

Клинический опыт применения препарата ленватиниб у пациентов с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом

П.А. Исаев¹, Д.Ю. Семин¹, П.О. Румянцев², А.А. Ильин¹, В.В. Полькин¹,
Т.А. Агабабян¹, С.В. Васильков¹, В.С. Медведев¹, Н.В. Желонкина¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, 4;
²ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Павел Анатольевич Исаев isaev@mrrc.obninsk.ru

Ни один из видов терапии, доступных в настоящее время для пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), рефрактерным к терапии радиоактивным йодом ^{131}I (РАЙ), не является радикальным и не позволяет добиться полного выздоровления; в том числе это относится к традиционным схемам химиотерапии, увеличивающим токсичность лечения, но не способствующим улучшению клинического эффекта. С введением в клиническую практику мультикиназных ингибиторов удалось значительно повысить результаты лечения. В декабре 2015 г. в Российской Федерации был зарегистрирован препарат ленватиниб для терапии больных с прогрессирующим радиоид-резистентным ДРЩЖ. Применение данного препарата, по нашему мнению, сможет существенно улучшить результаты лечения таких пациентов и имеет потенциал изменить существующую клиническую практику. В статье приводится описание 5 клинических наблюдений неоперабельных больных ДРЩЖ, рефрактерных к терапии РАЙ, получавших лечение препаратом ленватиниб в рамках международного рандомизированного клинического исследования III фазы SELECT. Диапазон терапевтических эффектов варьировал от полной регрессии опухоли до стабилизации.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, рефрактерный к терапии радиоактивным йодом, исследование SELECT, ленватиниб

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-65-69

Clinical experience in using lenvatinib in patients with progressive, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer

P.A. Isaev¹, D.Yu. Semin¹, P.O. Rumyantsev², A.A. Il'in¹, V.V. Pol'kin¹,
T.A. Agababyan¹, S.V. Vasil'kov¹, V.S. Medvedev¹, N.V. Zhelonkina¹

¹A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – Branch of National Medical Radiology Research Center at the Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russia;

²Endocrinology Research Center at the Ministry of Health of Russia; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia

None of the variants of therapy currently available for patients with differentiated thyroid cancer (DTC) refracted to therapy with radioactive iodine ^{131}I (RAI) is not radical and does not allow to obtain full complete recovery including this is related to traditional chemotherapy regimens increasing toxicity of treatment contribute to improvement of the clinical effect. With the introduction of multikinase inhibitors into clinical practice made it possible to increase improve therapeutic outcomes. In December of 2015 in the Russian Federation was registered lenvatinib for therapy of patients with progressing DTC resistant to RAI therapy, which according to opinion may substantially improve the results of treatment of such patients and has a potential to change current clinical practice. The article deals with description of 5 clinical cases of inoperable patients with DTC refractory to RAI therapy receiving treatment with lenvatinib in the frameworks of the international randomized clinical trial phase III SELECT. The range of therapeutic effects varied from complete regression of the tumour to stabilization.

Key words: differentiated thyroid cancer, refractory to therapy with radioactive iodine, SELECT, lenvatinib

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является самой распространенной формой опухоли среди эндокринных злокачественных новообразований. Доля ДРЩЖ в структуре этой патологии

достигает 91,2 % [1]. Современные методы лечения ДРЩЖ предполагают комбинированный подход, включающий хирургическое вмешательство, терапию радиоактивным йодом ^{131}I (РАЙ) и супрессивную гормональную терапию, поскольку на момент установления

диагноза признаки регионарного метастазирования определяются у 30–90 % пациентов. Наиболее часто поражаются лимфатические узлы VI шейного уровня и зоны Delphian (42,9 и 48,6 % случаев соответственно) [2]. Отдаленные метастазы при первичной диагностике обнаруживают менее чем в 5 % случаев. Однако рецидив заболевания возникает у 10–15 % пациентов, из них у 66 % – в первые 10 лет после первичной терапии [1]. Метастатический ДРЩЖ, который становится неоперабельным или резистентным к терапии РАЙ, характеризуется низкими показателями выживаемости. До недавнего времени для нерезектируемых очагов, которые не отвечали на РАЙ, дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) и симптоматическое лечение, рекомендовали системную лекарственную терапию доксорубицином в монорежиме или в комбинации с другими препаратами [3]. Однако низкий уровень клинической пользы на фоне высокой токсичности не позволяет рекомендовать данный метод в качестве предпочтительного для лечения пациентов с ДРЩЖ при развитии отдаленных метастазов.

