

Увеличенная длительность ответа на терапию леватинобом у пациентов с раком щитовидной железы

A.G. Gianoukakis^{1,2}, C.E. Dutcus³, N. Batty³, M. Guo³, M. Baig³

¹Los Angeles Biomedical Research Institute and Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine at Harbor-UCLA Medical Center; Torrance, California, USA;

²David Geffen School of Medicine, University of California – Los Angeles; Los Angeles, California, USA;

³Eisai Inc.; Woodcliff Lake, New Jersey, USA

Контакты: Andrew Gianoukakis agianoukakis@mednet.ucla.edu

В статье представлены новые данные о длительности ответа на терапию леватинобом у пациентов с радиоiodодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы (РР ДРЩЖ). Длительность ответа не оценивалась в рамках первичного анализа, поэтому новые данные позволяют скорректировать выводы, сделанные в рамках последнего. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с гистологически подтвержденным РР ДРЩЖ и радиологическими признаками прогрессирования заболевания в течение последних 13 мес, которые оценивались 2 независимыми экспертами. Участники были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы: принимавшие леватиноб перорально в дозе 24 мг/сут и принимавшие плацебо. В качестве главных критериев эффективности лечения оценивали длительность ответа и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Среди пациентов группы леватиноба, у которых наблюдался полный или частичный ответ на терапию (частота объективного ответа 60,2 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 54,2–66,1), медиана длительности ответа составила 30 мес (95 % ДИ 18,4–36,7), данные по подгруппам в целом были схожи. Длительность ответа была меньше у пациентов с тяжелым течением заболевания и с метастазами в головной мозг и печень. Уточненная медиана ВБП у пациентов, принимавших леватиноб, была выше, чем у пациентов, принимавших плацебо (19,4 мес против 3,7 мес; отношение рисков (ОР) 0,24; 99 % ДИ 0,17–0,35; номинальное значение $p < 0,0001$). У пациентов, ответивших на терапию леватинобом, медиана ВБП составила 33,1 мес (95 % ДИ 27,8–44,6), у пациентов, не ответивших на терапию, – 7,9 мес (95 % ДИ 5,8–10,7). Большая длительность ответа на терапию леватинобом (30,0 мес), наблюдавшаяся у пациентов с полным или частичным ответом (60,2 %), свидетельствует о том, что у них возможен длительный, стабильный и клинически значимый терапевтический ответ. Кроме того, у таких пациентов зафиксирована высокая ВБП (33,1 мес).

Ключевые слова: леватиноб, радиоiodодрефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы, длительность ответа, исследование SELECT

Для цитирования: Gianoukakis A.G., Dutcus C.E., Batty N. et al. Увеличенная длительность ответа на терапию леватинобом у пациентов с раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2018;8(3):53–60.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-3-53-60

Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer (Russian translation)

A.G. Gianoukakis^{1,2}, C.E. Dutcus³, N. Batty³, M. Guo³, M. Baig³

¹Los Angeles Biomedical Research Institute and Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine at Harbor-UCLA Medical Center; Torrance, California, USA;

²David Geffen School of Medicine, University of California – Los Angeles; Los Angeles, California, USA;

³Eisai Inc.; Woodcliff Lake, New Jersey, USA

We present an updated analysis of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) with new duration of response (DOR) data unavailable for the primary analysis. In this randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase 3 study, patients ≥ 18 years old with measurable, pathologically confirmed RR-DTC with independent radiologic confirmation of disease progression within the previous 13 months were randomized 2:1 to oral lenvatinib 24 mg/day or placebo. The main outcome measures for this analysis are DOR and progression-free survival (PFS). The median DOR for all lenvatinib responders (patients with complete or partial responses; objective response rate: 60.2 %; 95 % confidence interval (CI) 54.2–66.1) was 30.0 months (95 % CI 18.4–36.7) and was generally similar across subgroups. DOR was shorter in patients with greater disease burden and with brain and liver metastases. Updated median PFS was

¹Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Gianoukakis A.G., Dutcus C.E., Batty N. et al. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(6):699–704. DOI: 10.1530/ERC-18-0049. PMID: 29752332.

longer in the overall lenvatinib group vs placebo (19.4 vs 3.7 months; hazard ratio (HR) 0.24; 99 % CI 0.17–0.35; nominal $P < 0.0001$). In lenvatinib responders, median PFS was 33.1 months (95 % CI 27.8–44.6) vs 7.9 months (95 % CI 5.8–10.7) in nonresponders. The median DOR of 30.0 months seen with patients who achieved complete or partial responses with lenvatinib (60.2 %) demonstrates that lenvatinib responders can have prolonged, durable and clinically meaningful responses. Prolonged PFS (33.1 months) was also observed in these lenvatinib responders.

