

Влияние возраста пациентов на эффективность и безопасность лenvатиниба при лечении радиоодрефрактного дифференцированного рака щитовидной железы в исследовании III фазы SELECT¹

M.S. Brose¹, F.P. Worden², K.L. Newbold³, M. Guo⁴, A. Hurria⁵

¹University of Pennsylvania, Philadelphia, PA;

²University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI;

³Royal Marsden Hospital, London, UK;

⁴Eisai, Woodcliff Lake, NJ;

⁵City of Hope, Duarte, CA

Контакты: Marcia S. Brose brosem@mail.med.upenn.edu

Цель. Исследование SELECT, посвященное изучению эффективности лenvатиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы, продемонстрировало улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо у пациентов с радиоодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы (РР ДРЩЖ). В рамках данного анализа проведена оценка влияния возраста пациентов на эффективность и безопасность применения лenvатиниба.

Материалы и методы. В данное рандомизированное двойное слепое исследование III фазы включены пациенты с гистологически подтвержденным РР ДРЩЖ, которые были стратифицированы по возрасту (≤ 65 и >65 лет). Пациенты ($N = 392$) получали лenvатиниб в дозе 24 мг/сут ($n = 261$) или плацебо ($n = 131$). В качестве первичной конечной точки была принята ВБП; в качестве вторичных конечных точек – общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа и безопасность.

Результаты. В обеих группах медианы возраста составили 56 лет (в подгруппе более молодых пациентов) и 71 год (в подгруппе пожилых пациентов). Преимущество лenvатиниба по показателю ВБП в сравнении с плацебо было продемонстрировано в обеих подгруппах: медиана ВБП составила 20,2 против 3,2 мес у более молодых пациентов (отношение рисков (ОР) 0,19; 95 % ДИ 0,13–0,27; $p = 0,001$) и 16,7 против 3,7 мес – у пожилых пациентов (ОР 0,27; 95 % ДИ 0,17–0,43; $p = 0,001$). ВБП не была ассоциирована с возрастом пациентов в обеих группах. ОВ у пожилых пациентов, получавших лenvатиниб, была выше, чем у пациентов той же возрастной подгруппы, получавших плацебо (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,31–0,91; $p = 0,020$). У более молодых пациентов, получавших лenvатиниб, по сравнению с пожилыми пациентами зарегистрирована статистически значимо более высокая частота объективного ответа (72 % против 55 %; $p = 0,0038$), 1-я редукция дозы требовалась в более поздние сроки (3,7 против 1,5 мес) и нежелательные явления III–V степени тяжести наблюдались в меньшем числе случаев (67 % против 89 %; $p = 0,001$).

Заключение. Данный субанализ продемонстрировал улучшение ВБП при терапии лenvатинибом по сравнению с плацебо в обеих возрастных подгруппах, хотя токсические реакции чаще наблюдались у пожилых пациентов. Несмотря на разрешенный crossover после прогрессирования в группе плацебо, увеличение ОВ при терапии лenvатинибом было продемонстрировано в подгруппе пожилых пациентов, что свидетельствует в пользу назначения лenvатиниба пациентам независимо от их возраста.

Для цитирования: Brose M.S., Worden F.P., Newbold K.L. et al. Влияние возраста пациентов на эффективность и безопасность лenvатиниба при лечении радиоодрефрактного дифференцированного рака щитовидной железы в исследовании III фазы SELECT. Опухоли головы и шеи 2018;8(2):39–52.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-2-39-52

Введение

Почти в 15 % случаев дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) устойчив к терапии радиоактивным йодом [1], что ухудшает прогноз заболевания. Медиана выживаемости пациентов с метаста-

тическим радиоодрефрактным ДРЩЖ (РР ДРЩЖ) составляет примерно 3–6 лет, а уровень 10-летней выживаемости – около 10 % [1, 2]. На сегодняшний день для лечения РР ДРЩЖ в США и Европе одобрены 2 ингибитора тирозинкиназ (ИТК) – сорафениб

¹Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: 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.

и ленватиниб. Оба препарата были одобрены на основании данных о выживаемости без прогрессирования (ВБП), полученных в плацебо-контролируемых исследованиях III фазы [3, 4]. Однако увеличение общей выживаемости (ОВ) при РР ДРЦЖ пока не продемонстрировано ни для сорафениба, ни для ленватиниба; а оптимальный порядок применения препаратов является предметом обсуждений.

Ленватиниб является пероральным мультитаргетным ИТК рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 1–3, рецепторов фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptors, FGFR) 1–4, рецепторов тромбоцитарного фактора роста α , а также протоонкогенов RET и KIT [5–7]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы SELECT (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid, «Изучение эффективности ленватиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы») участвовали пациенты с РР ДРЦЖ [4]. Ленватиниб продемонстрировал увеличение медианы ВБП на 14,7 мес по сравнению с плацебо (18,3 против 3,6 мес соответственно; отношение рисков (ОР) 0,21, 99 % ДИ 0,14–0,31; $p = 0,001$) [4]. В исследовании SELECT пациенты перед рандомизацией были стратифицированы по возрасту, географическому региону и предшествующей таргетной терапии ингибиторами VEGF [4]. Возраст пациентов является одной из важнейших базовых характеристик, пожилой возраст — это независимый предиктор более низкой выживаемости при ДРЦЖ [8], при этом радиойодрефрактерные опухоли чаще наблюдаются у пациентов старшего возраста [9]. Данный субанализ, проведенный в рамках исследования SELECT по заранее предусмотренным в плане переменным, направлен на изучение влияния возраста пациента на эффективность, безопасность и переносимость лечения ленватинибом. Результаты сравнивались в 2 возрастных группах: ≤ 65 лет (более молодые пациенты) и > 65 лет (пожилые пациенты).

Материалы и методы

Пациенты. Набор участников проведен в период с августа 2011 г. по октябрь 2012 г. Включены пациенты 18 лет и старше с гистологически подтвержденным диагнозом РР ДРЦЖ и радиологическими признаками прогрессирования заболевания в течение последних 13 мес, которые оценивали 2 независимых эксперта. Допускалось включение пациентов, ранее получивших 1 курс таргетной терапии ингибиторами VEGF/VEGFR. Более подробные сведения о дизайне исследования, критериях включения и протоколах лечения можно получить из первичного отчета SELECT (исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под номером NCT01321554) [4]. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией и местным законодательством. Протокол исследования был одобрен независимыми этическими комитетами, а также всеми экспертными советами участвующих в исследовании учреждений.

Дизайн исследования и организация лечения. Пациенты были стратифицированы по возрасту (≤ 65 лет и > 65 лет), географическому региону (Европа, Северная Америка или другие), предшествующей таргетной терапии ингибиторами VEGF (получал/не получал) и далее рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы: принимавшие ленватиниб перорально (в дозе 24 мг 1 раз в сутки) и принимавшие плацебо. Прием препаратов курсами по 28 дней продолжался до прогрессирования заболевания. Допускалась временная отмена препарата, а также постепенное снижение дозы (до 20, 14 и 10 мг/сут). Пациентам из группы плацебо при прогрессировании заболевания предлагалась терапия ленватинибом в рамках открытой фазы исследования.

