РЕЗОЛЮЦИЯ

Москва, 30 июня 2015 г.

Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом»

30 июня 2015 г. в г. Москве состоялось совещание экспертов на тему «Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом»

Совещание было посвящено существующим нерешенным задачам в области диагностики и лечения радиойодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы (РР-ДРЩЖ), а также результатам исследования III фазы SELECT по эффективности и переносимости препарата лenvатиниб у больных РР-ДРЩЖ.

Вице-президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, проф. Сергей Олегович Подвизников отметил, что несмотря на неоднократные совместные заседания специалистов в области лечения рака щитовидной железы (РЩЖ) многие вопросы до сих пор остаются открытыми. Ежегодно в мире регистрируется 120 тыс. новых случаев РЩЖ, что составляет 1 % всех злокачественных опухолей у мужчин и 2 % у женщин. За последние 20 лет заболеваемость РЩЖ увеличилась в 2 раза и по скорости прироста занимает 3-е место среди других неоплазий. Ежегодно на 1 млн населения РЩЖ регистрируется у 5 человек среднего возраста и у 40 старше 60 лет. К факторам риска возникновения этой нозологии относятся возраст, пол, регион проживания, а также ионизирующее излучение на область головы и шеи, генетическая предрасположенность, длительная (более 20 лет) работа на предприятиях химической промышленности. Заболевание часто протекает бессимптомно. Наиболее распространены дифференцированные формы РЩЖ: папиллярная, фолликулярная и гюртлеклеточная.

В России в 2013 г. зарегистрировано 8 тыс. новых случаев заболеваемости РЩЖ, из них около 7 тыс. — это дифференцированный рак. У четверти пациентов с РЩЖ на момент постановки диагноза заболевание носило местно-распространенный или метастатический характер. В современной тактике ведения больных РЩЖ основным методом лечения остается хирургический. Важное место занимает также радиойодтерапия [1], однако около половины больных с отдаленными метастазами РЩЖ не излечиваются этим способом. Около

трети пациентов оказываются рефрактерными к лучевой терапии, что проявляется отсутствием полного эффекта от лечения. Ожидаемая выживаемость у таких больных не превышает 3 лет.

Существуют различные подходы к ведению пациентов с РР-ДРЩЖ: активное наблюдение, локальные методы лечения, а при их неэффективности — системная терапия.

Большинство современных препаратов для системной терапии РЩЖ представляют собой мультикиназные ингибиторы, которые воздействуют сразу на несколько молекулярных мишеней, участвующих в онкогенезе.

Главный химиотерапевт г. Москвы, проф. Михаил Юрьевич Бяхов представил данные онкологического регистра г. Москвы, рассказал о ежегодном неуклонном росте заболеваемости РЩЖ, а также отметил, что частота встречаемости данной патологии резко возрастает среди пациентов старше 50 лет. Обычно РЩЖ выявляется на ранних стадиях, однако встречаются случаи первичного обращения к врачу уже с IV стадией заболевания.

Д.м.н., заместитель директора по медицинской части Санкт-Петербургского клинического комплекса, Илья Валерьевич Слепцов в своем докладе представил взгляд на критерии определения радиойодрезистентности (РР) и рассмотрел ряд клинических случаев с ее различными вариантами. РР — это отсутствие у клеток дифференцированного РЩЖ (ДРЩЖ) способности накапливать радиоактивный йод (I^{131}) с начала лечения, либо потеря этой способности после первичного доказанного накопления изотопа в ходе дальнейшего лечения. Если опухоль признается РР, необходимо полностью изменить стратегию лечения пациента. РР может включать в себя следующие ситуации:

- пациенты с отдаленными метастазами без захвата I^{131} при первичном лечении;
- потеря способности захватывать I^{131} после первичного успешного накопления;

- сохранение захвата I^{131} в некоторых очагах на фоне прекращения захвата в остальных;
- прогрессирование заболевания на фоне сохраняющегося активного захвата I^{131} в метастатических очагах.

