

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-2-26-33>

Реальные схемы и клинические результаты лечения у пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы, получавших монотерапию лenvатинибом в качестве 1-й линии в США*

F. Worden¹, O. Rajkovic-Hooley², N. Reynolds², G. Milligan², J. Zhang³¹Медицинский центр Мичиганского университета; Энн-Арбор, Мичиган, США;²Adelphi Real World; Боллингтон, Великобритания;³Eisai Inc.; Натли, Нью-Джерси, США**Контакты:** Francis Worden fworden@med.umich.edu

Цель. Ленватиниб одобрен для лечения пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы (РР-ДРЩЖ) в США в 2015 г. Целью исследования является оценка клинической эффективности лenvатиниба у пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших монотерапию этим препаратом в качестве 1-й линии в США.

Методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с РР-ДРЩЖ, которые получали монотерапию лenvатинибом в качестве 1-й линии в период с февраля 2015 по сентябрь 2020 г. Анонимизированные сведения собирались лечащими врачами из электронных медицинских карт. Проанализированы следующие показатели: частота наилучшего объективного ответа на терапию в клинической практике (на основании оценки лечащего врача), реальная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Время до наступления события оценивали с использованием метода Каплана–Майера.

Результаты. В исследование включены 308 пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших лenvатиниб в качестве терапии 1-й линии. На момент начала приема препарата медиана возраста больных составила 60 лет. В исследование вошли 51,6 % женщин; у 26 % пациентов функциональный статус по шкале Восточной онкологической кооперативной группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) составил ≥ 2 балла. За весь период наблюдения 32,5 % пациентов полностью прекратили прием лenvатиниба, остальные продолжали лечение. Медиана длительности терапии этим препаратом достигла 17,5 мес. Частота объективного ответа на терапию лenvатинибом (полного или частичного ответа по оценке лечащего врача) достигла 72,4 %. Медиана реальной выживаемости без прогрессирования была равна 49 мес. Реальная выживаемость без прогрессирования через 24 и 48 мес составила 68,5 и 55 % соответственно, общая выживаемость через 24 и 72 мес – 78,4 и 57 % соответственно; медиана общей выживаемости не достигнута.

Заключение. Результаты исследования реальной клинической практики в США подтверждают клиническую эффективность применения лenvатиниба в 1-й линии терапии в качестве стандарта лечения пациентов с РР-ДРЩЖ.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиоодрефрактность, лenvатиниб, эффективность препарата в реальной клинической практике, анализ историй болезни, Соединенные Штаты Америки

Для цитирования: Worden F., Rajkovic-Hooley O., Reynolds N. и др. Реальные схемы и клинические результаты лечения у пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы, получавших монотерапию лenvатинибом в качестве 1-й линии в США. Опухоли головы и шеи 2025;15(2):26–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-2-26-33>

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является 8-м по распространенности типом злокачественных новообразований. В 2020 г. зарегистрировано более 580 тыс. новых

случаев данной патологии в мире и более 43 тыс. смертей, из них 62 тыс. новых случаев и 2400 смертей зафиксировано в США [1, 2]. В 90 % случаев диагностируют дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ), к которому

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Worden F., Rajkovic-Hooley O., Reynolds N. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-R DTC) treated with first line lenvatinib monotherapy in the United States. Endocrine 2024;84:663–9.

относят фолликулярный, папиллярный и Гюртлелеклеточный (онкоцитарный) РЩЖ [3]. В настоящее время лечение ДРЩЖ включает хирургическое вмешательство и радиотерапию, в том числе с применением радиоактивного йода (^{131}I) (радиоiodтерапия, РЙТ). Однако примерно у 5–15 % пациентов с ДРЩЖ и 50 % пациентов с метастатическим ДРЩЖ наблюдается рефрактерность к РЙТ. ДРЩЖ считается радиоодрефрактерным (РР-ДРЩЖ), когда при диагностическом сканировании через несколько дней после РЙТ не наблюдается поглощение ^{131}I злокачественной/метастатической тканью, опухолевая ткань теряет способность накапливать препарат, несмотря на ранее зафиксированную чувствительность к РЙТ, накопление препарата наблюдается лишь в некоторых опухолевых очагах, или если происходит метастазирование, несмотря на значительную концентрацию ^{131}I [4].

Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) у пациентов с симптоматическим заболеванием или прогрессирующим и устойчивостью к РЙТ следует проводить системную терапию [5]. Как только ДРЩЖ становится радиоодрефрактерным, общий прогноз сразу резко ухудшается: 10-летняя выживаемость в этом случае не превышает 15 % [6]. В течение последнего десятилетия разработаны системные подходы к лечению РЩЖ, что было обусловлено расширением понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе развития этой патологии, особенно ДРЩЖ [7]. Ленватиниб – множественный ингибитор рецепторов тирозинкиназ – одобрен в США в 2015 г. в качестве монотерапии прогрессирующего, местно-распространенного или метастатического РР-ДРЩЖ [8].