Данные, полученные в рамках крупных международных исследований, позволили ввести в клиническую практику таргетные препараты, которые характеризуются противоопухолевой активностью в отношении потенциальных мишений, играющих основную роль в канцерогенезе рака щитовидной железы (РЩЖ) – фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и др. [4–9].

Ленватиниб – это мультитаргетный препарат, одновременно подавляющий тирозинкиназную активность рецепторов сразу нескольких факторов роста, задействованных в проангиогенных и онкогенных механизмах при раке щитовидной железы: VEGFR 1–3, FGFR 1–4, PDGFR α (α -рецептор тромбоцитарного фактора роста), а также активность рецепторов KIT и RET [10].

Таким образом, ленватиниб одновременно блокирует ангиогенные и онкогенные сигнальные пути, что приводит к выраженному и длительному подавлению процессов ангиогенеза и пролиферации в опухоли. Оценка эффективности и безопасности ленватиниба при прогрессирующем РАЙ-рефрактерном ДРЩЖ проводилась в рамках международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы SELECT (Study of (E7080) LEnvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid) [11]. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) заболевания. Вторичные конечные точки включали частоту ответа, общую выживаемость (ОВ) и безопасность. Во время прогрессирования заболевания пациенты группы плацебо могли получать ленватиниб в открытом режиме. Рандомизацию проводили в соотношении 2:1. В группу терапии ленватинибом был включен 261 больной. Ленватиниб назначали пациентам в стартовой дозе 24 мг/сут ($n = 261$). По результатам исследования SELECT ленватиниб продемонстрировал достоверное увеличение медианы ВБП: 18,3 мес в группе терапии ленватинибом и 3,6 мес в группе плацебо (отношение рисков (ОР) прогрессирования или смерти 0,21; 99 % доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,31; $p < 0,001$). Разница в ВБП составила 14,7 мес, что превосходит результаты, полученные в других плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с прогрессирующим РАЙ-рефрактерным ДРЩЖ, принимая во внимание то, что прямое сравнение исследований некорректно [4, 5, 7–9]. Частота объективного ответа в исследовании SELECT составила 64,8 % в группе терапии ленватинибом (4 полных и 165 частичных ответов) и 1,5 % в группе плацебо ($p < 0,001$) [11]. На момент первичного среза данных на уровне 22 мес наблюдения достоверных различий в ОВ в сравниваемых группах отмечено не было (ОР смерти 0,73; 95 % ДИ 0,50–1,07; $p = 0,10$): большинство пациентов, получавших плацебо, после прогрессирования заболевания были переведены на терапию ленватинибом. Основными побочными эффектами, ассоциированными с приемом препарата ленватиниб, в рамках данного исследования явились артериальная гипертензия (67,8 %), диарея (59,4 %), утомляемость или астения (59,0 %), понижение аппетита (50,2 %), снижение массы тела (46,4 %) и тошнота (41,0 %) [11].

Целью настоящей публикации является анализ собственного клинического опыта применения препарата ленватиниб у пациентов с прогрессирующим ДРЩЖ, полученного в рамках международного клинического плацебо-контролируемого исследования SELECT, результаты которого были опубликованы в журнале “New England Journal of Medicine” в феврале 2015 г. [11].