В завершение выступления докладчик отметил, что образование считается PP-опухолью при наличии минимум одного из следующих критериев: 1) персистенция заболевания после лечения с кумулятивной активностью I^{131} 600 мКи и более; 2) прогрессирование заболевания согласно классификации RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) после любого из видов предшествующего однократного лечения активностью более 100 мКи в течение 12 мес; 3) наличие как минимум 1 очага, не подлежащего хирургическому удалению и визуализируемого на компьютерной/магнитно-резонансной томографии, позитронной эмиссионной томографии с фтор-дезоксиглюкозой, не накапливающего I^{131} при условии адекватно выполненной радиойодтерапии и постлечебной сцинтиграфии всего тела с компьютерной томографией.

Д.м.н., заместитель директора Эндокринологического научного центра Минздрава России, проф. Павел Олегович Румянцев, представляя краткий обзор отечественных и зарубежных рекомендаций, еще раз напомнил о том, что основной составляющей успешного лечения ДРЩЖ является сочетание хирургического метода, радиойодтерапии и супрессивной терапии левотиросином [2, 3]. На стадии лечебного планирования необходимо учитывать, к какой группе риска рецидива опухоли относится пациент. В группу высокого риска входят больные ДРЩЖ с отдаленными метастазами, которые выявляются в 10–15 % наблюдений (в половине из них — при первичной диагностике). У 25–66 % пациентов с ДРЩЖ с отдаленными метастазами развивается их частичная или полная резистентность к терапии I^{131} .

Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), варианты лечения больных PP-ДРЩЖ с местными, регионарными и/или отдаленными рецидивами опухоли, не подлежащими хирургическому лечению, зависят от локализации. При метастазах в кости возможны циторедуктивные операции, проведение дистанционной лучевой терапии, эмболизация или другие интервенционные мероприятия, показаны бисфосфонаты или деносумаб, системная терапия мультикиназными ингибиторами. Мягкотканые нерезектабельные местно-распространенные или отдаленные метастазы (кроме метастазов в центральную нервную систему) также являются показанием к проведению системной терапии мультикиназными ингибиторами, в отдельных случаях — дистанционной лучевой терапии. При метастазах в центральную нервную систему рекомендовано их хирургическое удаление либо стереотаксическая радиотерапия.

Выживаемость больных метастатическим ДРЩЖ напрямую зависит от чувствительности опухоли к те-

рапии I^{131} . Так, 10-летняя выживаемость пациентов, у которых метастазы изначально накапливали I^{131} и наблюдался полный ответ на терапию, составляет более 90 %. Аналогичный показатель у больных с метастазами, накапливающими I^{131} , но прогрессирующими на фоне радиойодтерапии, составляет менее 30 %, а у больных, изначально рефрактерных к I^{131} , он не превышает 10 % [4].

Единственным разрешенным для системного противоопухолевого лечения цитостатиком на сегодняшний день является доксорубин и схемы полихимиотерапии на его основе. Однако частота объективного ответа на терапию не превышает 16 %, при этом ответ непродолжителен, а лечение сопровождается очень высокой токсичностью.

Для отбора пациентов на таргетную терапию мультикиназными ингибиторами необходимо придерживаться PP-критериев, предложенных зарубежными и отечественными специалистами. Подбирать оптимальную тактику лечения необходимо, комбинируя различные методы, и при этом не изменяя персонифицированному подходу к лечению. Существует необходимость в создании новых мультикиназных ингибиторов с различными механизмами действия, которые позволили бы в большей степени индивидуализировать терапию и улучшить шансы пациентов на длительную ремиссию.

К.м.н., медицинский советник компании Eisai, Анна Валерьевна Беляева представила данные исследования SELECT [5], опубликованные в начале 2015 г. в New England Journal of Medicine. Работа представляла собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы в целях сравнения ленватиниба и плацебо у пациентов с PP-ДРЩЖ. Ленватиниб — новый мультикиназный ингибитор, подавляющий сразу несколько этапов туморогенеза, получивший в 2015 г. одобрение регуляторных органов США и Европы для применения у больных PP-ДРЩЖ, но пока не зарегистрированный в России.

