

Новое поколение мультитаргетных ингибиторов тирозинкиназ в лечении радиоодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы

А.М. Мудунов

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@info.ru

Введение. Рак щитовидной железы (РЩЖ) — одна из самых распространенных онкологических патологий в области головы и шеи. Однако его лечение резко ограничивается при местно-распространенном и метастатическом опухолевом процессе. За последнее 10-летие произошли кардинальные изменения в понимании молекулярных основ канцерогенеза РЩЖ, которые привели к созданию новых таргетных препаратов, направленных на борьбу с диссеминированным и рефрактерным РЩЖ. Мультикиназные ингибиторы, способные блокировать процессы пролиферации, инвазии и неоангиогенеза, активно изучаются во всем мире. Проведенные плацебо-контролируемые исследования привели к регистрации противоопухолевых препаратов для терапии диссеминированного медулярного и дифференцированного РЩЖ, что в недалеком будущем может способствовать изменению ситуации в лечении радиоодрефрактерного дифференцированного РЩЖ.

Целью настоящей публикации является обзор литературы о современных достижениях таргетной терапии РЩЖ с особым вниманием к лenvатинибу — мультикиназному ингибитору.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, лenvатиниб, ингибиторы тирозинкиназ, мультикиназные ингибиторы, таргетная терапия, радиоодрефрактерный дифференцированный рак

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-2-30-34

New-generation multitargeted tyrosine kinase inhibitors in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer

A.M. Mudunov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Background. Thyroid cancer (TC) is one of the common oncological disease of the head and neck. However, its treatment is sharply restricted in a locally advanced and metastatic cancer process. In the past decade, there have been fundamental changes in the understanding of the molecular bases of thyroid carcinogenesis, resulting in the design of novel targeted drugs aimed at disseminated and refractory TC control. Multikinase inhibitors that are able to block the processes of proliferation, invasion, and neoangiogenesis are being intensively studied worldwide. Performed placebo-controlled trials have culminated in the registration of the antitumor drugs that is highly active against disseminated medullary and differentiated TC, which will make a change in the situation in treating radioactive iodine-refractory differentiated TC in the near future.

Objective: to review recent advances in the targeted therapy of TC with particular emphasis on lenvatinib, a multikinase inhibitor.

Key words: thyroid cancer, lenvatinib, tyrosine kinase inhibitors, multikinase inhibitors, targeted therapy, radioactive iodine-refractory differentiated cancer

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний в области головы и шеи. За последнее 10-летие отмечается значительное увеличение заболеваемости данной патологией во всем мире [1]. Большинство авторов связывают эту тенденцию с улучшением качества диагностики. Чаще всего РЩЖ регистрируется среди женского населения Северной Америки, составляя 15,1 на 100 тыс. женщин, в то время как аналогичный показатель в Западной Европе не превышает 5,8 на 100 тыс. женщин [2].

Выделяют 3 гистологических типа РЩЖ:

- дифференцированный — 94 %, включая папиллярный (80 %), фолликулярный (11 %) и гюрткелеточный (3 %) рак;
- медулярный — 4 %;
- анапластический — 2 %.

РЩЖ относят к группе заболеваний с благоприятным клиническим прогнозом, что связано с высокой дифференцировкой клеточного состава опухоли. Лечебная тактика, как правило, строится на проведении хирургического вмешательства, супрессивной тирео-

тропной терапии и использовании радиоiodабляции в группе пациентов с высоким риском развития рецидива и у больных с диссеминированным процессом. Подобная тактика позволяет добиться общей 5-летней выживаемости в 97,7 % случаев [3]. Частота развития местных рецидивов достигает 20 %, а отдаленные метастазы возникают у 10 % пациентов в течение 10 лет после проведенного лечения [4]. Рецидив РЩЖ, появившись, эволюционирует с постепенным развитием отдаленных метастазов и потерей способности к захвату радиоактивного йода (I^{131}), что ведет к снижению эффективности лечебных методик и общей 5-летней выживаемости до 15 % в течение 10 лет [5].