Материалы и методы

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании SELECT, соответствовали критериям включения, имели верифицированный диагноз прогрессирующего ДРЩЖ хотя бы с одним опухолевым очагом, поддающимся измерению при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), и зарегистрированным прогрессированием заболевания в течение последних 12 мес. Пациентам не были показаны радикальное оперативное вмешательство или ДЛТ. Во всех случаях была констатирована резистентность к терапии РАЙ. Оценку показателей безопасности осуществляли каждые 2 нед до 3-го цикла терапии, далее – каждые 28 дней. Она включала общий осмотр больного, определение артериального давления, электрокардиографию, развернутый и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение уровней тиреотропного

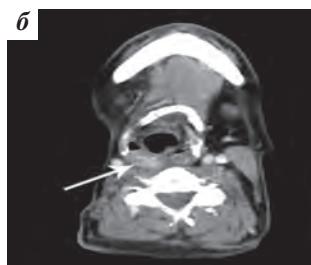
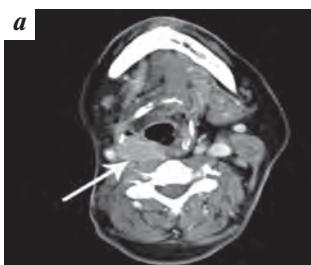


Рис. 1. МСКТ шеи больного К. (мягкотканый режим) до (а) и в процессе (б) таргетной терапии препаратом ленватиниб 20 мг/сут

гормона и тиреоглобулина. Мониторинг нежелательных явлений проводили в соответствии с критериями NCI CTCAE v4.0. Оценку эффективности осуществляли каждые 56 дней. Интерпретацию результатов проводили по системе RECIST 1.1.

Результаты

Клинический случай 1

Больной К., 48 лет. Клинический диагноз: «РШЖ rT1N1bM1 (pult.)», установлен в декабре 2009 г. Цитологическое заключение: фолликулярный РШЖ. В мае 2010 г. выполнены тиреоидэктомия, радикальная шейная лимфодиссекция. Гистологическое исследование: фолликулярный РШЖ с тотальным замещением ткани железы, с прорастанием капсулы щитовидной железы (ЩЖ) в окружающие ткани с метастазами в регионарные лимфатические узлы. В 2010–2011 гг. проведено 4 курса РАЙ-терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) 12 ГБк; выполнены селективная шейная диссекция, трахеостомия. При очередном обследовании в мае 2012 г. по данным МСКТ выявлен продолженный рост метастазов РШЖ в ложе ЩЖ (рис. 1а), передне-верхнем средостении и легких, что было расценено как резистентность к проводимой терапии РАЙ.

Пациент полностью соответствовал критериям включения в исследование SELECT и с августа 2012 г. стал получать лечение в рамках данного протокола препаратом ленватиниб в дозе 24 мг/сут. Сумма таргетных опухолевых очагов на момент включения составляла 48 мм. На фоне проводимой терапии в течение 36 мес редукция таргетных очагов составила 30 мм (62%). Динамика изменения размеров таргетного очага на шее показана на рис. 1б. Из нежелательных явлений на фоне проводимой терапии были отмечены: гипотиреоз, тошнота, рвота, диарея, снижение массы тела, утомляемость, потребовавшие снижения дозы препарата до 20 мг/сут. Снижение суточной дозы позволило существенно уменьшить выраженность побочных явлений, что дало возможность продолжить терапию и контролировать болезнь в течение 3 лет. При этом снижение суточной дозы не повлияло на достижение выраженного эффекта терапии препаратом ленватиниб в виде существенного уменьшения размеров таргетных очагов. После прогрессирования пациент был переведен на поддер-

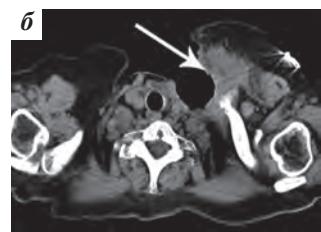
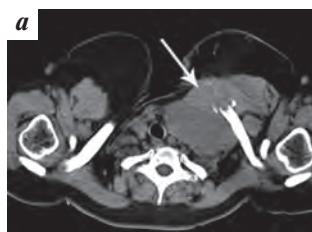


Рис. 2. МСКТ шеи больной Л. (мягкотканый режим) до (а) и в процессе (б) таргетной терапии препаратом ленватиниб 24 мг/сут

живающую терапию, которую получает по настоящее время.