В исследовании принимали участие 392 пациента с PP-ДРЩЖ с рентгенологическими признаками прогрессирования в течение предшествующего года, имеющие хотя бы один таргетный очаг. Больных стратифицировали по возрасту (≤ 65 , > 65 лет), географическому региону (Европа, Северная Америка, другие, включая Россию) и наличию или отсутствию предшествующей таргетной терапии, направленной на VEGFR, а затем рандомизировали в соотношении 2:1 в группы получавших ленватиниб или плацебо. Практически все (98,5 %) пациенты в группе терапии ленватинибом и 100 % больных в группе плацебо имели отдаленные метастазы, наиболее часто локализовавшиеся в легких (86,6 и 93,9 % соответственно), лимфатических узлах (52,9 и 48,9 % соответственно) и костях (39,8 и 36,6 % соответственно). Только четверть (25,3 %) пациентов в группе ленватиниба и пятая часть (20,6 %) в группе плацебо ранее уже

получали одну линию системной терапии другими ингибиторами тирозинкиназ.

Более чем у половины пациентов гистологически были подтверждены высокодифференцированные папиллярные (по 54 % в обеих группах), фолликулярные (35,2 % в группе ленватиниба и 31,3 % в группе плацебо) и низкодифференцированные папиллярные формы рака (10,7 и 14,5 % соответственно).

Лечебная доза ленватиниба составляла 24 мг 1 раз в день и назначалась без перерывов, 28-дневными циклами до выявления прогрессирования заболевания при независимой оценке или до развития неприемлемой токсичности.

Пациенты, получавшие плацебо, после развития прогрессирования могли получать терапию ленватинибом в рамках необязательной фазы исследования с лечением в открытом режиме.

Первичной конечной точкой была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП) со времени рандомизации до документированного прогрессирования заболевания при оценке независимым рентгенологом или до летального исхода. Вторичные конечные точки включали ВБП в заранее определенных подгруппах, частоту объективного (общего) ответа, общую выживаемость (скорректированную) и безопасность. Результаты исследования считались положительными при 75 % улучшении ВБП и допущении медианы ВБП 14 и 8 мес в группах ленватиниба и плацебо соответственно.

Анализ достижения первичной конечной точки был проведен после регистрации 220 неблагоприятных явлений: медиана ВБП составила 18,7 мес в группе ленватиниба и 3,6 мес в группе плацебо, достоверное различие ВБП в пользу ленватиниба составило 14,7 мес (99 % доверительный интервал (ДИ)); отношение рисков 0,21; $p < 0,0001$). При этом в группе пациентов, получавших ленватиниб, объективный ответ на терапию был достигнут в 2/3 (64,8 %) случаев: полный регресс опухолевых очагов – у 4 (1,5 %) и частичный регресс – у 165 (63,3 %) больных (0 и 1,5 % соответственно в группе плацебо). Еще у 23,0 % пациентов в группе ленватиниба отмечена стабилизация заболевания, из них длительная стабилизация (23 нед и более) – у 15,3 %. Таким образом, частота клинического ответа на терапию ленватинибом – 80,1 %, частота клинического контроля заболевания – 87,7 % ($p < 0,0001$). Медиана времени до ответа на терапию ленватинибом составила 2 мес: уже при первой оценке эффективности лечения ответ был получен у 50 %. К моменту проведения анализа медиана продолжительности ответа на ленватиниб не была достигнута. Медиана изменения размеров опухоли на фоне лечения ленватинибом составила 52 %, т. е. у каждого второго больного опухоль уменьшилась в 2 раза.

