

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-42-50>

Ленватиниб в лечении прогрессирующего радиоодрефракторного дифференцированного рака щитовидной железы: что нового?

Е.В. Бородавина¹, С.И. Кутукова^{2,3}, А.Ю. Шуринов¹, В.В. Крылов¹

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

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 192288, Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6—8

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

В статье представлены новейшие данные наших зарубежных коллег о возможностях использования и режиме дозирования ленватиниба в реальной клинической практике. Поскольку нежелательные явления на фоне приема этого препарата часто приводят к редукции дозы или его отмене, и, как следствие, к снижению показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, оптимизация графика приема ленватиниба вызывает большой интерес у экспертов разных стран. В настоящее время активно изучаются так называемые терапевтические каникулы как возможная опция снижения токсичности на фоне приема данного лекарственного средства без потери эффективности терапии у больных прогрессирующим радиоодрефракторным дифференцированным раком щитовидной железы. Также с учетом небольшого количества лечебных опций для данной категории пациентов, их невысокой эффективности, а также сложности определения мутационного профиля опухоли и воздействия на гены-мишени возникает вопрос: «Можно ли повысить показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при использовании ленватиниба повторно, после прогрессирования заболевания во 2-й или 3-й линиях терапии?»

Ключевые слова: ленватиниб, радиоодрефракторный дифференцированный рак щитовидной железы, нежелательные явления, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, терапевтические каникулы

Для цитирования: Бородавина Е.В., Кутукова С.И., Шуринов А.Ю., Крылов В.В. Ленватиниб в лечении прогрессирующего радиоодрефракторного дифференцированного рака щитовидной железы: что нового? Опухоли головы и шеи 2024;14(4):42–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-42-50>

Lenvatinib in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: what's new?

E. V. Borodavina¹, S. I. Kutukova^{2,3}, A. Yu. Shurinov¹, V. V. Krylov¹

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

²City Clinical Oncological Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 192288, Russia;

³Pavlov University, Ministry of Health of Russia; 6—8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

The article provides the latest data of our foreign colleagues on the potential use and dosing regimen of lenvatinib in real clinical practice. Since adverse events during lenvatinib treatment often lead to dose reduction or its discontinuation and, as a consequence, to a decrease in progression-free survival and overall survival benefit, optimization of lenvatinib dosing regimen is of great interest to experts from different countries. Today, so-called drug holidays are being actively studied as a possible option to reduce lenvatinib toxicity, without loss of efficacy in patients with advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. In addition, given the small number of therapeutic options for this patient group, their low efficacy and poor availability of tumor mutation profiling and effect on target

genes, a question arises: "Is it possible to benefit in progression-free survival and overall survival with lenvatinib rechallenge after disease progression in the 2nd or 3rd treatment lines?"

Keywords: lenvatinib, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer, adverse events, progression-free survival, overall survival, drug holidays

For citation: Borodavina E.V., Kutukova S.I., Shurinov A.Yu., Krylov V.V. Lenvatinib in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: what's new? *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2024;14(4):42–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-42-50>

Ведение

Пациенты с прогрессирующим радиоiodодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы (РЙР ДРЩЖ) имеют неблагоприятный прогноз и низкую продолжительность жизни. Около 90 % больных умирают в течение 10 лет с момента выявления отдаленного метастазирования [1–4].

Свою высокую эффективность в лечении прогрессирующего РЙР ДРЩЖ с изученным и потенциально управляемым профилем токсичности продемонстрировал левватиниб. Этот препарат зарегистрирован в России в 2015 г. по результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследовании III фазы SELECT. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне приема левватиниба составила 18,3 мес [5]. Позднее в рамках обновленного анализа исследования SELECT медиана ВБП пациентов, получавших этот препарат, достигла 19,4 мес [6].

В российском многоцентровом исследовании эффективности и переносимости левватиниба при РЙР ДРЩЖ медиана ВБП составила 26,1 мес, а у больных с ответом на лечение, — 36,2 мес [7]. Частота объективного ответа (ЧОО) в этом исследовании достигла 55,9 %.

В зарубежных исследованиях также оценивалась ЧОО на фоне приема левватиниба в реальной клинической практике. Так, в работе итальянских ученых L.D. Locati и соавт. этот показатель составил 36 %; его значение оказалось самым низким по сравнению с данными других исследований [8]. По результатам исследования японских авторов ЧОО достигла 59,2 % [9], по данным ученых из Кореи и США — 41,9 и 64,8 % соответственно [10, 11].

Таким образом, данные регистрационного исследования и исследований реальной клинической практики указывают на положительный эффект терапии левватинибом у больных с прогрессирующим метастатическим РЙР ДРЩЖ.

Однако, несмотря на высокую эффективность, применение левватиниба сопряжено с развитием большого количества нежелательных явлений (НЯ). Токсичность на фоне применения тирозинкиназных ингибиторов всегда является дозозависимой и потенциально ассоциирована с положительным ответом на лечение. Так, доказано, что артериальная гипертензия является предиктором эффективности терапии этими препаратами и значимо коррелирует с увеличением показателей

как общей выживаемости (ОВ), так и ВБП. При этом только в 1 % случаев она послужила поводом для отмены терапии левватинибом по результатам регистрационного исследования [5]. Сроки развития и степень тяжести НЯ нельзя спрогнозировать индивидуально, но можно их предвидеть, предупредить и купировать на ранней стадии. Для минимизации выраженности НЯ могут потребоваться симптоматическая терапия, временное прекращение приема левватиниба с последующим снижением его дозы, а при тяжелых (III–IV степени тяжести) или непереносимых для пациента НЯ I–II степени тяжести — отмена препарата. Результаты одного российского исследования показали, что редукция дозы левватиниба после его непродолжительной отмены способствует увеличению показателей ОВ и ВБП с сохранением хорошего качества жизни пациентов [12]. Таким образом, эксперты всего мира пытаются оптимизировать режим приема данного препарата без потери эффективности лечения.

