

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-119-130



Исторические аспекты и современные концепции в лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом

Е.В. Бородавина, В.В. Крылов, П.А. Исаев, А.Ю. Шуринов, А.А. Родичев

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Екатерина Владимировна Бородавина smysymrik2007@yandex.ru

Радиойодтерапия является одним из важнейших составных элементов комбинированного лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы. Чаще всего она применяется у пациентов с умеренным и высоким риском развития рецидива заболевания, а также в случае наличия отдаленных метастазов. Однако в 10–15 % случаев ответа на радиойодтерапию не отмечается, или рак щитовидной железы прогрессирует на фоне проводимого лечения, т.е. наблюдается радиойодрефрактерность, что значительно ухудшает прогноз. При прогрессирующем радиойодрефрактерном дифференцированном раке щитовидной железы показана таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы. В данном обзоре рассматриваются критерии радиойодрефрактерности и необходимости назначения таргетной терапии, а также приводятся результаты клинических исследований различных ингибиторов тирозинкиназы. Сегодня наиболее изученным таргетным препаратом, зарегистрированным для лечения радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы на территории России, является леватиниб. Клиническое исследование SELECT продемонстрировало его высокую эффективность: отмечено улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В результате леватиниб был включен в международные и российские клинические рекомендации по ведению данной группы пациентов как препарат 1-й линии таргетной терапии.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, радиойодрефрактерность, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы, леватиниб

Для цитирования: Бородавина Е.В., Крылов В.В., Исаев П.А. и др. Исторические аспекты и современные концепции в лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):119–30. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-119-130.

Historical aspects and modern concepts in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer, refractory to radioactive iodine therapy

E. V. Borodavina, V. V. Krylov, P. A. Isaev, A. Yu. Shurinov, A. A. Rodichev

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

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

Radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer has been used for a long time, mainly in patients of intermediate and high risk, as well as in the presence of distant metastases. However, about 30–40 % of patients are refractory to radioiodine therapy, which significantly worsens the prognosis. In patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer, therapy with targeted agents, primarily tyrosine kinase inhibitors, is indicated. This review addresses the criteria for refractoriness and criteria for prescription of targeted therapy, and presents the results of clinical studies of the targeted agents used. As of today, lenvatinib is the most well-known targeted agent.

In particular. In SELECT trial lenvatinib demonstrated efficacy in terms of progression-free survival and overall survival in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. As a result, lenvatinib was included in the international and Russian clinical guidelines for the management of this group of patients as a drug of the 1st line of targeted therapy.

Key words: thyroid cancer, radioiodine refractoriness, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, lenvatinib

For citation: Borodavina E.V., Krylov V.V., Isaev P.A. et al. Historical aspects and modern concepts in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer, refractory to radioactive iodine therapy. *Opekholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4):119–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-119-130.

Введение

В последние годы в связи с улучшением качества диагностики и проведением эффективных скрининговых программ увеличилось число выявленных случаев дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ). При установленном на ранней стадии диагнозе 5-летняя выживаемость достигает 90 %, однако при распространенных процессах она значительно ниже [1, 2]. Современное лечение дифференцированного РЩЖ включает в себя хирургическое удаление щитовидной железы, проведение радиоiodтерапии (РЙТ) с последующей гормонотерапией левотироксином [3, 4]. Определение показаний к РЙТ основывается на стратификации риска рецидива и персистенции заболевания. В течение последних 15 лет ведущие мировые профессиональные сообщества неоднократно пересматривали подходы к названным проблемам. Значимыми нововведениями стали учет мутационного профиля опухоли (наличия специфических опухолевых мутаций) и использование тераностического подхода.

Радиоiodтерапия включает 3 направления: аблацию остаточной тиреоидной ткани, лечение резидуальной опухоли и отдаленных метастазов. Эти терапевтические опции отличаются величинами вводимых активностей ^{131}I , что логично с точки зрения необходимости персонализации лечения. Комбинированная терапия, включающая хирургический этап (удаление щитовидной железы и пораженных лимфатических узлов) и последующее проведение РЙТ, применяется в группах умеренного и высокого риска возникновения рецидива, а также при наличии отдаленных метастазов [1–3]. В группе больных дифференцированным РЩЖ, имеющих низкий риск развития рецидива, данная терапия не продемонстрировала положительного влияния на увеличение показателей выживаемости, однако она подходит отдельным пациентам, что определяется индивидуально [2, 3].