Одобрение этого препарата основано на результатах рандомизированного клинического исследования III фазы SELECT, в ходе которого у пациентов из группы ленватиниба выявлены более высокие частота объективного ответа (ЧОО) по сравнению с пациентами из группы плацебо (64,8 % против 1,5 %; $p < 0,001$) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) (18,3 мес против 3,6 мес) [9]. Впоследствии в ходе подгруппового анализа также отмечено улучшение показателей общей выживаемости (ОВ) при применении ленватиниба (отношение рисков (ОР) 0,53; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,91; $p = 0,02$) у больных РР-ДРЩЖ старше 65 лет [10]. Чуть позже результаты ретроспективного исследования SELECT продемонстрировали, что у пациентов с меньшей опухолевой нагрузкой на исходном этапе, получавших ленватиниб, наблюдались более высокие показатели ОВ по сравнению с пациентами с большей опухолевой нагрузкой (медиана ОВ – не достигнута против 29,1 мес; ОР 0,42; 95 % ДИ 0,28–0,63) [11].

В настоящее время в руководстве NCCN (2022) ленватиниб рекомендован в качестве препарата выбора 1-й категории для лечения РР-ДРЩЖ [5]. Однако исследований в условиях реальной клинической практики, в рамках которой проводился бы анализ схем лечения и клинических исходов у пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших монотерапию данным препаратом, немного. Относительно недавно Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило новые варианты системной терапии распространенного РР-ДРЩЖ, особенно в случаях наличия специфических генетических изменений, таких как слияния гена *RET*, генов *NTRK* и мутации в гене *BRAF*. Поскольку парадигмы лечения продолжают эволюционировать, мы провели данное исследование, направленное на оценку схем терапии, используемых в реальной клинической практике и связанных с этим клинических характеристик, а также исходов лечения пациентов с РР-ДРЩЖ в США, получавших монотерапию ленватинибом в качестве 1-й линии.

Методы

Дизайн исследования и популяция пациентов. Наше исследование представляет собой ретроспективный анализ медицинских карт американских пациентов с РР-ДРЩЖ, которые получали монотерапию ленватинибом в качестве 1-й линии в реальной клинической практике. В исследовании приняли участие географически репрезентативная выборка врачей-онкологов с условием, что они несут личную ответственность за принятие решений о лечении и ведении больных РР-ДРЩЖ и имеют доступ к ним. Критерии включения в исследование: гистологически подтвержденный диагноз ДРЩЖ, зафиксированный врачом, наличие РР-ДРЩЖ до начала лечения ленватинибом, возраст 18 лет и старше на момент начала терапии, монотерапия ленватинибом РР-ДРЩЖ в качестве 1-й линии, которая была начата в период с 13 февраля 2015 г. по 30 сентября 2020 г., а также доступность данных о лечении с момента начала приема препарата до последнего наблюдения. В анализ не включали данные пациентов с РР-ДРЩЖ, принимавших ленватиниб в рамках клинических испытаний, пациентов, получавших параллельно системную терапию по поводу других опухолей (не ДРЩЖ), а также больных с синхронными анапластическими опухолями на момент установления диагноза.

Участовавшие в исследовании врачи получали данные из электронных медицинских карт пациентов и заполняли с их помощью специальные защищенные онлайн-формы. Чтобы избежать предвзятости, врачам предложено случайным образом отобрать не более 5 больных из числа тех, кто соответствовал критериям включения в исследование (как живых, так и умерших). В конечном счете были выбраны пациенты, первая

буква имени которых совпадала с произвольной буквой, сгенерированной компьютером. Врачи, которые нашли более 1 подходящего больного, должны были расположить пациентов в алфавитном порядке, основываясь на их именах.

Оцениваемые переменные и статистический анализ.

Мы проанализировали исходные клинико-демографические параметры пациентов, схемы лечения и реальные клинические результаты. В качестве клинических результатов рассматривали реальный ответ на терапию, реальную выживаемость без прогрессирования (рВБП), а также ОВ. Данные о реальном ответе на лечение и прогрессировании заболевания получены непосредственно из медицинских карт пациентов, решения принимались лечащим врачом. Также собраны подробные сведения о критериях, применяемых врачом для оценки ответа на лечение и прогрессирования заболевания (например, критерии оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST), результаты рентгенологических исследований и/или другие данные о пациенте и клинические факторы). Реальный ответ на терапию регистрировали как полный (ПО), частичный (ЧО) ответы, стабилизация (СЗ) и прогрессирование (ПЗ) заболевания [12].