Конечные точки и оценка. Как определено независимым радиологическим обзором, первичной конечной точкой данного исследования была выбрана ВБП, которая оценивалась у всех пациентов в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на терапию (версия 1.1) (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [10]. В качестве вторичных конечных точек приняли частоту объективного ответа (полный или частичный ответ), ОВ и безопасность. Частоту объективного ответа определяли с помощью независимых экспертов, а оценка безопасности включала в себя регистрацию симптомов и жизненно важных показателей, гематологические и биохимические лабораторные исследования, анализ мочи, электрокардиографию и эхокардиографию (включая определение фракции выброса левого желудочка). Нежелательные явления (НЯ) описывали в соответствии с критериями оценки тяжести нежелательных явлений Национального института рака США (версия 4.0) (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) [11].

Статистический анализ. Эффективность и безопасность рассчитывали для всей выборки пациентов, получивших как минимум 1 дозу препарата. Данная выборка была идентична популяции, в которой ранее оценивалась безопасность препарата. ВБП и ОВ оценивали с помощью метода Каплана–Майера, значения сравнивали, используя стратифицированный логарифмический ранговый критерий (тест log-rank). Для расчета ОР с соответствующими ДИ использовали регрессионную модель Кокса со стратификацией пациентов по возрасту, региону и предыдущему таргетному лечению ингибиторами VEGF/VEGFR. Для сравнения частоты ответа применяли тест Кохрана–Мантеля–Хензеля (двусторонний альфа-уровень 0,05). 95 % ДИ

для частоты ответа рассчитывали с помощью аппроксимации биномиального распределения.

Сбор данных для первичного анализа был осуществлен 15 ноября 2013 г. Влияние возраста оценивали посредством анализа в подгруппах по заранее предусмотренным в плане переменным, хотя данное исследование было в первую очередь направлено на сравнение ВБП в основных группах. Кроме того, выполняли сравнение показателей подгрупп, различавшихся по полу, расе, географическому региону, гистологическим особенностям, предшествующей терапии ИТК и базовому уровню тиреотропного гормона. Изучена зависимость между ОВ и возрастом (в качестве непрерывной переменной) с использованием регрессии Кокса. Подсчитана доля пациентов (из обеих возрастных подгрупп), получавших в данном исследовании плацебо, а затем перешедших на прием левватиниба, а также доля пациентов, которые получали последующую противоопухолевую терапию.

Результаты

Пациенты. Из 612 пациентов, проверенных на предмет соответствия критериям включения, 392 пациента из 21 страны были включены в исследование и рандо-

мизированы на 2 группы: 261 – в группу левватиниба и 131 – в группу плацебо (рис. 1). Из этих пациентов 156 (39,8 %) были в возрасте >65 лет. Как указывалось ранее, группы были сопоставимы по исходным характеристикам [4]. Медианы возраста в группах не различались и составили 56 лет в обеих подгруппах более молодых пациентов (в группе левватиниба – от 27 до 65 лет, в группе плацебо – от 21 до 65 лет) и 71 год в подгруппах пожилых пациентов (в группе левватиниба – от 66 до 89 лет, в группе плацебо – от 66 до 81 года). Другие исходные характеристики пациентов были сходными во всех группах (табл. 1).

Статистически значимых различий оценки исходного общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) между пожилыми и более молодыми пациентами выявлено не было (в группе левватиниба $p = 0,56$; в группе плацебо $p = 0,46$); а также не установлены различия в предшествующей терапии ингибиторами VEGF (в группе левватиниба $p = 0,27$; в группе плацебо $p = 0,76$). Наблюдалась тенденция к более низкому индексу массы тела у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми в группе левватиниба ($p = 0,072$; в группе плацебо $p = 0,47$). Кроме

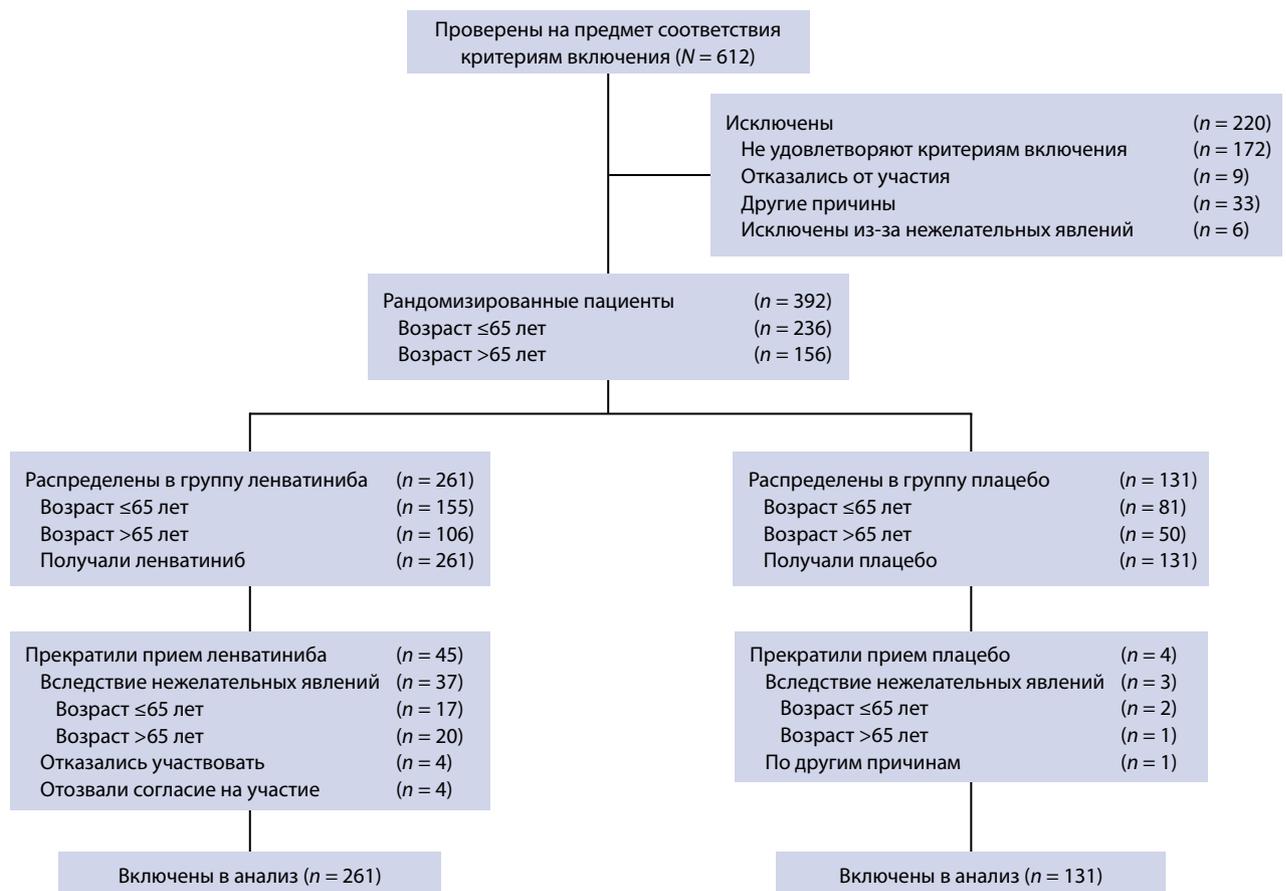


Рис. 1. Описание дизайна исследования в соответствии с рекомендациями CONSORT Group (Consolidated Standards Of Reporting Trials)