Терапевтические каникулы

Наибольший интерес представляют результаты ретроспективного исследования С. Matsuyama и соавт. [13], в которое вошли 46 пациентов с РЙР ДРЩЖ, которые с мая 2011 г. по декабрь 2019 г. получали терапию левватинибом в Национальном онкологическом центре восточного госпиталя (Кашива, Япония). Двадцати пяти (54,3 %) больным были запланированы терапевтические каникулы (временное прекращение приема левватиниба). При развитии НЯ III–IV степени тяжести, требующих временной отмены препарата, рассчитывали время от момента начала терапии до возникновения этих НЯ — X дней. В следующем цикле лечения (после возобновления приема препарата в прежней дозировке) левватиниб назначали до срока X — 1 день рассчитанного интервала. Кроме того, при развитии НЯ определялось количество дней, которое потребовалось на восстановление пациента и снижение степени НЯ (до I степени тяжести), чтобы терапию можно было возобновить. У тех пациентов, у которых разрешение НЯ произошло в течение 7 дней, запланированный перерыв в приеме левватиниба составил 7 дней. Если пациент не смог восстановиться в течение 7 дней после прекращения лечения, терапевтические каникулы продлевались на срок до 14 дней при условии отсутствия прогрессирования заболевания. У больных,

у которых на фоне временной отмены препарата отмечен рост опухолевых очагов, этот период был оценен как Y дней; следующий курс начинали не позднее, чем через $Y - 1$ дней после начала терапевтических каникул. Если тяжесть НЯ не снижалась до I степени после 14 дней перерыва в приеме ленватиниба или дня $Y - 1$, требовалось рассмотрение снижения его дозы при возобновлении терапии.

Остальному 21 (45,7 %) пациенту проводили лечение без терапевтических каникул, в стандартном режиме согласно инструкции по применению ленватиниба и клиническим рекомендациям. Они составили группу сравнения.

Обе группы были сопоставимы по основным клинικο-демографическим показателям, за исключением возраста: в группе запланированных терапевтических каникул пациенты были старше (медиана возраста — 73 года), чем в группе сравнения (медиана возраста — 62 года) ($p = 0,020$). Группы также были сопоставимы по ЧОО. В группе терапевтических каникул этот показатель составил 65 %, в группе сравнения — 60 % ($p = 1,000$), что

свидетельствует об отсутствии снижения эффективности терапии ленватинибом при запланированном прерывании его приема из-за развития НЯ.

При оценке времени до прекращения лечения (ВПЛ) (времени до прекращения терапии ленватинибом по любым причинам, включая прогрессирование заболевания, полную отмену терапии в связи с развитием некупируемых НЯ или смертью пациента), ВБП и ОВ в группах запланированных терапевтических каникул и без них получены значимые различия. В группе терапевтических каникул медианы ВПЛ и ВБП на момент среза данных не достигнуты, а в группе стандартного лечения эти показатели составили 14,9 мес (отношение рисков (ОР) 0,25; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,11–0,58; $p < 0,001$) и 15,1 мес (ОР 0,31; 95 % ДИ 0,14–0,68; $p = 0,002$) соответственно. Показатели ОВ также были значимо выше в группе запланированных терапевтических каникул: медиана ОВ не достигнута, тогда как в группе стандартного дозирования препарата она оказалась равной 26,6 мес (ОР 0,20; 95 % ДИ 0,07–0,58; $p = 0,001$) (рис. 1).

