

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-77-85>

Селперкатиниб – новая опция прецизионного подхода к лечению медуллярного рака щитовидной железы

А.К. Плугарь¹, Н.В. Северская¹, П.А. Исаев¹, Ю.А. Панасейкин¹, В.В. Полькин¹, Л.Н. Ватина¹, Т.А. Агабабян¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{3,4}

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Лиана Нодарьевна Ватина vatina1995@gmail.com

Введение. Мультикиназные ингибиторы используются для лечения нерезектабельного, местно-распространенного и/или метастатического медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ). Однако их недостатком является высокая токсичность, связанная с ингибированием киназ. Селективный ингибитор RET селперкатиниб демонстрирует высокие избирательность и переносимость, что делает его перспективным препаратом для лечения МРЩЖ.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость селперкатиниба у пациентов с метастатическим МРЩЖ, ассоциированным с мутацией в гене *RET*.

Материалы и методы. В исследование включены 9 пациентов с метастатическим МРЩЖ с мутацией в гене *RET*, которые получали лечение селперкатинибом в дозе 160 мг 2 раза в день. Эффективность препарата оценивали каждые 2–3 мес на основе данных спиральной компьютерной томографии всего тела и уровней онкомаркеров (кальцитонина и раково-эмбрионального антигена).

Результаты. Медиана продолжительности терапии составила 29 мес, при этом частота объективного ответа достигла 78 %; полный ответ наблюдался у 56 % пациентов. Через 12 мес терапии выживаемость без прогрессирования составила 100 %, через 24 мес – 89 %. Стойкое снижение уровня кальцитонина (более чем на 90 %) достигнуто у всех пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия и незначительное повышение уровня креатинина.

Заключение. Результаты терапии свидетельствуют о значительном увеличении частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования, что делает селперкатиниб предпочтительным выбором лечения пациентов данной категории.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, селперкатиниб, мутации в гене *RET*, таргетная терапия, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Плугарь А.К., Северская Н.В., Исаев П.А. и др. Селперкатиниб – новая опция прецизионного подхода к лечению медуллярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2024;14(4):77–85.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-77-85>

Selpercatinib – a new option for a precision approach to the treatment of medullary thyroid cancer

A.K. Plugar¹, N.V. Severskaya¹, P.A. Isaev¹, Yu.A. Panaseykin¹, V.V. Polkin¹, L.N. Vatina¹, T.A. Agababyan¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin^{3,4}

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;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Liana Nodarievna Vatina vatina1995@gmail.com

Introduction. Multikinase inhibitors are used to treat nonresectable locally advanced and/or metastatic medullary thyroid cancer (MTC). However, they are characterized by high toxicity associated with kinase inhibition. Selective RET inhibitor selpercatinib demonstrates high selectivity and tolerance which makes it a promising agent for MTC treatment. **Aim.** To evaluate selpercatinib effectiveness and tolerance in patients with metastatic MTC associated with a mutation in the *RET* gene.

Materials and methods. The study included 9 patients with metastatic MTC and mutation in the *RET* gene who received treatment with selpercatinib 160 mg 2 times a day. The drug effectiveness was evaluated every 2–3 months based on the results of multispiral computed tomography of the whole body and tumor marker (calcitonin and carcinoembryonic antigen) levels.

Results. Median duration of therapy was 29 months, overall response rate was 78 %; complete response was observed in 56 % of patients. After 12 months of therapy, progression-free survival was 100 %; after 24 months, it was 89 %. Persistent decrease in calcitonin level (by more than 90 %) was achieved in all patients. The most common adverse events were arterial hypertension and insignificant creatinine increase.

Conclusion. The results of therapy show significant improvement in the rate of objective response and progression-free survival which makes selpercatinib a preferential treatment choice in this category of patients.

Keywords: medullary thyroid cancer, selpercatinib, *RET* gene mutations, targeted therapy, progression-free survival

For citation: Plugar A.K., Severskaya N.V., Isaev P.A. et al. Selpercatinib – a new option for a precision approach to the treatment of medullary thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(4):77–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-77-85>

Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из парафолликулярных нейроэндокринных С-клеток щитовидной железы (ЩЖ) и составляет 2–5 % всех злокачественных новообразований ЩЖ [1]. Мутация в гене *RET* является самым частым молекулярно-генетическим событием при МРЩЖ и ответственна за развитие всех случаев наследственного МРЩЖ (синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2А) и 40–50 % случаев спорадического МРЩЖ [2]. Ген *RET* кодирует трансмембранный рецептор RET, активация которого в результате мутации запускает внутриклеточные сигнальные пути, способствующие росту, пролиферации и выживаемости клеток [3]. При наследственном МРЩЖ герминальную мутацию обнаруживают чаще в 10-м и 11-м экзонах гена *RET* (кодоны 609, 611, 618, 620 и 634) [1]. При спорадическом МРЩЖ наиболее часто встречается соматическая мутация p.M918T в 16-м экзоне [2–5]. При данной патологии наличие соматической мутации в гене *RET* ассоциировано с большим размером опухоли, наличием региональных и отдаленных метастазов и, соответственно, худшим прогнозом [2, 4, 5].