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и заболевания в зависимости от возраста и проводимой терапии (все пациенты, начавшие получать лечение)

Параметр	Пациенты, получавшие лenvатиниб (n = 261)		Пациенты, получавшие плацебо (n = 131)	
	Возраст ≤65 лет (n = 155)	Возраст >65 лет (n = 106)	Возраст ≤65 лет (n = 81)	Возраст >65 лет (n = 50)
Медиана возраста (диапазон), мес	56 (27–65)	71 (66–89)	56 (21–65)	71 (66–81)
Пол:				
мужской	73 (47,1)	52 (49,1)	51 (63,0)	24 (48,0)
женский	82 (52,9)	54 (50,9)	30 (37,0)	26 (52,0)
Регион:				
Европа	77 (49,7)	54 (50,9)	39 (48,2)	25 (50,0)
Северная Америка	45 (29,0)	32 (30,2)	24 (29,6)	15 (30,0)
другой	33 (21,3)	20 (18,9)	18 (22,2)	10 (20,0)
Медиана времени от момента постановки диагноза до рандомизации, мес: первичный диагноз дифференцированного рака щитовидной железы выявление метастазов	60,4 37,1	72,4 42,4	74,8 40,7	73,6 43,3
Средний индекс массы тела (SD)*	27,9 (6,48)	26,4 (5,69)	27,6 (5,96)	26,8 (5,41)
Общее состояние пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы:				
0–1	150 (96,8)	98 (92,5)	80 (98,8)	49 (98,0)
2–3	5 (3,2)	8 (7,5)	1 (1,2)	1 (2,0)
Статус мутации <i>BRAF</i> , соотношение (%):				
дикий тип	60/73 (82,2)	37/50 (74,0)	27/38 (71,1)	13/21 (61,9)
мутантный тип	13/73 (17,8)	13/50 (26,0)	11/38 (28,9)	8/21 (38,1)
Предшествующая таргетная терапия ингибиторами VEGF(R):				
не проводилась	112 (72,3)	83 (78,3)	65 (80,2)	39 (78,0)
проводилась	43 (27,7)	23 (21,7)	16 (19,8)	11 (22,0)
Гистологический тип опухоли†:				
фолликулярный	57 (36,8)	35 (33,0)	25 (30,9)	16 (32,0)
гюртле-клеточный	20 (12,9)	19 (17,9)	11 (13,6)	8 (16,0)
папиллярный	98 (63,2)	71 (67,0)	56 (69,1)	34 (68,0)
фолликулярный вариант	30 (19,4)	14 (13,2)	15 (18,5)	10 (20,0)
низкодифференцированный	15 (9,7)	13 (12,3)	12 (14,8)	7 (14,0)
Опухолевая нагрузка: медиана количества таргетных опухолевых очагов (диапазон)	2 (1–5)	2 (1–5)	2 (1–5)	3 (1–5)
Медиана суммы диаметров таргетных опухолевых очагов, мм:				
изначально	56,6	61,5	61,9	71,3
в конце лечения	33,8	36,0	65,3	71,7

Примечание. Данные представлены в формате абс. (%), если не указано иное. SD – стандартное отклонение; VEGF(R) – (рецептор) фактора роста эндотелия сосудов. *Данные по 7 пациентам отсутствовали. †Результаты гистологических исследований повторно оценивались независимыми экспертами. Представлены наиболее распространенные гистологические варианты.

того, пожилые пациенты отличались несколько более тяжелым течением опухолевого процесса: сумма диаметров таргетных опухолевых очагов у них (74,7 мм) превышала таковую у более молодых пациентов (67,4 мм), но различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,11$). Медиана количества таргетных опухолевых очагов в подгруппе пожилых пациентов, получавших плацебо, составила 3, а в остальных трех подгруппах – 2 (табл. 1). Исходные сопутствующие заболевания у пожилых пациентов включали артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, дисфагию, диабет и снижение аппетита (приложение, табл. А1).

Эффективность. Кривые Каплана–Майера, демонстрирующие ВБП и ОВ пациентов, представлены на рис. 2. Ленватиниб продемонстрировал увеличение ВБП по сравнению с плацебо в обеих возрастных подгруппах. Медиана ВБП пациентов в возрасте ≤ 65 лет составила 20,2 мес в группе ленватиниба против 3,2 мес в группе плацебо (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,13–0,27; $p = 0,001$). Медиана ВБП пациентов в возрасте > 65 лет составила 16,7 мес в группе ленватиниба против 3,7 мес в группе плацебо (ОР 0,27; 95 % ДИ 0,17–0,43; $p = 0,001$). ВБП статистически значимо не отличалась между подгруппами пациентов моложе и старше 65 лет как в группе ленватиниба (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,54–1,18; $p = 0,24$ (нестратифицированный тест log-rank)), так и в группе плацебо (ОР 1,12; 95 % ДИ 0,74–1,71; $p = 0,74$ (нестратифицированный тест log-rank)).

На момент прекращения сбора первичных данных медиана наблюдения составила 17,1 мес, а медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп [4]. При стратификации по возрасту медиана ОВ была достигнута только в подгруппе пациентов старше 65 лет, получавших плацебо (медиана 18,4 мес; 95 % ДИ 13,3–20,3) (рис. 2б); для остальных пациентов медианы ОВ на тот момент достигнуты не были (рис. 2в). Следует отметить, что статистически значимое увеличение ОВ наблюдалось и у пожилых пациентов, получавших ленватиниб, по сравнению с больными этой же возрастной группы, получавшими плацебо (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,31–0,91; $p = 0,020$). Кроме того, у пациентов в возрасте ≤ 65 лет, получавших плацебо, определены более высокие показатели ОВ, чем у пациентов в возрасте > 65 лет (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,27–0,85; $p = 0,010$). В группе ленватиниба, напротив, не наблюдалось статистически значимых различий в ОВ между более молодыми и пожилыми пациентами (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,49–1,26; $p = 0,30$). В группе плацебо нами была выявлена статистически значимая корреляция между возрастом и ОВ ($p = 0,018$), в то время как в группе ленватиниба подобной корреляции не установлено ($p = 0,082$), что подтверждает результаты анализа, где возраст выступал как непрерывная переменная.