В ряде случаев у пациентов с отдаленными метастазами дифференцированного РЩЖ удается достичь выраженного лечебного эффекта с полной эрадикацией опухолевых очагов после применения I^{131} . Однако даже после адекватной стимуляции тиреотропным гормоном только 2/3 случаев демонстрируют достаточный захват йода метастатическими очагами, и лишь в 42 % случаев из них достигается полное излечение [1]. Пациенты с опухолевыми очагами, нечувствительными к радиоiodабляции, редко переживают 5-летний рубеж, а лечебные мероприятия часто сводятся к проведению симптоматической терапии [1]. До недавнего времени прогресс в разработке эффективных методик лечения этой группы больных сдерживался отсутствием общего мнения относительно определения критериев оценки радиоiodрезистентного дифференцированного РЩЖ. В 2012 г. в рамках международного экспертного совещания с участием членов Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций были предложены рабочая классификация и алгоритм ведения пациентов с такой патологией [6].

Согласно этой классификации, большинство больных с радиоiodрефрактерным дифференцированным РЩЖ можно разделить на 4 группы.

1. Пациенты с метастатическими очагами, не накапливающими I^{131} на этапе начального лечения (подтверждается при проведении диагностического сканирования всего тела) [7]. Для этой группы больных не существует доказательств улучшения результатов лечения после радиоiodабляции.

2. Пациенты, у которых опухолевые очаги потеряли способность кумулировать I^{131} после предшествующего периода достаточного накопления. Чаще всего такая ситуация встречается у больных со множественными очагами крупных размеров, в которых погибает пул высокодифференцированных раковых клеток, захвативших токсическую дозу I^{131} , и, напротив, выживает популяция низкодифференцированных клеток, не накапливающих йод.

3. Пациенты с крупными множественными опухолевыми очагами, часть из которых имеет способность кумулировать I^{131} , в то время как другая потеряла эту

способность. У таких опухолей (потерявших способность кумулировать I^{131}) часто имеется предрасположенность к накоплению меченой глюкозы (по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ)) [2, 3, 8].

4. Пациенты со множественными очагами, которые достаточно кумулируют I^{131} , однако опухоль все равно продолжает прогрессировать. В такой ситуации проведение дополнительных курсов радиоiodабляции неэффективно [4].

Существует группа пациентов с неопределенной тактикой лечения, у которых опухолевые очаги, накапливающие I^{131} , сохраняют свои размеры даже после проведения нескольких курсов радиоiodабляции [5]. В этой группе больных ожидаемая эффективность лечения остается низкой, а вероятность развития осложнений значительно увеличивается, включая риск развития вторых опухолей и лейкозов [9]. Открытым остается вопрос: какое дальнейшее лечение проводить пациентам, особенно получившим облучение более 600 мКю? В таких случаях решение о продолжении терапии I^{131} должно строиться на: оценке эффективности после предшествующих курсов, выраженного накопления радиопрепарата (I^{131}), уровня накопления меченой глюкозы в очагах по данным ПЭТ с 18-ФДГ и наличия побочных эффектов. Так, у пациентов с метастатическими очагами, накапливающими I^{131} , вероятность полной регрессии значительно снижается при наличии выраженного накопления 18-ФДГ по данным ПЭТ [3, 8]. В то же время решение об отказе проведения радиоiodабляции не должно зависеть только от факта и степени накопления 18-ФДГ в опухолевых очагах.

Наконец, можно выделить группу пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом, которым по каким-либо причинам невозможно выполнить тиреоидэктомию, при этом проведение радиоiodабляции также противопоказано. Тактику лечения таких больных нужно выбирать по тем же принципам, что и пациентов с радиоiodрефрактерным дифференцированным РЩЖ [6].

В случае потери эффективности радиоiodабляции у больных РЩЖ с диссеминацией возможности системного лечения по традиционной схеме (с включением доксорубина) резко ограничены даже при положительном эффекте из-за дозолимитирующего эффекта, обусловленного кардиотоксичностью [10]. До последнего времени терапия таргетными препаратами оставалась вне поля зрения исследователей в связи с отсутствием лекарственных средств с зарегистрированными показаниями для РЩЖ. В то же время активные поиски эффективных агентов в лечении распространенного медулярного РЩЖ, слабочувствительного к стандартным режимам химиотерапии, привели к появлению 2 препаратов с зарегистрированными показаниями — вандетаниб и кабозантиниб [10, 11].