Для лечения нерезектабельного, местно-распространенного и метастатического МРЩЖ используют мультикиназные ингибиторы вандетаниб и кабозантиниб, которые блокируют активацию RET [6–8]. Однако эти препараты обладают высокой токсичностью, связанной с ингибированием и других киназ, главным образом фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), и требующей снижения дозы или даже отмены [6, 7, 9]. Тем не менее анти-RET-активность этих лекарственных средств субоптимальна, а при некоторых мутациях

(например, p.V804X) опухоль резистентна к вандетанибу и кабозантинibu [10].

Для лечения опухолей, связанных с активацией RET, разработаны селективные ингибиторы RET. Одним из них является селперкатиниб. Результаты рандомизированного исследования III фазы LIBRETTO-531 продемонстрировали более высокую эффективность этого препарата по сравнению с вандетанибом и кабозантинибом у больных распространенным МРЩЖ с мутацией в гене *RET*. Терапия данным препаратом снижала риск прогрессирования и смерти на 72 % (отношение рисков 0,28; $p < 0,001$). Показано также преимущество селперкатиниба по сравнению с вандетанибом и кабозантинибом в отношении выживаемости без прогрессирования через 12 мес лечения (86,8 % против 65,7 %) и частоты объективного ответа (69,4 % против 38,8 %). Этот препарат продемонстрировал также лучшую переносимость [11].

В настоящей работе мы представляем наш опыт лечения селперкатинибом больных МРЩЖ с мутацией в гене *RET*.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость селперкатиниба у пациентов с метастатическим МРЩЖ, ассоциированным с мутацией в гене *RET*.

Материалы и методы

В исследование включены 9 пациентов с метастатическим МРЩЖ с мутацией в гене *RET*, получавших лечение селперкатинибом с 30.07.2020 по 20.10.2024. Возраст больных составил 32–79 лет (медиана – 39 лет). В исследование вошли 4 мужчины и 5 женщин. У 8 пациентов стартовая доза селперкатиниба составила 160 мг 2 раза в сутки, у 1 – 120 мг 2 раза в сутки.

У всех больных на момент начала приема селперкатиниба наблюдалось прогрессирование заболевания, о чем свидетельствовали данные спиральной компьютерной томографии (СКТ) и повышение уровней онкомаркеров. Перед назначением препарата пациентам проведены СКТ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием, анализ сыворотки крови на кальцитонин (КТ) и раково-эмбриональный антиген (РЭА).

Эффективность терапии оценивали каждые 2–3 мес по данным СКТ всего тела в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST 1.1), а также по динамике уровней ТКТ и РЭА в сыворотке крови.

Частота объективного ответа (ЧОО) относительно таргетных и нетаргетных очагов определялась как доля пациентов, у которых наблюдался полный (ПО) и частичный (ЧО) ответы согласно RECIST 1.1. Выживаемость без прогрессирования через 12 и 24 мес рассчитывали по методу Каплана–Майера.

Концентрацию КТ и РЭА определяли электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Рекомендованные производителем верхние границы референсного диапазона для КТ – 9,8 пг/мл (женщины) и 14,3 пг/мл (мужчины), для РЭА – 4,7 нг/мл.

Исследование опухолевой ткани на наличие мутации в гене *RET* проводили с помощью секвенирования нового поколения в референсной лаборатории (панель из 144 генов) и секвенирования по Сэнгеру в локальной лаборатории (10, 11, 13–16-й экзоны гена *RET*). Кровь на наличие герминальной *RET*-мутации исследовали методом секвенирования по Сэнгеру (10, 11, 13–16-й экзоны).

Безопасность и переносимость терапии оценивали на протяжении всего периода приема селперкатиниба. Анализ проводили на основании жалоб, данных физического обследования и отклонений от нормы лабораторных показателей и данных электрокардиографии.

Результаты

По данным молекулярно-генетического исследования у 8 пациентов выявлен спорадический МРЦЖ, у 1 – наследственный. При спорадическом МРЦЖ наиболее часто (88 % случаев; 7/8) в опухоли обнаруживали патогенный вариант р.М918Т в 16-м экзоне. У пациента с наследственным МРЦЖ в крови и опухоли выявляли патогенный вариант р.С634У в 11-м экзоне.

На момент начала лечения метастазы в шейные лимфатические узлы (ЛУ) выявлены у 2 (22 %) пациентов, в медиастинальные – у 6 (67 %), в подмышечные ЛУ и ЛУ ниже диафрагмы – у 2 (22 %). Метастазы в печень обнаружены у 7 (78 %) больных, в легкие – у 2 (22 %), в кости – у 5 (56 %), в селезенку – у 1 (11 %).