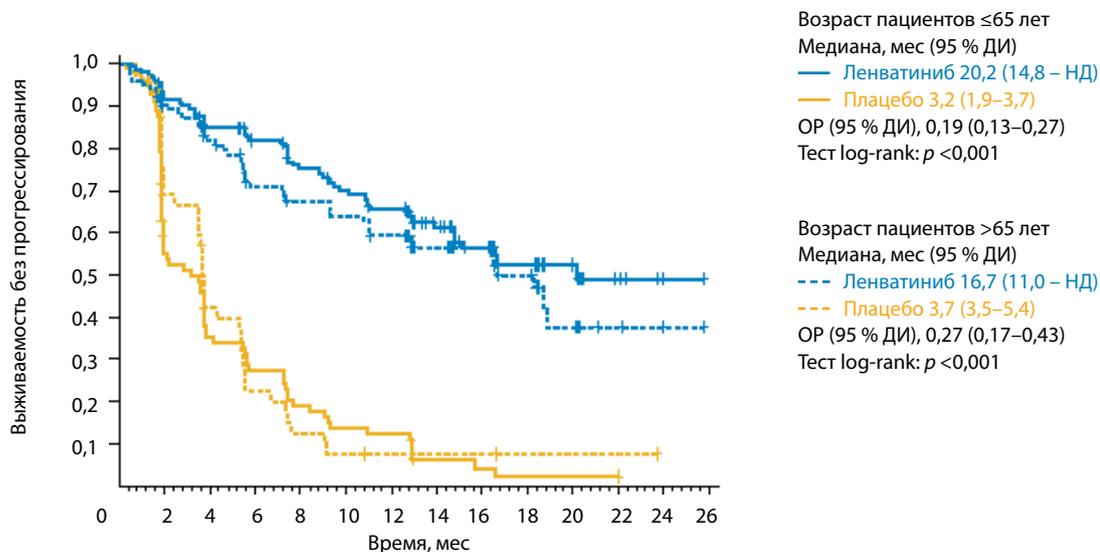
Между более молодыми и пожилыми пациентами на момент включения в исследование не было обнару-

жено статистически значимых различий в основных показателях, включая гистологические характеристики опухоли, наличие мутации в гене *BRAF*, а также наличие в анамнезе терапии ингибиторами VEGFR (см. табл. 1). Различия, выявленные уже после окончания исследования, могут объяснить или опровергнуть наблюдаемое увеличение ОВ у пациентов старше 65 лет, получавших ленватиниб, поскольку изначально никаких различий, кроме возраста, не наблюдалось. Между возрастными подгруппами не было статистически значимых различий и в числе пациентов, получавших плацебо, которые в последующем начали принимать ленватиниб в открытом исследовании (≤ 65 лет – 85 %, > 65 лет – 80 %; $p = 0,44$). Не обнаружено статистически значимых различий между возрастными подгруппами в доле пациентов, которые получали противоопухолевое лечение после окончания исследования (приложение, табл. А2).

Прием ленватиниба обеспечивал более высокую частоту объективного ответа по сравнению с плацебо независимо от возраста (пациенты в возрасте ≤ 65 лет: отношение шансов (ОШ) 45,7, 95 % ДИ 14,8–141,0; $p = 0,001$; пациенты в возрасте > 65 лет: ОШ 16,8; 95 % ДИ 4,7–60,0; $p = 0,001$) (табл. 2). Медиана длительности лечения до достижения объективного ответа не отличалась в возрастных подгруппах и составила 2,0 мес. Медиана продолжительности ответа составила 17,0 мес у пациентов в возрасте > 65 лет (95 % ДИ, 14,6 – не достигнута (НД)), а у более молодых пациентов не была достигнута (95 % ДИ, 12,9 – НД). Максимальное относительное изменение суммы диаметров таргетных опухолевых очагов (с момента начала до момента окончания исследования) в 2 возрастных подгруппах, получавших ленватиниб, показано на рис. 3. Почти у всех пациентов в группе ленватиниба независимо от возраста наблюдалось уменьшение размеров опухоли.

Длительность лечения и безопасность. Влияние возраста на параметры лечения ленватинибом представлено в табл. 3. Медиана длительности лечения была практически одинаковой у пациентов моложе и старше 65 лет (13,9 и 13,5 мес соответственно), однако в последнем случае 1-е снижение дозы потребовалось раньше, причем некоторым пожилым пациентам – до 10 мг/сут. Таким образом, медиана дозы препарата у пожилых пациентов была несколько ниже таковой у более молодых (16,0 мг/сут против 17,5 мг/сут соответственно; $p = 0,007$). Связанные с лечением НЯ были зарегистрированы почти у всех больных, однако частота тяжелых НЯ (III–V степени) была статистически значимо выше у пожилых пациентов, чем у более молодых (89 % против 67 % соответственно; $p = 0,001$) (табл. 4). Наиболее распространенным НЯ в процессе лечения была артериальная гипертензия, которая наблюдалась у 67–69 % пациентов, получавших ленватиниб (табл. 5). Гипертензия III степени тяжести была зафиксирована

а



Число пациентов в группе риска:

Возрастная подгруппа: пациенты в возрасте ≤65 лет

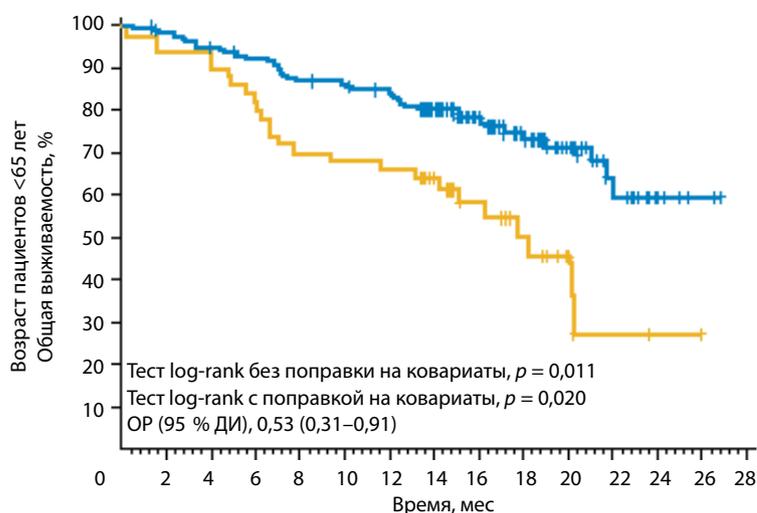
Лenvатиниб	155	138	121	113	102	94	87	60	39	25	16	8	2	0
Плацебо	81	42	26	20	14	10	9	3	2	1	1	1	0	0

Возрастная подгруппа: пациенты в возрасте >65 лет

Лenvатиниб	106	87	77	63	57	54	49	32	27	19	8	3	1	0
Плацебо	50	29	17	9	5	3	2	2	2	1	1	1	0	0

б

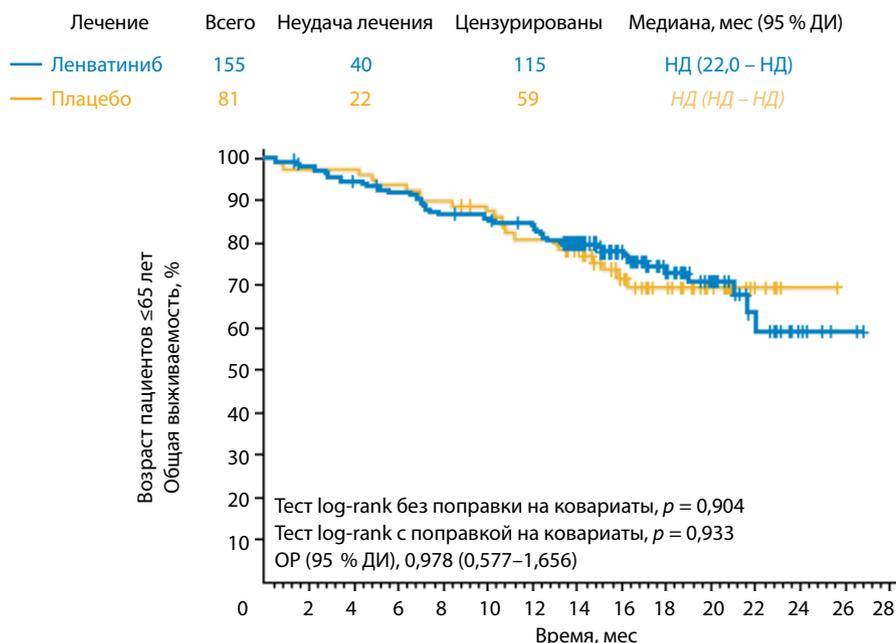
Лечение	Всего	Неудача лечения	Цензурированы	Медиана, мес (95 % ДИ)
— Лenvатиниб	106	31	75	НД (22,0 – НД)
— Плацебо	50	25	25	18,4 (13,3–20,3)