Современные исследования направлены на поиск эффективных агентов в лечении рецидивирующего дифференцированного РЩЖ, особенно его радио-йодрефрактерных форм, и сводятся к группе таргетных препаратов — мультикиназных ингибиторов (сорафениб, сунитиниб, акситиниб, вандетаниб, пазопаниб и ленватиниб) [12–17].

Ленватиниб — таблетированный мультикиназный ингибитор, избирательно блокирующий рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1–3 (VEGFR-1–3), рецептор фактора роста фибробластов-1–4 (FGFR-1–4), тирозинкиназные рецепторы (RET, c-KIT), рецептор фактора роста тромбоцитов- β (PDGFR- β) [18]. В настоящее время эффективность этого препарата изучается в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиопрепаратами в лечении множества злокачественных опухолей — РЩЖ, рака печени, почки, немелкоклеточного рака легкого, меланомы кожи, глиобластомы, рака эндометрия.

В 2015 г. ленватиниб зарегистрирован в качестве препарата для таргетной терапии радио-йодрезистентного РЩЖ в США и Японии. В этом же году ожидается регистрация препарата в странах Европы и в России. В США, Японии и Европе ленватиниб получил статус орфанного препарата.

Папиллярный РЩЖ более чем в 70 % случаев несет мутации генов *BRAF* и *RAS* (50 и 10 % случаев соответственно) и *RET/PTC* (30–40 % случаев). Сочетания подобных вариантов мутаций редко пересекаются в одной и той же опухоли [19, 20]. При этом RET является наиболее изученным тирозинкиназным рецептором, участвующим в канцерогенезе РЩЖ путем активации различных сигнальных путей.

Одним из основных достоинств ленватиниба в механизме противоопухолевой активности является его способность регулировать ангио- и лимфангиогенез через рецепторы VEGFR, FGFR и PDGFR- β . Как известно, ангиогенез — один из основных процессов, влияющих на выживаемость опухолевых клеток, местную инвазию и развитие отдаленных метастазов. Различие в действии между мультикиназными ингибиторами с антиангиогенезной активностью и ленватинибом состоит в способности последнего ингибировать FGFR-1, преодолевая механизм устойчивости к ингибиторам VEGF/VEGFR [18, 21]. Кроме того, ленватиниб обладает прямым воздействием на процессы регулирования клеточной пролиферации путем ингибирования RET, c-KIT, PDGFR- β и микроструктурного регулирования в опухоли через блокирование FGFR и PDGFR- β [22].

Результаты I фазы исследования ленватиниба выявили его потенциальные способности контролировать неоангиогенез при экспрессии FGFR в опухолевых клетках при РЩЖ. Это позволило в 2008 г. начать II фазу исследования по изучению эффективности препарата у больных с распространенным радио-йодрефрактер-

ным дифференцированным РЩЖ [23]. Всего в исследование были включены 58 пациентов (у 43 (74 %) — папиллярный рак), все больные получали ленватиниб в дозировке 24 мг ежедневно в течение 28 дней (несколько курсов). При этом 30 % пациентов согласно анамнезу получали анти-VEGFR-терапию. Медиана продолжительности лечения составила 13,5 мес. Частичный регресс опухоли отмечен у 59 % больных, стабилизация опухолевого процесса — у 36 %. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) — 13,3 мес (вне зависимости от наличия предшествующей анти-VEGFR-терапии). Наиболее частыми побочными эффектами ленватиниба в ходе данного исследования были гипертензия, протеинурия, снижение массы тела, диарея и усталость, которые обусловили уменьшение дозы препарата у 39 % пациентов и его отмену у 29 %. Снижение уровня тиреоглобулина в крови было отмечено во время 2-го курса и коррелировало с максимальным сокращением размеров опухоли. Мутации NRAS и KRAS были обнаружены у 35 % пациентов, причем частота выраженных ответов в этой группе составила 100 % со значительным увеличением медианы БРВ (14 мес; у 80 % пациентов с мутациями и только у 20 % в группе с геном дикого типа) [23].