Key words: lenvatinib, radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma, duration of response, SELECT

For citation: Gianoukakis A.G., Dutcus C.E., Batty N. et al. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer (Russian translation). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2018;8(3):53–60.

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) считается наиболее распространенным в США типом рака щитовидной железы (РЩЖ): папиллярная и фолликулярная формы составляют до 94 % всех случаев РЩЖ [2]. Большинство пациентов с ДРЩЖ проходят стандартное лечение, которое включает оперативное вмешательство и последующую радиоiodотерапию [3]. Однако примерно 10–15 % опухолей невосприимчивы к терапии радиоактивным йодом; в этих случаях ставят диагноз радиоiodоустойчивого ДРЩЖ (РР ДРЩЖ) [2, 11]. Продолжительность жизни пациентов с РР ДРЩЖ обычно не превышает 3–6 лет, а доля пациентов, проживших 10 лет с момента обнаружения метастазов, составляет примерно 10 % [5, 11, 17]. Опции для лечения пациентов с РР ДРЩЖ ограничены; как правило, необходимы альтернативные методы терапии [11].

В настоящее время для лечения РР ДРЩЖ одобрены ингибиторы тирозинкиназ (ИТК). Первым таргетным препаратом, продемонстрировавшим способность увеличивать выживаемость без прогрессирования (ВБП), был мультикиназный ингибитор сорафениб [1], в 2013 г. зарегистрированный FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения РР ДРЩЖ [16]. Позже на основании результатов многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы по изучению эффективности ленватиниба (E7080) в лечении ДРЩЖ (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid, SELECT) FDA одобрило использование ленватиниба для лечения местно-рецидивирующего или прогрессирующего метастатического РР ДРЩЖ [13]. Ленватиниб – мультикиназный ингибитор рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors, VEGFR), рецепторов факторов роста фибробластов 1–4 (fibroblast growth factor receptors, FGFR), рецепторов тромбоцитарного фактора роста α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α), протоонкогена *RET* (rearranged during transfection protooncogene) и рецепторов фактора роста стволовых клеток Kit [8–10, 15, 18]. В отличие от сорафениба, ленватиниб действует не только на VEGFR, но и на FGFR, что важно для предотвращения

развития резистентности к ИТК, поскольку сигнальный путь FGFR является внутриклеточной альтернативой сигнальному пути VEGFR [7]. Первичный анализ в рамках исследования SELECT показал, что ленватиниб значительно увеличивает ВБП по сравнению с плацебо (18,3 мес против 3,6 мес; отношение рисков (ОР) 0,21; 99 % доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,31; $p < 0,001$) [13]. На момент проведения первичного анализа медиана длительности ответа не была достигнута. В данной статье представлены скорректированные результаты анализа эффективности ленватиниба в исследовании SELECT с акцентом на длительность ответа.

Материалы и методы

SELECT. Первые результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SELECT уже были опубликованы ранее [13]. В данное исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с гистологически подтвержденным диагнозом РР ДРЩЖ и радиологическими признаками прогрессирования заболевания в течение последних 13 мес, которые оценивались 2 независимыми экспертами. Допускалось включение пациентов, ранее получивших не более 1 курса терапии ИТК. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы: принимавшие ленватиниб перорально (в дозе 24 мг/сут) и принимавшие плацебо. Прием препарата/плацебо продолжался до появления признаков прогрессирования заболевания, развития серьезных токсических реакций или отзыва согласия на участие в исследовании. Сбор данных для первичного анализа был завершен 15 ноября 2013 г., после чего началась открытая фаза исследования, во время которой пациенты, ранее получавшие ленватиниб, могли продолжить его прием, а пациенты группы плацебо при прогрессировании заболевания могли начать терапию ленватинибом. Те пациенты группы плацебо, которые отказались от лечения ленватинибом в открытой фазе исследования ($n = 22$), также находились под наблюдением для сбора данных об их выживаемости. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен экспертными советами участвующих в исследовании

учреждений. Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией и местным законодательством.