Число пациентов в группе риска:

Лenvатиниб	106	98	95	91	88	82	79	67	42	31	24	8	4	1	0
Плацебо	50	47	47	42	35	34	33	26	16	11	7	2	1	1	0

6



Число пациентов в группе риска:

Ленватиниб	155	150	144	139	131	129	124	102	70	47	31	14	6	2	0
Плацебо	81	79	79	76	73	69	63	52	37	28	16	6	1	0	0

Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана–Майера в разных возрастных группах: а – выживаемость без прогрессирования (оценивалась независимо); б – общая выживаемость пациентов в возрасте ≤ 65 лет; в – общая выживаемость пациентов в возрасте > 65 лет. ОР – отношение рисков, НД – не достигнута

Таблица 2. Ответ на лечение левватинибом в разных возрастных группах (обзор исследователя; популяция всех пациентов, начавших получать лечение)

Ответ на терапию	Возраст ≤ 65 лет ($n = 155$)	Возраст > 65 лет ($n = 106$)
Частота объективного ответа, абс. (%); 95 % ДИ	111 (72,0); 64,5–78,7	58 (55,0)*; 45,2–64,2
Отношение шансов для объективного ответа против плацебо [†]	(95 % ДИ) 45,7 (14,8–141,0)	16,8 (4,7–60,0)
Наилучший общий ответ:		
полный ответ	4 (2,6)	0 (0)
частичный ответ	107 (69)	58 (54,7)
Стабилизация заболевания длительностью ≥ 23 нед	27 (17,4)	33 (31,1)
Прогрессирование заболевания	12 (7,7)	6 (5,7)
Медиана длительности лечения до достижения ответа (95 % ДИ)	2,0 (1,9–3,5)	2,0 (1,9–3,6)
Медиана продолжительности ответа, мес (95 % ДИ)	Не достигнута (12,9 – не достигнута)	17,0 (14,6 – не достигнута)

Примечание. Данные представлены в формате абс. (%), если не указано иное. * $p = 0,0038$ для пациентов в возрасте > 65 лет по сравнению с пациентами в возрасте ≤ 65 лет. [†]Частота ответа в группе плацебо составила 1,5 % (2 случая частичного ответа из 131).

у 49 % пациентов в возрасте > 65 лет и у 37 % пациентов в возрасте ≤ 65 лет.

Диарея, снижение аппетита и потеря веса наблюдались более чем у 50 % пожилых больных, однако серьезные нарушения встречались редко. Общими для всех пациентов группы левватиниба НЯ, потребовавшими

редукции дозы, были гипертензия, протеинурия, снижение аппетита, диарея, астения и утомляемость. Пациентам старше 65 лет чаще требовалось снижение дозы (табл. 4). Частота серьезных НЯ, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), была сопоставимой в обеих возрастных подгруппах пациентов, получавших левватиниб (48 %

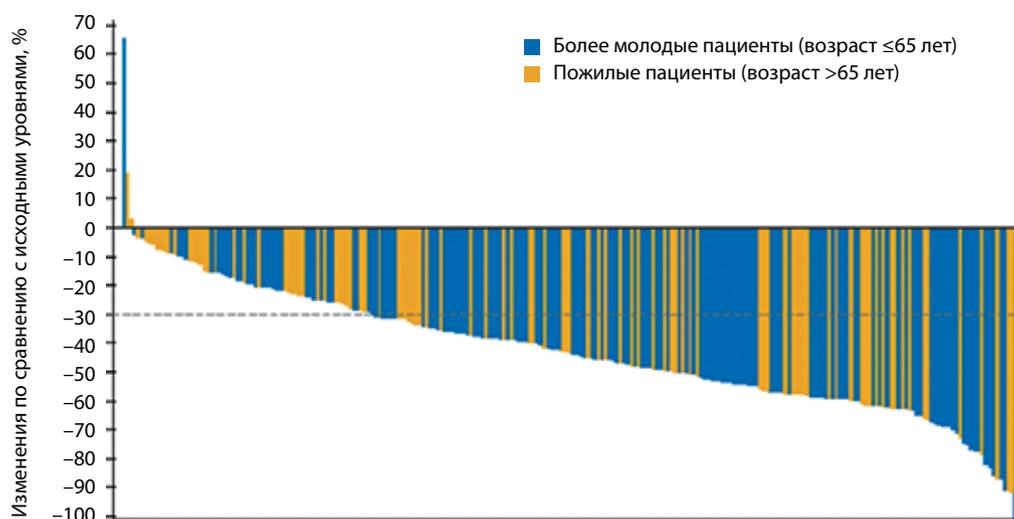


Рис. 3. Максимальное относительное изменение суммы диаметров целевых опухолевых очагов, оцениваемое двумя независимыми экспертами после окончания курса левватиниба

Таблица 3. Возраст пациентов и параметры лечения левватинибом

Параметры лечения левватинибом	Возраст ≤65 лет (n = 155)	Возраст >65 лет (n = 106)
Медиана продолжительности лечения, мес (диапазон)	13,9 (0,5–26,8)	13,5 (0,2–26,1)
Пациенты, которым потребовалось снижение дозы, абс. (%): без снижения дозы	42 (27,1)	18 (17,0)
	20 мг	20 (18,9)
	14 мг	28 (26,4)
	10 мг	34 (31,7)
Медиана длительности лечения до 1-го снижения дозы, мес* (95 % ДИ)	3,7 (3,1–4,4)	1,5 (1,1–2,8)
Медиана дозы препарата, мг/сут (диапазон)	17,5 (7,5–25,5)	16,0 [†] (5,8–24,0)

*Только для пациентов, которым снижали дозу препарата (n = 201; 77 %). [†]p = 0,007.

среди более молодых и 55 % среди пожилых). Частота летальных НЯВЛ также статистически значимо не различалась в возрастных подгруппах: 7 % среди пациентов в возрасте ≤65 лет (1 % – НЯ, связанные с терапией; среди причин смерти: общее ухудшение физического здоровья и смерть по неустановленной причине) и 9 % среди пациентов в возрасте >65 лет (4 % – НЯ, связанные с терапией; среди причин смерти: тромбоэмболия легочной артерии, геморрагический инсульт, внезапная смерть и общее ухудшение физического здоровья) (табл. 4).