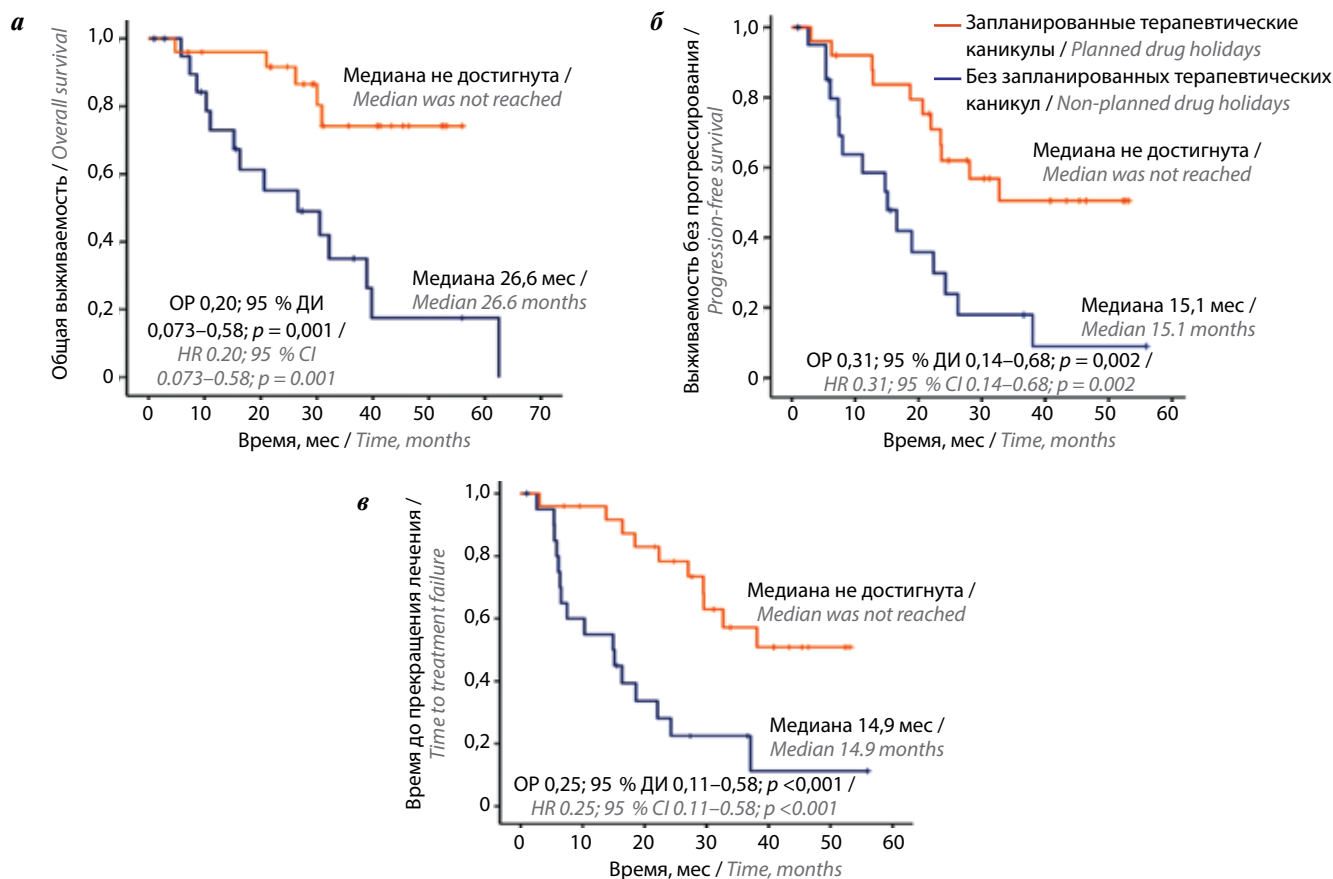


Рис. 1. Общая выживаемость (а), выживаемость без прогрессирования (б) и время до прекращения лечения (в) у пациентов, получавших ленватиниб с запланированными терапевтическими каникулами и без них (по данным С. Matsuyama и соавт. [13]). ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 1. Overall survival (a), progression-free survival (б), time to treatment failure (в), in patients treated with lenvatinib with and without planned drug holidays (according to С. Matsuyama et al. [13]). HR — hazard ratio; CI — confidence interval

В 2024 г. под руководством М. Tahara проведено проспективное многоцентровое когортное исследование в нескольких крупных онкологических центрах Японии [14] с аналогичным дизайном (COLLECT, UMIN000022243). Окончательной оценке подвергнуты данные и результаты лечения 253 пациентов с нерезектабельным РЙР ДРЩЖ, которые получали терапию ленватинибом в стартовой дозе 24 мг/сут внутрь. В группу запланированных терапевтических каникул (по описанной ранее схеме) вошли 73 больных. Первичной конечной точкой исследования стала оценка ОВ пациентов, вторичными конечными точками — оценка ВБП, ВПЛ и ЧОО. ЧОО в проспективном исследовании в группах запланированных терапевтических каникул и стандартного дозирования препарата незначимо различалась и составила 66,7 и 61,6 % соответственно. На момент среза данных (21.08.2020) 1-летняя ОВ в группе запланированных терапевтических

каникул оказалась равной 95,8 %, в группе стандартного дозирования — 81,5 % (ОР 0,311; 95 % ДИ 0,132–0,732; $p = 0,0047$), 1-летнее ВПЛ — 87,6 и 69,8 % соответственно (ОР 0,421; 95 % ДИ 0,226–0,784; $p = 0,0049$), 1-летняя ВБП — 94,5 и 83,5 % соответственно (ОР 0,306; 95 % ДИ 0,108–0,873; $p = 0,0190$) (рис. 2) [14].

Авторам удалось сделать еще один крайне важный вывод: несмотря на то, что в обеих группах проводилась редукция дозы ленватиниба, вплоть до 10 мг/сут, в группе запланированных терапевтических каникул длительность приема препарата в минимальной дозе (10 мг/сут) была значимо выше, чем в группе, где перерыв в терапии ленватинибом запланирован не был (ОР 0,599; 95 % ДИ 0,369–0,973; $p = 0,0362$) (рис. 3) [14].