Анализ эффективности. Сбор данных для уточняющего анализа был завершен 1 сентября 2016 г. Оценку опухолевого процесса проводили ученые, задействованные в данном клиническом исследовании. Пациентами, ответившими на терапию, считали тех, у кого наблюдался полный или частичный ответ в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (версия 1.1) (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.). Длительность ответа определяли в целом у пациентов, у которых наблюдался полный или частичный ответ на терапию левватинибом, а также у пациентов различных подгрупп, выделенных в зависимости от возраста, пола, подтипа опухоли, исходной тяжести заболевания, исходного общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа), локализации метастазов и наличия предшествующей терапии ингибиторами VEGF. В качестве конечных точек для оценки эффективности принимались частота объективного ответа, частота достижения контроля над заболеванием и частота клинической эффективности. Частота объективного ответа — доля пациентов, у которых наблюдался полный или частичный ответ на терапию. Частота достижения контроля над заболеванием — доля пациентов, у которых зафиксирован полный или частичный ответ на терапию либо стабилизация заболевания (наблюдаемая через 7 нед и более от 1-го дня открытой фазы исследования). Частота клинической эффективности — доля пациентов, у которых зафиксирован полный или частичный ответ на терапию либо стабилизация заболевания на срок ≥ 23 нед.

В исследовании SELECT первичной конечной точкой являлась ВБП, которая рассчитывалась для всех участников, независимо от наличия ответа на терапию. ВБП определяли как время с момента рандомизации до подтвержденного прогрессирования опухоли или смерти пациента. Медиану ВБП рассчитывали методом Каплана–Майера, а 95 % ДИ — обобщенным методом Брукмайера и Кроули. Для расчета ОР использовали регрессионную модель Кокса со стратификацией пациентов в зависимости от факторов, учитываемых при рандомизации. При оценке общей ВБП рассчитывали ОР для пациентов, принимавших левватиниб, и пациентов группы плацебо, а при анализе ответа на терапию — для пациентов, ответивших и не ответивших на терапию.

Результаты

Медиана длительности ответа 30 мес. Результаты обновленного анализа указывают на то, что у пациентов с полным или частичным ответом на терапию левватинибом данный ответ мог быть длительным

и стабильным. Медиана длительности ответа у всех пациентов, ответивших на терапию левватинибом, составила 30 мес (95 % ДИ 18,4–36,7) (табл. 1). Подгруппы почти не отличались по медиане длительности ответа, но наблюдалась тенденция к ее уменьшению у пациентов с более тяжелым течением заболевания (при размере опухоли ≤ 35 мм — 44,3 мес, при размере 35–60 мм — 27,5 мес, при размере 60–92 мм — 18 мес, при размере >92 мм — 15,7 мес), а также у пациентов с метастазами в печень (при наличии метастазов — 15,7 мес, при отсутствии — 30,5 мес) и головной мозг (при наличии метастазов — 9,3 мес, при отсутствии — 30,5 мес). Подгруппы пациентов, ранее получавших и не получавших лечение ингибиторами VEGF, не различались по медиане длительности ответа (29,9 и 30 мес соответственно).

