

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55



Персонализированная терапия левватинибом прогрессирующего радиоiodодрефракторного дифференцированного рака щитовидной железы в реальной клинической практике

П. О. Румянцев¹, Е. В. Бородавина², С. И. Кутукова^{3, 4}, Е. Б. Васильева⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

²Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 6;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

⁵ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454067 Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Павел Олегович Румянцев pavelrum@gmail.com

Среди дифференцированных форм рака щитовидной железы наименее благоприятный клинический прогноз наблюдается при радиоiodодрефракторных новообразованиях. В этом случае назначаются эффективные, но потенциально токсичные мультикиназные ингибиторы. Зачастую у пациентов с радиоiodодрефракторным раком щитовидной железы отмечаются высокая распространенность опухоли, различные симптоматические проявления и сопутствующая патология. В связи с этим клиницисты могут принять решение об инициации терапии в сниженной стартовой дозе. В рандомизированном мультицентровом исследовании 211 в группе больных, получавших левватиниб в дозе 24 мг/сут, наблюдались более высокие показатели частоты объективного ответа на 24-й неделе по сравнению с пациентами, получавшими его в дозе 18 мг/сут, при этом разница в частоте развития нежелательных явлений 3–4 степени тяжести на 24-й неделе лечения была незначительной.

Реальная клиническая практика отличается от рандомизированных исследований по популяции больных, их отбору на лечение, соблюдению режимов дозирования препаратов, временных интервалов и пр. В данной работе мы проанализировали мировую и отечественную клиническую практику лечения радиоiodодрефракторного рака щитовидной железы и оценили влияние стартовой дозы левватиниба и длительности перерывов в его приеме на эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: радиоiodодрефракторный рак щитовидной железы, левватиниб, стартовая доза, инициальная доза, клиническая практика

Для цитирования: Румянцев П. О., Бородавина Е. В., Кутукова С. И., Васильева Е. Б. Персонализированная терапия левватинибом прогрессирующего радиоiodодрефракторного дифференцированного рака щитовидной железы в реальной клинической практике. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):47–55. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55.

Personalized therapy with lenvatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in routine clinical practice

P. O. Rumyantsev¹, E. V. Borodavina², S. I. Kutukova^{3, 4}, E. B. Vasilyeva⁵

¹National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia;

²A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Radiological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

³I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁴City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veterans Ave., St. Petersburg 198255, Russia;

⁵Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blucher St., Chelyabinsk 454067, Russia

Contacts: Pavel Olegovich Rumyantsev pavelrum@gmail.com

Among the differentiated forms of thyroid cancer, the least favorable clinical prognosis is observed in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. The next step in the treatment of such patients is effective and potential toxicity multi-kinase inhibitors. Often, patients with refractory radioiodine thyroid cancer have a high tumor burden, various symptoms and comorbidity; therefore, clinicians may decide to initiate therapy at a reduced starting dose. In a randomized clinical multicenter study 211 higher objective response rate at 24th weeks were observed in the group of patients receiving lenvatinib at a dose of 24 mg per day compared with patients receiving Lenvatinib at a dose of 18 mg per day, while the difference in the incidence of serious adverse events grade 3–4 (SAE) at the 24th week of treatment were insignificant.

Real clinical practice differs from randomized clinical trials regarding to the population of patients, their selection for treatment, adherence to drug dosage regimens, follow-ups, etc. In this paper, we analyzed the world and domestic clinical practice of the treatment of radioiod-refractory thyroid cancer and assessed the effect of the starting dose of lenvatinib and the duration of breaks in its administration on the effectiveness and safety of therapy.

Key words: radioiodine refractory thyroid cancer, lenvatinib, starting dose, initial dose, clinical practice

For citation: Rumyantsev P.O., Borodavina E.V., Kutukova S.I., Vasilyeva E.B. Personalized therapy with lenvatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in routine clinical practice. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(3):47–55. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-47-55.

Введение

По данным различных канцер-регистров (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER (<https://seer.cancer.gov>), Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI, Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI, «Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)», заболеваемость и смертность от рака щитовидной железы (РЩЖ) составляют 15,5 и 0,5 случая на 100 тыс. населения в год соответственно. Среди дифференцированных форм РЩЖ наименее благоприятный клинический прогноз наблюдается при радиоiodофрактурных (РЙР) опухолях [1].