Также рассчитывали частоту реального объективного ответа на терапию, включающую ПО и ЧО, и частоту реального контроля над заболеванием (рЧК), включающую ПО, ЧО и СЗ. Реальную ВБП определяли как время от начала лечения левватинибом до первой даты фиксирования ПЗ или даты смерти пациента во время лечения; данные пациентов, у которых не зафиксированы ПЗ или смерть, цензурировались на момент начала следующей линии терапии или последнего визита. ОВ определяли как время от начала лечения до даты смерти по любой причине; данные пациентов, у которых не наблюдалось летальных исходов, цензурировались на момент последнего визита.

Описательная статистика включала данные по категориальным переменным (в виде частоты и процента) и непрерывным переменным (в виде средних и стандартных отклонений, медиан с межквартильными размахами (IQR) или 95 % доверительными интервалами (ДИ)). Метод Каплана–Майера использовали для оценки переменных, включающих время до события, в том числе рВБП и ОВ. Все расчеты проводили с использованием Stata Statistical Software 17.0.5 (StataCorp. 2021, College Station, TX: StataCorp LLC).

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов. В общей сложности данные о своих пациентах для исследования предоставили 65 врачей, 81,5 % из которых были онкологами, 18,5 % – онкологами, специализирующимися на эндокринных заболеваниях или заболеваниях уха, горла и носа. Более 85 % специали-

тов имели опыт работы >10 лет, из них 67,7 % работали в городах, 29,2 % – в пригородах, 3,1 % – в сельской местности. В исследовании участвовали врачи, которые занимались академической (38,5 %), частной (32,3 %) практикой и работали в общественной больнице (29,2 %), из разных географических регионов США (с Северо-Востока – 29,2 %, со Среднего Запада – 18,5 %, с Запада – 20 %, Юго-Востока – 16,9 %, Юго-Запада – 15,4 %). Средняя нагрузка на врача составила 55 (66) пациентов с РР-ДРЩЖ.

В исследование включены 308 пациентов с РР-ДРЩЖ, которые получали левватиниб в качестве терапии 1-й линии. Клинико-демографические характеристики больных представлены в табл. 1. В нашей выборке 48 % пациентов были мужчинами. Медиана возраста больных на момент начала приема левватиниба составила 60 лет. Примерно 3/4 (73,4 %) пациентов были представителями европеоидной расы, 15,6 % – афроамериканцами, 4,9 % – азиатами, 16,2 % – латиноамериканцами. На момент начала терапии левватинибом оценка по шкале общего состояния больных Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) у 72 % больных составила 0–1 балл, у 26 % – 2 балла и выше. Метастазы локализовались преимущественно в лимфатических узлах (42,9 % случаев) и легких (33,1 % случаев). Артериальная гипертензия и сахарный диабет зарегистрированы у 34,4 и 12,3 % пациентов соответственно.

Примерно 1/3 (35,4 %) пациентов проведено хирургическое лечение, в основном тотальная тиреоидэктомия (93,6 % случаев) и удаление шейных лимфатических узлов (54,1 % случаев). До терапии левватинибом все больные получали РЙТ, подавляющее большинство (85,6 %) – однократно, но некоторые (14,4 %) – 2 курса и более. Менее 10 % больных проводили другие виды лучевой терапии (дистанционную лучевую терапию, абляционную терапию или брахитерапию) и заместительную терапию левотироксином. Статус РР-ДРЩЖ в основном подтверждался в виде прогрессирования метастатического процесса, несмотря на значительную концентрацию радиоактивного йода (39,6 %), или наличия очагов, не накапливающих препарат. На момент последнего сбора данных 75 % пациентов были живы, 23,1 % больных умерли, причем 62 % смертей оказались связаны с РР-ДРЩЖ.

Схемы лечения с использованием левватиниба. В целом 62 % больных начали лечение левватинибом в рекомендованной начальной дозе 24 мг/сут [13], у остальных больных начальная доза составила 14–20 мг/сут. Большинство пациентов (90,3 %) в течение всего лечения продолжали принимать исходные дозы препарата. Примерно 8 % участников исследования потребовалось изменение дозы левватиниба (повышение, снижение или временная отмена). Медиана продолжительности

