

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-74-88>

Селперкатиниб в лечении медуллярного и радиоодрефракторного дифференцированного рака щитовидной железы с *RET*-мутацией (обзор литературы)

Е.В. Бородавина¹, С.И. Кутукова^{2,3}, Т.В. Кекеева⁴, П.А. Исаев¹

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;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

Селперкатиниб – инновационный высокоселективный низкомолекулярный ингибитор RET-киназы, конкурирующий с аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ). В экспериментальных моделях этот препарат продемонстрировал наномолярную активность против различных альтераций гена *RET*, в том числе приобретенной резистентной мутации в гене-привратнике в области остатка V804, а также противоопухолевую активность в головном мозге. Селперкатиниб ингибирует RET-рецептор «дикого типа» и различные мутированные формы RET-рецептора, а также рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR1 и VEGFR3) с концентрацией полумаксимального ингибирования от 0,92 до 67,8 нМ и рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR1, FGFR2 и FGFR3).

В статье представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности селперкатиниба у пациентов с радиоодрефракторным дифференцированным раком щитовидной железы с перестройками в гене *RET* и у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы с герминальной или соматической мутацией в этом гене.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, радиоодрефракторный рак щитовидной железы, прогрессирование, кальцитонин, *RET*-мутация, таргетная терапия, селперкатиниб

Для цитирования: Бородавина Е.В., Кутукова С.И., Кекеева Т.В., Исаев П.А. Селперкатиниб в лечении медуллярного и радиоодрефракторного дифференцированного рака щитовидной железы с *RET*-мутацией (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2025;15(1):74–88.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-74-88>

Selpercatinib in the treatment of medullary and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer with *RET* mutation (literature review)

E. V. Borodavina¹, S. I. Kutukova^{2,3}, T. V. Kekeeva⁴, P. A. Isaev¹

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 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 192288, Russia;

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

⁴Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

Selpercatinib is a novel, highly selective, small-molecule inhibitor of RET kinase that competes with adenosine triphosphate. In experimental models, this drug has demonstrated nanomolar activity against various *RET* gene alterations, including an acquired resistance mutation in the gatekeeper gene at residue V804, as well as antitumor

activity in the brain. Selpercatinib inhibits wild-type and various mutated forms of RET, as well as vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR1 and VEGFR3) with half-maximal inhibitory concentrations from 0.92 to 67.8 nM, and fibroblast growth factor receptors (FGFR1, FGFR2, and FGFR3).

The article presents results of clinical studies on the efficacy and safety of selpercatinib in patients with radioiodine refractory differentiated thyroid cancer with alterations in *RET* gene and in patients with medullary thyroid cancer with a germinal or somatic mutation in this gene.

Keywords: medullary thyroid cancer, radioiodine refractory thyroid cancer, progression, calcitonin, *RET* mutation, targeted therapy, selpercatinib

For citation: Borodavina E.V., Kutukova S.I., Kekeeva T.V., Isaev P.A. Selpercatinib in the treatment of medullary and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer with *RET* mutation (literature review). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(1):74–88. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-74-88>

Введение

На сегодняшний момент существует ряд тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ), одобренных для лечения распространенного прогрессирующего медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) (вандетаниб и кабозантиниб) и прогрессирующего радиоодрефрактного (РЙР) дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) (сорафениб, ленватиниб, кабозантиниб) [1–5]. Эти препараты являются мультикиназными; одной из их мишеней служит тирозинкиназа RET. Доля пациентов, у которых наблюдается ответ на эти препараты, варьирует от 12 до 65 %. Безопасность их применения и частота объективного ответа (ЧОО) невысоки в связи с выраженностью токсических эффектов. Нежелательные явления (НЯ) в основном обусловлены высокой степенью ингибирования киназ, таких как рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR2) и др. [6, 7]

В настоящее время выбор препаратов для продолжения лечения не подкреплён наличием конкретной мишени. Вышеперечисленные лекарственные средства применяют с учетом анамнеза пациента, а также прогноза их эффективности и безопасности с целью увеличения показателей общей выживаемости и улучшения переносимости лечения. Комплексное геномное профилирование (в случае его доступности) может быть предпочтительным при раке щитовидной железы (РЩЖ), так как позволяет выявить большое количество биомаркеров, включая альтерации гена *RET*, микросателлитную нестабильность и мутационную нагрузку опухоли. Это дает дополнительные возможности для проведения таргетной терапии, в частности для использования RET-ингибиторов и иммунотерапии [8].

Протоонкоген *RET*

Ген *RET* (rearranged during transfection) кодирует один из рецепторов тирозинкиназы, расположенной на клеточной поверхности молекулы, и участвует в передаче клеточных сигналов семейства глиальных производных нейротрофических факторов, которые участвуют в клеточном росте и дифференциации [9]. Он

состоит из внеклеточного (лигандсвязывающего), трансмембранного и внутриклеточного (каталитического) доменов. Экспрессия гена *RET* у человека выявлена в тканях — производных нервного гребня, включая симпатические ганглии, мозговой слой надпочечников, С-клетки щитовидной железы и почки. Активация *RET* происходит в результате его взаимодействия с корцептором семейства белков GFRa, который предварительно связывается с одним из лигандов глиального нейротрофического фактора (GDNF). После связывания с лигандсодержащим комплексом и параллельной димеризации двух мономеров RET-рецептора они подвергаются взаимному аутофосфорилированию, и происходит активация внутриклеточных сигнальных каскадов.

Медулярный рак в 25 % случаев является наследственным и в 90 % случаев связан со множественной эндокринной неоплазией типов 2А (МЭН-2А) и 2В (МЭН-2В). Герминальные точечные миссенс-мутации, обуславливающие развитие МЭН-2А, приводят к замене цистеина на другую аминокислоту во внеклеточном домене, соответствующем 10-му и 11-му экзонам гена *RET*. Мутации в кодонах 609, 611, 618, 620 (10-й экзон) и 634 (11-й экзон) обнаруживают в 98 % случаев МЭН-2А и 80 % случаев семейного МРЩЖ [10]. Помимо мутаций в цистеиновых кодонах экстрацеллюлярного домена RET, в 10–20 % случаев семейного МРЩЖ аминокислотные замены выявляют во внутриклеточных тирозинкиназных доменах, кодируемых 13-м (кодоны 768, 790 и 791), 14-м (кодоны 804, 844) и 15-м (кодон 891) экзонами [11]. В результате замены одной из цистеиновых аминокислот создаются условия для образования межмолекулярных дисульфидных связей, и происходит лиганднезависимая гомодимеризация мутантного рецептора с его последующей активацией. Синдром МЭН-2В в 95 % случаев сопровождается точечной мутацией М918Т в 16-м экзоне *RET*, приводящей к замене метионина на треонин. В редких случаях (<4 %) при МЭН-2В мутации обнаруживают в 14-м и 15-м экзонах. Мутации в тирозинкиназном домене нарушают их субстрат-распознающую и/или АТФ-связывающую

функции, что приводит к конститутивной фосфорилирующей активности RET и нерегулируемому взаимодействию с субстратами внутриклеточных сигнальных каскадов.

Соматические мутации в гене *RET* наблюдаются в 40–60 % случаях спорадического МРЩЖ [11]. В основном это мутация M918T, которая согласно результатам некоторых исследований коррелирует с более агрессивным течением МРЩЖ и является фактором неблагоприятного прогноза [10, 12]. Известны случаи семейного МРЩЖ, при которых наблюдается сочетание герминальных мутаций в 10-м или 11-м экзонах *RET* с соматической мутацией M918T, поэтому обнаружение соматической мутации в кодоне 918 не может исключать возможность наследственного характера заболевания [13].