В ходе рандомизированных клинических исследований III фазы (DECISION и SELECT) было выявлено, что использование сорафениба и леватиниба способствует значимому увеличению показателей безрецидивной выживаемости у пациентов с РЙР РЩЖ по сравнению с применением плацебо (10,8 мес против 5,8 мес и 18,3 мес против 3,6 мес соответственно). Данные препараты были одобрены для клинического применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), а затем и Росздравнадзором России [2, 3]. Более того, последующий анализ в рандомизированном клиническом исследовании SELECT показал улучшение показателей общей выживаемости в группе пациентов старше 65 лет, ответивших на терапию леватинибом [4].

Цель настоящей работы — проанализировать мировую доказательную клиническую практику для повышения эффективности и безопасности персонализированной таргетной терапии прогрессирующего РЙР дифференцированного РЩЖ.

Реальная клиническая практика отличается от рандомизированных клинических исследований по по-

пуляции больных, их отбору на лечение, соблюдению режимов дозирования препаратов, временных интервалов и пр. В реальности мы часто встречаем пациентов, общее состояние которых неудовлетворительное, они ослаблены и могут иметь выраженную коморбидность (в том числе кардиальную). У больных часто наблюдаются высокая распространенность опухоли и различные симптоматические проявления. В связи с этим возникают вопросы: «Можно ли снизить одобренную стартовую дозу потенциально эффективного, но высокотоксичного лекарственного средства?», «Будет ли такое лечение эффективным при потенциально более низком риске неприемлемой токсичности?»

Например, далеко не все пациенты в связи с соматическим статусом могут начать лечение леватинибом с рекомендуемой в инструкции по его применению дозы в 24 мг/сут, что ограничивает как эффективность терапии, так и возможность последующей редукции дозы. Согласно инструкции, начальная доза данного препарата может быть снижена до 14 мг/сут (прием 1 раз в сут) у пациентов с дифференцированным РЩЖ, сопровождающимся тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлда–Пью), и у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин). Однако не всегда это выполняется.

Инициальная доза леватиниба при лечении дифференцированного рака щитовидной железы в исследованиях зарубежной реальной клинической практики

Мы проанализировали 3 публикации, в которых представлены результаты применения леватиниба в реальной клинической практике, и попытались ответить на вопросы о том, действительно ли обосновано

начало терапии ленватинибом с низкой дозы, и будет ли в этом случае лечение эффективным.

В 2019 г. L.D. Locati и соавт. из Италии изучили базы данных 16 итальянских медицинских центров и представили результаты ретроспективного анализа клинической практики [5]. В исследование были включены 94 пациента с распространенным РЙР дифференцированным РЩЖ, которым проводилась терапия ленватинибом в период с ноября 2014 г. по сентябрь 2016 г. Однако, несмотря на рекомендованную начальную дозу данного препарата (24 мг/сут), лечение в таком объеме получили только 64 (71,1 %) пациента. Десять (11,1 %) больных начали терапию ленватинибом с дозы 20 мг/сут, 11 (12,2 %) изначально принимали препарат в дозе 14 мг/сут, а 5 (5,32 %) – в стартовой дозе 10 мг/сут и меньше. Медиана суточной дозы этого препарата в рассматриваемой когорте больных составила 19,2 мг/сут. Помимо первоначального снижения начальной дозы препарата, у 62 пациентов в ходе лечения она была дополнительно уменьшена в связи с развившейся токсичностью.

Авторы проанализировали, насколько использование сниженной начальной дозы ленватиниба повлияло на объективный ответ лечения и показатели выживаемости, и провели не прямое сравнение результатов своей реальной клинической практики с результатами исследования SELECT. Полный (0 против 1,5 %) и частичный ответ (36,0 против 63,2 %) опухоли на терапию чаще были зарегистрированы в исследовании SELECT, где все пациенты получали ленватиниб в начальной дозе 24 мг/сут, а стабилизация опухоли (41,0 против 23,0 %) и прогрессирование заболевания чаще выявлялись в группе больных со сниженной начальной дозой данного препарата. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в исследовании реальной клинической практики составила 10,8 мес (7,7–12,6 мес), а в исследовании SELECT – 18,3 мес (15,1 мес – не достигнута). Снижение показателей ВБП и частоты объективного ответа, вероятно, связано с разницей в исходных характеристиках пациентов, таких как соматический статус (15 % против 5 %) и объем предшествующего лечения (64 % против 25,3 %). Однако корректное сравнение данных показателей провести не представляется возможным в силу его непрямого характера. Показатели 1-летней выживаемости в когорте итальянских пациентов и в исследовании SELECT были сопоставимы (91,7 и 81,6 % соответственно) [5].