После прогрессирования на фоне плацебо 83 % пациентов в дальнейшем получили терапию ленватини-

бом, поэтому для оценки общей выживаемости потребовалась ее коррекция. Скорректированное отношение рисков составило 0,62 (95 % ДИ 0,40–1,02; $p = 0,051$, что мало значимо для оценки улучшения общей выживаемости в группе с ленватинибом) с различием между кривыми, наблюдавшимся через 6 мес и сохранявшимся до летальных исходов у пациентов из группы плацебо (22 мес). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп.

При анализе ВБП в заранее определенных подгруппах одним из критериев деления было наличие либо отсутствие в анамнезе одной линии таргетной анти-VEGFR-терапии. У пациентов, ранее не получавших таргетную терапию, медиана ВБП составила 18,7 мес в группе ленватиниба против 3,6 мес в группе плацебо. У больных, ранее получавших анти-VEGFR-терапию (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и др.), медиана ВБП была также выше в группе ленватиниба: 15,1 мес против 3,6 мес. Таким образом, было показано, что ленватиниб обеспечивал преимущество в ВБП при его назначении и в 1-й (на 15,1 мес) и 2-й (на 11,5 мес) линиях таргетной терапии, что очень важно клинически. Применение препарата в 1-й линии дает лучшие результаты ВБП, чем во 2-й. Также было отмечено, что показатели ВБП на фоне терапии ленватинибом выше у больных фолликулярным раком (медиана ВБП на момент анализа не достигнута, медиана ВБП у больных папиллярным раком составила 16,4 мес).

Анализ данных о безопасности показал, что почти все (97 %) больные, получавшие ленватиниб, испытывали те или иные побочные эффекты, связанные с лечением (59,5 % среди получавших плацебо). Серьезные побочные явления наблюдались у 51 % больных в группе ленватиниба. Частота летальных исходов в группе ленватиниба составила 7,7 % ($n = 20$, из них расценены как связанные с лечением 4,6 % ($n = 6$)), в группе плацебо – 4,6 % ($n = 6$).

Наиболее частым побочным явлением на фоне приема ленватиниба была гипертензия – у 67,8 % пациентов, из них III степени и выше – у 41,8 %. К другим наиболее частым побочным явлениям можно отнести диарею – 59,4 %, снижение аппетита – 50,2 %, снижение массы тела – 46,4 %, тошноту – 41 %, повышенную утомляемость – 39,5 %, стоматит – 35,6 %, ладонно-подошвенный синдром – 31,8 %, протеинурию – 31,0 %, рвоту – 28,4 %, головную боль – 27,6 %. Другие побочные явления наблюдались с частотой менее 25 %. Следует отметить, что среди всех побочных эффектов явления III степени тяжести и выше наблюдались менее чем в 10 % случаев при каждом отдельно взятом симптоме.

Редукция дозы вследствие токсичности потребовалась 67,8 % пациентов, получавших ленватиниб, отсрочка приема – 82,4 %, прекратить терапию вследствие неблагоприятных явлений пришлось 14,2 %. Медиана времени до первого снижения дозы составила 3 мес (через 1 мес после

достижения медианы времени до первого объективного ответа) при средней продолжительности лечения 13,8 мес.

Таким образом, исследование SELECT продемонстрировало высокую эффективность ленватиниба у больных РР-ДРЩЖ: достижение ВВП 18,7 мес при частоте объективного ответа 64,8 % (1,5 % полных регрессий) и быстром достижении уменьшения опухоли (2 мес). Несмотря на высокую частоту побочных явлений в целом, тяжелые побочные эффекты наблюдались достаточно редко и успешно поддавались коррекции при использовании схемы ступенчатой редукции дозы препарата.

К.б.н., руководитель лаборатории рекомбинантных опухолевых антигенов РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Андрей Витальевич Мисюрин рассказал о механизме действия ингибиторов тирозинкиназ. Таргетные препараты для лечения РЩЖ можно разделить на 3 группы по мишеням воздействия:

- действующие на плазматическую мембрану: ингибиторы VEGFR, EGFR, RET;
- действующие на внутриклеточные регуляторные пути: ингибиторы B-RAF/MEK, RAS, PI3K;
- действующие на эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов: ингибиторы HDAC.