Терапия радиоактивным йодом

Радиоiodтерапия у пациентов с дифференцированным РЩЖ применяется уже более 70 лет. Первое сообщение о феномене накопления $^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$ в метастатическом очаге дифференцированного РЩЖ опубликовано А. Keston и соавт. в 1942 г. [5, 6]. В 1946 г. было налажено производство ^{131}I , и этот препарат стал до-

ступен [6]. S. Seidlin и соавт. опубликовали серию сообщений об успешном применении РЙТ для диагностики и лечения дифференцированного РЩЖ у пациента в течение 6 лет [7, 8]. В 1951 г. терапия с применением ^{131}I была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA).

В нашей стране РЙТ использовалась для диагностики и лечения тиреотоксикоза с 50-х гг. XX в. С 1982 г. она стала широко применяться для лечения дифференцированного РЩЖ на базе специализированного отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами Института медицинской радиологии Академии медицинских наук СССР (ныне — Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»). До 2010 г. на территории России существовали только 2 центра, где проводилась РЙТ при дифференцированном РЩЖ: упомянутый выше центр в Обнинске и кафедра радиологии Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования (Москва). Терапия радиоактивным йодом в нашей стране в те годы была малодоступна. Пациенты ожидали своей очереди на лечение много месяцев (иногда около года) или были вынуждены лечиться за рубежом. В 2009 г. были изменены требования отечественных норм радиационной безопасности (НРБ-99/2009), что позволило более активно применять РЙТ. Вслед за этим начали открываться новые центры, в которых стало возможным лечение радиоактивным йодом. Отделения радионуклидной терапии были созданы в Москве (ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»), Челябинске, Красноярске, Архангельске, Тюмени и Казани. В 2021 г. начали работать новые отделения радионуклидной терапии в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), Федеральном научно-клиническом центре медицинской радиологии и онкологии Федерального медико-биологического агентства России (Дмитровград), АО «Медицина» (Химки).

Принцип РЙТ при дифференцированном РЩЖ основан на природной способности тиреоидных клеток, в том числе пораженных дифференцированным РЩЖ, к захвату и избирательному накоплению

радиоактивного йода. Описанное явление наблюдается примерно у 60–70 % пациентов, что определяет терапевтическую эффективность ^{131}I при дифференцированном РЩЖ. В первую очередь это больные молодого возраста с небольшими метастатическими очагами [9, 10]. Радиойодтерапия может быть использована для лечения радиойодпозитивных остатков опухоли, а также лимфатических узлов и отдаленных метастазов, а также при паллиативном ведении пациентов при метастатическом поражении костей [3, 11].

Следует учесть, что примерно у 30–40 % пациентов даже при самом правильном проведении РЙТ развивается радиойодрефрактерность. Это значительно ухудшает прогноз: продолжительность жизни больных с радиойодрефрактерным дифференцированным РЩЖ составляет 2,5–3,5 года с момента постановки диагноза [12, 13].

Критерии радиойодрефрактерности

Еще 20 лет назад понятие «радиойодрефрактерность» не было признанным термином. Не существовало и действенных инструментов для лечения больных дифференцированным РЩЖ. В сентябре 2012 г. состоялся международный экспертный совет, в рамках которого были согласованы определение и алгоритм лечения при радиойодрефрактерном дифференцированном РЩЖ [14]. Пациенты с данной патологией были разделены на 4 категории:

- 1) больные с метастазами, не накапливающими изначально радиоактивный йод;
- 2) пациенты, у которых опухолевые очаги, поглощающие радиоактивный йод, теряют способность его поглощать;
- 3) больные, у которых метастатические очаги имеют разную способность к включению радиоактивного йода;
- 4) пациенты с прогрессированием метастазов, несмотря на то что радиоактивный йод поглощается [14].

В этих случаях дальнейшая терапия радиоактивным йодом неэффективна.