В 2020 г. японские исследователи S. Takahashi и соавт. и представили результаты анализа данных 442 пациентов с распространенным дифференцированным РЩЖ из 268 центров Японии, которые с мая по ноябрь 2015 г. получали ленватиниб в 1-й и последующих линиях [6]. Большинство больных (337/442; 76,2 %) принимали препарат в стандартной стартовой дозе (24 мг/сут). Однако 105 пациентов получали препарат

в изначально редуцированной дозе (от 10 до 20 мг): 29/442 (6,6 %) начали принимать ленватиниб в дозе 20 мг/сут, такое же количество больных – в начальной дозе (14 мг/сут), 26/442 (5,9 %) – в дозе 10 мг/сут, а еще 15/442 (3,4 %) – в дозе 8 мг/сут. К сожалению, авторы не указывают причины редукции начальной дозы, которая была произведена у 1/3 больных.

J.K. Kish и соавт. (США) выполнили еще одно интересное исследование применения ленватиниба в реальной клинической практике [7]. Авторы ретроспективно проанализировали результаты лечения 71 пациента с распространенным дифференцированным радиойодрефрактерным РЩЖ, которые получали этот препарат в 1-й линии в период с 1 января 2016 г. по 31 мая 2017 г. Больные находились под наблюдением 7000 практикующих онкологов США. Большинство пациентов (64/71; 90,1 %) начали получать ленватиниб в 1-й линии терапии в стандартной стартовой дозе – 24 мг/сут. У остальных больных стартовая доза этого препарата была снижена до 20 мг/сут и 14 мг/сут. Причину начальной редукции дозы в данном исследовании также установить не удалось.

Сравнение данных эффективности применения ленватиниба в реальной клинической практике при лечении распространенного РЙР дифференцированного РЩЖ представлены в табл. 1.

Согласно результатам сравнения 3 исследований реальной клинической практики, наиболее часто стартовую стандартную дозу ленватиниба (24 мг/сут) в выбранной когорте больных применяли онкологи США, которые назначали ее практически всем пациентам – 64/71 (90,1 %) В итальянском и японском исследованиях частота назначения препарата в рекомендованной стартовой дозе (24 мг/сут) была практически одинаковой: 337/442 (76,2 %) в Японии и 64/94 (71,1 %) в Италии.

Прежде чем обсуждать результаты лечения ленватинибом в различных странах, необходимо отметить, что только в американском исследовании все пациенты ($n = 71$) получали его в 1-й линии терапии в отличие от исследования японских авторов, в котором только 71,5 % больных получали данный препарат в качестве терапии выбора. Стоит отметить, что итальянские исследователи использовали ленватиниб в 1-й линии только у 32,0 % рассматриваемой когорты пациентов. Наиболее часто полный и частичный ответы опухолевых очагов на терапию были зарегистрированы в американском (46/71, 64,8 %) и японском (218/442, 59,2 %) исследованиях. В когорте же итальянских больных ЧОО была существенно ниже – 73/94 (36,0 %). В исследовании американских авторов полный ответ регистрировался чаще (6/94, 8,5 %), чем в исследовании японских онкологов (10/442, 2,7 %). В когорте итальянских больных полных ответов на терапию не было зарегистрировано вовсе. Показатели частичного ответа на терапию в американском и японском исследованиях

Таблица 1. Сравнительный анализ эффективности лenvатиниба при прогрессирующем распространенном радиоiodодефрактном дифференцированном раке щитовидной железы в реальной клинической практике

Table 1. Efficacy of lenvatinib for advanced progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in routine clinical practice