Успехи II фазы подтолкнули к проведению III фазы клинического мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения препарата ленватиниб в лечении дифференцированного РЩЖ (Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid — SELECT (NCT01321554)), результаты которого были опубликованы в начале 2015 г. [24].

В исследование вошли 392 пациента с прогрессирующим дифференцированным РЩЖ из 23 стран мира (в том числе и России), которые были рандомизированы на 2 группы. Основную группу ($n = 261$) составили больные, получавшие ленватиниб в ежедневной дозе 24 мг; контрольную ($n = 131$) — получавшие плацебо. Основным критерием оценки действия препарата являлась БРВ, далее анализировали выраженность опухолевой регрессии и общую выживаемость больных. Оценку эффективности ленватиниба проводили каждые 8 нед. Медиана БРВ составила 18,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ)) в основной группе по сравнению с 3,6 мес (95 % ДИ) в контрольной (HR (hazard ratio — отношение рисков) 0,21; 99 % ДИ; $p < 0,001$). Шестимесечная БРВ составила 77,5 и 25,4 % соответственно. Улучшение показателя БРВ в группе ленватиниба происходило независимо от половозрастных характеристик, предшествующей терапии другими ингибиторами тирозинкиназ, гистологического типа опухоли и уровня тиреотропного гормона. В группе пациентов, принимавших ленватиниб в качестве терапии 1-й линии, медиана БРВ составила 18,7 мес, в то время как у пациентов, получавших препарат после терапии ингибиторами тирозинкиназ, она была значительно

ниже — 15,1 мес. Представляет интерес тот факт, что улучшение показателя БРВ наблюдалось при всех гистологических типах РЩЖ (папиллярный, низкодифференцированный, фолликулярный, гюртлеклеточный).

В группе больных, получавших леватиниб, частота общего клинического ответа была достоверно выше (64,8 %), чем в группе плацебо (1,5 %) (95 % ДИ; $p < 0,001$). Полный ответ был выявлен у 4 (1,5 %) пациентов в основной группе, при этом в контрольной группе не было ни одного случая полной регрессии опухоли. Во всех 4 случаях с полным клиническим ответом ремиссия отмечалась на протяжении всего периода наблюдения (от 84 до 124 нед). Частичный регресс достигнут у 165 (63,2 %) пациентов группы леватиниба и у 2 (1,5 %) группы плацебо. Стабилизация опухолевого процесса в течение 23 нед или более — у 40 (15,3 %) и 39 пациентов (29,8 %) соответственно. Прогрессирование заболевания отмечалось у 18 (6,9 %) и 52 (39,7 %) больных соответственно. Медиана времени до наступления объективного клинического ответа на фоне терапии леватинибом составила 2 мес (95 % ДИ). Различия в общей выживаемости между обеими группами не были достоверными (HR 0,73; 95 % ДИ; $p = 0,10$), что объясняется тем, что пациенты группы плацебо при наступлении прогрессирования имели возможность начать терапию леватинибом. Медиана продолжительности лечения составила 13,8 мес среди пациентов основной группы и 3,9 мес в контрольной.

Побочные эффекты в исследовании SELECT были отмечены на фоне лечения леватинибом у 97,3 % пациентов и у 59,5 % у больных группы плацебо [24]. Частота встречаемости побочных эффектов III и более степени тяжести составила 75,9 и 9,9 % соответственно. Характерные для леватиниба побочные явления следующие: гипертензия, все стадии — 69,3 % (III степени и выше — 42,9 %), протеинурия — 32,2 % (10 %), арте-

риальные тромбозы — 5,4 % (2,7 %), венозные тромбоэмболии — 5,4 % (3,8 %), почечная недостаточность — 1,5 % (0,8 %), увеличение интервала QT — 8 % (1,5 %), печеночная недостаточность III степени и выше — 0,4 %.