Клинический случай 2

Больная Л., 47 лет. Клинический диагноз: «Папиллярный РШЖ rT4N1bM1 (mediast., pulm., bone)». Обратилась к эндокринологу с жалобами на чувство дискомфорта в проекции ЩЖ. При эхографическом исследовании выявлена узловая патология ЩЖ. В онкодиспансере по месту жительства больной в июне 2006 г. выполнены тиреоидэктомия, селективная шейная диссекция. Гистологическое исследование: папиллярный РШЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы. При очередном обследовании в августе 2007 г. выявлен продолженный рост метастазов папиллярного РШЖ в лимфатические узлы шеи слева. В сентябре 2007 г. была проведена радикальная шейная диссекция. Гистологическое исследование: папиллярный РШЖ фолликулярного строения, врастающий в стенку яремной вены, отдельно – комплексы папиллярного рака в жировой ткани. В октябре 2007 г. проведен курс ДЛТ на область шеи СОД 52 Гр. В феврале 2008 г. выполнен 1-й курс терапии РАЙ (3 ГБк). При сканировании всего тела выявлено накопление препарата на шее слева 37 %. В мае 2009 г. при МСКТ выявлены метастазы папиллярного РШЖ в лимфатические узлы шеи слева и в левое легкое. В течение 2010–2012 гг. проведены 5 курсов терапии РАЙ (СОД 16 ГБк). В апреле 2012 г. в области послеоперационного рубца на шее и в левой надключичной области зарегистрирован продолженный рост опухоли. По данным МСКТ в августе 2012 г. на фоне терапии РАЙ выявлено прогрессирование: на шее в ложе удаленной ЩЖ определяется дополнительное мягкотканое образование, занимающее над- и подключичные области, распространяющееся в передне-верхнее средостение, на мягкие ткани передней грудной стенки,

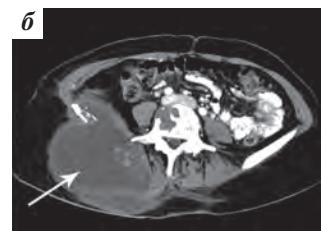
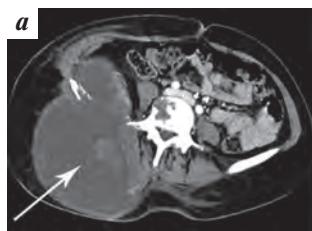


Рис. 3. МСКТ шеи больной Н. (мягкотканый режим) до (а) и в процессе (б) таргетной терапии препаратом ленватиниб 24 мг/сут

разрушающее грудинный конец ключицы, размером 106 × 87 мм (рис. 2а); метастатическое поражение легких и лимфатического узла малой грудной мышцы слева. С августа 2012 г. пациентка была включена в клиническое исследование SELECT, в рамках которого получала ленватиниб 24 мг/сут. Сумма таргетных очагов на момент включения составляла 206 мм. На фоне проводимой терапии в течение 10 мес редукция таргетных очагов составила 103 мм (50%). На рис. 2б показана динамика полной регрессии таргетного очага на передней поверхности грудной клетки.

Клинический случай 3

Больная Н., 28 лет. Клинический диагноз: «Фолликулярный РЩЖ rT0N0M1 (bone)», установлен в июне 2010 г. Правая доля ЩЖ была замещена узлом размером 84 × 38 × 58 мм. Надключичные лимфатические узлы шеи справа были представлены конгломератом от 6 до 18 мм. Паравазально справа прослеживается цепочка метастатически измененных лимфатических узлов протяженностью до 28 мм. Выполнена пункционная биопсия, подтвержден диагноз РЩЖ. На серии МСКТ в июле 2011 г. выявлены метастазы в лимфатические узлы шеи и передне-верхнего средостения, в легкие, печень и кости скелета. С августа по сентябрь 2011 г. проведен курс ДЛТ на область шеи и верхнего средостения (СОД 50 Гр). В октябре 2011 г. были выполнены тиреоидэктомия, радикальная шейная диссекция. Гистологическое заключение: фолликулярный РЩЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы. В декабре 2011 г. был проведен курс терапии РАЙ (3 ГБк). При сканировании всего тела выявлено накопление препарата на шее слева 3 %. По данным серии МСКТ в марте 2012 г. регистрируется увеличение количества и размеров метастазов в кости скелета (рис. 3а). С апреля 2012 г. пациентка была включена в клиническое исследование SELECT, в рамках которого получала ленватиниб в дозе 24 мг/сут. Сумма таргетных очагов на момент включения – 150 мм. Спустя 6 мес при контрольной МСКТ установлена стабилизация опухолевого процесса (рис. 3б). Общая продолжительность лечения 12 мес, получила 12 курсов терапии ленватинибом, переносимость удовлетворительная, в связи с чем снижения дозы препарата ленватиниб и приостановки терапии не потребовалось.