Показатель Parameter	Данные зарубежных исследований Data from foreign studies		
	Италия (n = 94) Italy (n = 94)	Япония (n = 442) Japan (n = 442)	США (n = 71) USA (n = 442)
Количество пациентов, получавших лenvатиниб в начальной дозе 24 мг/сут, % Number of patients receiving lenvatinib at the starting dose of 24 mg/day, %	71,1	76,2	90,1
Количество пациентов, получавших лenvатиниб в 1-й линии, % Number of patients receiving lenvatinib as first-line treatment, %	32	71,5	100
Наилучший ответ, абс. (%): Best response, abs. (%):			
полная регрессия complete response	0	10 (2,7)	6 (8,5)
частичная регрессия partial response	34 (36)	208 (56,5)	40 (56,3)
стабилизация опухоли stable disease	39 (41)	122 (33,2)	10 (14,1)
прогрессирование опухоли progressive disease	13 (14)	25 (6,8)	10 (14,1)
нет оценки unknown	8 (9)	3 (0,8)	5 (7,0)
Частота объективного ответа (полный ответ + частичный ответ), абс. (%) Objective response rate (complete response + partial response), abs. (%)	73 (36)	218 (59,2)	46 (64,8)

были практически одинаковыми: 40/94 (50,3 %) и 208/442 (56,5 %) соответственно. Они заметно превышают частоту регистрации частичного ответа на лечение, зарегистрированную в итальянском исследовании, — 34/94 (36,0 %). А вот стабилизация заболевания на фоне терапии лenvатинибом чаще наблюдалась

в группе итальянских (39/94, 41,0 %) и японских (122/442, 33,2 %) пациентов и значительно реже — в группе пациентов из американских центров (10/71, 14,1 %). Показатели прогрессирования заболевания, полученные в ходе исследований итальянских и американских коллег, были практически одинаковыми: 13/94 (9,0 %) и 10/71 (14,1 %) соответственно. В когорте же больных японских центров они были значительно ниже (25/442, 6,8 %).

Таким образом, анализ исследований достоверно продемонстрировал положительное влияние выбора оптимального рекомендованного стартового режима дозирования лenvатиниба с инициальной дозой 24 мг/сут на эффективность таргетной терапии, особенно у пациентов, получавших данный препарат в 1-й линии лечения.

Точку в выборе стартовой дозы лenvатиниба поставило недавно опубликованное двойное слепое рандомизированное мультицентровое исследование 211 для сравнения эффективности и безопасности лenvатиниба в стартовой дозе 24 мг/сут и 18 мг/сут при РИР дифференцированном РЩЖ. В группе больных, получавших этот препарат в дозе 24 мг/сут, наблюдались более высокие показатели ЧОО на 24-й неделе (57,3 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 46,1–68,5) по сравнению с пациентами, получавшими его в дозе 18 мг/сут (40,3 %; 95 % ДИ 29,3–51,2). При этом разница в частоте развития нежелательных явлений (НЯ) 3-й и большей степени тяжести на 24-й неделе лечения была незначительной: 4,2 % (95 % ДИ 11,4–19,8 (ленвatinиб в дозе 24 мг/сут — 61,3 %; лenvatinиб в дозе 18 мг/сут — 57,1 %)) [8].

Влияние длительности перерывов в приеме лenvатиниба на эффективность лечения

Нередко по тем или иным причинам приходится прерывать терапию лenvатинибом. В регистрационном исследовании у 82,4 % пациентов препарат отменяли вследствие развития НЯ 3–4-й степени. Терапия возобновлялась после полного их разрешения или тогда, когда выраженность НЯ снижалась до I степени. Средняя продолжительность отмены лenvатиниба составила 9 % от общей длительности лечения [3].

М. Tahara и соавт. [9] провели ретроспективный анализ влияния длительности перерывов в лечении на показатели ВБП. Для этого все пациенты, получавшие лenvатиниб, были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 134 пациента, у которых длительность перерывов в терапии составила <10 % от общей продолжительности лечения, а во 2-ю группу — 127 больных с общей длительностью отмены >10 % от всего периода лечения. В результате в группе кратковременной отмены лenvатиниба медиана ВБП достигнута не была, тем не менее в сравнении с плацебо отношение рисков (ОР) составило 0,14 (95 % ДИ 0,09–0,20). Медиана ВБП в группе

длительной отмены препарата была достигнута и составила 12,8 мес (95 % ДИ 9,3–16,5 мес), а ОР в сравнении с плацебо составило 0,31 (95 % ДИ 0,22–0,43). Следует сказать, что прием левватиниба увеличивал показатели ВВП в обеих группах в сравнении с плацебо (см. рисунок) вне зависимости от длительности отмены препарата.