При немедулярном РЩЖ, развивающемся из фолликулярных клеток, включая папиллярный (ПРЩЖ), низкодифференцированный и Юртле-клеточный рак, слияния *RET* определяются в 10–20 % случаев ДРЩЖ и еще реже при анапластическом РЩЖ [14–17]. Молекулярной основой папиллярных тиреокарцином является приобретение аномально высокой фосфорилирующей активности белка RET. В то время как для МРЩЖ характерны активирующие точечные мутации в *RET*, ПРЩЖ связывают с вовлечением этого гена в хромосомные перестройки (инверсии и транслокации), в результате которых происходит слияние участка, кодирующего тирозинкиназный домен RET с 5'-концевым фрагментом одного из генов-доноров, активно транскрибируемых в тиреоцитах. Результатом их экспрессии является гиперпродукция химерных RET-онкобелков, обладающих конститутивной активностью, причем в 90 % случаев слияния происходят с генами *CCDC6* и *NCOA4* [10, 18]. В то время как нормальная тирозинкиназа RET является мембранным белком, ее химерные формы представляют собой цитоплазматические белки. Это создает условия для взаимодействия RET с несвойственными ей субстратами и активации других неспецифических сигнальных путей. Согласно данным проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) частота химерных перестроек *RET/CCDC6* и *RET/NCOA4* в ПРЩЖ составляет 7 % [14]. При РЩЖ мутации в гене *RET* и генах *RAS* и *BRAF*, как правило, являются взаимоисключающими [19, 20].

При РЩЖ у детей и молодых взрослых частота слияний *RET* выше, чем у пожилых людей; также она высока у пациентов, подвергшихся воздействию радиации [21–26]. Роль ионизирующего излучения в индукции перестроек *RET* убедительно показана в ходе модельных экспериментов [27]. После аварии на Чернобыльской АЭС, которая произошла в 1986 г., среди населения загрязненных районов Белоруссии, Украины и России увеличилось число случаев РЩЖ, особенно у детей. В опухолях, возникновение которых связано

с облучением после этой аварии, химерные онкогены *RET/PTC* выявлены в 55–85 % случаев [28]. Согласно результатам исследования А. Bounaceg и соавт. частота обнаружения *RET/PTC* у пациентов, которые ранее подвергались лучевой терапии по медицинским показаниям, и частота встречаемости таких перестроек у больных ПРЩЖ, который развился после аварии на Чернобыльской АЭС, сопоставимы [29].

Безусловно, альтерации гена *RET* являются обоснованной терапевтической мишенью для специфических RET-ингибиторов, эффективность которых продемонстрирована в ходе клинических испытаний.

Клинические исследования эффективности и безопасности селперкатиниба

В ходе клинического исследования I и II фаз LIBRETTO-001 оценены эффективность и безопасность селперкатиниба у пациентов с различными солидными новообразованиями, наличием мутации/альтерации в гене *RET*, в том числе с МРЩЖ с мутациями в *RET* и РЩЖ со слиянием *RET* [30]. Исследование проводилось в 65 центрах 12 стран. Всего с мая 2017 г. по июнь 2019 г. лечение проведено 162 пациентам. Эффективность селперкатиниба оценивали отдельно у пациентов с МРЩЖ, ранее получавших терапию вандетанибом, кабозантинибом или обоими препаратами ($n = 55$), и у пациентов, которым эти препараты не назначали ($n = 88$). В исследование вошли больные РЩЖ со слиянием *RET* ($n = 19$) с радиойодрефрактерной опухолью или опухолью гистологического подтипа, при котором радиойодтерапия не используется (например, с анапластическим РЩЖ), ранее помимо радиойодтерапии получавшие по меньшей мере один из ТКИ. Допускалось любое количество предшествующих линий терапии, в том числе предполагающих применение ТКИ.

Данные клинического исследования I и II фаз LIBRETTO-001 оценивались исследователями различных центров и в ходе независимого центрального анализа.

Первичной конечной точкой стала ЧОО, которая включала полный (ПО) и частичный (ЧО) ответы и была проанализирована по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1) [31]. Вторичными конечными точками стали выживаемость без прогрессирования (ВБП), продолжительность ответа и безопасность терапии.

Доля пациентов с МРЩЖ и мутацией в гене *RET* с объективным ответом (ОО), ранее получавших терапию вандетанибом, кабозантинибом или обоими препаратами, составила 69 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 55–81). В 5 (9 %) случаях зарегистрирован ПО, в 33 (60 %) – ЧО. Эффективность лечения отмечена у всех больных, независимо от количества предшествующих линий терапии ТКИ. Ответ на терапию наблюдался у 67 % пациентов, получавших только

вандетаниб, у 69 %, получавших только кабозантиниб, и у 71 %, получавшего и вандетаниб, и кабозантиниб. Спустя 1 год после начала лечения ответ на терапию сохранился в 86 % случаев (95 % ДИ 67–95), у 82 % (95 % ДИ 69–90) пациентов прогрессирование не наблюдалось. Кроме того, получен биохимический ответ по уровню кальцитонина: в 91 % случаев выявлено его снижение; медиана времени до ответа составила 0,5 (0,4–1,9) мес. Уменьшение уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА) наблюдалось в 66 % случаев; медиана времени до ответа составила 1,8 (0–18,8) мес.

Среди 88 пациентов с МРЩЖ с мутацией в гене *RET*, ранее не получавших вандетаниб или кабозантиниб, ОО отмечен в 73 % случаев (95 % ДИ 62–82). У 10 (11 %) больных зарегистрирован ПО, у 54 (61 %) – ЧО. При медиане последующего наблюдения 7,8 мес от момента начала терапии ответ сохранился в 60 из 64 случаев, спустя 1 год от начала терапии – в 91 % случаев (95 % ДИ 72–97), а у 92 % (95 % ДИ 82–97) пациентов не наблюдалось прогрессирования заболевания.

Ответы получены для всех выявленных типов мутаций в гене *RET*, в том числе у 3 пациентов с опухолями, характеризовавшимися приобретенной резидентной мутацией V804 в гене *RET*.

Среди 19 пациентов с РЙР РЩЖ и слиянием *RET*, ранее получавших ТКИ, ОО наблюдался в 79 % случаев (95 % ДИ 54–94). Эффективность селперкатиниба отмечена при различных гистологических типах РЩЖ, в том числе ПРЩЖ, низкокодифференцированном, Гюртле-клеточном и анапластическом ПРЩЖ, независимо от гена-партнера по слиянию. Например, у 1 из 2 пациентов с анапластическим РЩЖ, получивших лечение, наблюдался ответ на него в течение 18 мес. Через 1 год он сохранился в 71 % случаев (95 % ДИ 39–88), у 64 % (95 % ДИ 37–82) пациентов прогрессирование заболевания не выявлено.

Ответ на терапию селперкатинибом представлен в табл. 1.

У большинства пациентов всех исследуемых групп выявлено уменьшение суммы диаметров таргетных очагов (рис. 1).

Наиболее распространенными НЯ III и IV степени тяжести оказались артериальная гипертензия (21 % случаев), повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) (11 % случаев), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (9 % случаев), гипонатриемия (8 % случаев) и диарея (6 % случаев). У 3 % пациентов зарегистрированы 5 НЯ V степени тяжести (кровохарканье, кровотечение в процессе лечения, сепсис, остановка сердца, сердечная недостаточность). Все они, по мнению исследователей, не были связаны с приемом селперкатиниба. НЯ у пациентов с МРЩЖ с мутацией в гене *RET* и у пациентов с немедулярным РЩЖ и слиянием *RET*, получавших лечение селперкатинибом ($n = 162$), представлены в табл. 2. Указанные НЯ возникли по

