболеваний до начала терапии, своевременная коррекция возникающих НЯ путем назначения необходимой симптоматической терапии, снижения дозы или временной отмены препарата.

В целях профилактики и преодоления развития тяжелых НЯ в процессе лечения необходимо вовлечение кардиологов, терапевтов, нефрологов, дерматологов, неврологов и других смежных специалистов для достижения максимального эффекта лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. 236 p. (In Russ.).]
2. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии радиодрезистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии

- радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2014;(3):4–9. [Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V. Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;(3):4–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9.
3. Нечаева О.А., Бавыкина Л.Г., Древал А.В. Дифференцированный рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике, терапии и динамическому наблюдению (обзор). Русский медицинский журнал 2016;(1):9–12. [Nechaeva O.A., Bavykina L.G., Dreval A.V. Differentiated thyroid cancer: modern approaches to diagnosis, therapy and dynamic monitoring (review). Russky meditsinsky zhurnal = Russian Medical Journal 2016;(1):9–12. (In Russ.)].
 4. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
 5. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib *versus* placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
 6. Thyroid carcinoma. NCCN guidelines. Available at: NCCN v1.2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
 7. Исаев П.А., Семин Д.Ю., Румянцев П.О. и др. Клинический опыт применения препарата левантиниб у пациентов с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2016;6(2):65–9. [Isaev P.A., Semin D.Y., Rumyantsev P.O. et al. Clinical experience in using lenvatinib in patients with progressive, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2016;6(2):65–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-65-69.
 8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0. Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
 10. IBM SPSS Statistics. Available at: <http://www.predictive.ru/software/statistics.htm>.
 11. StatSoft. Available at: <http://statsoft.ru>.
 12. Инструкция по медицинскому применению препарата левантиниб. Регистрационный номер ЛП-003398 (с изменениями от 26.02.2019). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=114f1065-4daa-4dc4-9d0f-0ee1ee14377e&t= [Instruction on medical use of lenvatinib. Registration number ЛП-003398 (as amended on 26.02.2019). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=114f1065-4daa-4dc4-9d0f-0ee1ee14377e&t= (In Russ.)].
 13. Gianoukakis A.G., Dutcus C.E., Batty N. et al. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(6):699–704. DOI: 10.1530/ERC-18-0049.

Вклад авторов

Е.В. Бородавина, П.А. Исаев, А.Ю. Шуринов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.О. Румянцев: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

И.С. Романов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;

К.М. Петросян, К.Ю. Слащук, Р.С. Жихорев, М.В. Волконский, Р.М. Чагова, И.Р. Сулова, А.И. Хряпа, А.Х. Лепшокова, Н.Л. Фадеева, А.Р. Сафарова, Л.П. Калейкина, Е.В. Лымарь, Е.М. Чернякова, О.А. Снежко, А.Е. Зиньковская, Ф.Ф. Муфазалов, Е.С. Кузьмина, Ю.В. Дружинина, Ш.И. Мусин, М.Р. Мухитова, А.И. Хасанова, С.З. Сафина, С.Л. Кириенко: получение данных для анализа;

В.В. Крылов, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, С.О. Подвизников, А.М. Мудунов: научное руководство исследованием.

Authors' contributions

E.V. Borodavina, P.A. Isaev, A.Yu. Shurinov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications of the article's theme, article writing;

P.O. Rumyantsev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications of the article's theme, article writing;

I.S. Romanov: developing the research design, obtaining data for analysis;

K.M. Petrosyan, K.Yu. Slashchuk, R.S. Zhikhorev, M.V. Volkonsky, R.M. Chagova, I.R. Suslova, A.I. Khryapa, A.Kh. Lepshokova, N.L. Fadeeva, A.R. Safarova, L.P. Kaleykina, E.V. Lyamar, E.M. Chernyakova, O.A. Snezhko, A.E. Zinkovskaya, F.F. Mufazalov, E.S. Kuzmina, Yu.V. Druzhinina, Sh.I. Musin, M.R. Mukhitova, A.I. Khasanova, S.Z. Safina, S.L. Kirienko: obtaining data for analysis;

V.V. Krylov, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, S.O. Podvyaznikov, A.M. Mudunov: guidance on scientific research.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.В. Бородавина/E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

А.Ю. Шуринов/A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

П.О. Румянцев/P.O. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>

И.С. Романов/I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>

К.М. Петросян/K.M. Petrosyan: <https://orcid.org/0000-0002-5502-5710>

К.Ю. Слащук/K.Yu. Slashchuk: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>

С.А. Иванов/S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

С.О. Подвизников/S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 03.02.2020. **Принята к публикации:** 13.03.2020.

Article submitted: 03.02.2020. **Accepted for publication:** 13.03.2020.