Менее ясна ситуация, когда радиоактивный йод поглощается во всех очагах поражения на протяжении нескольких курсов РЙТ, но положительная динамика не наблюдается. При этом не происходит и прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST 1.1. Вероятность излечения таких больных при дальнейшем продолжении РЙТ низка, а побочные эффекты могут значительно усилиться в процессе ее продолжения, включая риск развития вторичных опухолевых очагов и лейкозиев. Международные эксперты пока не пришли к однозначному выводу, стоит ли считать этих пациентов рефрактерными к РЙТ [9, 14–16].

Также существует небольшая подгруппа пациентов с прогрессирующим дифференцированным РЩЖ, у которых тиреоидэктомия не представляется возмож-

ной. Радиотерапия таким больным обычно не назначается, поскольку нормально функционирующая тиреоидная ткань не позволяет радиоактивному йоду значимо накапливаться в опухолевых очагах, имеющих меньшую йодпоглотительную способность. Тактика ведения этих больных должна быть такой же, как и пациентов с радиойодрефрактерным раком [14].

На основе консенсуса экспертного совета 2012 г. в рекомендациях Американской и Европейской тиреоидологических ассоциаций, а также в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) были сформулированы критерии рефрактерности дифференцированного РЩЖ к РЙТ. Согласно данным критериям, дифференцированный РЩЖ следует считать рефрактерным к РЙТ при наличии 1 или нескольких признаков, в числе которых:

- наличие нерезектабельного очага дифференцированного РЩЖ, не подлежащего хирургическому удалению, визуализируемого с помощью компьютерной, магнитно-резонансной или позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и не накапливающего ^{131}I после введения высоких терапевтических активностей, наблюдающегося на постлечебной скинтиграфии всего тела (желательно с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии);
- доказанное (согласно системе RECIST 1.1) прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес на фоне РЙТ активностями $\leq 3,7$ ГБк при условии успешно аблацированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 ГБк (600 мКи) [14, 17, 18].

Установление факта радиойодрефрактерности само по себе не является поводом для замены РЙТ другим видом лечения. Больные довольно длительное время могут находиться под динамическим наблюдением с прицельным контролем за целевыми очагами.

В случае установленного радиойодрефрактерного дифференцированного РЩЖ с доказанным прогрессированием по RECIST 1.1 рассматривается назначение мультикиназных ингибиторов. Основными критериями применения таргетной терапии при дифференцированном РЩЖ, рефрактерном к РЙТ, являются наличие очагов диаметром более 1 см, прогрессирование опухоли (по RECIST 1.1) в течение 12 мес с симптоматическими проявлениями прогрессирования или риском развития локальных осложнений. Несмотря на свою очевидность, очень важны дополнительные критерии для назначения таргетной терапии. В первую очередь к ним относятся хороший функциональный статус пациента, отсутствие противопоказаний к лечению, приверженность больного к терапии и возможность наблюдения за ним [19].

Алгоритм наблюдения за пациентом и принятия решения о начале таргетной терапии при дифференцированном РЩЖ, рефрактерном к РИТ, представлен на рис. 1 [20]. Он основывается на 4 критических вопросах, включающих вопрос о достижении так называемой переломной точки, в которой оцениваются показатели объема и скорости прогрессирования метастатического поражения (см. таблицу). При этом учитывается зависимость размеров опухолевого очага и динамики его удвоения. Важно понимать: чем больше размеры опухоли, тем медленнее будут увеличиваться ее размеры. Иначе говоря, больные, у которых диа-

метр опухоли удваивается очень быстро (<1 года), должны рассматриваться как кандидаты для терапии мультикиназными ингибиторами. Пациентам с более длительным периодом удвоения диаметра (1–4 года) можно не назначать терапию, пока размер новообразования не достигнет 1,5–2 см. Безусловно, дополнительно учитываются общий объем опухоли, симптомы, локализация заболевания и предпочтения больного.