Скорректированные данные о выживаемости без прогрессирования. В исследовании SELECT 261 пациент (125 мужчин и 136 женщин) получал левватиниб

Таблица 1. Медиана длительности ответа у пациентов, получавших терапию левватинибом и ответивших на лечение, и по подгруппам

Table 1. Median duration of response for the lenvatinib treatment group in all responders and by subgroup

Подгруппа Subgroup	n	Медиана длительности ответа (95 % ДИ), мес Median duration of response (95 % CI), months
Все пациенты, ответившие на лечение All responders	157	30,0 (18,4–36,7)
Возраст, лет: Age, years:		
≤65	104	27,5 (14,7–36,7)
>65	53	31,3 (18,4–43,5)
Пол: Sex:		
мужской male	73	30,0 (16,8–43,5)
женский female	84	27,3 (16,8–43,3)
Исходный размер опухолевой нагрузки, мм: Baseline diseases burden, mm:		
≤35	37	44,3 (30,5–НД)
35–60	45	27,5 (12,9–45,7)
60–92	38	18,0 (11,0–35,0)
>92	37	15,7 (11,1–35,2)
Только метастазы в кости: Bone metastasis only:		
да yes	1	НД (НД–НД)
нет no	156	29,9 (18,4–36,7)

(Окончание таблицы 1)
(The end of the table 1)

Подгруппа Subgroup	n	Медиана длительности ответа (95 % ДИ), мес Median duration of response (95 % CI), months
Метастазы в легкие: Lung metastasis:		
да yes	141	29,9 (17,5–37,8)
нет no	16	34,0 (7,4–НД)
Метастазы в печень: Liver metastasis:		
да yes	24	15,7 (3,7–НД)
нет no	133	30,5 (22,2–41,4)
Метастазы в головной мозг: Brain metastasis:		
да yes	5	9,3 (0,9–13,8)
нет no	152	30,5 (22,2–41,4)
Поражение лимфатиче- ских узлов: Lymph node target lesions:		
да yes	75	27,2 (12,9–35,2)
нет no	82	30,5 (22,2–НД)
Предшествующая тера- пия ингибиторами VEGF: Prior VEGF therapy:		
да yes	40	29,9 (7,5–45,7)
нет no	117	30,0 (18,4–43,3)
Исходный подтип опухоли: Baseline tumor subtype:		
папиллярный papillary	99	29,9 (16,8–43,3)
фолликулярный follicular	58	30,0 (15,7–45,7)
Исходное общее состоя- ние по шкале ECOG: Baseline ECOG performance status:		
0	102	31,3 (18,4–43,5)
1	52	27,5 (13,3–36,7)
>1	3	11,1 (0,9–11,1)

Примечание. Обновленные данные; сбор приостановлен 1 сентября 2016 г. ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнута; ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group); VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor).

Note. Updated data, cutoff: 1 September 2016. CI – confidence interval; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; VEGF – vascular endothelial growth factor.

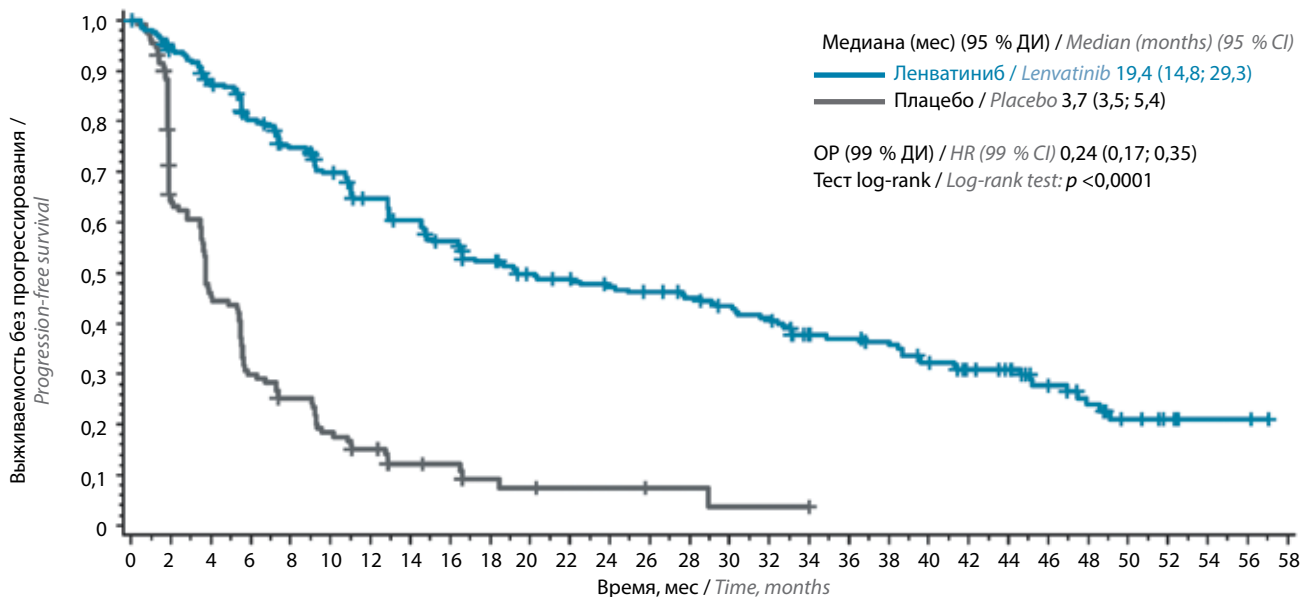
и 131 пациент (75 мужчин и 56 женщин) – плацебо. Обновленный анализ продемонстрировал, что медиана ВБП у пациентов, получавших ленватиниб (19,4 мес), была статистически значимо выше, чем у пациентов группы плацебо (3,7 мес) (ОР 0,24; 99 % ДИ 0,17–0,35; номинальное значение $p < 0,0001$) (рис. 1). Согласно обновленным данным у 80,8 % пациентов, принимавших ленватиниб, и у 9,9 % больных, принимавших плацебо, наблюдались обусловленные лечением нежелательные явления III–V степени тяжести; новых случаев смерти в процессе лечения зафиксировано не было.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 33,1 мес у пациентов, ответивших на терапию ленватинибом. У пациентов группы ленватиниба с полным или частичным ответом медиана ВБП составила 33,1 мес (95 % ДИ 27,8–44,6), а у пациентов, у которых не наблюдалось полного или частичного ответа, – 7,9 мес (95 % ДИ 5,8–10,7 (рис. 2)).