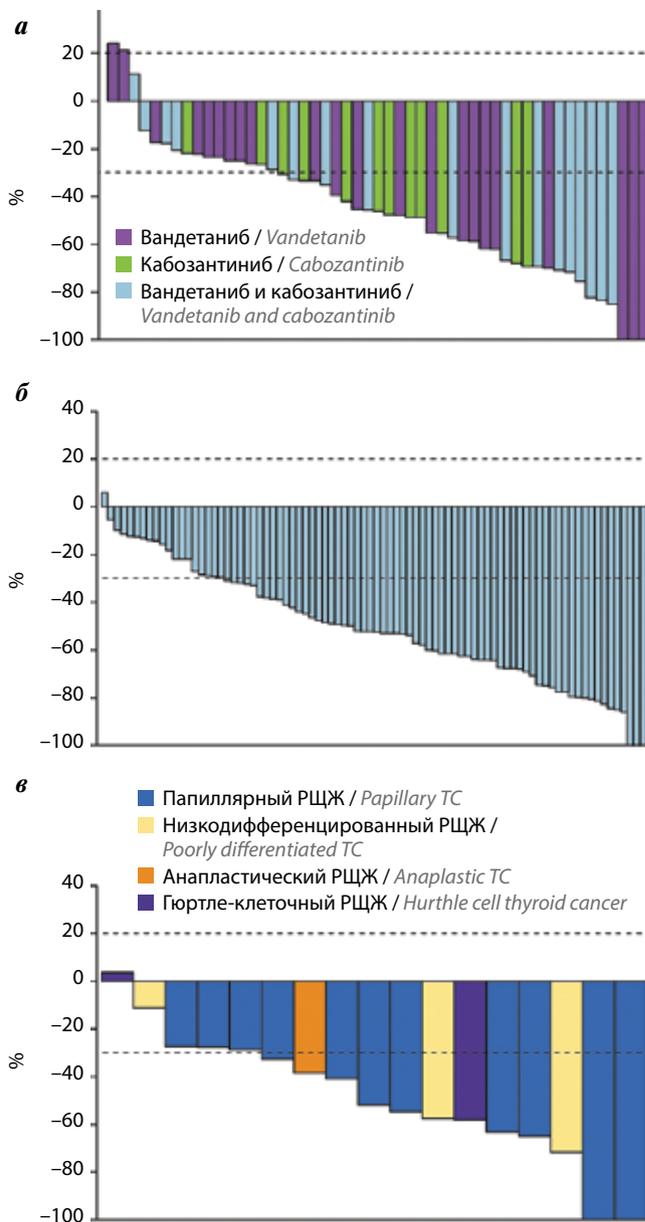


Рис. 1. Максимальные изменения размера опухоли: а – у пациентов с медулярным раком щитовидной железы (РЩЖ) и мутацией в гене *RET*, ранее получавших терапию вандетанибом, кабозантинибом или обоими препаратами; б – у пациентов с медулярным РЩЖ и мутацией в гене *RET*, ранее не получавших лечение вандетанибом или кабозантинибом; в – у пациентов с немедулярным РЩЖ и слиянием *RET*, ранее получавших терапию

Fig. 1. Maximum changes in tumor size: а – in patients with medullary thyroid cancer (TC) and mutation in the *RET* gene previously treated with vandetanib, cabozantinib, or both; б – in patients with medullary TC and mutation in the *RET* gene not previously treated with vandetanib or cabozantinib; в – in patients with nonmedullary TC and *RET* fusion previously having been treated

меньшей мере у 15 % пациентов. Их связь с терапией определялась в ходе исследований.

Число пациентов с ранее леченным МРЩЖ с мутацией в гене *RET* и ОО на селперкатиниб превышала долю пациентов с ОО на ранее одобренные препараты

Таблица 1. Эффективность терапии рака щитовидной железы (РЩЖ) селперкатинибом (по данным независимого центрального анализа) [30]**Table 1.** Efficacy of thyroid cancer (TC) therapy with selpercatinib (based on independent central analysis) [30]

Показатель Parameter	Ранее леченный медуллярный РЩЖ с мутацией <i>RET</i> (<i>n</i> = 55) Previously treated medullary TC with <i>RET</i> mutation (<i>n</i> = 55)	Ранее нелеченный медуллярный РЩЖ с мутацией <i>RET</i> (<i>n</i> = 88) Previously untreated medullary TC with <i>RET</i> mutation (<i>n</i> = 88)	Ранее леченный немедуллярный РЩЖ с наличием слияния гена <i>RET</i> (<i>n</i> = 19) Previously treated nonmedullary TC with presence of <i>RET</i> gene fusion (<i>n</i> = 19)
Объективный ответ, % (95 % ДИ) Objective response, % (95 % CI)	69 (55–81)	73 (62–82)	79 (54–94)
Число пациентов с объективным ответом, <i>n</i> Number of patients with objective response, <i>n</i>	32 (84)	60 (94)	9 (60)
Ответ на терапию: <i>n</i> (%): Response to therapy: <i>n</i> (%):			
полный ответ complete response	5 (9)	10 (11)	1 (5)
частичный ответ partial response	33 (60)	54 (61)	14 (74)
стабилизация заболевания stabilization of the disease	14 (25)	20 (23)	4 (21)
прогрессирование заболевания progression of the disease	1 (2)	2 (2)	0
н/о n/a	2 (4)*	2 (2)	0
ВБП: PFS:			
медиана ВБП (95 % ДИ), мес PFS median (95 % CI), months	Н/о (24,4 – н/о) N/a (24.4 – n/a)	23,6 (н/о – н/о) 23.6 (n/a – n/a)	20,1 (9,4 – н/о) 20.1 (9.4 – n/a)
сохранение ответа спустя 1 год после начала лечения (95 % ДИ), % persistence of response 1 year after initiation of treatment (95 % CI), %	82 (69–90)	92 (82–97)	64 (37–82)

*Учен 1 пациент, который умер до первой оценки ответа. Медиана нестабильна, поскольку основана на <10 % от общего количества явлений.

Примечание. Для медуллярного РЩЖ с мутацией в гене *RET* «ранее леченный» означает, что ранее была проведена терапия вандетанибом, кабозантинибом или обоими препаратами, «ранее нелеченный» – что пациенты ранее не получали терапию вандетанибом и кабозантинибом. ДИ – доверительный интервал; н/о – не подлежит оценке; ВБП – выживаемость без прогрессирования.

*Included 1 patient who died before the first response assessment. The median is unstable because it is based on <10 % of the total number of events.

Note. For medullary TC with a mutation in the *RET* gene, “previously treated” means that there has been prior therapy with vandetanib, cabozantinib, or both, “previously untreated” – means that patients have not received prior therapy with vandetanib and cabozantinib. CI – confidence interval; n/a – no subject is applicable for evaluation; PFS – progression-free survival.

1-й линии. Селперкатиниб потенциально имел лучший профиль безопасности.

Кроме того, по данным L. E. Raez и соавт., которые оценили качество жизни пациентов в исследовании LIBRETTO-001, у большинства больных во время лечения селперкатинибом наблюдались стабилизация заболевания или улучшение показателей по большинству пунктов опросника оценки качества жизни при онкологической патологии Quality of Life Questionary Core 30 (QLQ-C30) Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life, EORTC) [32].

В 2024 г. L.J. Wirth и соавт. представили обновленные данные исследования LIBRETTO-001, посвященного безопасности и эффективности селперкатиниба, проведенного на большей группе пациентов. У 324 из 837 больных, включенных в исследование с мая 2017 г. по май 2022 г., выявлен МРЩЖ с мутацией в гене *RET*, у 66 – немедуллярный РЩЖ со слиянием *RET* [33]. В группе *RET*-мутированного МРЩЖ проанализированы 2 подгруппы пациентов: ранее не получавших лечение (*n* = 143) и ранее получавших терапию любыми мультикиназными ингибиторами (*n* = 152).

Частота ОО в группе ранее проводившегося лечения составила 82,5 % (95 % ДИ 75,3–88,4), при этом

Таблица 2. Нежелательные явления (НЯ) у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы с мутацией в гене *RET* и у пациентов с немедуллярным раком щитовидной железы и слиянием *RET* ($n = 162$), получавших лечение селперкатинибом, n (%)
Table 2. Adverse events (AEs) in *RET*-mutated medullary thyroid cancer patients and patients with nonmedullary thyroid cancer and *RET* fusion ($n = 162$) treated with selpercatinib, n (%)