В исследовании также было оценено влияние перерывов в лечении на наилучший общий ответ, частоту достижения контроля над заболеванием и частоту клинического улучшения.

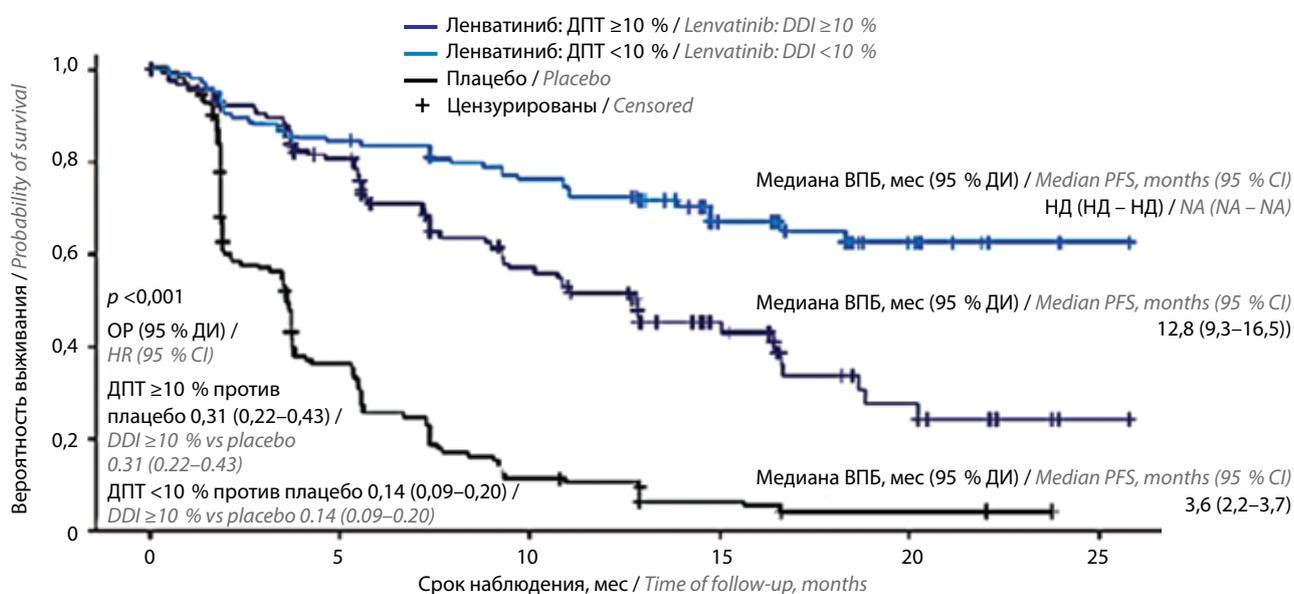
В 1-й группе показатель частоты объективного ответа был выше, чем во 2-й группе ((76,1 и 52,8 % соответственно). Данное различие было обусловлено достижением как полного, так и частичного ответа. Примечательно, что в группе длительной отмены левватиниба не наблюдалось ни одного случая полного ответа, в то время как в группе кратковременной отмены он был у 3 % пациентов. Также в 1-й группе отмечены более высокие показатели частоты достижения контроля над заболеванием и частоты клинического улучшения.

Таким образом, результаты данного анализа показывают важность тщательного мониторинга НЯ лечения левватинибом, их раннего выявления и своевременной коррекции, чтобы возможные перерывы в его приеме были сведены к минимуму и пациенты могли получить максимальную пользу от терапии. Для сохранения эффекта максимально допустимый период перерыва в приеме левватиниба не должен превышать 1 мес или 10 % общей длительности данного лечения.

Нам показалось интересным сопоставить результаты зарубежных и отечественных исследований реальной клинической практики.