В 2024 г. Т. Mikoshiba и соавт. [15] опубликовали результаты лечения 51 пациента с нерезектабельным РЙР ДРЩЖ, оцененные ретроспективно в отделении опухолей головы и шеи медицинской школы

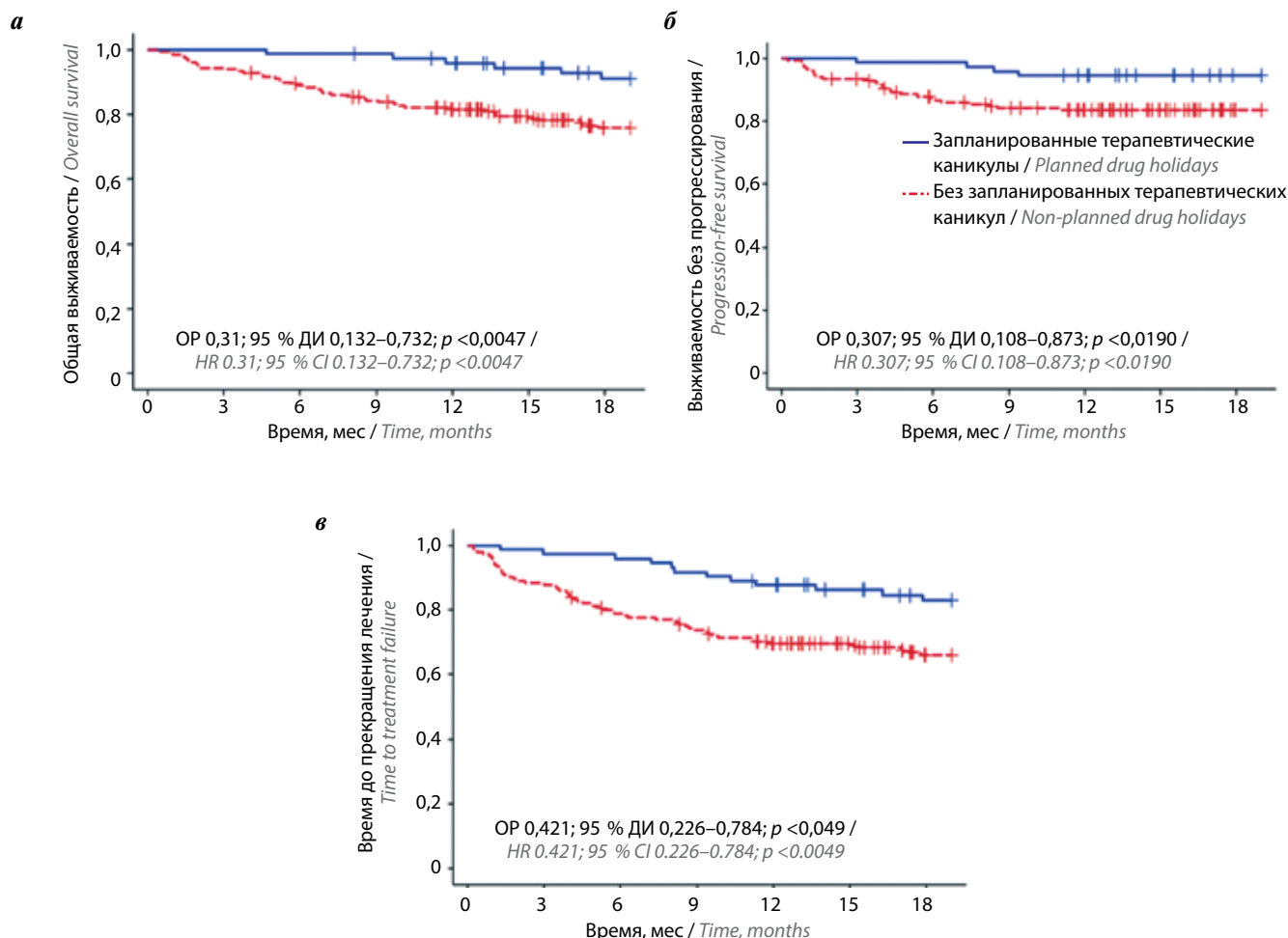


Рис. 2. Общая выживаемость (а), выживаемость без прогрессирования (б) и время до прекращения лечения (в), у пациентов, получавших ленватиниб с запланированными терапевтическими каникулами и без них (по данным М. Tahara и соавт. [14]). ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 2. Overall survival (a), progression-free survival (b), time to treatment failure (c), in patients treated with lenvatinib with and without planned drug holidays (according to Tahara M. et al. [14]). HR — hazard ratio; CI — confidence interval

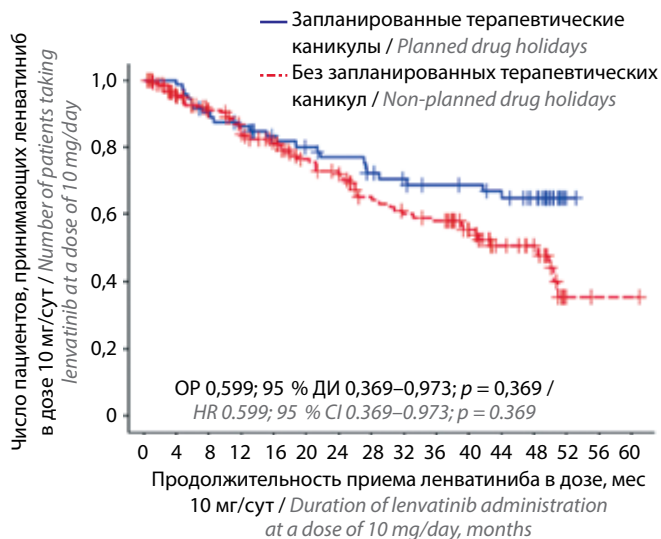


Рис. 3. Продолжительность приема леватиниба в дозе ≥ 10 мг/сут у пациентов, получавших терапию леватинибом с запланированными терапевтическими каникулами (по данным М. Tahara и соавт. [14]). ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 3. Duration of the period with lenvatinib dose ≥ 10 mg/day in patients treated with lenvatinib with and without planned drug holidays (according to M. Tahara et al. [14]). HR — hazard ratio; CI — confidence interval

университета Кейо (Токио, Япония). Двадцать пять (49 %) больных были пролечены с запланированным перерывом в терапии леватинибом, остальные 26 (51 %) — с использованием стандартного режима дозирования. Для запланированных перерывов в терапии авторы применяли различные режимы дозирования; при всех режимах у пациентов группы запланированных терапевтических каникул показатели ОВ, ВБП

и ВПЛ были значимо более высокими, чем у пациентов группы без них (рис. 4) [15].