Медиана ТКТ составила 11 197 (839–46274) пг/мл, РЭА – 102 (7–2825) нг/мл.

Характеристика пациентов, вошедших в исследование, до начала терапии селперкатинибом представлена в табл. 1.

Медиана продолжительности терапии селперкатинибом составила 29 (18–50) мес. У всех пациентов наблюдались уменьшение опухолевых очагов и снижение уровня ТКТ уже при первом контрольном обследовании через 2–3 мес приема препарата (рис. 1).

Частота объективного ответа составила 78 %. Полный ответ наблюдался у 5 (56 %) пациентов, ЧО – у 2 (22 %), стабилизация заболевания (СЗ) – у 2 (22 %). Средняя продолжительность терапии до достижения ЧО составила 6,5 (2–11) мес, до достижения ПО – 15 (2–38) мес, длительность ПО – 14 (3–48) мес, ЧО – 23 (17–28) мес, СЗ – 29 мес. После достижения лучшего ответа у 2 (22 %) больных в ходе СКТ выявлено прогрессирование заболевания в отношении одного очага в печени, которое возникло через 16 и 29 мес приема препарата. В одном случае оно было связано со снижением дозы селперкатиниба; при возврате к терапевтической дозе достигнута СЗ. В другом случае появление нового очага в печени сопровождалось умеренным ростом уровня КТ при стабильном, с тенденцией к снижению, уровне РЭА (91 → 78 нг/мл).

Стойкая нормализация уровня КТ достигнута у 3 (33 %) пациентов, у остальных 6 (67 %) наблюдалось снижение его концентрации более чем на 90 % (рис. 2). Наиболее значимое уменьшение этого показателя отмечено в первые 2 мес (на 83–98 %). У пациентов с нормализацией ТКТ его исходный уровень был ниже (1805 против 20668 пг/мл), метастазы в кости отсутствовали.

Уровень РЭА нормализовался только у 1 (11 %) пациента с исходно умеренно повышенным его уровнем (7,3 → 1,6 нг/мл). Снижение уровня РЭА более чем на 50 % через 2–8 мес терапии достигнуто у 6 (67 %) больных (рис. 3). В целом по сравнению с КТ динамика уменьшения уровня РЭА была менее выраженной и медленной, но более стабильной.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) через 12 мес составила 100 %, через 24 мес – 89 %, среднее время до прогрессирования – 42,5 мес (95 % доверительный интервал 33,5–51,4; медиана не достигнута) (рис. 4). Все пациенты в настоящий момент живы и продолжают терапию.

Результаты лечения селперкатинибом представлены в табл. 2.

В целом селперкатиниб хорошо переносился. Наиболее частым нежелательным явлением была артериальная гипертензия, которую отмечали все пациенты. Она скорректирована стандартной гипотензивной терапией. У 1 пациента с нефрэктомией в анамнезе отмечено увеличение уровня креатинина на 30 %

Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование, до начала терапии селперкатинибом

Table 1. Characteristics of the patients included in the study prior to selpercatinib therapy

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Мутация в гене <i>RET</i> <i>RET</i> gene mutation	Кальцитонин, пг/мл Calcitonin, pg/mL	Раково-эмбриональ- ный антиген, нг/мл Carcinoembryonic antigen, ng/mL	Метаастазы Metastases	Предшествующее лечение Previous treatment
С. S.	М M	60	p.C630R соматическая p.C630R somatic	11 197	18	ЛУ, печень LN, liver	Операция (n = 3) Surgery (n = 3)
И. I.	Ж F	42	p.M918T соматическая p.M918T somatic	1805	55	ЛУ, печень LN, liver	Операция (n = 2) Surgery (n = 2)
М. M.	Ж F	79	p.M918T соматическая p.M918T somatic	46274	2825	ЛУ, легкие, печень, кости LN, lungs, liver, bones	Операция (n = 1), вандетаниб Surgery (n = 1), vandetanib
К. K.	Ж F	53	p.M918T соматическая p.M918T somatic	25611	17	ЛУ, кости LN, bones	Операция (n = 4) Surgery (n = 4)
Ш. Sh.	М M	32	p.M918T соматическая p.M918T somatic	2495	126	ЛУ, легкие, селезенка, кости LN, lungs, spleen, bones	Операция (n = 2), вандетаниб Surgery (n = 2), vandetanib
О. O.	М M	32	p.C634Y герминальная p.C634Y germinal	27705	175	Печень, кости Liver, bones	Операция (n = 3) Surgery (n = 3)
К. K.	Ж F	39	p.M918T соматическая p.M918T somatic	15725	801	ЛУ, печень, кости LN, liver, bones	Операция (n = 1), ДЛТ, кабозанти- ниб Surgery (n = 1), EBT, cabozantinib
К. K.	М M	42	p.M918T соматическая p.M918T somatic	839	7,3	Печень Liver	Операция (n = 1) Surgery (n = 1)
Г. G.	Ж F	37	p.M918T соматическая p.M918T somatic	5985	102	ЛУ, печень LN, liver	Операция (n = 7) Surgery (n = 7)

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; М – мужчины; Ж – женщины.