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с радиодрейфрактным дифференцированным раком щитовидной железы на момент начала терапии левватинибом в качестве 1-й линии ($n = 308$)

| Показатель | Число пациентов, n (%) |
|---|--------------------------|
| Возраст на момент начала терапии левватинибом ^a , медиана, лет | 60 |
| Пол: | |
| мужской | 149 (48,4) |
| женский | 159 (51,6) |
| Расовая принадлежность: | |
| европейцы | 226 (73,4) |
| афроамериканцы | 48 (15,6) |
| азиаты | 15 (4,9) |
| другое | 19 (6,1) |
| Этническая принадлежность: | |
| латиноамериканцы | 50 (16,2) |
| не латиноамериканцы | 258 (83,8) |
| Гистологический тип опухоли: | |
| фолликулярный рак щитовидной железы | 149 (48,4) |
| папиллярный рак щитовидной железы | 149 (48,4) |
| Портле-клеточный рак щитовидной железы | 10 (3,2) |
| Функциональный статус по шкале ECOG (Восточная кооперативная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group)) на момент начала терапии левватинибом, балл: | |
| 0 | 76 (24,7) |
| 1 | 147 (47,7) |
| 2 | 64 (20,8) |
| 3 | 14 (4,5) |
| 4 | 2 (0,6) |
| неизвестно | 5 (1,6) |
| Стадия заболевания по системе Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) ^b : | |
| <55 лет | |
| I (T _{любая} ^a , N _{любая} ^a , M0) | 21 (6,8) |
| II (T _{любая} ^a , N _{любая} ^a , M1) | 72 (23,4) |
| ≥55 лет | |
| I (T1/T2 N0/NX, M0) | 20 (6,5) |
| II (T1–2, N1, M0 или T3a/T3b, N _{любая} ^a , M0) | 53 (17,2) |
| III (T4a, N _{любая} ^a , M0) | 29 (9,4) |
| IVA (T4b, N _{любая} ^a , M0) | 25 (8,1) |
| IVB (T _{любая} ^a , N _{любая} ^a , M1) | 84 (27,3) |
| неизвестно | 4 (1,3) |
| Локализация метастазов: | |
| лимфатические узлы | 132 (42,9) |
| легкие | 102 (33,1) |
| кости | 62 (20,1) |
| печень | 47 (15,3) |
| головной мозг | 13 (4,2) |
| молочная железа | 9 (2,9) |
| кожа | 4 (1,3) |
| Статус на момент завершения отслеживания: | |
| жив | 231 (75,0) |
| умер | 71 (23,1) |
| неизвестно | 6 (1,9) |

^aЗа исключением пациентов >90 лет. ^bСтадии заболевания по AJCC описаны ранее. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467103/>.

наблюдения составила 18,9 мес (IQR 12,3–24,7). К концу периода наблюдения лечение левватинибом было полностью прекращено у 32,5 % пациентов, 67,5 % пациентов продолжали терапию.

Медиана продолжительности лечения левватинибом составила 17,5 мес (IQR 8,8–25,0) во всей выборке, 9,1 мес (IQR 5,1–16,1) – у прекративших терапию пациентов, 20,1 мес (IQR 15,9–27,8) – у тех, кто на момент последнего запроса продолжал лечение, хотя последнее значение, скорее, отражает медиану длительности наблюдения (18,9 мес), нежели действительную его продолжительность до момента отмены. У 100 больных, которые полностью прекратили прием препарата, основными причинами отмены были ПЗ (38 % случаев), смерть (33 % случаев), неадекватный ответ на лечение или потеря ответа (14 % случаев), просьба пациента (11 % случаев) и низкий функциональный статус (7 % случаев). После отмены левватиниба 19 больных начали лечение сорафенибом, кабозантинибом, пралсетинибом или селперкатинибом во 2-й линии.

Клинические исходы лечения. По оценкам клиницистов, рЧОО и рЧК составили 72,4 и 90,6 % соответственно (табл. 2, рис. 1). Большинство врачей при анализе ответа на лечение левватинибом учитывали множество факторов, включая объективные критерии (RECIST версий 1.0, 1.1 или критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию (iRECIST)) [14–16], данные компьютерной томографии, позитронной эмиссионной томографии, магнитно-резонансной томографии и другие факторы, связанные с пациентом и клиническими проявлениями заболевания (симптомы, функциональный статус), или комбинацию этих критериев (см. табл. 2).

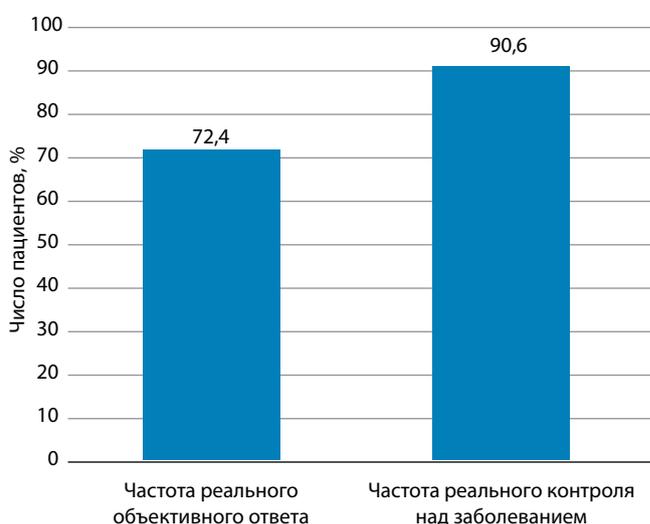


Рис. 1. Лучший общий ответ и частота контроля над заболеванием при монотерапии левватинибом в качестве 1-й линии у пациентов с радиодрейфрактным дифференцированным раком щитовидной железы в условиях реальной клинической практики