Химиотерапия

В недалеком прошлом при нерезектабельности опухоли, рефрактерности к РИТ, неэффективности



Рис. 1. Алгоритм наблюдения за пациентом и принятия решения о начале таргетной терапии при радиоiodрефрактерном дифференцированном раке щитовидной железы [20]. ДРЩЖ — дифференцированный рак щитовидной железы

Fig. 1. An algorithm for monitoring the patient and making a decision on the initiation of targeted therapy for radioiodrefractory differentiated thyroid cancer [20]. DTC — differentiated thyroid cancer

Взаимосвязь размеров опухолевого очага и динамики нарастания удвоения этого очага [20]

The relationship between the size of the tumor focus and the dynamics of the doubling of this focus [20]

Время удвоения диаметра опухолевого очага, лет The time of doubling the diameter of the tumor focus, years	Увеличение максимального диаметра опухолевого очага в год, % Increase in the maximum diameter of the tumor focus per year, %	Диаметр метастатического очага, побуждающего к рассмотрению терапии мультикиназными ингибиторами, см The diameter of the metastatic focus, prompting the consideration of therapy with multikinase inhibitors, cm	Объем опухоли, мл Tumor volume, ml
<1	100	≈1	0,5
1–2	40–100	1,0–1,5	0,5–1,8
2–4	20–40	1,5–2,0	1,8–4,2
>4	<20	Обычно не указывается Usually not specified	—

дистанционной лучевой терапии, а также при бурном прогрессировании процесса назначалась химиотерапия. Для лечения РЩЖ применяли различные группы препаратов с разными механизмами действия: антиметаболиты, алкалоиды, алкилирующие соединения, препараты платины, ингибиторы образования гормонов, антибиотики антрациклинового ряда (прежде всего доксорубин). Предпринимались попытки монокимиотерапии больных распространенным дифференцированным РЩЖ с использованием блеомицина, винкристина, дакарбазина, метотрексата, циклофосфамида, этопозиды. В целом механизм действия данных соединений связан с нарушением синтеза и функций ДНК и РНК: антиметаболиты способны включаться в цепь нуклеиновых кислот и нарушать обмен веществ в опухолевых клетках; алкилирующие препараты нарушают синтез ДНК и в меньшей степени РНК, блокируя митотическое деление клеток; ингибиторы образования гормонов обеспечивают блокаду соответствующих рецепторов; антибиотики антрациклинового ряда ингибируют ДНК- и РНК-полимеразы, что приводит к разрыву цепей ДНК и образованию свободных радикалов, а также к формированию алкилирующих метаболитов из молекулы антрациклина. Следует отметить, что результаты клинических исследований не продемонстрировали эффективности монотерапии [21, 22].

Включение доксорубина в комбинированные схемы обеспечивало достижение непродолжительного (менее 6 мес) объективного ответа только у 36–64 % пациентов с дифференцированным РЩЖ при значительной токсичности (III степени или выше). Кроме того, необходимо отметить отсутствие оптимального дизайна большинства клинических исследований применения химиотерапии (малое количество пациентов и отсутствие контрольных групп) [21, 23].

Развитие молекулярной онкологии, углубленные исследования механизмов канцерогенеза позволили внедрить в клиническую практику специфичные таргетные препараты, потенциальными мишенями которых являются молекулярные механизмы и сигнальные пути, стимулирующие пролиферацию раковых клеток и ангиогенез. Данные лекарственные средства продемонстрировали большую эффективность и безопасность по сравнению с традиционной химиотерапией.

Таргетные препараты

Сорафениб. В 2013–2014 гг. European Medicines Agency (EMA) и FDA был одобрен первый таргетный препарат для лечения рефрактерного к РИТ дифференцированного РЩЖ — сорафениб. Он является мультитаргетным тирозинкиназным ингибитором (ТКИ) и влияет на несколько молекулярных сигналов, участвующих в патогенезе РЩЖ: сигнальные пути RAS и BRAF/MEK/ERK; лигандзависимую активацию тирозинкиназы рецептора RET/PTC; пути, включающие

фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и рецепторную тирозинкиназу [24, 25].

Применение сорафениба при прогрессирующем дифференцированном РЩЖ изучалось в рамках многоцентрового исследования DECISION [24]. Препарат достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 70 % по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР) — 0,587; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,454–0,758; $p < 0,0001$). Медиана ВБП составила 10,8 мес в группе пациентов, получавших сорафениб ($n = 207$), и 5,8 мес — в группе пациентов, получавших плацебо ($n = 210$). Основными побочными эффектами (I–IV степени), ассоциированными с приемом препарата, были ладонно-подошвенная кожная реакция (76,3 %), диарея (68,6 %) и артериальная гипертензия (40,6 %). Следует отметить, что пока нет достаточных доказательств улучшения показателей общей выживаемости (ОВ) при использовании сорафениба.