НЯ AEs	Все НЯ, независимо от вида рака и наличия предшествующего лечения All AEs, regardless of type of cancer and presence of prior treatment					НЯ, возникшие в ходе лечения Treatment-emergent AEs		
	I степень тяжести Grade I severity	II степень тяжести Grade II severity	III степень тяжести Grade III severity	IV степень тяжести Grade IV severity	Любая степень тяжести Any grade severity	III степень тяжести Grade III severity	IV степень тяжести Grade IV severity	Любая степень тяжести Any grade severity
Любое Any	9 (6)	42 (26)	95 (59)	11 (7)	162 (100)	45 (28)	3 (2)	153 (94)
Сухость во рту Dry mouth	69 (43)	5 (3)	0	0	74 (46)	0	0	63 (39)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	10 (6)	25 (15)	34 (21)	0	69 (43)	19 (12)	0	49 (30)
Диарея Diarrhea	44 (27)	8 (5)	9 (6)	0	61 (38)	4 (3)	0	27 (17)
Утомляемость Fatigue	35 (22)	24 (15)	2 (1)	0	61 (38)	1 (1)	0	41 (25)
Повышение уровня аспартата-минотрансферазы Increased level of aspartate aminotransferase	37 (23)	6 (4)	13 (8)	1 (1)	57 (35)	12 (7)	1 (1)	45 (28)
Тошнота Nausea	44 (27)	13 (8)	0	0	57 (35)	0	0	25 (15)
Запор Constipation	44 (27)	11 (7)	1 (1)	0	56 (35)	0	0	26 (16)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы Increased level of alanine aminotransferase	26 (16)	7 (4)	17 (10)	1 (1)	51 (31)	16 (10)	1 (1)	42 (26)
Головная боль Headache	36 (22)	11 (7)	4 (2)	0	51 (31)	1 (1)	0	21 (13)
Периферические отеки Peripheral edema	42 (26)	5 (3)	1 (1)	0	48 (30)	0	0	29 (18)
Повышение уровня креатинина в крови Increased blood creatinine level	27 (17)	12 (7)	0	0	39 (24)	0	0	22 (14)
Боль в животе Abdominal pain	25 (15)	8 (5)	5 (3)	0	38 (23)	0	0	6 (4)
Артралгия Arthralgia	25 (15)	10 (6)	0	0	35 (22)	0	0	8 (5)
Рвота Vomiting	26 (16)	8 (5)	1 (1)	0	35 (22)	0	0	12 (7)
Гипокальциемия Hypocalcemia	14 (9)	13 (8)	6 (4)	1 (1)	34 (21)	0	0	5 (3)
Боль в спине Back pain	19 (12)	10 (6)	2 (1)	0	31 (19)	0	0	1 (1)

Окончание табл. 2
The end of table 2

НЯ AEs	Все НЯ, независимо от вида рака и наличия предшествующего лечения All AEs, regardless of type of cancer and presence of prior treatment					НЯ, возникшие в ходе лечения Treatment-emergent AEs		
	I степень тяжести Grade I severity	II степень тяжести Grade II severity	III степень тяжести Grade III severity	IV степень тяжести Grade IV severity	Любая степень тяжести Any grade severity	III степень тяжести Grade III severity	IV степень тяжести Grade IV severity	Любая степень тяжести Any grade severity
Удлинение интервала QT на электрокардиограмме Electrocardiogram QT prolongation	11 (7)	16 (10)	4 (2)	0	31 (19)	3 (2)	0	21 (13)
Кашель Cough	25 (15)	4 (2)	0	0	29 (18)	0	0	2 (1)
Сыпь Rash	25 (15)	3 (2)	0	0	28 (17)	0	0	13 (8)
Головокружение Dizziness	25 (15)	2 (1)	0	0	27 (17)	0	0	9 (6)
Вздутие живота Bloating	18 (11)	7 (4)	0	0	25 (15)	0	0	12 (7)
Гипотиреоз Hypothyroidism	14 (9)	11 (7)	0	0	25 (15)	0	0	12 (7)
Увеличение массы тела Weight gain	11 (7)	9 (6)	5 (3)	0	25 (15)	1 (1)	0	8 (5)

в 23,8 % случаях достигнут ПО. В группе предшествующей терапии ТКИ ЧОО оказалась равной 77,6 % (95 % ДИ 70,2–84,0), при этом в 12,5 % случаев получен ПО. В общей когорте пациентов с МРЩЖ и *RET*-мутацией ($n = 295$) ЧОО составила 79,5 % (95 % ДИ 72,9–85,0) у больных с мутацией М918Т и 80,9 % (95 % ДИ 72,3–87,8) у больных с другими типами мутаций.

Медиана длительности достигнутого ответа у пациентов, не получавших ранее терапию, на момент среза данных не была достигнута (95 % ДИ 51,3 – не достигнута (NE)) при медиане наблюдения 39,4 мес, у пациентов, ранее получавших лечение ТКИ, – 45,3 мес (95 % ДИ 33,6 – NE) при медиане наблюдения 38,3 мес. Через 4 года от начала лечения у 67,6 % (95 % ДИ 55,6–77) больных, которые не получали предшествующую терапию, ответ сохранился. В общей когорте пациентов с МРЩЖ медиана длительности ответа также не была достигнута, причем ни у больных с мутацией М918Т (95 % ДИ 51,3 – NE), ни у больных с другими типами мутаций (95 % ДИ 36,8 – NE).

При медиане наблюдения 42,4 мес медиана ВБП в группе пациентов, ранее не получавших лечение, достигнута не была (95 % ДИ 53,1 – NE), в группе предшествующей терапии ТКИ при медиане наблюдения 44 мес она составила 41,4 мес (95 % ДИ 30,2 – NE).

Трехлетняя ВБП оказалась равной 75,2 % (95 % ДИ 66,8–81,8) и 54,6 % (95 % ДИ 45,6–62,8) соответственно.

В группе пациентов, ранее не получавших лечение, при медиане наблюдения 44,6 мес медиана ОВ не была достигнута, в группе предшествующей терапии ТКИ при медиане наблюдения 46,9 мес составила 64,3 мес. Трехлетняя ОВ оказалась равной 89,7 и 67,8 % соответственно.

Проанализированы также данные пациентов с немедулярным РЩЖ и слияниями гена *RET* (больных, ранее не получавших системного лечения, кроме радиойодтерапии ($n = 24$), и больных, которым ранее проведена системная терапия ТКИ ($n = 41$)).

Частота ОО у пациентов, не получавших ранее лечения, и у пациентов, которым была проведена системная противоопухолевая терапия, составила 95,8 % (95 % ДИ 78,9–99,9) и 85,4 % (95 % ДИ 70,8–94,4) соответственно. ПО зарегистрирован в 20,8 и 12,2 % случаев соответственно. У пациентов, ранее не получавших терапию, при медиане наблюдения 17,8 мес медиана длительности ответа не была достигнута (95 % ДИ 42,8 – NE), а ЧОО при медиане наблюдения 24 мес составила 90,9 %. В группе предшествующего лечения ТКИ при медиане наблюдения 33,9 мес медиана

длительности ответа оказалась равной 26,7 мес (95 % ДИ 12,1 – NE), а ЧОО при медиане наблюдения 48 мес – 45,6 %.

У пациентов, ранее не получавших терапию, при медиане наблюдения 24,9 мес медиана ВБП не была достигнута (95 % ДИ 44,2 – NE), а в группе предшествующей терапии при медиане наблюдения 30,4 мес она составила 27,4 мес (95 % ДИ, 14,5 – NE). Двухлетняя ВБП в этих группах оказалась равной 95,2 и 57,1 % соответственно. При медианах наблюдения 38,7 и 36,9 мес медиана ОВ не была достигнута ни в одной из анализируемых групп. Трехлетняя ОВ в группе пациентов, ранее не получавших лечение, и в группе предшествующей терапии оказалась равной 94,4 и 65,5 % соответственно.

По данным L.J. Wirth и соавт., наиболее распространенными НЯ III степени и выше (≥ 5 %), возникшими во время лечения, были артериальная гипертензия (при МРЩЖ – в 21,6 % случаев, при немедулярном РЩЖ со слиянием *RET* – в 15,2 %) и повышение уровня АЛТ (при МРЩЖ – в 9 % случаев, при немедулярном РЩЖ со слиянием *RET* – в 6,1 %). Удлинение интервала QT III степени и выше наблюдалось у 4,3 % пациентов с МРЩЖ и у 4,5 % пациентов с немедулярным РЩЖ. Наиболее распространенными НЯ III степени и выше, связанными с лечением, также были артериальная гипертензия (при МРЩЖ в 14,5 % случаев, при немедулярном РЩЖ со слиянием *RET* – в 6,1 %) и повышение уровня АЛТ (при МРЩЖ в 7,4 % случаев, при немедулярном РЩЖ со слиянием *RET* – в 3 %). Чаще всего у пациентов с МРЩЖ возникали такие серьезные НЯ, как пневмония (4,6 % случаев) и боль в области живота, у пациентов с МРЩЖ и РЩЖ – эпизод спутанности сознания (по 4,5 % случаев). При МРЩЖ наиболее распространенным серьезным НЯ, связанным с лечением, был асцит (1,5 % случаев), при немедулярном РЩЖ со слиянием *RET* – абдоминальная боль, гипербилирубинемия, рвота, холестаза и лимфопения (по 1 случаю).