Из исследованных к настоящему моменту ингибиторов тирозинкиназ только ленватиниб угнетает сразу 5 мишеней: VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR α , KIT и RET. Блокирование FGFR препятствует развитию вторичной резистентности к препарату. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* применение ленватиниба угнетало развитие культуральных и перевивных опухолей РЩЖ при достаточно низкой концентрации препарата. При этом ленватиниб действует не только непосредственно на опухоль, но и на ее микроокружение, угнетая эндотелиальные клетки и нарушая ее ангиогенез, что дополнительно увеличивает эффективность препарата.

Собственный опыт лечения ленватинибом 7 пациентов описал д.м.н., сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Павел Анатольевич Исаев. Терапию в рамках исследования SELECT получили 5 пациентов, еще 2 – в рутинной практике. Во всех наблюдениях отмечена клиническая эффективность препарата: у 3 больных наступила частичная регрессия по общей сумме опухолевых очагов и полная регрессия отдельных очагов; еще у 4 была зафиксирована стабилизация процесса в сроки от 3 до 12 мес. У 2 пациентов клиническая ремиссия сохраняется до настоящего времени и составляет 3 года. Для 1 пациентки, получавшей лечение в рамках клинической практики, ленватиниб стал 3-й линией таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ после быстрой прогрессии на препаратах предыдущих линий. Основными серьезными побочными явлениями на фоне терапии были гипотиреоз, сыпь, диарея и гипертензия. У 1 больной после длительной терапии ленватинибом (более 3 лет) отмечено такое нетипичное побочное явление,

как развитие атриовентрикулярной блокады II степени, что потребовало установки кардиостимулятора.

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Илья Станиславович Романов представил сравнительный анализ 2 исследований III фазы по изучению эффективности сорафениба (DECISION) и ленватиниба (SELECT) у больных РР-ДРЩЖ [6, 7]. Несмотря на то, что прямое сравнение этих работ не является корректным, в силу схожести их дизайна можно провести некоторые параллели и сделать определенные выводы. По данным исследования DECISION, ВВП в группе сорафениба составляла 10,8 мес против 5,8 мес в группе плацебо, тогда как в исследовании SELECT эти показатели были 18,7 и 3,6 мес для ленватиниба и плацебо соответственно. При этом частота объективного ответа на терапию сорафенибом составила 12,2 % (только частичные регрессии), ленватинибом – 64,8 % (63,3 % частичных регрессий и 1,5 % полных). Частота редукций дозы исследуемых препаратов вследствие токсичности была сопоставимой – 77,8 и 78,5 % соответственно; прекратить лечение из-за непереносимой токсичности пришлось 18,8 и 14,2 % пациентов соответственно. При анализе побочных явлений в исследовании SELECT было отмечено, что степень гипертензии на фоне приема ленватиниба напрямую коррелировала с общей выживаемостью и ВВП.

Интересные данные по эффективности были получены в зависимости от размеров опухоли: у пациентов с суммарными размерами опухолевых очагов $\leq 1,5$ см не отмечено увеличения ВВП при приеме сорафениба по сравнению с плацебо, у больных с большими размерами опухолей ВВП в группе терапии сорафенибом была достоверно выше. В исследовании SELECT ВВП в зависимости от размеров опухоли оценивалась по значению параметра: $< 3,5$ см, $3,5-9,2$ см и $> 9,2$ см. Было показано, что чем меньше размеры очагов, тем эффективнее терапия ленватинибом. Интерпретируя эти данные, можно сделать вывод о том, что пациентам с очагами $\leq 1,5$ см рекомендовано активное динамическое наблюдение, в случае роста опухоли необходимо как можно быстрее начать терапию ингибиторами тирозинкиназ.

При поиске предиктивных маркеров в обоих исследованиях были проанализированы данные об эффективности препаратов в зависимости от наличия мутаций в генах *KRAS* и *BRAF*. Установлено, что увеличение ВВП в группах исследуемых препаратов по сравнению с плацебо отмечалось независимо от мутационного статуса этих генов.