Среди пациентов, получавших ленватиниб, частота объективного ответа составила 60,2 % (95 % ДИ 54,2–66,1), а среди пациентов, получавших плацебо, – 2,3 % (95 % ДИ 0,0–4,9). Следует отметить, что с момента проведения первичного анализа в каждой группе пациентов было зарегистрировано еще по 1 полному ответу. Частота достижения контроля над заболеванием достигла 90,4 % среди пациентов, принимавших ленватиниб, и 61,1 % – среди пациентов группы плацебо ($p < 0,0001$); частота клинической эффективности составила 82,0 и 41,2 % соответственно. Медиана длительности лечения ленватинибом до получения объективного ответа составила 3,5 мес (95 % ДИ 1,9–3,7 мес).

Обсуждение

Стабильность ответа, которая выражается в виде медианы его длительности, не могла быть оценена у пациентов с РР ДРЩЖ в рамках исследования SELECT при первичном анализе [13]. Обновленный анализ показал, что у пациентов, ответивших на лечение ленватинибом, наблюдается длительный и стабильный ответ, медиана составила 30 мес. Схожая длительность ответа была зафиксирована в подгруппах вне зависимости от пола, возраста и типа опухоли. В то же время при подгрупповом анализе наблюдались некоторые интересные колебания данного показателя; например, была выявлена обратная зависимость между увеличением медианы длительности ответа и увеличением тяжести течения заболевания. Важно отметить, что длительность ответа не различалась у пациентов, ранее получавших (25 %, $n = 40$) и не получавших ингибиторы VEGF, что свидетельствует об эффективности лечения ленватинибом. Обнаруженные в некоторых подгруппах различия медиан длительности ответа требуют более детального изучения в специально спланированных исследованиях достаточной силы.