Таким образом, обновленные данные исследования LIBRETTO-001, в которое вошли пациенты с МРЩЖ с *RET*-мутацией и немедулярным РЩЖ с альтерациями в гене *RET*, включающие результаты 3-летнего наблюдения на значительно большей когорте пациентов, подтверждают стабильность и длительность ответа на терапию селперкатинибом во всех подгруппах и безопасность этого препарата.

Несмотря на то что применение селперкатиниба продемонстрировало хорошие результаты при распространенном МРЩЖ с мутациями в гене *RET* в ходе исследования I и II фаз, эффективность этого препарата по сравнению с одобренными мультикиназными ингибиторами долгое время оставалась неясна.

J. Nadoux и соавт. провели рандомизированное исследование III фазы LIBRETTO-531, в ходе которого

сравнили эффективность селперкатиниба в качестве 1-й линии терапии и кабозантиниба (вандетаниба) [34]. С февраля 2020 г. по март 2023 г. в 176 центрах из 19 стран были проанализированы данные 291 пациента с прогрессирующим МРЩЖ и наличием мутации в гене *RET*. Ранее эти больные не получали ингибиторы киназы для лечения распространенного или метастатического рака. Пациентов рандомизировали в группы селперкатиниба ($n = 193$) и кабозантиниба/вандетаниба (контроля) ($n = 98$; 73 пациента получали кабозантиниб, 25 – вандетаниб).

По данным независимого центрального анализа при медиане наблюдения 12 мес медиана ВБП в группе селперкатиниба не была достигнута и не подлежала оценке, медиана ВБП в контрольной группе составила 16,8 мес (95 % ДИ 12,2–25,1) (рис. 2). Относительный риск (ОР) для прогрессирования заболевания оказался равным 0,28 (95 % ДИ 0,16–0,48; $p < 0,001$), что указывает на значимое увеличение ВБП на фоне терапии селперкатинибом (табл. 3). В группе селперкатиниба 1-летняя ВБП составила 86,8 % (95 % ДИ 79,8–91,6), в контрольной группе – 65,7 % (95 % ДИ 51,9–76,4).

Анализ ВБП по оценке исследователей продемонстрировал схожие результаты: медиана ВБП в группе селперкатиниба не была достигнута и составила 13,9 мес (95 % ДИ 11,1–22,1) в контрольной группе при ОР для прогрессирования заболевания или смерти 0,19 (95 % ДИ 0,11–0,32); 12-месячная выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя составила 91,3 % (95 % ДИ 85,4–94,9) в группе селперкатиниба и 56,9 % (95 % ДИ 43,7–68,1) в контрольной группе.

Одним из объектов наблюдения в исследовании LIBRETTO-531 являлась выживаемость без неэффективности терапии – комплексная конечная точка, учитывающая повышение эффективности и снижение

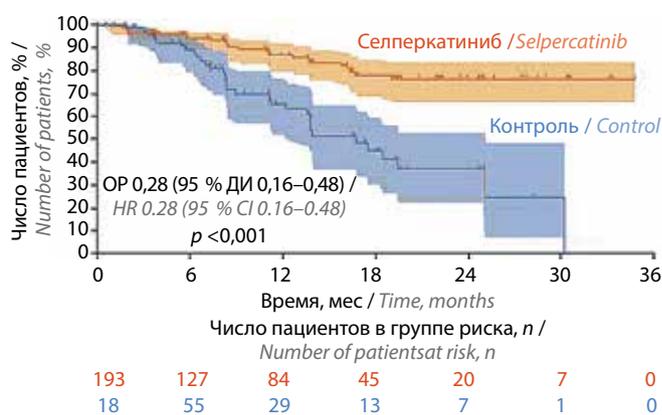


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в группах селперкатиниба и кабозантиниба/вандетаниба (по методу Каплана–Майера) [34]. ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск

Fig. 2. Progression-free survival in the selpercatinib and cabozantinib/vandetanib groups (Kaplan–Mayer method) [34]. CI – confidence interval; HR – hazard ratio

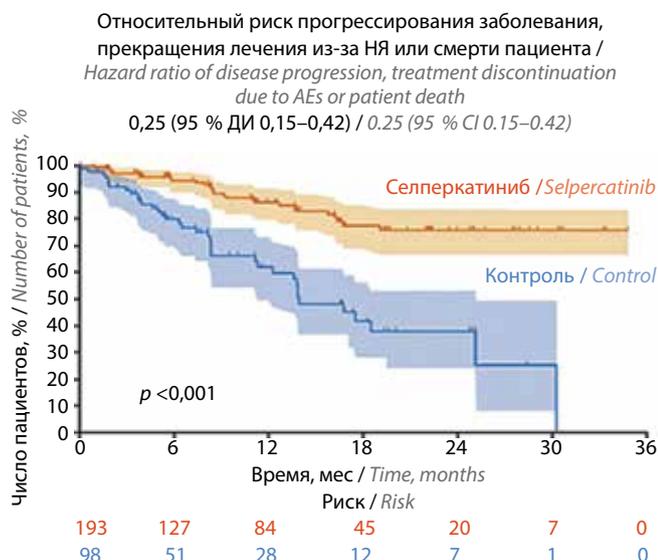


Рис. 3. Выживаемость без неэффективности терапии – время до возникновения прогрессирования заболевания (по данным независимого центрального анализа), прекращения терапии из-за развития в ходе лечения нежелательных явлений (определялось ретроспективно специально созданным независимым аналитическим комитетом, члены которого не знали о распределении пациентов по группам) или смерти в зависимости от того, что произошло раньше, за исключением ситуаций с цензурированием данных до этих событий по иной причине (оценка по методу Каплана–Майера). НЯ – нежелательные явления; ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Survival in the therapy failure-free group – time to onset of disease progression (according to independent central analysis), discontinuation of therapy due to development of adverse events during treatment (determined by retrospectively established independent analysis committee whose members were unaware of the allocation of patients to groups) or death whichever occurred before, except for situations where data were censored prior to these events for another reason (Kaplan–Mayer estimate). AEs – adverse events; CI – confidence interval

токсичности препаратов и лучше отражающая результаты лечения, чем ВБП. В группе селперкатиниба медиана выживаемости без неэффективности терапии не была достигнута, в контрольной группе она составила 13,9 мес (95 % ДИ 11,3–25,1), что соответствует ОР для прогрессирования заболевания и прекращения терапии из-за НЯ, возникших в ходе лечения, или смерти 0,25 (95 % ДИ 0,15–0,42; $p < 0,001$) (рис. 3).

Однолетняя выживаемость без неэффективности терапии в группе селперкатиниба составила 86,2 % (95 % ДИ 79,1–91,0), в контрольной группе – 62,1 % (95 % ДИ 48,9–72,8). По данным независимого центрального анализа общий ответ наблюдался у 69,4 % (95 % ДИ 62,4–75,8) пациентов группы селперкатиниба и 38,8 % (95 % ДИ 29,1–49,2) пациентов контрольной группы. В группе селперкатиниба ПО зафиксирован в 23 (11,9 %) случаях, ЧО – в 111 (57,5 %), в контрольной группе – в 4 (4,1 %) и 34 (34,7 %) случаях соответственно (табл. 4).

При медиане последующего наблюдения более 15 мес отмечено всего 18 смертей; 94,8 % пациентов

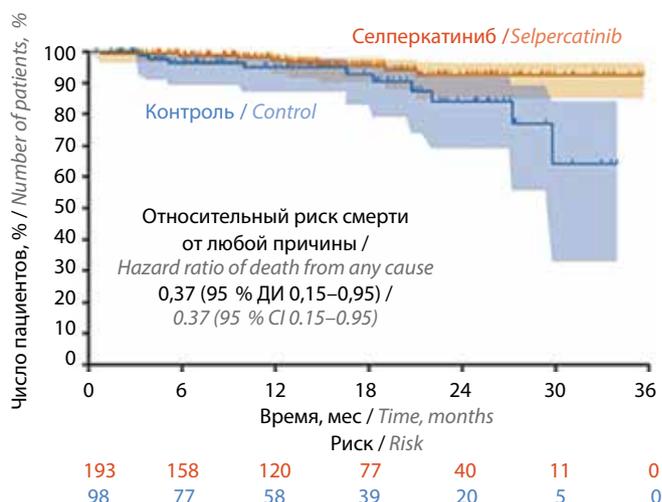


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов групп селперкатиниба и контроля (по методу Каплана–Майера). ДИ – доверительный интервал

Fig. 4. Overall survival of patients in the selpercatinib and control groups (Kaplan–Meier method). CI – confidence interval

группы селперкатиниба и 85,7 % пациентов контрольной группы оставались живы. ОР для смерти от любых причин оказалось равным 0,37 (95 % ДИ 0,15–0,95) (рис. 4). Показатели ОВ спустя 18 мес составили 95,5 % (95 % ДИ 90,1–98,0) в группе селперкатиниба и 92,8 % (95 % ДИ 83,0–97,1) в контрольной группе.