Для выявления влияния запланированных терапевтических каникул на показатели выживаемости пациентов с РЙР ДРЩЖ, получающих терапию леватинибом, мы провели метаанализ результатов представленных исследований. Данные по эффективности временного прекращения приема леватиниба были доступны во всех 3 исследованиях (рис. 5).

Проведена оценка влияния запланированных перерывов в терапии на ОВ пациентов с РЙР ДРЩЖ. Результаты теста на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, продемонстрировали отсутствие значимых различий между показателями ОВ больных, включенных в исследования ($p = 0,58$; $P = 0$ %). При этом выявлены значимые различия между этими параметрами в группах запланированных терапевтических каникул и без них: показатели ОВ были выше у пациентов, которые делали перерыв в приеме леватиниба (ОР 3,67; 95 % ДИ 1,84–7,27; $p < 0,001$).

В ходе оценки влияния запланированных терапевтических каникул на ВБП проведен тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, который также не выявил значимых различий между группами ($p = 0,69$; $P = 0$ %). При этом обнаружены значимые различия в ВБП в группах запланированных терапевтических каникул и без них: показатели ВБП были выше у пациентов, которые делали перерыв в приеме леватиниба (ОР 3,72; 95 % ДИ 1,75–7,92; $p = 0,001$).

В ходе оценки влияния запланированных терапевтических каникул на ВПЛ проведен тест на однородность, который не выявил значимых различий по этому показателю в исследуемой когорте пациентов ($p = 0,14$;

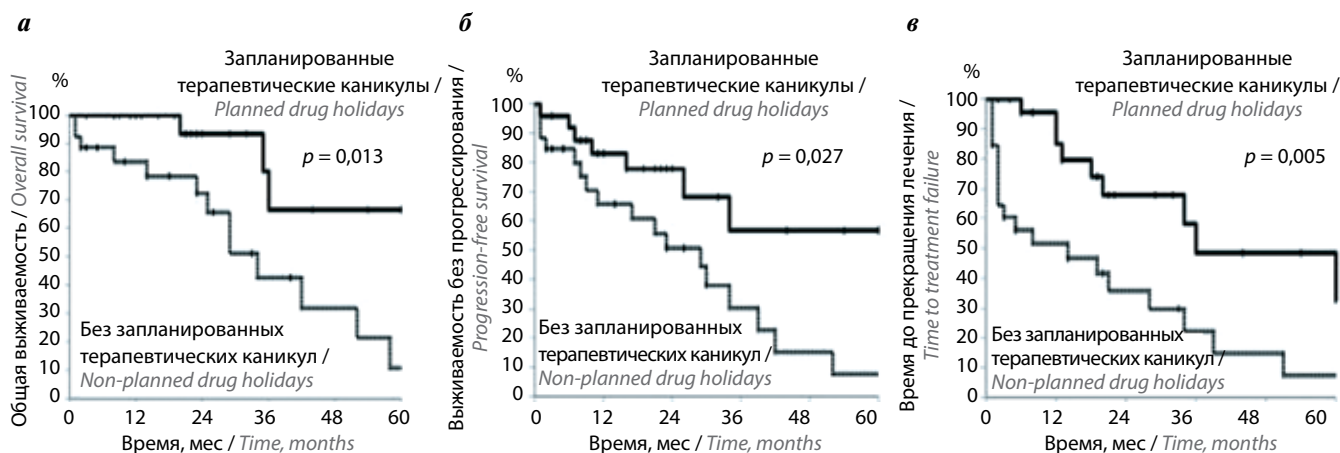


Рис. 4. Общая выживаемость (а), выживаемость без прогрессирования (б) и время до прекращения лечения (в) у пациентов, получавших леватиниб с запланированными терапевтическими каникулами и без них (по данным исследования Т. Mikoshiba и соавт. [15]). ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Fig. 4. Overall survival (a), progression-free survival (b), time to treatment failure (c), in patients treated with lenvatinib with and without planned drug holidays (according to T. Mikoshiba et al. [15]). HR — hazard ratio; CI — confidence interval