Вандетаниб. Это пероральный мультитаргетный ТКИ, обладающий высокой активностью в отношении гена *RET*, рецепторов эндотелиальных факторов роста (VEGFR) и эпидермального рецептора фактора роста (EGFR) [26]. Вандетаниб является первым препаратом, одобренным для лечения взрослых пациентов с симптоматическим нерезектабельным местно-распространенным и метастатическим медулярным РЩЖ на основании обнадеживающих результатов многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ZETA. Оно показало достоверную разницу показателей объективного и биохимического ответов, контроля над заболеванием, а также значительное продление ВБП при приеме данного лекарственного средства и назначении плацебо (30,5 и 19,3 мес соответственно; $p = 0,001$) [25, 27]. Таким образом, вандетаниб способен не только остановить рост, но и вызвать уменьшение опухоли с последующим сокращением объема метастатических поражений.

В настоящее время исследования эффективности вандетаниба при рефрактерном к РИТ дифференцированном РЩЖ II фазы продемонстрировали обнадеживающие результаты. Также сейчас изучаются эффективность и безопасность данного препарата при его назначении пациентам с дифференцированным РЩЖ (исследование VERIFY). Промежуточные результаты VERIFY оказались не столь многообещающими. В частности, не было продемонстрировано улучшения показателей ОВ. Ограничением данного исследования является то, что для включения в него пациенты должны быть «наивными» в отношении любого другого лечения. Таким образом, эффективность вандетаниба в качестве терапии 2-й линии пока не может быть оценена [25–26].

Кабозантиниб. Кабозантиниб является ингибитором рецептора фактора роста гепатоцитов, VEGFR-2 и *RET*.

Этот препарат был одобрен FDA (2012) и EMA (2014) для лечения пациентов с прогрессирующим метастатическим медуллярным РЩЖ. В исследовании EXAM было показано статистически значимое увеличение медианы ВБП у получавших кабозантиниб пациентов по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (11,2 и 4,0 мес соответственно) [25, 28].

Было также выявлено, что кабозантиниб способствует значительному уменьшению опухолевых поражений. Частота объективного ответа составила 28 % [24]. Однако кабозантиниб не повлиял на показатели ОВ, за исключением подгруппы пациентов с мутацией M918T в *RET* [25, 28].

В сентябре 2021 г. FDA одобрило кабозантиниб для применения у взрослых и детей 12 лет и старше с местно-распространенным и метастатическим радио-йодрефрактерным дифференцированным РЩЖ после прогрессирования заболевания при терапии другими ТКИ [29]. Эффективность препарата оценивалась в исследовании COSMIC-311, которое продемонстрировало значительное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти при его приеме по сравнению с назначением плацебо ($p < 0,0001$). Медиана ВБП в группе кабозантиниба составила 11,0 мес (95 % ДИ 7,4–13,8), в группе плацебо – 1,9 мес (95 % ДИ 1,9–3,7), а частота объективного ответа – 18 (95 % ДИ 10–29) и 0 % (95 % ДИ 0–11) соответственно [30].

Селуметиниб. Селуметиниб – пероральный низкомолекулярный аденозинтрифосфатнезависимый ингибитор усиления митоген-активируемых протеинкиназ 1-го (MEK-1) и 2-го (MEK-2) типов, которые необходимы для активации сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK, определяющего клеточную пролиферацию. В небольшом исследовании с участием 20 пациентов изучалась возможность данного препарата улучшать поглощение радиоактивного йода у пациентов с развившейся рефрактерностью к РЙТ. Была продемонстрирована возможность такого эффекта, но использование ингибиторов MEK оказалось не самым эффективным подходом [31]. В 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов дало селуметинибу статус орфанного препарата для адъювантного лечения дифференцированного РЩЖ III–IV стадии. Однако в исследовании III фазы ASTRA селуметиниб, вопреки ожиданиям, не достиг первичной конечной точки. В частности, не было продемонстрировано улучшения показателей полной ремиссии у пациентов с дифференцированным РЩЖ [32–34].