Note. LN – lymph nodes; EBT – external beam therapy; M – males; F – females.

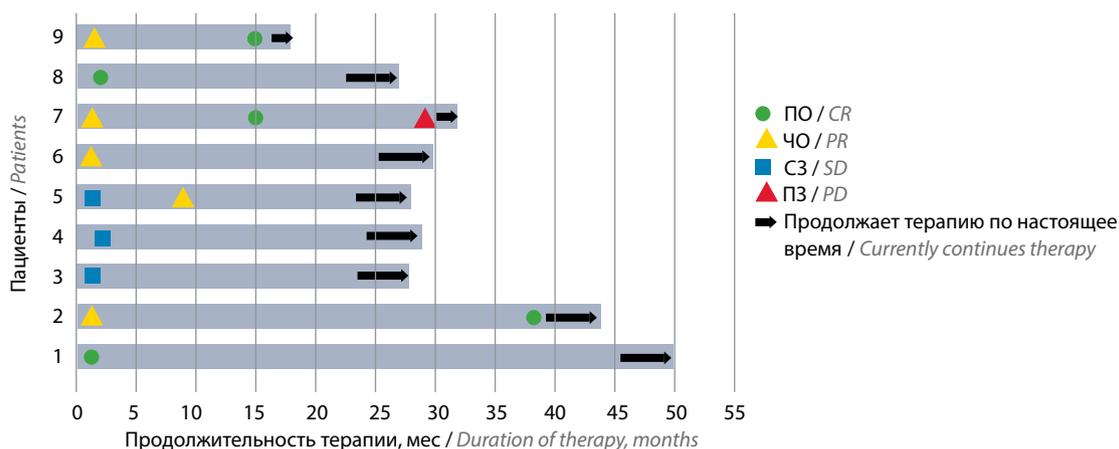


Рис. 1. Продолжительность терапии и время ответа на лечение селперкатинибом. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания

Fig. 1. Duration of therapy and response time to treatment with selpercatinib. CR – complete response; PR – partial response; SD – stabilization of the disease; PD – progression of the disease

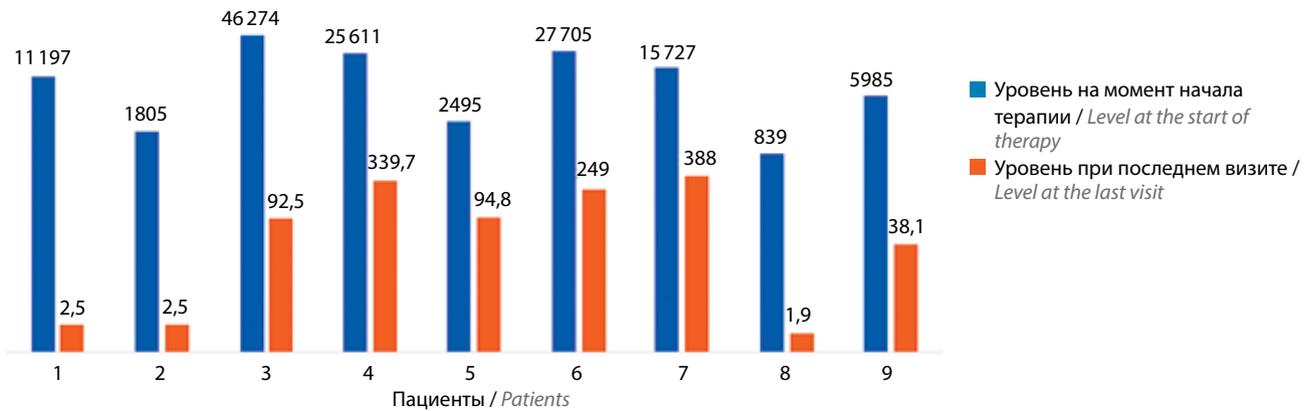


Рис. 2. Уровень сывороточного кальцитонина до начала терапии и при последнем визите (логарифмическая шкала), нг/мл

Fig. 2. Serum carcinoembryonic antigen levels prior to therapy and at the last visit (logarithmic scale), ng/mL