Инициальная доза левватиниба при лечении радиоидодрефрактного дифференцированного рака щитовидной железы в России (на примере Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба)

В настоящее время в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба наблюдаются 46 больных с верифицированным РЙР дифференцированным РЩЖ и доказанным прогрессированием опухоли. Возраст пациентов составляет от 31 года до 79 лет



Количество пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Группа ДПТ ≥ 10 % / Group DDI ≥ 10 %	127	106	88	70	59	52	45	27	21	13	9	6	1	0
Группа ДПТ < 10 % / Group DDI < 10 %	134	119	110	106	100	96	91	65	45	31	15	5	2	0
Плацебо / Placebo	131	71	43	29	19	13	11	5	4	2	2	2	0	0

Оценка показателей выживаемости без прогрессирования и влияния прерывания терапии левватинибом на общую эффективность лечения у пациентов с радиоидодрефрактным дифференцированным раком щитовидной железы в исследовании III фазы [10]. ДПТ – длительность перерывов в терапии; ДИ – доверительный интервал; ВВП – выживаемость без прогрессирования; НД – не достигнута; ОР – отношение рисков Assessment of progression-free survival rates and the effect of lenvatinib dose interruption on the overall treatment efficacy in patients with radioiodine refractory differentiated thyroid cancer in a phase III trial [10]. DDI – duration of dose interruption; CI – confidence interval; PFS – progression-free survival; NA – not achieved; HR – hazard ratio

(в среднем $53 \pm 14,8$ года). На момент начала терапии ленватинибом соматический удовлетворительный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) имели 34 (73,9 %) пациента, а неудовлетворительный – 12 (26,1 %) пациентов.

У 37 (80,4 %) пациентов был папиллярный дифференцированный РЩЖ, у 7 (15,2 %) – фолликулярный, у 1 (2,2 %) – Портле-клеточный и у 1 (2,2 %) – мукоэпидермоидный РЩЖ. У 43 (93,5 %) находящихся под наблюдением больных выявлено метастатическое поражение легких, у 17 (36,9 %) – лимфатических узлов шеи, у 11 (23,9 %) – лимфатических узлов средостения. К редким локализациям метастазов относились поражение костей (10 (21,7 %) случаев), печени (4 (8,7 %) случая), головного мозга (4 (8,7 %) случая), пищевода (2 (4,3 %) случая), надпочечников (1 (2,2 %) случай) и мягких тканей (кожи) (2 (4,3 %) случая). Местный неоперабельный рецидив опухоли наблюдался у 5 (10,9 %) пациентов, сочетанное вторичное поражение в 2 и более органах – у 11 (23,9 %) пациентов (табл. 2).

Под наблюдением в настоящее время находятся 37 (80,4 %) пациентов, получающих ленватиниб в 1-й линии таргетной терапии, и 9 (19,6 %) пациентов, получающих его во 2-й линии после сорафениба. Медиана постоянного приема предшествующего таргетного препарата в 1-й линии составила 9,5 мес (от 1 до 36 мес). Основной причиной отмены используемого лекарственного средства явилось прогрессирование заболевания. В единичных случаях терапия была отменена в связи с развитием непереносимой токсичности.

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба всем пациентам назначали ленватиниб в стартовой дозе 24 мг/сут. Оценка самочувствия пациентов и изменения состояния проводилась по телефону каждые 3–4 нед с момента начала приема ленватиниба. Контрольные обследования в течение лечения выполнялись каждые 3 мес и включали осмотр, биохимический и общий анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиографию (ЭКГ), компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Пациентам с метастазами в кости 1 раз в 6 мес проводили остеосцинтиграфию. Больным с метастазами в головной мозг выполняли МРТ или КТ головы с контрастным усилением.

К октябрю 2020 г. лечение продолжали 33 (71,7 %) пациента, 13 (28,3 %) пациентов завершили терапию. Причиной прекращения лечения в 3 (6,5 %) случаях послужило прогрессирование заболевания, в 5 (10,8 %) – непереносимая токсичность и в 5 (10,8 %) – смерть больного. Медиана длительности терапии в группе прогрессирования заболевания составила 16 мес (5–36 мес), в группе непереносимых НЯ – 7 мес (5–26 мес). У умерших пациентов медиана длительности приема ленватиниба составила 4 мес (2–7 мес), причем все они

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от соматического статуса, гистологического варианта рака щитовидной железы и локализации метастазов

Table 2. Distribution of patients depending on their somatic status, histological variant of thyroid cancer, and location of metastases