Дабрафениб и траметиниб. Дабрафениб – селективный ингибитор RAF-киназ, конкурирующий с аденозинтрифосфатом. Значения IC_{50} для изоферментов BRAFV600E, BRAFV600K и BRAFV600D составляют 0,65; 0,5 и 1,84 нмоль соответственно. Онкогенные вариации аминокислоты в положении валина 600

(V600) BRAF приводят к конститутивной активации сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. Между тем мутации BRAF встречаются у 44 % пациентов с папиллярным РЩЖ и их роль в развитии данной патологии хорошо известна.

Траметиниб – обратимый высокоселективный аллостерический ингибитор активации MEK-1 и MEK-2. Комбинация дабрафениба с траметинибом оказывает синергическое действие благодаря вертикальному ингибированию сигнального пути RAF/MAP/ERK и смягчению потенциальных механизмов резистентности [35]. В настоящее время большинство публикаций посвящены аспектам применения данной комбинации при анапластическом РЩЖ. В отношении дифференцированного РЩЖ, рефрактерного к РЙТ, описаны клинические случаи и получены первые результаты клинических исследований II фазы, демонстрирующие обнадеживающие результаты [36, 37]. В частности, в ходе исследования MERAODE было выявлено, что совместное использование дабрафениба и траметиниба у пациентов с метастатическим рефрактерным к РЙТ дифференцированным РЩЖ с мутацией BRAFV600E оказалось эффективным: восстановлено поглощение радиоактивного йода. Контроль над опухолью наблюдался у 90 % больных, частичный ответ – у 38 % больных. При этом нежелательных явлений было немного [37]. Однако для однозначного подтверждения эффективности и безопасности данной комбинации необходимы хорошо спланированные клинические исследования III фазы.

Пазопаниб. Пазопаниб является мощным ингибитором множества тирозинкиназ, в том числе тирозинкиназ VEGFR-1–3, рецепторов тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR- α , - β), фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1 и -3), рецептора фактора стволовых клеток (Kit), а также Т-клеточной киназы, индуцируемой интерлейкином 2 (IL-2), лейкоцитспецифической протеинтирозинкиназы (Lck) и тирозинкиназы рецептора колониестимулирующего фактора макрофагов (c-Fms). В 2020 г. были опубликованы результаты исследования II фазы, в рамках которого оценивался клинический эффект терапии пазопанибом у пациентов с радио-йодрефрактерным дифференцированным РЩЖ. Параллельно изучались биомаркеры, при помощи которых можно спрогнозировать ответ на терапию. Были продемонстрированы эффективность и управляемая токсичность пазопаниба. В то же время вероятность ответа на лечение данным препаратом на основании оценки исследуемых биомаркеров, предшествующей терапии или мутационного статуса опухоли спрогнозировать не удалось. Исследователи подчеркнули, что результаты являются обнадеживающими, однако достоверных доказательств его эквивалентной, превосходящей или недостаточной эффективности по сравнению с другими ТКИ при рефрактерном к РЙТ

дифференцированном РЩЖ по-прежнему отсутствуют [38].

Ретиноевая кислота. Более ранние исследования показали, что метаболит витамина А1 (ретинола) ретиноевая кислота положительно влияет на дифференциацию клеток. Механизм ее действия реализуется через присоединение к рецепторам *RXR* и *RAR*, что приводит к подавлению соответствующей генной транскрипции. Предпринимались попытки использования аналогов ретиноевой кислоты (изотретиноина и др.) для редифференцировки клеток РЩЖ и восстановления способности к поглощению радиоактивного йода, но достоверных результатов получено не было. Регрессия опухоли на РИТ после редифференцировки в результате применения изотретиноина зарегистрирована лишь в единичных случаях [39, 40]. Поэтому ретиноевая кислота и ее аналоги сегодня не рекомендованы в качестве эффективной адъювантной терапии дифференцированного РЩЖ.