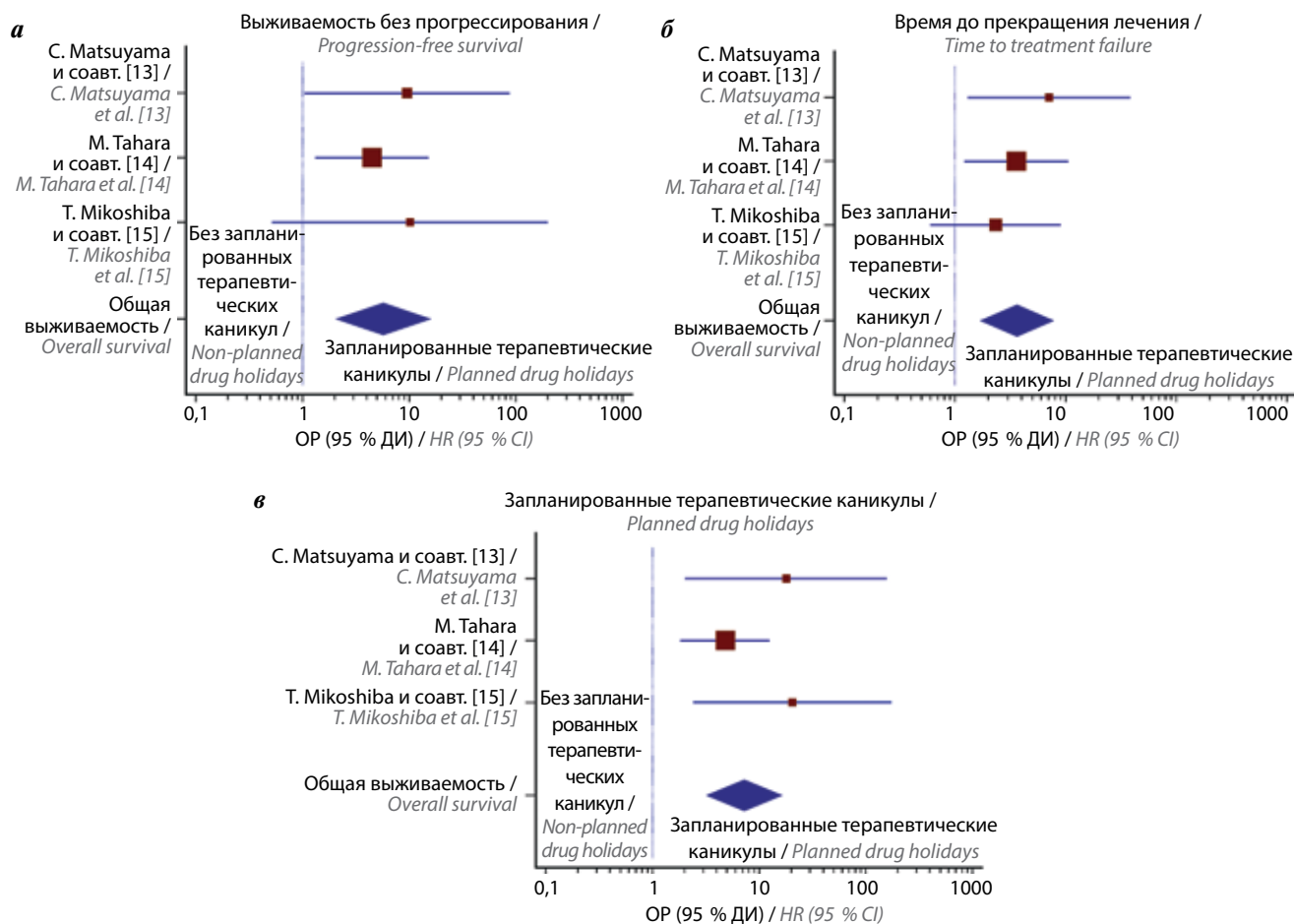


Рис. 5. Результаты метаанализа исследований: повышение риска смерти (а), прогрессирования заболевания (б) или прекращения терапии (в) в зависимости от запланированных/незапланированных перерывов в терапии леватинибом. Красными квадратами указан взвешенный размер эффекта по каждому исследованию (размер квадратов соответствует весу исследований), синие отрезки обозначают 95 % доверительные интервалы (ДИ), синие ромбы —средневзвешенные значения отношения рисков (ОР)

Fig. 5. Results of a meta-analysis of research: increased risk of death (a), progression (б), or treatment discontinuation (в) by planned/non-planned holidays in lenvatinib therapy. Red squares show the weighted effect size for each individual study (the size of the red squares corresponds to the weight of the studies), blue bars represent 95 % confidence intervals (CI), blue rhombus reflects the weighted means hazard ratio (HR)

$P = 55,8 \%$). При этом показатели ВПЛ также были значимо выше в группе запланированных терапевтических каникул по сравнению с группой без них (ОР 4,78; 95 % ДИ 2,49–9,31; $p < 0,001$).

Таким образом, проведенный нами метаанализ позволяет предположить, что запланированные перерывы в терапии леватинибом позволяют достичь высоких показателей выживаемости пациентов и не приводят к преждевременному прекращению лечения за счет предупреждения развития НЯ или оптимального управления ими на начальных этапах.

Повторное назначение леватиниба

В нескольких зарубежных исследованиях затрагивались вопросы чувствительности к леватинибу при повторном его назначении [16–18].