Очевидно, что к применению ингибиторов тирозинкиназ следует подходить взвешенно, назначая препараты только при наличии подтвержденной прогрессии, соблюдая разумный баланс между эффективностью и токсичностью для максимальной пользы пациента.

После основных докладов в рамках Экспертного совета состоялась дискуссия, в ходе которой было отмечено, что существующим современным алгоритмам и стандартам лечения РЩЖ в связи с недостаточными знаниями следуют далеко не все специалисты. Несмотря на то, что лучевая терапия не является методом выбора при лечении ДРЩЖ, часть больных в регионах получают комбинированное лечение (сочетание хирургического метода и дистанционной лучевой терапии). В дискуссии также прозвучало предложение разделить РР-случаи по критерию наличия или отсутствия прогрессирования для более четкого определения профиля пациентов, которым рекомендована системная терапия ингибиторами тирозинкиназ, а также для упрощения маршрутизации пациентов в регионах. Были обсуждены показания к назначению левватиниба: наличие РР-ДРЩЖ и минимум 1 метастатического очага вне зависимости от его локализации; отсутствие терапии ингибиторами тирозинкиназ в анамнезе либо необходимость их замены; бессимптомное течение заболевания при наличии хотя бы 1 очага размером > 1 см с прогрессированием в сроки до 1 года; бессимптомное течение с размером очага < 1 см, но с признаками быстрой прогрессии; симптомное течение заболевания вне зависимости от размеров очагов и темпов прогрессии. Препарат может быть назначен при отсутствии значимой сердечно-сосудистой патологии, кровотечения или тромботических нарушений и других состояний, которые могут расцениваться как противопоказания к терапии левватинибом.

В ходе дискуссии к.м.н, сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, Андрей

Алексеевич Родичев отметил, что в условиях клинической практики зачастую от назначения системной терапии больным РР-ДРЩЖ до фактического получения 1-й дозы препарата может пройти несколько месяцев, поэтому необходим учет таких пациентов, а также создание программы их поддержки.

Подводя итоги, сопредседатели д.м.н., проф., член-корр. РАН И.В. Решетов и д.м.н. А.М. Мудунов выделили следующие ключевые моменты:

- необходимо включение левватиниба в отечественные стандарты по лечению РР-ДРЩЖ и в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в целях увеличения доступности препарата для пациентов;
- следует запланировать проведение мультицентрового исследования по оценке применения левватиниба в клинической практике после получения одобрения препарата в России;
- возможности лечения больных с РР-ДРЩЖ существенно расширятся с появлением левватиниба в арсенале отечественных специалистов.

По мнению экспертов, левватиниб должен занять важное место в лечении больных РР-ДРЩЖ.

Материал подготовили:

А.М. Мудунов, П.О. Румянцев, С.О. Подвизников, М.Ю. Бяхов, И.В. Решетов, И.В. Слепцов, П.А. Исаев, А.В. Мисюрин, И.С. Романов, А.В. Беляева, К.В. Вабалайте, П.И. Гарбузов, А.В. Гостимский, В.В. Крылов, З.А. Раджабова, А.А. Родичев, А.Ф. Романчишен, Д.К. Фомин, С.Ю. Чижевская

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

1. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2014;3:4–9. [Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V. Criteria of the resistance of the high differentiated thyroid gland carcinoma to the active iodine therapy. Oukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2014;3:4–9. (In Russ.)].
2. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2009;19(11):1167–214.
3. Pacini F, Schlumberger M.G., Dralle H. et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154(6):787–803.
4. Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(8):2892–9.
5. Elisei R., Schlumberger M.G., Tahara M. et al. Subgroup Analyses of a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with ¹³¹I-refractory differentiated thyroid cancer. Presented at the Annual Congress of the European Society for Medical Oncology. September, 29, 2014. Madrid, Spain.
6. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014;384(9940): 319–28.
7. Schlumberger M.G., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015;372(7):621–30.