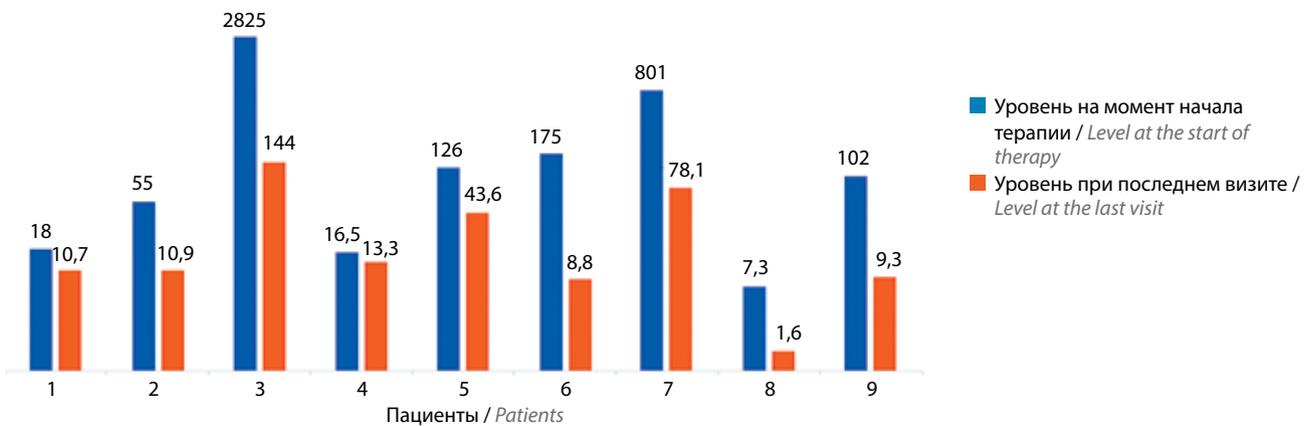


Рис. 3. Уровень раково-эмбрионального антигена в сыворотке до начала терапии и при последнем визите (логарифмическая шкала), нг/мл

Fig. 3. Serum carcinoembryonic antigen levels prior to therapy and at the last visit (logarithmic scale), ng/mL

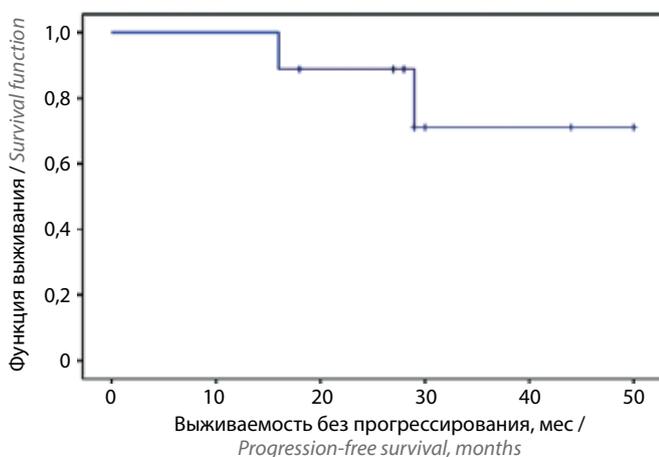


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (метод Каплана–Майера)

Fig. 4. Progression-free survival (Kaplan–Meier method)

по сравнению с исходным уровнем, у 2 – незначительное транзитное повышение уровня аланинаминотрансферазы, возможно, не связанное с приемом

препарата (в анамнезе – сахарный диабет, жировой гепатоз). Изменение массы тела наблюдалось у 4 больных: у 2 из них – снижение, у 2 – повышение более чем на 10 %. Редукцию дозы препарата проводили в 1 случае (240 мг/сут – по 120 мг 3 раза в сутки) при выявлении токсичности III и IV степеней. У 2 пациентов доза препарата снижена до 240 и 120 мг/сут из-за проблем с доступностью препарата.

В качестве примера успешного применения селперкатиниба ниже представлено клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 60 лет, наблюдается в клинике с 2004 г. Из анамнеза: в 1998 г., в возрасте 38 лет, проведена тиреоидэктомия (в г. Киеве, Украина). В ходе гистологического исследования выявлен МРЩЖ (опухоль размером 1,2 см) с сосудистой инвазией; в прилежащих к ЩЖ ЛУ метастазы не обнаружены. При контрольном обследовании, проведенном в августе 2004 г., обнаружены повышение уровней КТ до 32 нг/мл (референсные значения – 0–10 нг/мл), РЭА – до 14,7 нг/мл (референсные

Таблица 2. Результаты лечения селперкатинибом
Table 2. Results of selpercatinib treatment

Показатель Parameter	Значение Value
Выживаемость без прогрессирования, %: Progression-free survival, %:	Не достигнута Not reached
медиана median	
12-месячная 12-month	
24-месячная 24-month	
Частота объективного ответа, % Objective response rate, %	78
Лучший ответ, n (%): Best response, n (%):	5 (56)
полный ответ complete response	
частичный ответ partial response	
стабилизация заболевания stable disease	
прогрессирование заболевания progressive disease	
Уровень кальцитонина, n (%): Calcitonin level, n (%):	3 (33)
нормализация normalization	
снижение более чем на 90 % decrease by more than 90 %	6 (67)
Уровень раково-эмбрионального антигена, n (%): Carcinoembryonic antigen level, n (%):	1 (11)
нормализация normalization	
снижение более чем на 50 % decrease by more than 50 %	
снижение менее чем на 50 % decrease by less than 50 %	2 (22)