Наиболее распространенными НЯ, развившимися в ходе терапии, в контрольной группе стали диарея (60,8 % случаев), ладонно-подошвенный синдром (42,3 % случаев) и артериальная гипертензия (41,2 % случаев), в группе селперкатиниба – артериальная гипертензия (42,5 % случаев), ксеростомия (31,6 % случаев), диарея (26,4 % случаев) и повышение уровня АЛТ (26,4 % случаев). У пациентов группы контроля на ≥ 10 % чаще, чем в группе селперкатиниба, возникали диарея, повышение уровня АСТ, тошнота, снижение аппетита, ладонно-подошвенный синдром, астения, гипокальциемия, мукозиты различных локализаций (стоматит и др.), снижение массы тела, рвота, нарушение вкуса, протеинурия и гипокалиемия. У больных, получавших препарат, в ходе лечения на ≥ 10 % чаще по сравнению с больными контрольной группы развились ксеростомия, периферические отеки и эректильная дисфункция.

Нежелательные явления III степени и выше в ходе лечения возникли в контрольной группе в 76,3 % случаев, в группе селперкатиниба – в 52,8 %. Наиболее распространенными тяжелыми НЯ III степени и выше у пациентов группы контроля были гипертензия (17,5 % случаев), воспаление слизистых оболочек (13,4 % случаев), ладонно-подошвенный синдром (9,3 % случаев), у пациентов группы селперкатиниба – артериальная гипертензия (18,7 % случаев), повышение уровней АЛТ (10,4 % случаев) и АСТ (4,7 % случаев), а также

Таблица 4. Результаты лечения пациентов с раком щитовидной железы по данным независимого центрального анализа

Table 4. Outcomes of thyroid cancer patients according to independent central analysis

Показатель Parameter	Группа селперкатиниба (n = 193) Selpercatinib group (n = 193)	Контрольная группа (n = 98) Control group (n = 98)
ВБП: PFS:		
медиана ВБП (95 % ДИ), мес median PFS (95 % CI), months	Н/о (н/о – н/о) N/a (n/a – n/a)	16,8 (12,2–25,1)
медиана продолжительности последующего наблюдения (95 % ДИ), мес median of follow-up duration (95 % CI), months	12,5 (11,1–13,8)	11,0 (7,7–16,6)
1-летняя ВБП (95 % ДИ), %* 1-year PFS (95 % CI), %*	86,8 (79,8–91,6)	65,7 (51,9–76,4)
2-летняя ВБП (95 % ДИ), %* 2-year PFS (95 % CI), %*	76,4 (66,5–83,8)	37,2 (21,9–52,6)
Выживаемость без неэффективности терапии**: Survival without therapy failure**:		
медиана выживаемости без неэффективности терапии (95 % ДИ), мес median of survival without therapy failure (95 % CI), months	Н/о (н/о – н/о) N/a (n/a – n/a)	13,9 (11,3–25,1)
медиана продолжительности последующего наблюдения (95 % ДИ), мес median of follow-up duration (95 % CI), months	12,5 (11,1–13,8)	11,1 (8,1–16,6)
Общая частота ответа (95 % ДИ), %*** Overall response rate (95 % CI), %***	69,4 (62,4–75,8)	38,8 (29,1–49,2)
Ответ, n (%): Response n (%):		
полный ответ complete response	23 (11,9)	4 (4,1)
частичный ответ partial response	111 (57,5)	34 (34,7)
стабилизация заболевания stabilization of the disease	39 (20,2)	48 (49,0)
стабилизация заболевания на 16 нед и больше stabilization of the disease for 16 weeks or more	23 (11,9)	36 (36,7)
прогрессирование заболевания progression of the disease	4 (2,1)	1 (1,0)
н/о n/a	16 (8,3)	11 (11,2)

*Выживаемость без прогрессирования (ВБП) оценивалась спустя 12 и 24 мес с помощью метода Каплана–Майера.

**Выживаемость без неэффективности терапии определяли как время от рандомизации до прогрессирования заболевания, прекращения терапии из-за развития в ходе лечения нежелательных явлений или смерти в зависимости от того, что произошло раньше (за исключением ситуаций с цензурированием данных до этих событий по иной причине).

***В этой категории указана доля пациентов с наилучшим ответом (подтвержденным полным или частичным ответом).

Примечание. Н/о – не подлежит оценке; ДИ – доверительный интервал.

*Progression-free survival (PFS) was assessed after 12 and 24 months with the Kaplan-Mayer method.

**Failure-free survival was defined as the time from randomization to disease progression, discontinuation of therapy due to development of adverse events during treatment, or death, whichever occurred first (except when censoring data prior to these events for another reason).

***The proportion of patients with the best response (confirmed complete or partial response) is indicated in this category.

Note. N/a – no subject is applicable for evaluation; CI – confidence interval.

удлинение интервала QT по данным электрокардиографии (4,7 % случаев).

Серьезные НЯ, возникшие в ходе лечения, наблюдались у 26,8 % пациентов контрольной группы и у 21,8 % пациентов группы селперкатиниба. Наиболее распространенными серьезными НЯ в группе контроля стали артериальная гипертензия (4,1 % случаев) и панкреатит (2,1 % случаев), в группе селперкатиниба – пневмония (1,6 % случаев) и повышение температуры тела (1,6 % случаев).

В контрольной группе НЯ привели к: снижению дозы у 57 (79,2 %) пациентов, получавших кабозантиниб, и у 18 (72 %) пациентов, получавших вандетаниб (в комбинированной контрольной группе – в 77,3 % случаев); прерыванию терапии у 59 (81,9 %) больных, которым был назначен кабозантиниб, и у 16 (64 %) больных, которым был назначен вандетаниб (в комбинированной контрольной группе – в 77,3 % случаев); полному прекращению терапии кабозантинибом или вандетанибом в 26 случаях (в комбинированной контрольной