Обсуждение

В рамках исследования SELECT продемонстрировано статистически значимое увеличение ВБП на 14,7 мес у пациентов с РР ДРЩЖ, получавших левватиниб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [4]. На основании полученных результатов левватиниб был одобрен для лечения РР ДРЩЖ в США, Европе и Японии [12]. В данном анализе изучалась зависимость эффективности и переносимости левватиниба от возраста пациентов, что предусматривалось в исследовании SELECT в качестве одного из вариантов субанализа – со стратификацией по возрасту (пограничное значение – 65 лет).

Результаты нашего анализа подтвердили эффективность левватиниба у больных старшей возрастной категории. Положительное влияние левватиниба на ВБП прослеживалось в обеих возрастных подгруппах. В то же время не было выявлено статистически значимых различий по показателю ВБП между более молодыми и пожилыми пациентами как в группе левватиниба, так и в группе плацебо. При раке щитовидной железы возраст считается наиболее важным фактором риска смерти. При данном заболевании риск летального исхода увеличивается с каждым десятилетием жизни после 40 лет, наиболее заметно – после 60 лет [13]. Это положение подтверждается данными нашего исследования, в котором выявлено увеличение летальности в подгруппе пациентов в возрасте >65 лет, получавших плацебо. Важно отметить, что обнаруженная нами в группе плацебо взаимосвязь между возрастом и более низкой ОВ отсутствовала в группе больных, получавших левватиниб: ОВ этих пациентов статистически значимо не различалась в 2 возрастных подгруппах. Более того, у пациентов старше 65 лет левватиниб значительно увеличивал ОВ по сравнению с плацебо (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,31–0,91; p = 0,020). Насколько нам

Таблица 4. Нежелательные явления, наблюдавшиеся в исследовании SELECT

Нежелательные явления	Пациенты, получавшие лenvатиниб (n = 261)		Пациенты, получавшие плацебо (n = 131)	
	Возраст ≤65 лет (n = 155)	Возраст >65 лет (n = 106)	Возраст ≤65 лет (n = 81)	Возраст >65 лет (n = 50)
Любые НЯ, связанные с лечением	149 (96,1)	105 (99,1)	47 (58,0)	31 (62,0)
НЯ III–V степени тяжести	104 (67,1)*	94 (88,7)*	6 (7,4)	7 (14,0)
НЯВЛ, потребовавшие: снижения дозы временной отмены препарата полной отмены препарата	99 (63,9)	78 (73,6)	4 (4,9)	2 (4,0)
	123 (79,4)	92 (86,8)	11 (13,6)	13 (26,0)
	17 (11)	20 (19)	2 (2,5)	1 (2,0)
Серьезные НЯВЛ, в том числе: летальные НЯВЛ связанные с лечением	75 (48,4)	58 (54,7)	18 (22,2)	13 (26,0)
	10 (6,5)	10 (9,4)	4 (4,9)	2 (4,0)
	2 (1,3)	4 (3,8)	0	0

Примечание. Данные представлены в формате абс. (%). НЯ – нежелательные явления; НЯВЛ – нежелательное явление, возникшее в ходе лечения; SELECT – Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid («Изучение эффективности лenvатиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы»). *p < 0,001 по сравнению с пациентами в возрасте ≤65 лет с нежелательными явлениями III–V степени тяжести.

Таблица 5. Нежелательные явления, наблюдавшиеся в исследовании SELECT, в зависимости от степени их тяжести

Наиболее распространенные нежелательные явления, связанные с лечением (>20 % пациентов)*	Пациенты, получавшие лenvатиниб (n = 261)				Пациенты, получавшие плацебо (n = 131)			
	Возраст ≤65 лет (n = 155)		Возраст >65 лет (n = 106)		Возраст ≤65 лет (n = 81)		Возраст >65 лет (n = 50)	
	Любая степень	Степень III–V	Любая степень	Степень III–V	Любая степень	Степень III–V	Любая степень	Степень III–V
Гипертензия	104 (67,1)	57 (36,8)	73 (68,9)	52 (49,1)	7 (8,6)	1 (1,2)	5 (10,0)	2 (4,0)
Диарея	95 (61,3)	13 (8,4)	60 (56,6)	8 (7,5)	8 (9,9)	0	3 (6,0)	0
Снижение аппетита	70 (45,2)	5 (3,2)	61 (57,5)	9 (8,5)	7 (8,6)	0	8 (16,0)	0
Потеря веса	68 (43,9)	15 (9,7)	53 (50,0)	10 (9,4)	4 (4,9)	0	8 (16,0)	0
Тошнота	58 (37,4)	2 (1,3)	49 (46,2)	4 (3,8)	9 (11,1)	0	9 (18,0)	1 (2,0)
Стоматит	58 (37,4)	6 (3,9)	35 (33,0)	5 (4,7)	2 (2,5)	0	3 (6,0)	0
Акральная эритема	55 (35,5)	8 (5,2)	28 (26,4)	1 (0,9)	1 (1,2)	0	0	0
Утомляемость	56 (36,1)	7 (4,5)	47 (44,3)	5 (4,7)	13 (16,0)	0	12 (24,0)	1 (2,0)
Протеинурия	43 (27,7)	12 (7,7)	38 (35,8)	14 (13,2)	1 (1,2)	0	1 (2,0)	0
Головная боль	39 (25,2)	3 (1,9)	33 (31,1)	4 (3,8)	6 (7,4)	0	2 (4,0)	0
Рвота	38 (24,5)	3 (1,9)	36 (34,0)	2 (1,9)	5 (6,2)	0	3 (6,0)	0
Дисфония	31 (20,0)	2 (1,3)	32 (30,2)	1 (0,9)	4 (4,9)	0	0	0
Астения	29 (18,7)	6 (3,9)	29 (27,4)	6 (5,7)	10 (12,3)	2 (2,5)	2 (4,0)	0

Примечание. Данные представлены в формате абс. (%). SELECT – Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid («Изучение эффективности лenvатиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы»). *Частота >20 % в исследовании SELECT для всех возрастов. Не было статистически значимых различий в сроках каких-либо нежелательных явлений между более молодыми и пожилыми пациентами.

известно, это первый случай, когда в рамках анализа по заранее предусмотренным в плане переменным удалось продемонстрировать увеличение ОВ у пациентов с РР ДРЩЖ на фоне приема ингибитора киназ.

В соответствии с предыдущими выводами в отношении возраста пациента, который рассматривается в качестве предиктора выживаемости [8], мы установили, что в группе плацебо ОВ пациентов старше 65 лет была ниже по сравнению с таковой у пациентов моложе 65 лет (медиана ОВ – 18,4 у пожилых пациентов, не достигнута у более молодых пациентов; ОР 0,48; 95 % ДИ 0,27–0,85; $p = 0,010$ (тест log-rank без поправки на ковариаты)). Одним из возможных объяснений отсутствия значимого преимущества по показателю ОВ у пациентов моложе 65 лет может быть недостаточная мощность выборки при анализе, что обусловлено меньшим количеством событий в младшей возрастной группе. К возможным причинам преимущества по показателю ОВ у пожилых пациентов можно, вероятно, отнести худшее состояние здоровья, отсутствие необходимых резервов и увеличение с возрастом тяжести заболевания; однако прием ленватиниба позволяет это преодолеть. Следовательно, несмотря на более высокую токсичность и более низкие показатели ответа на терапию (что зачастую связано именно с необходимостью значительного снижения дозы), можно констатировать, что пациенты старше 65 лет демонстрируют увеличение не только ВБП, но и ОВ благодаря достижению контроля над заболеванием с помощью ленватиниба. Такая высокая степень контроля над прогрессированием заболевания у пожилых пациентов имеет очень высокую клиническую значимость, даже с учетом более низких показателей ответа на терапию и меньших дозировок, которые отчасти обусловлены высокой токсичностью препарата.