Таблица 2. Критерии оценки ответа на терапию, используемые в реальной клинической практике пациентов с радиодрейфрактерным дифференцированным раком щитовидной железы после начала лечения леватиинибом в качестве 1-й линии ($n = 308$)

| Показатель | Число пациентов, n (%) |
|--|---|
| Критерии оценки ответа на терапию: RECIST, версия 1.0.37 RECIST, версия 1.1.171 iRECIST, версия 22 | 37 (12,4) 171 (57,2) 22 (7,4) |
| Заключение врача, основанное на результатах рентгенологического исследования | 6 (2,0) |
| Методы визуализации: компьютерная томография позитронная эмиссионная томография магнитно-резонансная томография магнитно-резонансная спектроскопия ультразвуковое исследование сцинтиграфия костей скелета | 143 (47,8) 128 (42,8) 46 (15,4) 10 (3,3) 9 (3,0) 1 (0,3) |
| Клинические факторы: симптомы функциональный статус базальный уровень тиреоглобулина наличие антител к тиреоглобулину уровень тиреоглобулина при стимуляции рекомбинантным человеческим тиреотропным гормоном | 145 (48,5) 111 (37,1) 44 (14,7) 19 (6,4) 16 (5,4) |
| Наилучший зафиксированный ответ на терапию: полный ответ частичный ответ частота объективного ответа стабилизация заболевания | 83 (26,9) 140 (45,5) 223 (72,4) 56 (18,2) |
| Частота контроля над заболеванием | 279 (90,6) |
| Прогрессирование заболевания | 20 (6,5) |

Примечание. Данные критерии не являются взаимоисключающими; RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей; iRECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию.

Медиана рВБП (87 событий, 221 цензурировано) составила 49 мес (95 % ДИ 37,0 – не оценивается), при этом 83,3 % (95 % ДИ 78,3–87,2) пациентов были живы без ПЗ через 12 мес, 68,5 % (95 % ДИ 62,0–74,1) – через 24 мес, 55 % (95 % ДИ 43,2–65,3) – через 48 мес, 27,5 % (95 % ДИ 8,7–50,6) – через 60 мес (рис. 2). К концу периода наблюдения 75 % больных были живы, при этом ОВ через 12 мес составила 90,8 % (95 % ДИ 87,0–93,6), через 24 мес – 78,4 % (95 % ДИ 73,0–82,8), через 48 мес – 73,2 % (95 % ДИ 65,5–79,5), через 72 мес – 57 % (95 % ДИ 36,8–72,8). Медиана ОВ (69 событий, 237 цензурированы) не была достигнута (рис. 3).

Обсуждение

В ходе данного ретроспективного исследования в условиях реальной клинической практики в США

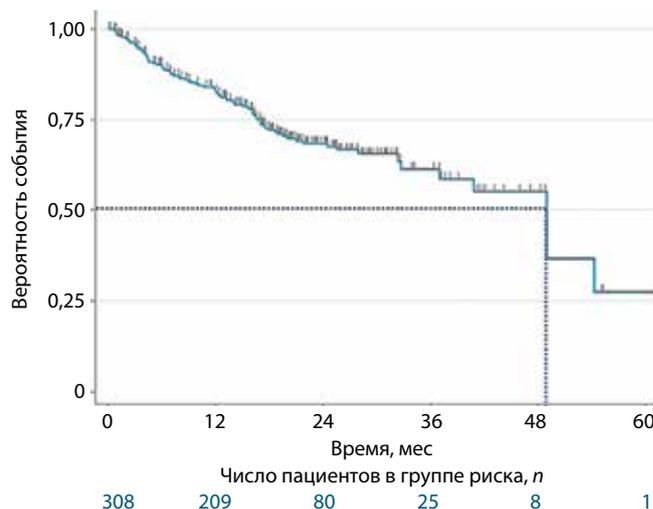


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов с радиодрейфрактерным дифференцированным раком щитовидной железы с момента начала монотерапии леватиинибом в качестве 1-й линии в условиях реальной клинической практики