Отмена леватиниба происходила в основном вследствие таких побочных явлений, как астения и гипертензия, наблюдавшихся с одинаковой частотой (1,1 %). Отсрочка терапии или редукция дозы препарата существенно чаще отмечена в группе леватиниба (82,4 % против 8,3 % и 67,8 % против 4,6 % соответственно). Таким образом, средняя суточная доза леватиниба составила 17,2 мг в пересчете на 1 пациента основной группы. Медиана времени до первого снижения дозы препарата составила 3 мес (95 % ДИ). Наиболее частыми причинами, приводившими к снижению дозы леватиниба, были: диарея (22,6 %), гипертензия (19,9 %), протеинурия (18,8 %) и снижение аппетита (18,0 %). У 4 (1,5 %) пациентов потребовалась корректировка дозы леватиниба в связи с гипокальциемией.

На момент проведения анализа в группе леватиниба умерли 27,2 % больных и 35,9 % пациентов в группе плацебо ($p = 0,08$). Причиной летальных исходов в большинстве случаев было прогрессирование основного заболевания (74,6 % в основной группе и 74,5 % в контрольной), в 7,7 % случаев в группе леватиниба причиной смерти послужили серьезные побочные явления (тромбоэмболия ветвей легочного ствола, геморрагический инсульт, внезапная смерть).

Таким образом, эффективность препарата леватиниб доказана у больных с прогрессирующим радио-йодрезистентным дифференцированным РЩЖ: медиана БРВ оказалась на 14,7 мес выше по сравнению с плацебо (HR 0,21; 99 % ДИ; $p < 0,001$), что на данный момент демонстрирует наилучший результат среди таргетных препаратов и объясняется особенностями механизма действия лекарственного средства [22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892–9.
2. Sgouros G., Kolbert K.S., Sheikh A. et al. Patient-specific dosimetry for I^{131} thyroid cancer therapy using I^{124} PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45(8):1366–72.
3. Lebourleux S., El Bez I., Borget I. et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodesoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012;22(8):832–8.
4. Vaisman F., Tala H., Grewal R., Tuttle R.M. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid* 2011;21(12):1317–22.
5. Deandreis D., Al Ghuzlan A., Lebourleux S., et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluoro-deoxyglucose uptake) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):159–69.
6. Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8.
7. Sabra M.M., Grewal R.K., Tala H. et al. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy I^{131} whole-body scans. *Thyroid* 2012; 22(9):877–83.

8. Robbins R.J., Wan Q., Grewal R.K. et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2- [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):498–505.
9. Rubino C., De Vathaire F., Dottorini M.E. et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(9):1638–44.
10. 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.
11. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639–46.
12. Kroll T.G., Sarraf P., Pecciarini L. et al. PAX8-PPARGgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science* 2000;289(5483):1357–60.
13. Hou P., Liu D., Xing M. Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer. *Cell Cycle* 2007;6(3):377–9.
14. Saji M., Ringel M.D. The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321(1):20–8.
15. Mulligan L.M., Kwok J.B., Healey C.S. et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363(6428):458–60.
16. Learoyd D.L., Messina M., Zedenius J., Robinson B.G. Molecular genetics of thyroid tumors and surgical decision-making. *World J Surg* 2000;24(8):923–33.
17. Holbro T., Civenni G., Hynes N.E. The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp Cell Res* 2003; 284(1):99–110.
18. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008; 14(17):5459–65.
19. Krause D.S., Van Etten R.A. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353(2):172–87.
20. Antonelli A., Fallahi P., Ferrari S.M. et al. Dedifferentiated thyroid cancer: a therapeutic challenge. *Biomed Pharmacother* 2008; 62(8):559–63.
21. Grande E., Diez J.J., Zafon C., Capdevila J. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. *J Thyroid Res* 2012;2012:847108.
22. Stjepanovic N., Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics* 2014;8:129–39.
23. Sherman S.I., Jarzab B., Cabanillas M.E. et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer* 2015.
24. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621–30.