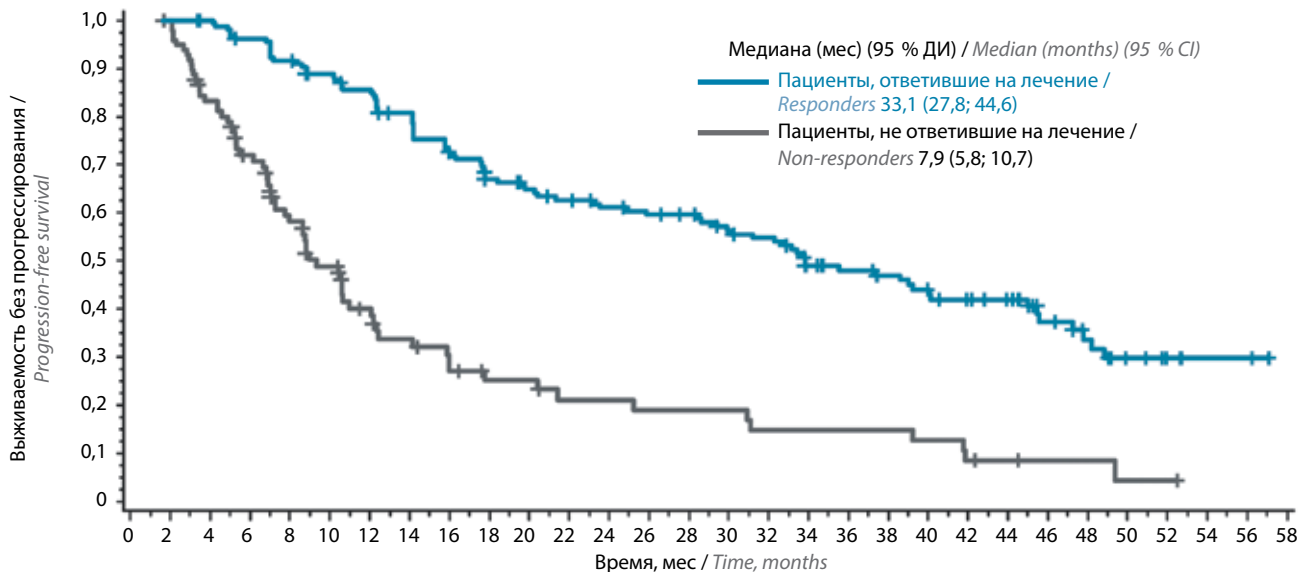


Число пациентов / Number of subjects at risk:

Ленватиниб / Lenvatinib	261	232	208	188	168	153	138	128	117	106	97	94	89	86	82	77	73	60	57	54	47	40	36	25	18	10	7	2	2	0
Плацебо / Placebo	131	79	57	37	30	22	17	9	8	5	4	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Рис. 1. Кривые Каплана–Майера: выживаемость без прогрессирования в зависимости от вида лечения. ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

Fig. 1. Kaplan–Meier estimate of progression-free survival by treatment. CI – confidence interval; HR – hazard ratio



Число пациентов / Number of subjects at risk:

Пациенты, ответившие на лечение / Responders	157	155	148	141	132	126	117	109	102	93	86	84	79	77	73	68	66	53	50	47	41	37	33	23	16	9	6	2	2	0
Пациенты, не ответившие на лечение / Non-responders	104	77	60	47	36	27	21	19	15	13	11	10	10	9	9	9	7	7	7	7	6	3	3	2	2	1	1	0	0	0

Рис. 2. Кривые Каплана–Майера: выживаемость без прогрессирования у пациентов, ответивших и не ответивших на лечение. ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. Kaplan–Meier estimate of progression-free survival for responders and non-responders. CI – confidence interval

Таблица 2. Сводные данные о частоте ответа на терапию

Table 2. Summary of tumor response per investigator assessment

Показатель Parameter	Ленватиниб (n = 261) Lenvatinib (n = 261)	Плацебо (n = 131) Placebo (n = 131)
Ответ на терапию, n (%): Best overall response, n (%):		
полный complete	5 (1,9)	1 (0,8)
частичный partial	152 (58,2)	2 (1,5)
стабилизация заболевания stable disease	79 (30,3)	77 (58,8)
стабилизация заболевания на длительный срок durable stable disease	57 (21,8)	51 (38,9)
прогрессирование заболевания progressive disease	10 (3,8)	45 (34,4)
не оценивался not evaluable	2 (0,8)	2 (1,5)
неизвестно unknown	13 (5,0)	4 (3,1)
Частота объективного ответа, n (%) Objective response rate, n (%)	157 (60,2)	3 (2,3)
95 % ДИ 95 % CI	54,2–66,1	0,0–4,9
Медиана времени до достижения объек- тивного ответа, мес (95 % ДИ) Median time to first objective response, months (95 % CI)	3,5 (1,9–3,7)	9,4 (1,8–11,0)
Частота достижения контроля над заболева- нием, n (%) Disease control rate, n (%)	236 (90,4)	80 (61,1)
95 % ДИ 95 % CI	86,9–94,0	52,7–69,4
Частота клинической эффективности, n (%) Clinical benefit rate, n (%)	214 (82,0)	54 (41,2)
95 % ДИ 95 % CI	77,3–86,7	32,8–49,7
Медиана длительности стабилизации, мес (95 % ДИ) Median duration of stable disease, months (95 % CI)	9,6 (7,6–14,8)	5,7 (5,5–7,4)