В нашем анализе мы исследовали, но не выявили какие-либо исходные характеристики пациентов или вмешательств, проведенных после завершения исследования, которые потенциально могли бы объяснить увеличение ОВ в группе пациентов, получавших ленватиниб. Все исследованные показатели, включая общее состояние по шкале ECOG, предшествующую терапию ингибиторами VEGF, долю пациентов, получавших плацебо и в последующем перешедших на прием ленватиниба в открытом исследовании, а также доля пациентов, получавших противоопухолевую терапию после завершения исследования, статистически значимо не различались в группах. Хотя пожилые пациенты обеих групп характеризовались несколько более тяжелым течением опухолевого процесса ($p = 0,113$), это вряд ли может полностью объяснить наблюдаемую взаимосвязь между повышением возраста и улучшением ОВ в группе ленватиниба по сравнению с плацебо. Интересно, что даже снижение дозы ленватиниба, потребовавшееся в стар-

шей возрастной группе, не препятствовало увеличению ОВ.

В исследовании SELECT токсичность ленватиниба была существенной, но контролируемой у большинства пациентов, включая пожилых, о чем свидетельствует медиана длительности лечения (13,5 мес), полученная в этой возрастной подгруппе. Наиболее частыми НЯ были гипертензия, утомляемость, нарушения работы желудочно-кишечного тракта, метаболические расстройства, головная боль и протеинурия. Снижение дозы и временное прекращение приема ленватиниба были необходимы для большинства пациентов независимо от возраста, однако наиболее часто требовались у пациентов старше 65 лет. Вероятность НЯ III–V степени тяжести (в том числе гипертонии и протеинурии) была выше у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми (88,7 % против 67,1 %). В то же время серьезные НЯ, связанные с лечением, и летальные НЯВЛ наблюдались с одинаковой частотой в 2 возрастных подгруппах пациентов, получавших ленватиниб. Несмотря на то что общая частота летальных исходов статистически значимо не различалась в возрастных подгруппах (7 % среди пожилых и 5 % среди более молодых), частота летальных исходов, связанных с лечением, все же была выше у пожилых пациентов (4 % против 1 %). Это отчасти может быть связано с меньшей возможностью определить точную причину смерти у более молодых пациентов. Данные результаты подчеркивают необходимость тщательного контроля токсичности, важность взаимопонимания между врачом и пациентом, а также внедрения планов лечения НЯ, которые ранее были предложены для других ИТК [14], особенно для применения у пожилых пациентов. Высокая частота артериальной гипертензии III степени указывает на важность тщательного контроля артериального давления у пожилых пациентов начиная с 1-го визита, который обычно имеет место в течение 1-й недели лечения ленватинибом. Интересно, что частота ответа на терапию ленватинибом была выше у более молодых пациентов по сравнению с пациентами старше 65 лет, что можно объяснить более низкими дозировками в старшей возрастной группе. Несмотря на это, пожилые пациенты также демонстрировали улучшение ОВ в ответ на лечение ленватинибом.

Одним из ограничений данного анализа является то, что на момент завершения сбора первичных данных в исследовании SELECT данные о показателе ОВ не были получены во всех группах, а следовательно, результаты следует интерпретировать с осторожностью. Однако вследствие высокой частоты перекрестов в SELECT (83,2 %) маловероятно, что дополнительное время наблюдения обеспечит большую информативность. Кроме того, в SELECT включались только пациенты со статусом ≤ 2 ECOG и не проводилась гериатрическая оценка, поэтому выборка

пациентов, включенных в SELECT, не может быть полностью репрезентативной (как выборка именно пожилых пациентов в клинических условиях). Тем не менее исходно выборка была репрезентативна в отношении сопутствующих заболеваний, которые в основном соответствовали выявляемым у пожилых пациентов в реальной клинической практике. Важно также отметить, что строгие критерии включения в SELECT обеспечили отбор пациентов только с агрессивным течением РР ДРЩЖ. Мы признаем, что могут существовать и другие, неучтенные факторы, которые могли повлиять на результаты.

В заключение подчеркнем, что это первый отчет, в рамках которого представлены данные об увеличении ОВ у пациентов с РР ДРЩЖ, хотя только у пациентов старше 65 лет. Пожилые пациенты с ДРЩЖ чаще по-

лучают менее агрессивное лечение в отличие от молодых, несмотря на более тяжелое течение заболевания, что обуславливает более низкую выживаемость [15]. Среди наиболее частых причин недостаточно интенсивного лечения пожилых пациентов клиницисты называют наличие сопутствующих заболеваний, которые могут ухудшить ответ на терапию, а также высокую токсичность лечения, которая может привести к преждевременной смерти [16, 17]. В свете полученных нами результатов, демонстрирующих увеличение ВВП и ОВ у пожилых пациентов и возможность контроля токсичности, мы утверждаем, что терапию левватинибом следует рассматривать как вариант лечения для всех пациентов с РР ДРЩЖ, в том числе и пожилых, если они удовлетворяют всем необходимым критериям для назначения препарата.

Приложения

Таблица А1. Сопутствующие заболевания на момент включения в исследование

Заболевание	Пациенты, получавшие левватиниб		Пациенты, получавшие плацебо	
	Возраст ≤65 лет (n = 155)	Возраст >65 лет (n = 106)	Возраст ≤65 лет (n = 81)	Возраст >65 лет (n = 50)
Артериальная гипертензия	66 (42,6)	73 (68,9)	32 (39,5)	33 (66,0)
Утомляемость	17 (11,0)	15 (14,2)	13 (16,0)	10 (20,0)
Гиперхолестеринемия	13 (8,4)	21 (19,8)	6 (7,4)	9 (18,0)
Сахарный диабет	10 (6,5)	7 (6,6)	4 (4,9)	6 (12,0)
Дисфагия	9 (5,8)	9 (8,5)	5 (6,2)	7 (14,0)
Сахарный диабет II типа	9 (5,8)	8 (7,5)	5 (6,2)	3 (6,0)
Диарея	7 (4,5)	4 (3,8)	6 (7,4)	2 (4,0)
Снижение аппетита	6 (3,9)	4 (3,8)	6 (7,4)	7 (14,0)
Тошнота	6 (3,9)	3 (2,8)	6 (7,4)	3 (6,0)
Астения	5 (3,2)	1 (0,9)	5 (6,2)	0
Дислипидемия	5 (3,2)	8 (7,5)	5 (6,2)	1 (2,0)
Гиперлипидемия	5 (3,2)	6 (5,7)	4 (4,9)	4 (8,0)
Ишемическая болезнь сердца	3 (1,9)	4 (3,8)	2 (2,5)	0
Потеря веса	3 (1,9)	2 (1,9)	1 (1,2)	2 (4,0)
Акральная эритема	3 (1,9)	1 (0,9)	5 (6,2)	1 (2,0)
Легочная эмболия	3 (1,9)	2 (1,9)	2 (2,5)	2 (4,0)
Стоматит	3 (1,9)	1 (0,9)	1 (1,2)	1 (2,0)
Атеросклероз	2 (1,3)	2 (1,9)	1 (1,2)	0
Фибрилляция предсердий	2 (1,3)	10 (9,4)	3 (3,7)	2 (4,0)
Гипертриглицеридемия	2 (1,3)	0	2 (2,5)	0