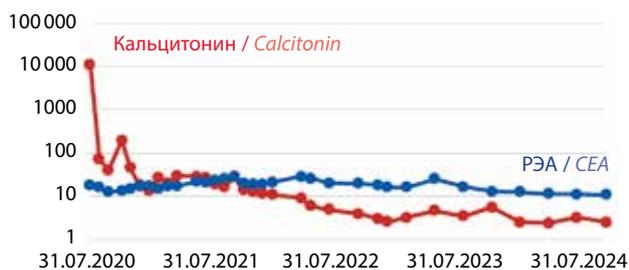


Рис. 5. Динамика сывороточного уровня кальцитонина (пг/мл) и раково-эмбрионального антигена (РЭА) (нг/мл)

Fig. 5. Serum calcitonin (pg/mL) and carcinoembryonic antigen (CEA) (ng/mL) dynamics

значения — <4,7 нг/мл), увеличение размеров ЛУ IV уровня слева и верхнего средостения, по поводу чего выполнено удаление ЛУ III–IV уровня слева и медиастинального ЛУ.

Результаты гистологического исследования подтвердили метастаз МРЩЖ в медиастинальный ЛУ. Послеоперационный уровень КТ — 16 пг/мл, РЭА — 7,4 нг/мл. В ходе молекулярно-генетического исследования герминальной мутации гена RET в 10, 11, 13–16-м экзонах не обнаружено.

Далее пациент до 2013 г. ежегодно проходил обследования. В ходе ультразвукового исследования и СКТ данных, свидетельствующих о рецидиве, не получено. Однако уровни КТ и РЭА постепенно возрастали (КТ — 25–74 пг/мл, РЭА — 10–14 нг/мл).

С 2013 по 2019 г. пациент в клинике не наблюдался. В декабре 2019 г. в ходе СКТ грудной клетки выявлено увеличение медиастинальных ЛУ до 15 × 14 мм. Наблюдалось повышение уровня КТ до 10 575 пг/мл (референсные значения — 0–10 пг/мл), РЭА — до 10,9 нг/мл (референсные значения — <4,7 нг/мл). Торакоскопическая систематическая медиастинальная лимфодиссекция слева и справа выполнена 28.01.2020. Результаты гистологического исследования подтвердили метастазы МРЩЖ в 12 из 44 ЛУ. Послеоперационный уровень КТ составил 4796 пг/мл, РЭА — 14,5 нг/мл. При СКТ органов брюшной полости (22.06.2020) в паренхиме печени выявлены очаговые образования, интенсивно накапливающие контрастное вещество, размерами: в сегменте 4А — 23 × 21 мм, в сегменте 5 — 48 × 33 мм, что, скорее всего, соответствует метастатическому поражению. Отмечено повышение уровня КТ до 9613 пг/мл, РЭА — до 15,9 нг/мл.

С учетом прогрессирования МРЩЖ пациенту предложено участие в клиническом исследовании. Проведено молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли, в которой обнаружена соматическая мутация p.S630R в гене RET, что позволило назначить селективный RET-ингибитор селперкатиниб. С 30.07.2020 препарат назначен в дозе 320 мг/сут — по 160 мг 2 раза в сутки. Через 2 мес после начала приема селперкатиниба отмечено резкое снижение уровней КТ (с 11 162 до 41 пг/мл) и РЭА (с 17,9 до 12,7 нг/мл) (рис. 5). По данным СКТ ранее визуализируемые гипervasкулярные очаговые образования в паренхиме печени не дифференцируются (рис. 6). В ходе контрольных обследований, которые проводили каждые 3 мес, наблюдалось дальнейшее снижение уровня КТ до полной его нормализации в апреле 2022 г. (через 20 мес после начала приема препарата). По данным СКТ сохранялся стойкий полный радиологический ответ со стороны печени; новых очагов не выявлено.

На момент написания статьи (октябрь 2024 г.) пациент продолжает принимать селперкатиниб. По данным последней контрольной СКТ, выполненной в сентябре 2024 г., прогрессии не выявлено; уровень КТ составил 3,2 пг/мл (референсные значения — <4,7 пг/мл), РЭА — 10,8 нг/мл (референсные значения — <4,7 нг/мл). Коррекции дозы препарата на протяжении лечения не потребовалось. Таким образом, зарегистрирована стойкая клиническая, рентгенологическая и биохимическая ремиссия заболевания.