Таблица 5. Нежелательные явления, развившиеся в ходе терапии

Table 5. Adverse events that developed during therapy

Показатель Parameter	Группа селперкатиниба (n = 193) Selpercatinib group (n = 193)		Группа контроля (n = 97) Control group (n = 97)	
	Любой степени тяжести Any severity grade	III степени тяжести и выше Severity of grade III and above	Любой степени тяжести Any severity grade	III степени тя- жести и выше Severity of grade III and above
Медиана периода терапии (диапазон), нед Median of therapy period (range), weeks	64,9 (3,6–158,9)	–	28,2 (0,9–120,3)* 80,4 (6,1–146,0)**	–
Медиана относительной интенсивности дозы (диапазон), % Median of relative dose intensity (range), %	95,2 (26,4–144,7)	–	68,4 (18,4–131,3)* 79,4 (32,7–118,2)**	–
Любые нежелательные явления, развившиеся на фоне терапии, n (%): Any adverse events that developed during therapy, n (%):	186 (96,4)	102 (52,8)	96 (99,0)	74 (76,3)
связанные с лечением related to treatment	173 (89,6)	72 (37,3)	95 (97,9)	66 (68,0)
приведшие к снижению дозы leading to dose reduction	75 (38,9)	–	57 (79,2)* 18 (72,0)**	–
приведшие к прерыванию терапии leading to interruption of therapy	108 (56,0)	–	59 (81,9)* 16 (64,0)**	–
приведшие к полному прекращению терапии leading to the complete cessation of therapy	9 (4,7)	–	26 (26,8)	–
Нежелательные явления любой степени тяжести, зарегистрированные у ≥20 % пациентов, n (%): Adverse events of any severity reported in ≥20 % of patients, n (%):				
артериальная гипертензия arterial hypertension	82 (42,5)	36 (18,7)	40 (41,2)	17 (17,5)
диарея diarrhea	51 (26,4)	6 (3,1)	59 (60,8)	8 (8,2)
повышение уровня аланинаминотрансферазы increased alanine aminotransferase levels	51 (26,4)	20 (10,4)	33 (34,0)	2 (2,1)
повышение уровня аспаратаминотрансферазы increased levels of aspartate aminotransferase	46 (23,8)	9 (4,7)	37 (38,1)	2 (2,1)
сухость во рту dry mouth	61 (31,6)	1 (0,5)	10 (10,3)	1 (1,0)
головная боль headache	44 (22,8)	1 (0,5)	20 (20,6)	0
утомляемость fatigue	36 (18,7)	7 (3,6)	21 (21,6)	5 (5,2)
тошнота nausea	20 (10,4)	2 (1,0)	31 (32,0)	5 (5,2)
снижение аппетита decreased appetite	23 (11,9)	1 (0,5)	27 (27,8)	5 (5,2)
сыпь rash	28 (14,5)	2 (1,0)	20 (20,6)	2 (2,1)
ладонно-подошвенный синдром palmar-plantar syndrome	6 (3,1)	0	41 (42,3)	9 (9,3)
астения asthenia	21 (10,9)	1 (0,5)	24 (24,7)	4 (4,1)
гипокальциемия hypocalcemia	20 (10,4)	2 (1,0)	25 (25,8)	7 (7,2)
воспаление слизистых оболочек inflammation of mucous membranes	14 (7,3)	1 (0,5)	25 (25,8)	13 (13,4)
снижение массы тела reduced body weight	10 (5,2)	1 (0,5)	27 (27,8)	4 (4,1)
рвота vomiting	15 (7,8)	0	20 (20,6)	2 (2,1)
протеинурия proteinuria	3 (1,6)	0	23 (23,7)	0

*Представлены данные пациентов, получавших кабозантиниб. **Представлены данные пациентов, получавших вандетаниб.

*Data from patients treated with cabozantinib are presented. **Data from patients treated with vandetanib are presented.

группе – 26,8 % случаев). В группе селперкатиниба снижение дозы зарегистрировано у 75 (38,9 %) пациентов, прерывание терапии – у 108 (56 %), полное ее прекращение – у 9 (4,7 %), полная отмена терапии, связанная с селперкатинибом, – у 4 (2,1 %) (табл. 5).

Профиль безопасности селперкатиниба оказался несколько лучше, чем профили кабозантиниба и вандетаниба. Полученные данные подтверждают результаты опорного исследования селперкатиниба I–II фазы LIBRETTO-001 [30, 35]. Профили безопасности селперкатиниба, кабозантиниба и вандетаниба соответствовали таковым в предыдущих исследованиях [1, 2, 35].

Представляем клинический случай применения селперкатиниба при МРЩЖ.

Клинический случай

Пациент М., 81 года, наблюдается в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии с 2018 г. Из анамнеза: 04.10.2017 проведено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии и селективной шейной лимфаденэктомии VI уровня (г. Воронеж). Морфологическое заключение: МРЩЖ (размер опухоли 2,2 см), рост опухоли в окружающей жировой и мышечной тканях, в 4 из 5 лимфатических узлах метастазы. В ходе иммуногистохимического исследования в клетках опухоли выявлена экспрессия кальцитонина, синаптофизина, хромогранина, CD56, CA 19-9, СК7, TTF-1; экспрессия тиреоглобулина, напсина, GATA-3, CDX2, p63, виллина, СК20 не обнаружена. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в клетках опухоли – 10 %. В послеоперационном периоде уровень тиреокальцитонина (ТКТ) составил 2398 (0–10) нг/мл, РЭА – 192,5 (0–4,7) нг/мл.

В ходе очередного обследования от 29.11.2017 по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с фтордезоксиглюкозой, выявлены множественные метаболически активные очаги литического характера (метастазы в костях).

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии с апреля 2018 г. по август 2019 г. проведены 3 курса радионуклидной терапии ^{153}Sm -оксабиформом. Достигнута стойкая стабилизация опухолевого процесса. Однако в мае 2022 г. отмечен рост уровней онкомаркеров: ТКТ – 46 274 нг/мл, РЭА – 2825 нг/мл. В ходе спиральной компьютерной томографии (СКТ) от 30.05.2022 в обоих легких выявлены очаговые образования: в правом легком диаметром до 8 мм (не менее 15 образований), в левом – до 6 мм (не менее 10 образований). Определяются лимфатические узлы: околососудистый (размерами 11 × 8 мм), бифуркационный (размерами до 16 × 15 мм), паратрахеальный (размерами 13 × 6 мм), множественные подмышечные справа (максимальными размерами 34 × 17 мм) (рис. 5, а).

С учетом прогрессирования МРЩЖ пациенту предложено участие в клиническом исследовании. Проведено молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли, в которой обнаружена соматическая мутация в гене RET с.2753T>C р. М918Т, что позволило назначить селективный RET-ингибитор селперкатиниб. С 06.06.2022 препарат применяли в дозе 160 мг 2 раза в день. Через 2 мес после начала приема селперкатиниба отмечены резкое падение уровня ТКТ до 370,1 нг/мл, снижение уровня РЭА до 968,6 нг/мл. При контрольной СКТ, выполненной через 6 мес, ранее визуализируемые очаговые образования в обоих легких и лимфатических узлах не обнаружены (рис. 5, б). В ходе лечения потребовалась однократная коррекция дозы препарата – снижение до 120 мг 2 раза в день – из-за развития артериальной гипертензии.

В ходе контрольных обследований, которые проводили каждые 3 мес, отмечалось дальнейшее снижение онкомаркеров: ТКТ – до 185,4 нг/мл, РЭА – до 134,4 нг/мл. В декабре 2024 г. – через 30 мес после начала приема препарата – по данным СКТ сохранялся стойкий полный радиологический ответ, новых очагов не выявлено. Пациент продолжает принимать селперкатиниб до настоящего

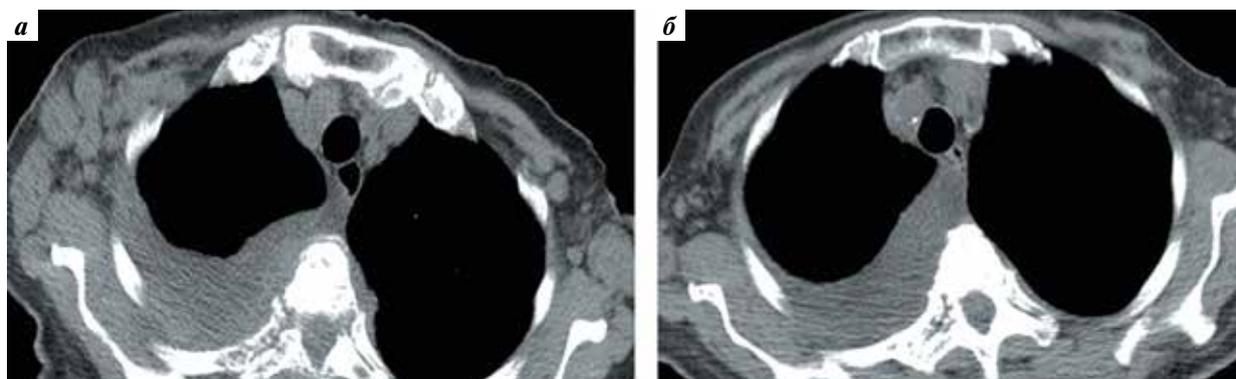


Рис. 5. Спиральная компьютерная томография подмышечных лимфатических узлов пациента М.: а – до начала лечения; б – на фоне приема селперкатиниба

Fig. 5. Spiral computed tomography of the axillary lymph nodes of patient M.: a – before the start of treatment; b – while taking seliparitinib

времени (до января 2024 г.). Таким образом, зарегистрирована стойкая клиническая, рентгенологическая и биохимическая ремиссия.