Окончание таблицы А1

Заболевание	Пациенты, получавшие леватиноиб		Пациенты, получавшие плацебо	
	Возраст ≤65 лет (n = 155)	Возраст >65 лет (n = 106)	Возраст ≤65 лет (n = 81)	Возраст >65 лет (n = 50)
Повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови	2 (1,3)	0	1 (1,2)	0
Повышенный уровень холестерина в крови	2 (1,3)	0	2 (2,5)	0
Гипертрофия левого желудочка	2 (1,3)	1 (0,9)	0	2 (4,0)
Инфаркт миокарда	2 (1,3)	4 (3,8)	3 (3,7)	2 (4,0)
Венозный тромбоз конечностей	2 (1,3)	0	0	0
Рвота	2 (1,3)	0	2 (2,5)	0
Стенокардия	1 (0,6)	4 (3,8)	0	0
Гипертоническая кардиомиопатия	1 (0,6)	0	0	0
Гипертоническая болезнь сердца	1 (0,6)	0	0	0
Повышенный уровень креатинина крови	1 (0,6)	0	0	0
Инфаркт легкого	1 (0,6)	0	0	0
Ишемия миокарда	0	3 (2,8)	1 (1,2)	0
Транзиторная ишемическая атака	0	2 (1,9)	1 (1,2)	1 (2,0)
Сердечная недостаточность	0	1 (0,9)	1 (1,2)	1 (2,0)
Гипертрофия сердца	0	1 (0,9)	0	0
Тромбоз глубоких вен	0	1 (0,9)	0	1 (2,0)
Гипертоническая болезнь	0	1 (0,9)	0	0
Повышенный уровень тиреотропного гормона в крови	0	1 (0,9)	0	0
Заболевания почек	0	1 (0,9)	0	0
Атеросклероз коронарных артерий	0	0	2 (2,5)	0
Инсульт	0	0	2 (2,5)	0
Гемипарез	0	0	2 (2,5)	1 (2,0)
Хроническая почечная недостаточность	0	0	1 (1,2)	1 (2,0)
Гемиплегия	0	0	1 (1,2)	0
Тромбоз вен	0	0	1 (1,2)	0
Сухость кожи	0	0	0	1 (2,0)
Ишемическая кардиомиопатия	0	0	0	1 (2,0)
Боли в ротовой полости	0	0	0	1 (2,0)

Примечание. Данные представлены в формате абс. (%).

Таблица А2. Противоопухолевая терапия после завершения исследования SELECT

Лечение после завершения исследования	Пациенты, получавшие лenvатиниб		Пациенты, получавшие плацебо	
	Возраст ≤65 лет (n = 155)	Возраст >65 лет (n = 106)	Возраст ≤65 лет (n = 81)	Возраст >65 лет (n = 50)
Противоопухолевая терапия после завершения исследования SELECT проводилась	26 (16,8)	15 (14,2)	7 (8,6)	9 (18,0)
не проводилась	129 (83,2)	91 (85,8)	74 (91,4)	41 (82,0)
<i>p</i>	0,567		0,112	
Количество противоопухолевых препаратов				
0	129 (83,2)	91 (85,8)	74 (91,4)	41 (82,0)
1	13 (8,4)	8 (7,5)	6 (7,4)	5 (10,0)
2	9 (5,8)	2 (1,9)	1 (1,2)	3 (6,0)
3	3 (1,9)	3 (2,8)	0	1 (2,0)
4	0	1 (0,9)	0	0
5	0	1 (0,9)	0	0
11	1 (0,6)	0	0	0
<i>p</i>	0,401		0,218	

Примечание. Данные представлены в формате абс. (%). SELECT – Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid («Изучение эффективности лenvатиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы»).

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

- Pacini F., Ito Y., Luster M. et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: Unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7:541–54.
- Durante C., Haddy N., Baudin E. et al. Longterm outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892–9.
- 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;384:319–28.
- 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.
- Okamoto K., Kodama K., Takase K. et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett* 2013;340:97–103.
- Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014;6:18.
- Tohyama O., Matsui J., Kodama K. et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014;2014:638747.
- Robbins R.J., Wan Q., Grewal R.K. et al. Realtime prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2- [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:498–505.
- Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013;381:1058–69.
- 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;45:228–47.
- National Cancer Institute: Protocol development: Cancer therapy evaluation program. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
- Eisai Inc: Lenvima (lenvatinib). [prescribing information]. Woodcliff Lake, NJ, Eisai, 2015.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma. Version 1.2016. Fort Washington, PA, National Comprehensive Cancer Network, 2016.
- Carhill A.A., Cabanillas M.E., Jimenez C. et al. The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: Establishing a standard for patient safety and monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:31–42.
- Park H.S., Roman S.A., Sosa J.A. Treatment patterns of aging Americans with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 2010;116:20–30.
- Kornblith A.B., Kemeny M., Peterson B.L. et al. Survey of oncologists' perceptions of barriers to accrual of older patients with breast carcinoma to clinical trials. *Cancer* 2002;95:989–96.
- Kemeny M.M., Peterson B.L., Kornblith A.B. et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2268–75.

Финансирование. Это исследование было поддержано Eisai.

Предварительное представление данных. Материал представлен частично на ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии (Чикаго, Иллинойс, 29 мая–2 июня 2015 г.); Международном конгрессе по щитовидной железе (озеро Буэна-Виста, Флорида, 18–23 октября 2015 г.) и ежегодной конференции Международного общества гериатрической онкологии (Лиссабон, Португалия, 23–25 октября 2014 г.).

Раскрытие авторами информации о потенциальных конфликтах интересов. Информация представлена авторами данной рукописи. Все отношения считаются компенсированными.

Marcia S. Brose

Гонорары: Bayer, Onyx, Exelixis

Консультирование: Bayer, Onyx, Exelixis, AstraZeneca, Eisai, Oxigene, Bristol-Myers Squibb, Genentech

Финансирование исследования: Bayer (Inst), Eisai (Inst), Novartis (Inst), Roche (Inst), Exelixis (Inst), Genentech (Inst)

Francis P. Worden

Гонорары: Merck

Расходы на проезд и проживание: Merck

Kate L. Newbold

Гонорары: Genzyme, AstraZeneca, Eisai, SOBI, Bayer

Консультирование: Eisai, SOBI, AstraZeneca

Бюро спикеров: Bayer

Matthew Guo

Место работы: Eisai

Ценные бумаги и другая собственность: Amgen, Kite Pharma, PBYI

Arti Hurria

Консультирование: GTx, Seattle Genetics, Boehringer Ingelheim, On Q Health, Sanofi, OptumHealth Care Solutions

Финансирование исследования: GlaxoSmithKline (Inst), Celgene (Inst), Novartis (Inst)

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Статья поступила: 08.06.2018. **Принята к публикации:** 29.06.2018.

Article received: 08.06.2018. **Accepted for publication:** 29.06.2018.