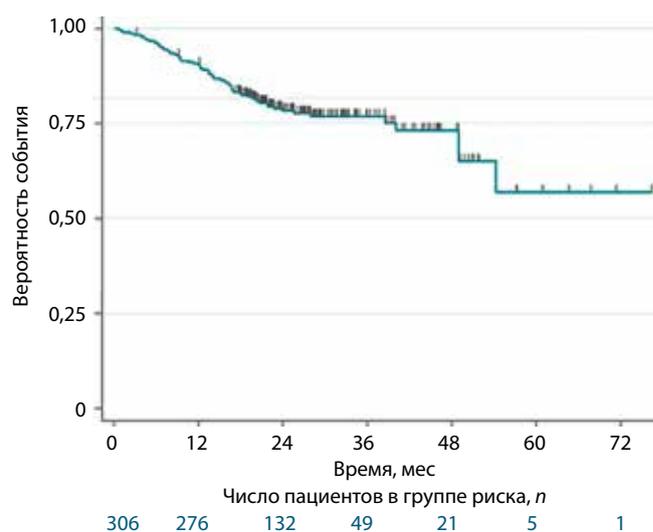


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с радиодрейфрактерным дифференцированным раком щитовидной железы с момента начала монотерапии леватиинибом в качестве 1-й линии в условиях реальной клинической практики

проведена оценка схем лечения и клинических результатов более 300 пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших монотерапию леватиинибом в качестве 1-й линии в США. В работе задействована значительная репрезентативная выборка пациентов из всех географических регионов США, включающая больных разных возраста, расы и с различным функциональным статусом. Исследование проводилось в 2015–2020 гг. (вошли пациенты, удовлетворяющие критериям включения), что позволяло каждому участнику находиться под наблюдением от 1 года до 7 лет с момента начала лечения леватиинибом (если пациент оставался жив и не выбывал из-под наблюдения). Таким образом, мы полагаем,

что нашу оценку схем лечения и клинических исходов можно считать довольно точной.

Хотя некоторые практикующие врачи могут рекомендовать начинать прием леватиниба в более низких дозах из-за сложностей с переносимостью, согласно полученным нами данным следует применять указанные в инструкции дозы. Результаты исследования, в ходе которого сравнивались безопасность и эффективность более низкой (18 мг/сут) и стандартной (24 мг/сут) доз этого препарата у пациентов с РР-ДРЩЖ, продемонстрировали, что ЧОО в группах препарата для доз 24 и 18 мг/сут составила 57,3 и 40,3 % соответственно, при этом частота развития нежелательных явлений была сопоставима [17]. В нашем исследовании в условиях реальной клинической практики примерно 2/3 пациентов принимали леватиниб в дозе 24 мг/сут, что объясняет такой высокий уровень ответа на лечение, при этом 90 % больных сохранили индивидуальную стартовую дозу на протяжении терапии.

Медиана продолжительности лечения леватинибом составила 17,5 мес, что было несколько выше таковой в исследовании SELECT (13,8 мес) [9], возможно, из-за потенциальных различий между включенными пациентами. При этом 75 % наших больных все еще получали препарат на момент завершения наблюдения. Более того, несмотря на предположение о том, что в исследование включались пациенты с симптоматическим ПЗ, это не было необходимым условием. Также мы не имели возможности оценить общую опухолевую нагрузку. Обобщая вышесказанное, можно предположить, что участники нашего исследования в целом были более сохранны, что обеспечило лучшую переносимость более высоких доз леватиниба и большую продолжительность лечения.

У большинства пациентов наблюдался положительный эффект от лечения леватинибом, поскольку у 72 % из них был достигнут ПО или ЧО. Эти данные сопоставимы с результатами исследования SELECT (у 65 % больных наблюдался ЧО или ПО) [9]. Стоит отметить, что в нашей работе сведения об ответе на терапию взяты из медицинских карт пациентов, а их анализ проводился лечащим врачом. Следует также учитывать хорошо известный факт, что хотя оценка на основании критериев RECIST широко используется в клинических испытаниях для определения эффективности терапии [12, 14], она может реже применяться в реальной клинической практике.

В нашем исследовании существовали некоторые различия в критериях оценки, используемых онкологами, при этом каждое решение принималось индивидуально с учетом ряда факторов. Кроме того, согласно RECIST 1.1 в ряде клинических испытаний может потребоваться подтверждение ПО и ЧО, что ужесточает критерии оценки в таких условиях. Сроки и частота обследования зависят от посещения пациентом врача,

а эти показатели в реальной клинической практике и клинических испытаниях могут различаться, что потенциально влияет на фиксирование ответа на терапию.

В нашей работе рЧОО составила 72 %, что согласуется с данными исследования J.K. Kish и соавт., включавшего пациентов с РР-ДРЩЖ и проведенного в США в условиях реальной клинической практики. В этой работе у больных, которые продолжали принимать леватиниб, и у тех, кто прекратил прием препарата, рЧОО составила 65 и 54 % соответственно [18]. В обоих исследованиях данные об ответе на лечение подтверждены с помощью рентгеновской визуализации и измерения размеров опухолевого поражения в соответствии с критериями RECIST 1.1 [14].