Примечание. Обновленные данные; сбор приостановлен 1 сентября 2016 г. ДИ – доверительный интервал.

Note. Updated data, cutoff: 1 September 2016. CI – confidence interval.

Обновленный анализ также подтвердил, что ленватиниб статистически значимо увеличивает ВБП по сравнению с плацебо (медиана 19,4 мес против 3,7 мес; ОР 0,24; 99 % ДИ 0,17–0,35; номинальное значение $p < 0,0001$); при первичном анализе наблюдалось аналогичное преимущество (18,3 мес против 3,6 мес). Кроме того, медиана ВБП достигла 33,1 мес в подгруппе ленватиниба у пациентов с полным или частичным ответом, что еще более определенно указывает на перспективность применения данного препарата у этой категории больных.

Единственным препаратом, кроме ленватиниба, одобренным FDA для лечения больных РР ДРЩЖ, является сорафениб. Однако у многих пациентов после достижения частичного ответа или стабилизации заболевания развивается резистентность к сорафенибу, что требует назначения альтернативного лечения [12]. В этом контексте продолжительный ответ на терапию ленватинибом, в том числе и у пациентов с безуспешным лечением ингибиторами VEGF в анамнезе, представляется особенно важным. Более высокие показатели ВБП и длительности ответа при использовании ленватиниба можно отчасти объяснить тем, что данный препарат блокирует множественные внутриклеточные сигнальные мишени, в том числе FGFR, на которые не действуют другие ингибиторы VEGF [7, 14]. Активация сигнального пути FGFR сопряжена с развитием резистентности к VEGF-таргетной терапии [4], поэтому вполне вероятно, что увеличение длительности ответа при терапии ленватинибом, продемонстрированное в исследовании SELECT, связано с тем, что данный препарат также блокирует рецепторы FGFR 1–4.

При первичном анализе было установлено, что почти во всех случаях приема ленватиниба у пациентов наблюдались связанные с лечением нежелательные явления [13], хотя большинство из них могли быть устранены путем изменения дозы или назначения медикаментозной терапии. Следует отметить, что после 3 лет наблюдения доля пациентов с нежелательными явлениями III–V степени тяжести, связанными с приемом ленватиниба, увеличилась менее чем на 5 % – с 75,9 % в первичном анализе до 80,8 % в данном анализе; новых случаев летальных исходов, связанных с лечением, зафиксировано не было. Данные факты согласуются с выводами предыдущего анализа частоты нежелательных явлений в исследовании SELECT: большинство нежелательных явлений развилось в начале курса лечения [6]. Это особенно важно в контексте полученных данных об увеличении длительности ответа, показывающих, что в случае ответа на терапию ленватинибом продолжение лечения данным препаратом может обеспечить большую длительность ответа. Таким образом, врачам-клиницистам следует уделять особое внимание лечению нежелательных явлений у пациентов, длительное время получающих ленватиниб.

Одним из ограничений данного исследования является отсутствие оценки качества жизни пациентов, что не позволяет провести полный анализ преимуществ продленного лечения левватинибом. Следовательно, дальнейшие исследования левватиниба в этой популяции пациентов должны включать оценку качества жизни.

Заключение

Результаты обновленного анализа подтверждают, что терапия левватинибом увеличивает ВБП по сравнению с приемом плацебо у пациентов с РР ДРЩЖ.