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Соматический статус по шкале ECOG: ECOG performance status:	
0–1	34 (73,9)
2	12 (26,1)
Гистологический вариант рака щитовидной железы: Histological variant of thyroid cancer:	
папиллярный papillary	37 (80,4)
фолликулярный follicular	7 (15,2)
Портле-клеточный Hurthle-cell	1 (2,2)
мукоэпидермоидный mucocpidermoid	1 (2,2)
Локализация метастазов: Location of metastases:	
легкие lungs	43 (93,5)
лимфатические узлы шеи cervical lymph nodes	17 (36,9)
лимфатические узлы средостения mediastinal lymph nodes	11 (23,9)
кости bones	10 (21,7)
местный рецидив local recurrence	5 (10,9)
печень liver	4 (8,7)
головной мозг brain	4 (8,7)
мягкие ткани soft tissue	2 (4,3)
пищевод esophagus	2 (4,3)
надпочечник adrenal gland	1 (2,2)

имели неудовлетворительный соматический статус по шкале ECOG.

По критериям RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей) полная регрессия опухоли зафиксирована у 1 (2,2 %) пациента, частичная регрессия – у 26 (56,5 %), стабилизация опухоли – у 11 (23,9 %) и прогрессирование опухоли – у 3 (6,5 %) пациентов. Из анализа исключены 5 (10,9 %) больных, ответ которых на лечение не был оценен по тем или иным причинам. Таким образом, частота объективного ответа опухоли на терапию ленватинибом составила 58,7 %, а медиана временного интервала до оценки 1-го ответа на лечение – 4 мес (2–8 мес).

Несмотря на довольно высокую эффективность леватиниба, НЯ, в том числе 3–4-й степени тяжести, были зарегистрированы в 40 (86,9 %) случаях. Спектр НЯ в наблюдаемой группе мало чем отличался от такового в исследовании SELECT (табл. 3).

Таблица 3. Частота возникновения нежелательных явлений на фоне приема леватиниба

Table 3. Incidence of adverse events in patients receiving lenvatinib

Нежелательное явление Adverse event	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	47 (73,9)
Диарея Diarrhea	40 (52,1)
Снижение массы тела Weight loss	38 (67,4)
Слабость Fatigue	29 (91,3)
Снижение аппетита Decreased appetite	23 (78,3)
Стоматит Стоматит	19 (15,2)
Тошнота Nausea	18 (36,9)
Протеинурия Proteinuria	14 (19,6)
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	7 (4,3)

Для минимизации выраженности НЯ могут потребоваться назначение симптоматической терапии, временное прекращение приема леватиниба или снижение дозы. Легкие и умеренно тяжелые НЯ (1–2-й степени) не требуют прерывания лечения. При тяжелых (3–4 й степени) НЯ или непереносимых для пациента НЯ 1–2-й степени тяжести необходима временная отмена препарата до улучшения самочувствия или до восстановления исходного состояния пациентов. Далее прием леватиниба может быть возобновлен в редуцированной дозе согласно инструкции к препарату.

В большинстве случаев НЯ удается контролировать с помощью редукции дозы и назначения стандартной корригирующей терапии. Продолжили прием леватиниба в стартовой дозе (24 мг/сут) 12 (26 %) пациентов, наблюдающихся в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба. У большинства больных доза препарата была редуцирована, данные представлены в табл. 4.

Таблица 4. Токсичность и дозовые режимы терапии леватинибом

Table 4. Toxicity and dose regimens of lenvatinib

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Любые нежелательные явления Any adverse events	40 (86,9)
Непереносимые нежелательные явления Intolerable adverse events	5 (10,8)
Продолжают терапию в дозе 24 мг/сут Continue therapy at a dose of 24 mg/day	12 (26)
Нежелательное явление привело к снижению дозы леватиниба: Adverse event that required the reduction of Lenvatinib dose:	
до 20 мг/сут to 20 mg/day	13 (28,3)
до 18 мг/сут to 18 mg/day	1 (2,2)
до 14 мг/сут to 14 mg/day	9 (19,6)
до 10 мг/сут to 10 mg/day	11 (23,9)

Из больных, находившихся под наблюдением, сформированы 2 группы: с редуцией дозы леватиниба после временной отмены препарата и с редуцией без временной отмены препарата (табл. 5).

Течение метастатического дифференцированного РЩЖ вариабельно: наблюдаются как длительная, многолетняя стабилизация опухоли, так и быстрое прогрессирование заболевания в течение нескольких месяцев. В связи с этим данные реальной клинической практики наряду с данными рандомизированных клинических исследований имеют большое значение для выбора правильного режима применения препарата.