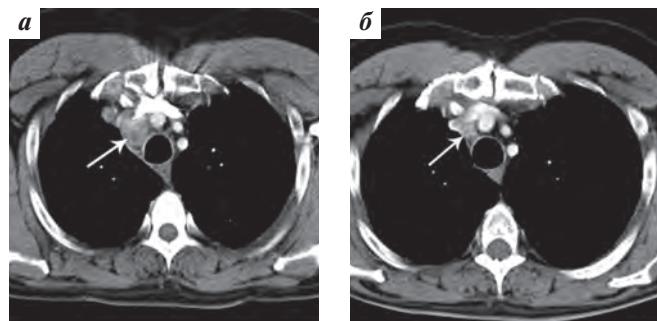


Рис. 4. МСКТ шеи больного З. (мягкотканый режим) до (а) и в процессе (б) таргетной терапии препаратом ленватиниб 24 мг/сут

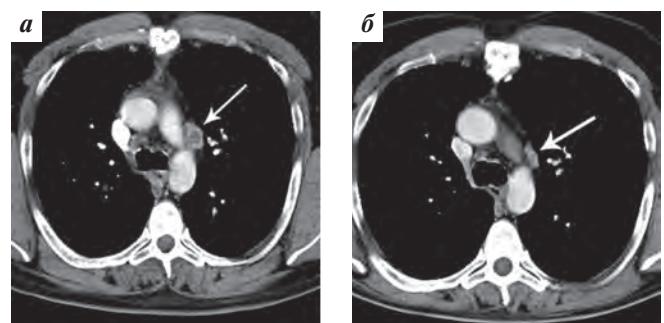


Рис. 5. МСКТ шеи больной М. (мягкотканый режим) до (а) и в процессе (б) таргетной терапии препаратом ленватиниб 20 мг/сут

Клинический случай 4

Больной З., 38 лет. Клинический диагноз: «Папиллярный РЩЖ rT0N0M1 (mediast., pulm., hepar.).» В январе 2003 г. проведена пункционная биопсия. Цитологическое заключение: клетки РЩЖ. В феврале 2003 г. выполнены тиреоидэктомия, радикальная шейная диссекция. Гистологическое исследование: папиллярный РЩЖ, во всех регионарных лимфатических узлах метастазы папиллярного рака с полным замещением лимфоидной ткани опухолью. За 2007–2012 гг. были проведены 10 курсов терапии РАЙ (СОД 35 ГБк) и выполнены стернотомия, удаление клетчатки передне-верхнего средостения. На серии МСКТ от апреля 2012 г. по всем легочным полям обоих легких и в средостении определяются округлой формы, мягкотканной плотности объемные образования с четкими контурами (рис. 4а) размером от 0,3 до 3,0 см. С апреля 2012 г. пациент включен в клиническое исследование SELECT в группу ленватиниба в дозе 24 мг/сут. Сумма таргетных очагов на момент включения – 65 мм. На рис. 4б показана динамика частичной регрессии таргетного очага в средостении. На фоне проводимой в течение 36 мес терапии редукция таргетных очагов составила 27 мм (41%). На фоне проводимого лечения была установлена артериальная гипертензия, не потребовавшая снижения дозы препарата, но обусловившая назначение сопроводительной терапии. Таким образом, применение ленватиниба у данного пациента привело к длительной безрецидивной выживаемости (36 мес) в сочетании с ответом в объеме частичной регрессии на фоне хорошей переносимости лечения.