Важно, что у пациентов, реагирующих на терапию левватинибом, наблюдалось увеличение не только ВБП, но и длительности ответа, а это позволяет предположить, что лечение данным препаратом не приведет к такому же развитию резистентности, как в случае с другими ИТК. Сопутствующая терапия, устраняющая нежелательные явления при приеме левватиниба, может обеспечить более длительный и стабильный ответ в 60,2 % случаев. Необходимо дальнейшее изучение в клинической практике различных аспектов лечения левватинибом пациентов с РР ДРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. PMID: 24768112.
2. Buisaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985. DOI: 10.1155/2012/618985. PMID: 22530159.
3. 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. *Thyroid* 2009;19(11):1167–214. DOI: 10.1089/thy.2009.0110. PMID: 19860577.
4. Dieci M.V., Arnedos M., Andre F., Soria J.C. Fibroblast growth factor receptor inhibitors as a cancer treatment: from a biologic rationale to medical perspectives. *Cancer Discov* 2013;3(3):264–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0362. PMID: 23418312.
5. 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. DOI: 10.1210/jc.2005-2838. PMID: 16684830.
6. Haddad R.I., Schlumberger M., Wirth L.J. et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* 2017;56(1):121–8. DOI: 10.1007/s12020-017-1233-5. PMID: 28155175.
7. Laursen R., Wehland M., Kopp S. et al. Effects and role of multikinase inhibitors in thyroid cancer. *Curr Pharm Des* 2016;22(39):5915–26. DOI: 10.2174/1381612822666160614084943. PMID: 27306093.
8. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 *via* inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008;14(17):5459–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5270. PMID: 18765537.
9. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008;122(3):664–71. DOI: 10.1002/ijc.23131. PMID: 17943726.
10. 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(1):97–103. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.007. PMID: 23856031.
11. Pacini F., Ito Y., Luster M. et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2012;7:541–54. DOI: 10.1586/eem.12.36.
12. Pitoia F., Jerkovich F. Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1119–31. DOI: 10.2147/DDDT.S82972. PMID: 27042004.
13. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib *versus* placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470. PMID: 25671254.
14. St Bernard R., Zheng L., Liu W. et al. Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma. *Endocrinology* 2005;146(3):1145–53. DOI: 10.1210/en.2004-1134. PMID: 15564323.
15. 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. DOI: 10.1155/2014/638747. PMID: 25295214.
16. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6(6):267–79. DOI: 10.1177/1758834014548188. PMID: 25364392.
17. Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013;381(9871):1058–69. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9. PMID: 23668556.
18. 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. DOI: 10.1186/2045-824X-6-18. PMID: 25197551.

Благодарности. Авторы выражают благодарность пациентам и членам их семей, а также всем исследователям и командам, принимавшим участие в исследовании. Они также благодарят Elton Mathias и Yaohua He за их ценный вклад в анализ результатов и их обсуждение. Редакторская помощь была оказана Oxford PharmaGenesis Inc., Ньютаун, Пенсильвания, США и финансировалась Eisai Inc., Woodcliff Lake, Нью-Джерси, США.

Acknowledgments. The authors thank the patients and their families, as well as the investigators and their teams, who were involved in this study. They also thank Elton Mathias and Yaohua He for their valuable contributions to the analyses and discussions. Editorial assistance was provided by Oxford PharmaGenesis Inc., Newtown, PA, USA and was funded by Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, USA.

Конфликт интересов. Andrew G. Gianoukakis сообщает о получении грантов и нефинансовой поддержки от Eisai Inc. в ходе данного исследования. Corina E. Dutcus и Matthew Guo являются сотрудниками Eisai. Nicolas Batty и Mahadi Baig являются бывшими сотрудниками Eisai.

Declaration of interest. Andrew G. Gianoukakis reports grants and nonfinancial support from Eisai Inc. during the study. Corina E. Dutcus and Matthew Guo are employees of Eisai, and Nicolas Batty and Mahadi Baig are former employees of Eisai.

Финансирование. Это исследование было поддержано Eisai Inc., Woodcliff Lake, Нью-Джерси, США. Русский перевод статьи подготовлен и выпущен при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. This work was supported by Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, USA. The Russian translation of the article was prepared and published with the financial support of Eisai.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.