Согласно результатам анализа использования леватиниба после завершения его клинических испытаний (SELECT), сохранение стартовой дозы препарата дает лучшие показатели ВВП и общей выживаемости. Результаты рандомизированного клинического исследования 211 подтверждают стратегию начала лечения леватинибом в дозе 24 мг/сут и необходимость коррекции дозы в соответствии с инструкцией. Профиль безопасности в 2 группах лечения был сопоставим и аналогичен известному профилю безопасности леватиниба у пациентов с РЙР РЩЖ.

Заключение

Анализ зарубежных источников, а также собственной реальной клинической практики применения леватиниба позволяет сделать вывод, что снижение дозы

Таблица 5. Частота редукции дозы лenvатиниба в процессе лечения

Table 5. Rates of lenvatinib dose reduction during treatment

Режим редукции дозы лenvатиниба Regimen of lenvatinib dose reduction	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)		
	1-я степень редукции First dose reduction	2-я степень редукции Second dose reduction	1-я степень редукции First dose reduction
Редукция после временной отмены препарата (n = 22; 64,7 %) Dose reduction after a temporary interruption (n = 22; 64.7 %)	12 (54,5)	5 (22,7)	5 (22,7)
Редукция без отмены препарата (n = 12; 35,3 %) Dose reduction without a temporary interruption (n = 12; 35.3 %)	1 (8,3)	5 (41,7)	6 (50)

этого препарата без временной его отмены сопровождалось большей степенью редукции дозы. Таким образом, можно предположить, что временная отмена лenvатиниба и последующее возобновление его приема в минимально редуцированной дозе позволят удержать приемлемую переносимость лекарственного средства и получить наилучшие и стойкие результаты лечения. Иными словами, редукция дозы препара-

тата после его непродолжительной отмены способствует увеличению показателей общей выживаемости и ВБП и сохранению хорошего качества жизни пациентов. Однако эти предположения требуют дальнейшей доказательной валидации, которая будет продолжена в рамках локальных и кооперированных многоцентровых клинических исследований в нашей стране.

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

- Schlumberger M., Brose M., Elisei R. et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8.
- 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.
- 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.
- 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;35:2692–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6472.
- Locati L.D., Piovesan A., Durante C. et al. Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. *Eur J Cancer* 2019;118:35–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.05.031.
- Takahashi S., Tahara M., Ito K. et al. Safety and effectiveness of lenvatinib in 594 patients with unresectable thyroid cancer in an all-case post-marketing observational study in Japan. *Adv Ther* 2020;379(9):3850–62. DOI: 10.1007/s12325-020-01433-8.
- Kish J.K., Chatterjee D., Win Y. et al. Lenvatinib and subsequent therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a real-world study of clinical effectiveness in the United States. *Adv Ther* 2020;37(6):2841–52. DOI: 10.1007/s12325-020-01362-6.
- Brose M.S., Panaseykin Y., Konda B. et al. A multicenter, randomized, double-blind, phase II study of lenvatinib (LEN) in patients (pts) with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) to evaluate the safety and efficacy of a daily oral starting dose of 18 mg vs 24 mg. *Annals of Oncology* 2020 31(Suppl_6):S1407–15. DOI: 10.1016/annonc/annonc 368.
- Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2019;106: 61–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.002.
- Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Влияние прерывания терапии лenvатинибом на общую эффективность лечения у пациентов с радиоид-рефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы в исследовании III фазы. *Опухоли головы и шеи* 2019;9(1):38–50. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-38-50.

Вклад авторов

П.О. Румянцев: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Е.В. Бородавина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

С.И. Кутукова, Е.Б. Васильева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

P.O. Rumyantsev: developed the study design, article writing;

E.V. Borodavina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

S.I. Kutukova, E.B. Vasilyeva: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.О. Румянцев / P.O. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>

Е.В. Бородавина / E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

С.И. Кутукова / S.I. Kutukova: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

Е.Б. Васильева / E.B. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0003-1285-2182>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

Статья поступила: 14.09.2021. Принята к публикации: 11.10.2021.

Article submitted: 14.09.2021. Accepted for publication: 11.10.2021.