Обсуждение

В рамках исследования I и II фаз LIBRETTO-001, а также по результатам анализа его обновленных данных селперкатиниб продемонстрировал выраженную и стойкую противоопухолевую активность у пациентов с МРЩЖ и мутацией в гене *RET*, независимо от того, получали ли они ранее терапию вандетанибом или кабозантинибом. Кроме того, получены сведения, свидетельствующие об эффективности селперкатиниба в группе пациентов с РЙР РЩЖ различных гистологических типов и слиянием *RET*, ранее получавших ТКИ.

Терапия селперкатинибом в исследовании III фазы LIBRETTO-531 обеспечила значительно лучшие показатели ВБП по сравнению с применением кабозантиниба или вандетаниба у пациентов с прогрессирующим распространенным МРЩЖ и мутацией в гене *RET*, ранее не получавших ТКИ. Лечение этим препаратом обеспечило лучшие показатели выживаемости без неэффективности терапии, которые в группе селперкатиниба оказались выше, чем показатели ВБП, что говорит о потенциально более точном определении связи между прогрессированием заболевания и токсическим действием препарата. Выживаемость без неэффективности терапии является важным показателем при таких заболеваниях, как МРЩЖ, когда терапия

обычно назначается на длительное время и кумулятивные токсические эффекты могут влиять на исход.

Общая частота развития НЯ, в том числе III степени тяжести и выше, оказалась выше при применении кабозантиниба и вандетаниба, чем при лечении селперкатинибом. НЯ, которые привели к снижению дозы, прерыванию или прекращению терапии, у пациентов, которым назначали стандартную терапию, также встречались чаще, чем у пациентов, получавших селперкатиниб.

Данные исследования LIBRETTO-531 подтвердили, что селективный ингибитор селперкатиниб более эффективен при распространенном *RET*-мутированном МРЩЖ, чем мультикиназные ингибиторы кабозантиниб и вандетаниб. Результаты этого исследования демонстрируют важность своевременного проведения биомаркерного тестирования для выявления активирующих мутаций в гене *RET* с целью индивидуализации выбора терапии 1-й линии у пациентов с распространенным МРЩЖ.

Заключение

Использование эффективных стратегий молекулярного скрининга у пациентов со sporadическим МРЩЖ и прогрессирующим РЙР РЩЖ различных гистологических типов с герминальными или соматическими мутациями в гене *RET* и слиянием *RET* поможет выявить больных, для которых терапия, направленная на ингибирование RET, будет высокоэффективной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wells S.A. Jr, 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
2. 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
3. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioiodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9
4. 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
5. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю. и др. Эффективность и переносимость левнатиниба при радиоiodрезистентном 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
Vorodavina 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. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(1):65–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72
6. Brose M.S., Bible K.C., Chow L.Q.M. et al. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;66:64–73. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.007
7. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2016;42:47–55. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.11.003
8. Резолюция экспертного совета по теме «Клиническая практика лекарственной терапии рака щитовидной железы». *Опухоли головы и шеи* 2022;12(2):132–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-132-138
Resolution of the expert council on the topic “Clinical practice of drug therapy of thyroid cancer”. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):132–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-132-138
9. Khan M.S., Qadri Q., Makhdoomi M.J. *RET/PTC* gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinicopathological correlations. *Pathol Oncol Res* 2018;26(1):507–13. DOI: 10.1007/s12253-018-0540-3
10. Belli C., Penault-Llorca F., Ladanyi M. et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2021;32(3):337–50. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.021
11. Taccaliti A., Silvetti F., Palmonella G., Boscaro M. Genetic alterations in medullary thyroid cancer: diagnostic and prognostic markers. *Curr Genomics* 2011;12(8):618–25. DOI: 10.2174/138920211798120835
12. 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
13. Scurini C., Quadro L., Fattoruso O. et al. Germline and somatic mutations of the RET protooncogene in apparently sporadic medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol* 1998;137(1):51–7. DOI: 10.1016/s0303-7207(97)00234-7
 14. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676–90. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050
 15. Liu Z., Hou P., Ji M. et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3106–16. DOI: 10.1210/jc.2008-0273
 16. Landa I., Ibrahimipasic T., Boucai L. et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016;126(3):1052–66. DOI: 10.1172/JCI85271
 17. Pozdnyev N., Gay L.M., Sokol E.S. et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res* 2018;24(13):3059–68. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373
 18. Васильев Е.В., Румянцев П.О., Саенко В.А. и др. Молекулярный анализ структурных нарушений генома папиллярных карцином щитовидной железы. *Молекулярная биология* 2004;38(4):642–53.
Vasiliev E.V., Rumyantsev P.O., Saenko V.A. et al. Molecular analysis of structural disorders of the genome of papillary thyroid carcinomas. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2004;38(4):642–53. (In Russ.).
 19. Al-Jundi M., Thakur S., Gubbi S., Klubo-Gwiedzinska J. Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer – a comprehensive review. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2104. DOI: 10.3390/cancers12082104
 20. Agrawal N., Jiao Y., Sausen M. et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E364–9. DOI: 10.1210/jc.2012-2703
 21. Santoro M., Papotti M., Chiappetta G. et al. RET activation and clinicopathologic features in poorly differentiated thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):370–9. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8174
 22. Duan H., Li Y., Hu P. et al. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by the use of targeted next-generation sequencing. *Histopathology* 2019;75(6):890–9. DOI: 10.1111/his.13942
 23. Nikiforov Y.E., Rowland J.M., Bove K.E. et al. Distinct pattern of RET oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997;57(9):1690–4.
 24. Ciampi R., Giordano T.J., Wikenheiser-Brokamp K. et al. HOOK3-RET: a novel type of RET/PTC rearrangement in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(2):445–52. DOI: 10.1677/ERC-07-0039
 25. Vanden Borre P., Schrock A.B., Anderson P.M. et al. Pediatric, adolescent, and young adult thyroid carcinoma harbors frequent and diverse targetable genomic alterations, including kinase fusions. *Oncologist* 2017;22(3):255–63. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0279
 26. Su X., Li Z., He C. et al. Radiation exposure, young age, and female gender are associated with high prevalence of RET/PTC1 and RET/PTC3 in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7(13):16716–30. DOI: 10.18632/oncotarget.7574
 27. Mizuno T., Iwamoto K., Kyoizumi S. et al. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation. *Oncogene* 2000;19(3):438–43. DOI: 10.1038/sj.onc.1203343
 28. Ricarte-Filho J., Li S., Garcia-Rendueles M. et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest* 2013;123(11):4935–44. DOI: 10.1172/JCI69766
 29. Bounacer A., Wicker R., Caillou B. et al. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene* 1997;15(11):1263–73. DOI: 10.1038/sj.onc.1200206
 30. 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
 31. 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
 32. Raez L.E., Kang H., Ohe Y. et al. Patient-reported outcomes with selpercatinib treatment in patients with RET-driven cancers in the phase I/II LIBRETTO-001 trial. *ESMO Open* 2024;9(5):103444. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103444
 33. Hadoux J., Elisei R., Brose M.S. et al. LIBRETTO-531 trial investigators, phase 3 trial of selpercatinib in advanced RET-mutant medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2023;389(20):1851–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2309719
 34. Drilon A., Subbiah V., Gauschi O. et al. Selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023;41(2):385–94. DOI: 10.1200/JCO.22.00393
 35. Wirth L.J., Brose M.S., Subbiah V. et al. Durability of response with selpercatinib in patients with RET-activated thyroid cancer: long-term safety and efficacy from LIBRETTO-001. *J Clin Oncol* 2024;42(27):3187–95. DOI: 10.1200/JCO.23.02503

Вклад авторов

Е.В. Бородавина, С.И. Кутукова: обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
Т.В. Кекеева, П.А. Исаев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

E.V. Borodavina, S.I. Kutukova: review of publications on the topic of the article, data collection and processing, article writing;
T.V. Kekeeva, P.A. Isaev: review of publications on the topic of the article, article writing.

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>
Т.В. Кекеева / T.V. Kekeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6759-2598>
П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0009-0001-2728-2154>

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient gave written informed consent to publish his data.

Статья поступила: 23.01.2025. Принята к публикации: 24.02.2025. Опубликовано онлайн: 25.03.2025.

Article submitted: 23.01.2025. Accepted for publication: 24.02.2025. Published online: 25.03.2025.