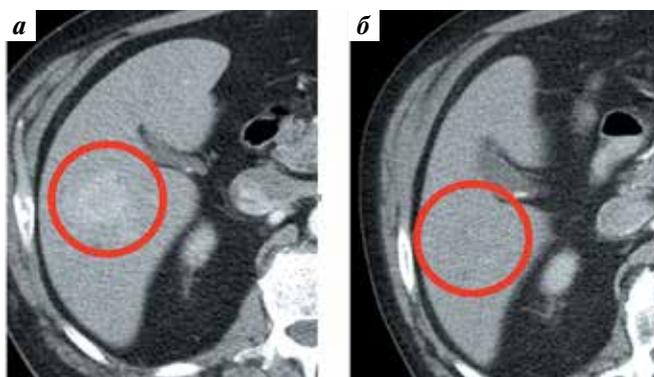


Рис. 6. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости: а – 22.06.2020; б – 27.11.2024

Fig. 6. Spiral computed tomography of the abdominal organs: а – 22.06.2020; б – 27.11.2024

Обсуждение

Активирующая мутация в гене *RET* является наиболее частой причиной спорадического МРЩЖ, а также всех случаев наследственного МРЩЖ. Поэтому для лечения данной патологии используют препараты, блокирующие активность *RET*.

До 2020 г. для лечения нерезектабельного местно-распространенного и метастатического МРЩЖ использовали 2 препарата – вандетаниб и кабозантиниб, которые являются мультитаргетными киназными ингибиторами. Одной из их мишеней является *RET*-киназа. Вандетаниб ингибирует активность *RET*, *VEGFR* и рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*). В рандомизированном исследовании III фазы у пациентов с нерезектабельным, местно-распространенным и метастатическим МРЩЖ вандетаниб увеличивал ВВП с 19,3 до 30,5 мес [6]. При ретроспективном анализе выявлено, что ЧОО была выше у пациентов с мутацией в гене *RET* M918T, чем у пациентов без нее (54,5 % против 30,2 %), хотя *RET*-статус был известен только у 55 % больных. Кабозантиниб ингибирует активность *RET*, *VEGFR2* и *MET*. В рандомизированном исследовании III фазы у пациентов с местно-распространенным и метастатическим МРЩЖ кабозантиниб увеличивал ВВП с 4 до 11,2 мес и ЧОО до 28 % (против 0 %) [7]. Препарат эффективен у больных с *RET*-мутацией и без нее (32 % против 25 %), но медиана ВВП была выше при *RET*-положительном МРЩЖ (60 нед против 25 нед; $p = 0,0001$), особенно при наличии мутации M918T по сравнению с наличием других вариантов в гене *RET* (61 нед против 36 нед; $p = 0,009$) [7]. Кабозантиниб также увеличивал медиану общей выживаемости с 18,9 до 44,3 мес у пациентов с мутацией M918T [12].

Однако и вандетаниб, и кабозантиниб обладают токсичностью, что требует снижения дозы, вплоть до отмены препарата. Серьезным осложнением вандетаниба является удлинение интервала QT с развитием

фатальной аритмии. Наиболее грозное осложнение кабозантиниба – перфорация желудочно-кишечного тракта. Отмена вандетаниба из-за токсичности потребовалась в 27 % случаев [13], снижение дозы кабозантиниба – в 82 % [12].

Селективный *RET*-ингибитор селперкатиниб в ходе клинических исследований продемонстрировал лучшую переносимость и высокую эффективность у больных с распространенным МРЩЖ с мутацией в гене *RET*.

В исследовании I–II фазы LIBRETTO-001 ($n = 143$) показана эффективность селперкатиниба как в 1-й линии, так и после предшествующего приема вандетаниба и/или кабозантиниба. Частота объективного ответа в 2 группах составила 73 и 69 % соответственно, в том числе полный ответ – 11 и 9 % соответственно, 1-летняя ВВП – 92 и 82 % соответственно [14].

В рандомизированном исследовании III фазы LIBRETTO-531 ($n = 291$) эффективность селперкатиниба (в дозе 320 мг/сут) в 1-й линии сравнивали с эффективностью вандетаниба (300 мг/сут) или кабозантиниба (140 мг/сут) – на выбор врача. При медиане наблюдения 12 мес в группе селперкатиниба медиана ВВП не была достигнута, в контрольной группе она составила 16,8 мес. Однолетняя ВВП в группе селперкатиниба и вандетаниба/кабозантиниба оказалась равной 86,8 и 65,7 % соответственно. Частота объективного ответа в группе селперкатиниба составила 69,4 % (ПО – 11,9 %, ЧО – 57,5 %), в контрольной группе – 38,8 % (ПО – 4,1 %, ЧО – 34,7 %). Селперкатиниб продемонстрировал также лучшую переносимость по сравнению с вандетанибом и кабозантинибом. Снижение дозы препарата из-за токсичности потребовалось 38,9 % пациентов, получавших селперкатиниб, и 77,3 % больных, получавших вандетаниб/кабозантиниб; перерыв в лечении потребовался в 56 и 81,9 % случаев соответственно, отмена препарата – в 4,7 и 26,8 % соответственно [12].