Поддерживающая терапия пациентов с ДРЩЖ в США за последние несколько десятилетий улучшилась [3], и следует ожидать, что прогноз может быть более благоприятным, чем в ранних клинических испытаниях, благодаря более качественному лечению и ожидаемым побочным эффектам. Более того, по мере распространения терапии ингибиторами тирозинкиназы и ее применения при различных онкологических заболеваниях клиницисты стали лучше справляться с побочными эффектами, что обеспечивает более длительный прием препаратов пациентами. Это может объяснить, почему в нашем исследовании уровень рЧК достиг 90,6 %. Аналогично медиана рВБП составила 49 мес, и ожидалось, что более 50 % больных проживут более 6 лет. В предыдущих исследованиях эффективности леватиниба в условиях реальной клинической практики в США и других странах медиана ВБП варьировала от 10 до 35 мес. Однако в данном случае характеристики пациентов могут различаться, поскольку в некоторые из таких работ включались больные, ранее получавшие терапию мультикиназными ингибиторами [19–21].

Достоинства нашего исследования – включение большой выборки пациентов из разных типов учреждений (общественных, академических) и географических регионов США, которая по размеру сопоставима с выборкой исследования III фазы [9]. Почти 32 % участников нашей работы были из числа малообеспеченных групп населения, что намного превышает аналогичные показатели при наборе больных в клинические испытания в США. Недавно опубликованные данные за 2017–2022 гг. указывают на то, что за этот период лишь 4,4 % афроамериканцев и 4,2 % латиноамериканцев участвовали в клинических испытаниях противоопухолевых препаратов [22].

Ограничения

При оценке результатов настоящего исследования следует учитывать несколько его потенциальных ограничений. Во-первых, нужно иметь в виду возможную предвзятость врачей при выборе, поскольку только

онкологи, которые соответствовали критериям включения в исследование и дали согласие на участие в нем, предоставили данные о пациентах. Чтобы свести к минимуму эту предвзятость, мы отбирали врачей из всех регионов США и допускали участие максимум 3 онкологов из одного учреждения. Это позволило собрать сведения о больных, которые проходили лечение под контролем разных врачей, а также увеличить количество лечебных учреждений, включенных в работу. Во-вторых, в нашем исследовании невозможно полностью исключить предвзятость при отборе пациентов, поскольку каждый врач предоставил данные примерно о 5 из них, хотя потенциально подходящих для исследования больных было значительно больше. Чтобы свести к минимуму этот недостаток, мы попросили врачей проводить случайный отбор из числа всех пациентов, соответствующих критериям включения в исследование. В-третьих, критерии и график оценки клинических исходов в реальной практике у разных специалистов могут несколько различаться, особенно

это касается определения ответа на терапию и наличия ПЗ. Наконец, в-четвертых, в ретроспективных исследованиях не требуется сообщать о нежелательных явлениях в виде специальных отчетов в каждом случае, поскольку невозможно определить причинно-следственную связь. В связи с этим мы не смогли описать явления, которые можно было бы связать с приемом леватиниба.

Заключение

Результаты нашего ретроспективного исследования демонстрируют особенности терапии пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших леватиниб в монорежиме в качестве 1-й линии в период с 2015 по 2020 г. в США, в условиях реальной клинической практики и связанные с этим исходы лечения. Полученные данные подтверждают эффективность монотерапии леватинибом в 1-й линии как стандарта лечения больных РР-ДРЩЖ в условиях реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Zhu Y., Liu K., Wang K., Peng L. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitors in chinese patients with advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:909333. DOI: 10.3389/fendo.2022.909333
3. Schlumberger M., Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(3): 176–88. DOI: 10.1038/s41574-020-00448-z
4. Tuttle R.M., Ahuja S., Avram A.M. et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American thyroid association, the European association of nuclear medicine, the society of nuclear medicine and molecular imaging, and the European thyroid association. *Thyroid* 2019;29(4):461–70. DOI: 10.1089/thy.2018.0597
5. Haddad R.I., Bischoff L., Ball D. et al. Busaidy et al. Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(8):925–51. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0040
6. Puliafito F., Esposito A., Prestifilippo S. et al. Target therapy in thyroid cancer: current challenge in clinical use of tyrosine kinase inhibitors and management of side effects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:860671. DOI: 10.3389/fendo.2022.860671
7. Aashiq M., Silverman D.A., Na'ara S. et al. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers* 2019;11(9):1382. DOI: 10.3390/cancers11091382
8. Nair A., Lemery S.J., Yang J. et al. FDA approval summary: lenvatinib for progressive, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(23):5205–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1377
9. 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
10. Brose M.S., Worden F.P., Newbold K.L. et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35(23):2692–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6472
11. Kiyota N., Tahara M., Robinson B. et al. Impact of baseline tumor burden on overall survival in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib in the SELECT global phase 3 trial. *Cancer* 2022;128(12):2281–7. DOI: 10.1002/cncr.34181
12. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E. et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 2016;62:132–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081
13. EMA. European public assessment report (EPAR): lenvima. Available by: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima>
14. 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
15. Kim J.H. Comparison of the RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in patients treated with targeted agents: a pooled analysis and review. *Oncotarget* 2016;(12):13680–7. DOI: 10.18632/oncotarget.7322
16. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18(3):e143–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8
17. Brose M.S., Panasevskiy Y., Konda B. et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(3):776–87. DOI: 10.1210/clinem/dgab731
18. Kish J.K., Chatterjee D., Wan Y. et al. Lenvatinib and subsequent therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a real-world study of clinical effectiveness in the United