Клинический случай 5

Больная М., 50 лет. Клинический диагноз: «Папиллярный РЩЖ rT4N1bM1 (mediast., pulm.).» Обратилась в клинику с жалобами на одышку в покое. Цитологическое заключение: клетки злокачественного новообразования. В ноябре 2007 г. была выполнена радикальная шейная диссекция. Гистологическое исследование: метастазы папиллярного РЩЖ в лимфатические узлы с тотальным замещением некоторых из них опухолью. В де-

кабре 2007 г. была проведена тиреоидэктомия. По итогам гистологического исследования установлен диагноз папиллярного РЩЖ. В 2008 г. проведен курс ДЛТ на ложе ЩЖ и зоны регионарного лимфооттока (СОД 50 Гр). В апреле 2012 г. при МСКТ шеи и грудной клетки выявлены метастазы в легкие, увеличены лимфатические узлы паравазально справа, в передне-верхнем средостении (до 15 мм). В июне 2012 г. проведен курс терапии РАЙ (СОД 4 ГБк). На серии МСКТ в июне 2012 г. в ложе ЩЖ определяется конгломерат максимальным диаметром 49 мм, в обоих легких и печени регистрируются множественные очаговые образования от 2 до 22 мм (рис. 5а). Заключение: прогрессирование опухолевого процесса. С июля 2012 г. пациентка включена в клиническое исследование SELECT, группа терапии ленватинибом 24 мг/сут. Сумма таргетных очагов на момент включения — 87 мм. На рис. 5б показана динамика частичной регрессии таргетного очага в средостении. На фоне проводимой терапии в течение 5 мес редукция таргетных очагов составила 65 мм (75%). В процессе лечения установлены нежелательные явления: гипотиреоз, тошнота, диарея, утомляемость, а также распад опухолевого конгломерата на шее, потребовавшие редукции дозы препарата до 20 мг/сут.

Заключение

Наш опыт использования препарата ленватиниб у 5 пациентов с прогрессирующим ДРЩЖ, рефрактерным к терапии РАЙ, подтверждает выводы исследования SELECT. Ленватиниб продемонстрировал высокую эффективность у всех больных. Кроме того, 2 наших пациента находились на терапии препаратом ленватиниб без признаков прогрессирования заболевания более 35 мес. Объективный клинический эффект (сумма полной и частичной регрессии опухоли) зарегистрирован у 4 пациентов (размеры таргетных очагов уменьшились в интервале от 41 до 75%), стабилизация процесса, которая длилась более 12 мес, — у 1 пациента. Случаев первичной резистентности к терапии препаратом ленватиниб отмечено не было. Побочные эффекты являлись обратимыми и хорошо управляемыми благодаря возможности корректировать дозу препарата, назначению сопутствующей терапии и при необходимости — отсрочке в приеме ленватиниба.

Наш положительный опыт, описанный в данной работе, говорит о том, что препарат ленватиниб способен изменить текущую клиническую практику и повысить эффективность лечения пациентов с РАЙ-рефрактерным ДРЩЖ.

*Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании Эйсай.
Автор несет полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer. *Oncologist* 2010;15(2):146–56.
- Isaacs J.D., McMullen T.P., Sudhu S.B. et al. Predictive value of the Delphian and level VI nodes in papillary thyroid cancer. *ANZ J Surg* 2010;80(11):834–8.
- Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56(9):2155–60.
- 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.
- Carr L.L., Mankoff D.A., Goulart B.H. et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 2010;16(21):5260–8.
- Bible K.C., Suman V.J., Molina J.R. et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010;11(10):962–72.
- Locati L.D., Licitra L., Agate L. et al. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. *Cancer* 2014;120(17):2694–703.
- Hoftijzer H., Heemstra K.A., Morreau H. et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161(6):923–31.
- Leboulleux S., Bastholt L., Krause T. et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):897–905.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ленвима. Доступно по ссылке: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87756.htm. [Instructions for use of medicinal product for medical use Lenvima. Available at: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87756.htm. (In Russ.)].
- 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.