В ходе анализа данных нашей небольшой серии пациентов подтверждена эффективность селперкатиниба у больных с метастатическим МРЩЖ с мутацией в гене *RET*. Частота объективного ответа составила 78 %, что соответствует данным исследований I–II и III фаз (69–73 %), но частота ПО оказалась выше (56 % против 11,9 %), что, возможно, связано с большей продолжительностью терапии в нашей группе (медиана – 29 мес), поскольку у 3 (33 %) пациентов ПО достигнут через 15–38 мес от начала терапии. Однолетняя ВВП в нашей группе составила 100 % (в III фазе – 86,8 %), 2-летняя – 89 %. Медиана ВВП не была достигнута.

Стойкая нормализация уровня КТ достигнута у 3 (33 %) пациентов, РЭА – у 1 (11 %). Отсутствие биохимической ремиссии при полном радиологическом ответе, вероятно, связано с наличием метастазов в кости,

которые не учитываются при оценке по RECIST 1.1. Тем не менее стойкое снижение уровня КТ (более чем на 90 %) достигнуто во всех случаях, что позволяет предположить контроль над заболеванием и у пациентов с метастазами в костях.

Переносимость селперкатиниба оказалась также хорошей. Наиболее частым нежелательным явлением было повышение артериального давления, которое контролировалось стандартной гипотензивной терапией. Только у 1 (12,5 %) пациентки 79 лет потребо-

валось снижение дозы препарата до 240 мг/сут из-за токсичности. У 2 больных доза была снижена из-за проблем с получением препарата. Отмены лечения не потребовалось ни в одном случае.

Заключение

Селперкатиниб является эффективным и безопасным препаратом для лечения распространенного МРЩЖ с мутацией в гене *RET* и рекомендуется в качестве 1-й линии у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wells S.A., Asa S.L., Dralle H. et al. American Thyroid Association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335
2. Elisei R., Cosci B., Romei C. et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):682–7. DOI: 10.1210/jc.2007-1714
3. Mulligan L.M. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* 2014;14(3):173–86. DOI: 10.1038/nrc3680
4. Ciampi R., Romei C., Ramone T. et al. Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing. *iScience* 2019;20:324–36. DOI: 10.1016/j.isci.2019.09.030
5. Romei C., Casella F., Tacito A. et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double *RET* mutations. *J Med Genet* 2016;53(11):729–34. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103833
6. Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040
7. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639–46. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4659
8. Северская Н.В., Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы. *Эндокринная хирургия* 2022;16(3):5–23. DOI: 10.14341/serg12794
9. Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. и др. Лечение токсических побочных эффектов у пациентов с распространенным медуллярным раком щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2019;9(1):51–67. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-51-67
10. Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. et al. Treatment of toxic side effects in patients with advanced medullary thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):51–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-51-67
11. Liu X., Shen T., Mooers B.H.M. et al. Drug resistance profiles of mutations in the RET kinase domain. *Br J Pharmacol* 2018;175(17):3504–15. DOI: 10.1111/bph.14395
12. Hadoux J., Elisei R., M.S. Brose et al. Phase 3 trial of selpercatinib in advanced RET-mutant medullary thyroid cancer. *New En J Med* 2023;389(20):1851–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2309719
13. Schlumberger M., Elisei R., Müller S. et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(11):2813–9. DOI: 10.1093/annonc/mdx479
14. Chougnet C.N., Borget I., Lebouilleux S. et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid* 2015;25(4):386–91. DOI: 10.1089/thy.2014.0361
15. Wirth L.J., Sherman E., Robinson B. et al. Efficacy of selpercatinib in *RET*-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 2020;383(9):825–35. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651

Вклад авторов

А.К. Плугарь: анализ и интерпретация данных, обработка данных, написание текста статьи;

Н.В. Северская: обработка данных, научное редактирование;

П.А. Исаев: разработка и технический дизайн аппаратной базы, интерпретация результатов, написание текста статьи;

Ю.А. Панасейкин, Л.Н. Ватина: сбор информации, анализ, интерпретация результатов, редактирование;

В.В. Польшкин: сбор клинического материала;

Т.А. Агабабян: анализ и интерпретация данных;

С.А. Иванов, А.Д. Каприн: анализ научной работы.

Authors' contributions

A.K. Plugar: data analysis and interpretation, data processing, article writing;

N.V. Severskaya: data processing, scientific editing;

P.A. Isaev: development and technical design of the hardware base, interpretation of the results, article writing;

Yu.A. Panaseikin, L.N. Vatina: information collection, analysis, interpretation of results, editing;

V.V. Polkin: collection of clinical material;

T.A. Agababyan: data analysis and interpretation;

S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: analysis of scientific work.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Плугарь / A.K. Plugar: <https://orcid.org/0000-0002-0049-4309>
Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>
П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0009-0001-2728-2154>
Ю.А. Панасейкин / Yu.A. Panaseikin: <https://0000-0003-4537-0534>
В.В. Польшкин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>
Л.Н. Ватина / L.N. Vatina: <https://orcid.org/0009-0005-5043-7301>
Т.А. Агабабян / T.A. Agababyan: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3451>
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>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study and publish their data.