T. Yokota и соавт. провели ретроспективное исследование пациентов с прогрессирующим метастати-

ческим РЙР ДРЩЖ, которые в период с 2016 по 2023 г. получали леватиниб в качестве повторной терапии после прогрессирования заболевания на фоне терапии сорафенибом в Онкологическом центре Сидзуока (Япония) [19]. Целью этой работы была оценка эффективности и безопасности подобной схемы лечения в реальной клинической практике. На первом этапе все пациенты ($n = 16$) получали леватиниб, но только у 12 из них стартовая доза была 24 мг/сут. В процессе лечения в связи с развитием непереносимых НЯ доза препарата была редуцирована у большинства больных. Частичный ответ при этом достигнут у 11 из 16 пациентов. Впоследствии у всех больных выявлено прогрессирование заболевания, или они прекратили лечение из-за развития НЯ III степени тяжести и более. В 1-й линии терапии леватинибом медиана ВБП составила 20,4 мес (95 % ДИ 10,8–35,0). После прекращения 1-й линии терапии все пациенты переведены

на сорафениб. Однако у 13 больных со временем произошло прогрессирование заболевания, а у 3 лечение было отменено в связи с развитием непереносимых НЯ. По плану исследователей после отмены сорафениба пациенты возвращались к повторному приему ленватиниба. Медиана времени от окончания лечения ленватинибом в 1-й линии до возобновления его приема после прогрессии опухоли на фоне приема сорафениба составила 5,7 (1,2–22,2) мес. Начальная доза ленватиниба, назначенного повторно, была выше, чем при последнем приеме препарата в 1-й линии, однако увеличение дозы в рамках этого исследования выполнялось на усмотрение лечащего врача. Общая частота ответа на терапию ленватинибом в 1-й линии составила 68,8 %, а при его повторном назначении – 6,7 %. Контроля над заболеванием удалось достичь во всех случаях; медиана ВБП составила 15 мес (95 % ДИ 4,9–22,0). Следует также отметить, что у большинства пациентов выявлено уменьшение суммы наибольших диаметров целевых очагов на фоне повторного назначения ленватиниба (рис. 6). При повторном назначении препарата не выявлено существенных различий в профиле НЯ. Наиболее распространенным НЯ III степени тяжести и более на обоих этапах лечения являлась артериальная гипертензия.

Механизмы, лежащие в основе резистентности и повторной чувствительности к ленватинибу, остаются неясными. Некоторые авторы считают, что во время лечения меняется соотношение ленватиниб-чувствительных и ленватиниб-резистентных клонов в зависимости от времени, которое пациент не получает лечение. Иными словами, прекращение приема этого

препарата во время лечения сорафенибом может способствовать возобновлению роста чувствительных к ленватинибу клонов [20, 21].

Результаты исследования Т. Yokota и соавт. частично подтверждают эту гипотезу. У пациентов, имеющих длительные перерывы между курсами ленватиниба, выявлены более высокие показатели ВБП при повторном его приеме. Еще одним объяснением такого ответа на повторную терапию авторы считают увеличение дозы ленватиниба при повторном его назначении, так как известно, что ВБП выше в группе пациентов, начинающих лечение с максимальной дозы, указанной в инструкции по применению препарата [22]. Результаты данного исследования показали приемлемую безопасность и умеренную эффективность ленватиниба при его повторном назначении больным прогрессирующим метастатическим РЙР ДРЩЖ. Таким образом, повторный прием данного препарата может стать альтернативным вариантом для пациентов, не имеющих генов-мишеней, или в том случае, когда другие тирозинкиназные ингибиторы не могут быть назначены по разным причинам.

Обсуждение

В последние несколько лет практикующие онкологи, радиологи и химиотерапевты выбирают ленватиниб в качестве 1-й линии таргетной терапии при прогрессирующем метастатическом РЙР ДРЩЖ. Этот препарат продемонстрировал высокую эффективность по результатам как регистрационного исследования, так и исследований реальной клинической практики. Эксперты из разных стран единогласно заявляют о том, что на сегодняшний день ленватиниб является единственным лекарственным средством, обладающим высокой эффективностью независимо от мутационного статуса опухоли [23]. Факторами, ограничивающими эффективность лечения и ухудшающими качество жизни пациентов, являются только НЯ, связанные с приемом препарата. Более тщательный опрос пациентов, мониторинг переносимости терапии, профилактика и своевременная коррекция НЯ позволят минимизировать неблагоприятное влияние лечения ленватиниба с минимальным влиянием на качество жизни больных.

Заключение

По результатам представленных исследований терапевтические каникулы и повторное назначение ленватиниба являются перспективными направлениями повышения эффективности и улучшения качества жизни пациентов на фоне терапии. Однако выводы, сделанные авторами, требуют дальнейшей доказательной валидации в рамках локальных и многоцентровых клинических исследований.

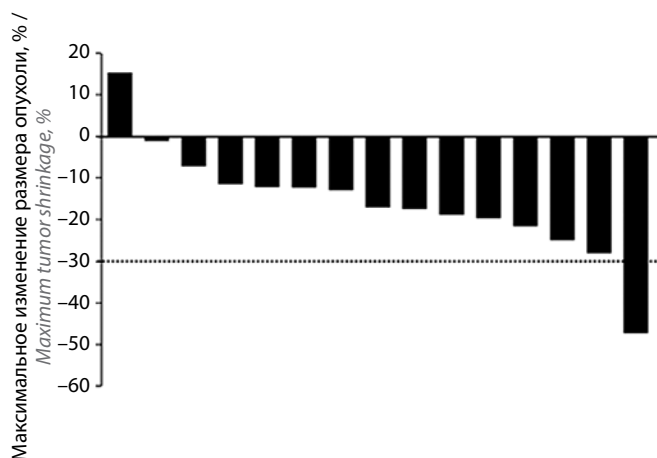


Рис. 6. Каскадный график процентного изменения суммы наибольших диаметров целевых очагов на фоне повторного назначения ленватиниба по сравнению с исходным уровнем до наилучшего ответа