- States. *Adv Ther* 2020;37(6):2841–52.
DOI: 10.1007/s12325-020-01362-6
19. Kim M., Jin M., Jeon M.J. et al. Lenvatinib compared with sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid carcinoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Thyroid* 2023;33:91–9.
DOI: 10.1089/thy.2022.0054
20. Pitoia F., Jerkovich F., Trimboli P., Smulever A. New approaches for patients with advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *World J Clin Oncol* 2022;13(1):9–27.
DOI: 10.5306/wjco.v13.i1.9
21. Zheng X., Xu Z., Ji Q. et al. A randomized, phase III study of lenvatinib in chinese patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(20):5502–9.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0761
22. Pittell H., Calip G.S., Pierre A. et al. Racial and ethnic inequities in US oncology clinical trial participation from 2017 to 2022. *JAMA Netw Open* 2023;6(7):e2322515.
DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.22515
23. Rosenbloom S.T., Smith J.R.L., Bowen R. et al. Updating HIPAA for the electronic medical record era. *J Am Med Inform Assoc* 2019;26(10):1115–9. DOI: 10.1093/jamia/ocz090

Благодарность. Помощь в написании медицинских текстов была оказана К. Ian Johnson, бакалавром, MBPS, SRPharmS, Harrogate House, Макклсфилд, Великобритания, и профинансирована компанией Eisai Inc.

Вклад авторов

F. Worden: разработка методологии, интерпретация данных;

O. Rajkovic-Hooley: разработка концепции, методологии, исследование, формальный анализ, обработка данных, администрирование проекта;

N. Reynolds: разработка концепции, методологии, исследование, формальный анализ, обработка данных;

G. Milligan: разработка методологии, формальный анализ;

J. Zhang: разработка концепции, методологии, интерпретация данных, руководство исследованием.

Финансирование. Исследование профинансировано компанией Eisai Inc.

Конфликт интересов. F. Worden: получил финансирование исследований от Merck, CUE, Elevar Therapeutics, Eli Lilly, LOXO и Advara, а также гонорары от Eisai Inc., Regeneron Pharmaceuticals Inc., Merck and Company Inc., Exelixis Inc., Coherus, Soligenix и CUE. O. Rajkovic-Hooley, N. Reynolds и G. Milligan являются сотрудниками компании Adelphi Real World, которая получила финансирование от Eisai Inc. для проведения этого исследования. J. Zhang является сотрудником Eisai Inc.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Данное исследование проводилось в соответствии с Актом о мобильности и подотчетности медицинского страхования и законодательством [23]. Все данные о пациентах обезличены перед проведением анализа. Протокол исследования рассмотрен Центральным институциональным наблюдательным советом, дано разрешение не получать согласие каждого пациента в силу ретроспективного характера исследования.

Примечание издателя. Springer Nature сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий касательно опубликованных данных и институциональной принадлежности.

Открытый доступ. Данная статья лицензирована по международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0, которая разрешает использование, совместное использование, адаптацию, распространение и воспроизведение на любом носителе или в любом формате при условии, что даются ссылки на оригинал и источник, а также на лицензию Creative Commons и указание наличия изменений, если таковые имеются. Изображения или другие материалы третьих лиц, содержащиеся в этой статье, включены в лицензию Creative Commons, если иное не указано в кредитной линии на материал. Если материал не включен в лицензию Creative Commons на статью, а предполагаемое его использование не разрешено законодательством или превышает разрешенные рамки, необходимо получить разрешение непосредственно у правообладателя. Ознакомиться с копией этой лицензии можно здесь: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Статья поступила: 14.04.2025. Принята к публикации: 17.05.2025. Опубликовано онлайн: 27.06.2025.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Материал напечатан при поддержке компании Эйсай.

RU-LENA-25-00062, июнь 2025; срок использования — до июня 2027.