Fig. 6. Waterfall plot for the percentage change in the sum of longest diameters of target lesions from baseline to the best response

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Pacini F., Ito Y., Luster M. et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: Unmet needs and future directions. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2012;7(5):541–54. DOI: 10.1586/eem.12.36
2. Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013;381(9871):1058–69. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9
3. Cabanillas M.E., Takahashi S. Лечение нежелательных явлений, ассоциированных с приемом левватиниба, у пациентов с радиоiodодефрактным дифференцированным раком щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2019;9(4):49–61. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-49-61
Cabanillas M.E., Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(4):49–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-49-61
4. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9. DOI: 10.1210/jc.2005-2838
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. 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
7. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю. и др. Эффективность и переносимость левватиниба при радиоiodодефрактном 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
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.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72
8. Locati L.D., Piovesan A., Durante C. et al. Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. *Eur J Cancer* 2019;118:35–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.05.031
9. Takahashi S., Tahara M., Ito K. et al. Safety and effectiveness of lenvatinib in 594 patients with unresectable thyroid cancer in an all-case post-marketing observational study in Japan. *Adv Ther* 2020;37(9):3850–62. DOI: 10.1007/s12325-020-01433-8
10. Kish J.K., Chatterjee D., Wan Y. et al. Lenvatinib and subsequent therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a real-world study of clinical effectiveness in the United States. *Adv Ther* 2020;37(6):2841–52. DOI: 10.1007/s12325-020-01362-6
11. Song E., Kim M., Kim E.Y. et al. Lenvatinib for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma and candidate biomarkers associated with survival: a multicenter study in Korea. *Thyroid* 2020;30(5):732–8. DOI: 10.1089/thy.2019.0476
12. Румянцев П.О., Бородавина Е.В., Кутукова С.И., Васильева Е.Б. Персонализированная терапия левватинибом прогрессирующего радиоiodодефрактного дифференцированного рака щитовидной железы в реальной клинической практике. *Опухоли головы и шеи* 2021;11(3):47–55. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55
Rumyantsev P.O., Borodavina E.V., Kutukova S.I., Vasilyeva E.B. Personalized therapy with lenvatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in routine clinical practice. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(3):47–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55
13. Matsuyama C., Enokida T., Ueda Y. et al. Planned drug holidays during treatment with lenvatinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a retrospective study. *Front Oncol* 2023;13:1139659. DOI: 10.3389/fonc.2023.1139659
14. Tahara M., Takami H., Ito Y. et al. A prospective cohort study exploring the effect of lenvatinib planned drug holidays in treatment of differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2024;34(5):566–74. DOI: 10.1089/thy.2023.0553
15. Mikoshiba T., Sekimizu M., Kono T. et al. Utility and optimal management of planned drug holidays during lenvatinib treatment in patients with unresectable differentiated thyroid cancer: a real-world multi-center study. *Endocrine* 2024;85(2):777–85. DOI: 10.1007/s12020-024-03744-0
16. Felicetti F., Nervo A., Piovesan A. et al. Tyrosine kinase inhibitors rechallenge in solid tumors: a review of literature and a case description with lenvatinib in thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(12):1093–8. DOI: 10.1080/14737140.2017.1390432
17. Marotta V., Colao A., Faggiano A. Complete disappearance of liver metastases in a patient with iodine-refractory differentiated thyroid cancer subjected to sorafenib re-challenge. *Endocrine* 2015;50(3):824–5. DOI: 10.1007/s12020-015-0570-5
18. Takinami M., Yokota T. Rechallenge with lenvatinib after refractoriness to initial lenvatinib followed by sorafenib in a patient with metastatic papillary thyroid carcinoma. *Case Rep Oncol* 2020;13(2):522–7. DOI: 10.1159/000507344
19. Yokota T., Hamauchi S., Kawakami T., Fushiki K. Lenvatinib rechallenge after failure of lenvatinib and sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Invest New Drugs* 2024;42(4):361–8. DOI: 10.1007/s10637-024-01449-9
20. Guo R., Chen X., Wang T. et al. Subsequent chemotherapy reverses acquired tyrosine kinase inhibitor resistance and restores response to tyrosine kinase inhibitor in advanced non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011;11:90. DOI: 10.1186/1471-2407-11-90
21. Becker A., Crombag L., Heideman D.A. et al. Retreatment with erlotinib: regain of TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to EGFR-TKI treatment. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2603–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.046
22. Brose M.S., Panaseykin Y., Konda B. et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(3):776–87. DOI: 10.1210/clinem/dgab731
23. Yu J., Liu Z., Su Y. et al. Tyrosine kinase inhibitors for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024;100(4):379–88. DOI: 10.1111/cen.15027

Вклад авторов

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
А.Ю. Шуринов, В.В. Крылов: обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Authors' contributions

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova: review of publications on the topic of the article, data collection and processing, article writing;
A.Yu. Shurinov, V.V. Krylov: review of publications on the topic of the article, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

С.В. Кутукова / S.V. Kutukova: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

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

В.В. Крылов / V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

Конфликт интересов. Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова получили гонорар от ООО «Эйсай». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. E.V. Borodavina, S.I. Kutukova have received a honorarium from Eisai. The other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа подготовлена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. The work was prepared with the financial support of the Eisai company.

Статья поступила: 15.11.2024. **Принята к публикации:** 10.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 15.11.2024. **Accepted for publication:** 10.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.