Таким образом, перечисленные выше таргетные препараты не являются оптимальным выбором для терапии рефрактерного к РИТ РЩЖ. Использование сорафениба не продемонстрировало улучшения показателей ОВ. Данные исследования II фазы об эффективности вандетаниба пока не подтверждены последующими исследованиями. Не было выявлено положительного влияния кабозантиниба на показатели ОВ. Исследование III фазы не продемонстрировало эффективности селуметиниба и было прекращено. Для подтверждения результативности применения комбинации дабрафениба и траметиниба, а также пазотиниба необходимы более масштабные клинические исследования III фазы. Наконец, исследования ретиноевой кислоты показали ее невысокую эффективность при дифференцированном РЩЖ.

На сегодняшний день наиболее эффективным препаратом для лечения дифференцированного РЩЖ, рефрактерного к РИТ, признан ленватиниб, что подтверждено данными исследования SELECT.

Обзор клинического исследования SELECT и субанализов

Ленватиниб (Ленвима®, производитель — фармацевтическая компания Eisai) — мультитаргетный препарат, подавляющий тирозинкиназную активность рецепторов сразу нескольких факторов роста, задействованных в проангиогенных и онкогенных механизмах при РЩЖ: VEGFR-1–3, FGFR-1–4, PDGFR α , Kit и RET. Этот препарат одновременно блокирует ангиогенные и онкогенные сигнальные пути, что приводит к выраженному и длительному подавлению процессов ангиогенеза и пролиферации. Эффективность и безопасность ленватиниба при рефрактерном к РИТ дифференцированном РЩЖ оценивалась в рамках международного рандомизированного двойного слепого

платцебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы SELECT [41]. Первичной конечной точкой исследования была ВБП, вторичными конечными точками — частота ответа, ОВ и безопасность. Полный, частичный регресс и стабилизация опухоли составили 1,5; 64,7 и 15 % соответственно. Ленватиниб продемонстрировал достоверное увеличение медианы ВБП, которая составила 18,3 мес в группе ленватиниба и 3,6 мес в группе платцебо (ОР прогрессирования или смерти 0,21; 99 % ДИ 0,14–0,31; $p < 0,001$). Таким образом, разница в ВБП составила 14,7 мес (рис. 2).

Частота объективного ответа в группе терапии ленватинибом составила 64,8 %, в группе платцебо — 1,5 % ($p < 0,001$). На момент первичного среза данных на уровне 22 мес наблюдения достоверных различий в показателях ОВ в сравниваемых группах отмечено не было (ОР смерти 0,73; 95 % ДИ 0,50–1,07; $p = 0,10$) [41].

В исследовании SELECT сбор данных для первичного анализа был завершен в 2013 г., после чего началась открытая фаза исследования, во время которой ранее получавшие ленватиниб пациенты могли продолжить его прием. Больные группы платцебо при прогрессировании заболевания также могли начать терапию данным препаратом. При этом пациенты группы платцебо, которые отказались от лечения ленватинибом, продолжали находиться под наблюдением. В таком режиме сбор данных для уточняющего анализа выполняли до 2016 г., что позволило получить очень ценные результаты по ВБП. Уточненная медиана ВБП пациентов, принимавших ленватиниб, была выше, чем у пациентов, принимавших платцебо (19,4 мес против 3,7 мес). У больных, ответивших на терапию, медиана ВБП составила 33,1 мес, у больных, не ответивших на нее, — 7,9 мес. Большая длительность ответа на лечение ленватинибом (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 [42].

Субанализ данных в зависимости от распределения по подгруппам длительности прерывания терапии (< 10 % или > 10 % от общей длительности лечения) убедительно продемонстрировал, что чем меньше длительность прерывания терапии ленватинибом, тем выше ее эффективность. В частности, медиана ВБП в группе кратковременной отмены этого препарата еще не была достигнута на момент завершения сбора первичных данных, тогда как в группе длительной отмены она составила 12,8 мес. Также применение ленватиниба продемонстрировало увеличение частоты объективного ответа в группе кратковременного прерывания терапии (76,1 %) по сравнению с группой длительного прерыва в лечении (52,8 %) [43].

В другом субанализе пациентов стратифицировали по возрасту (подгруппы ≤ 65 и > 65 лет). При лечении

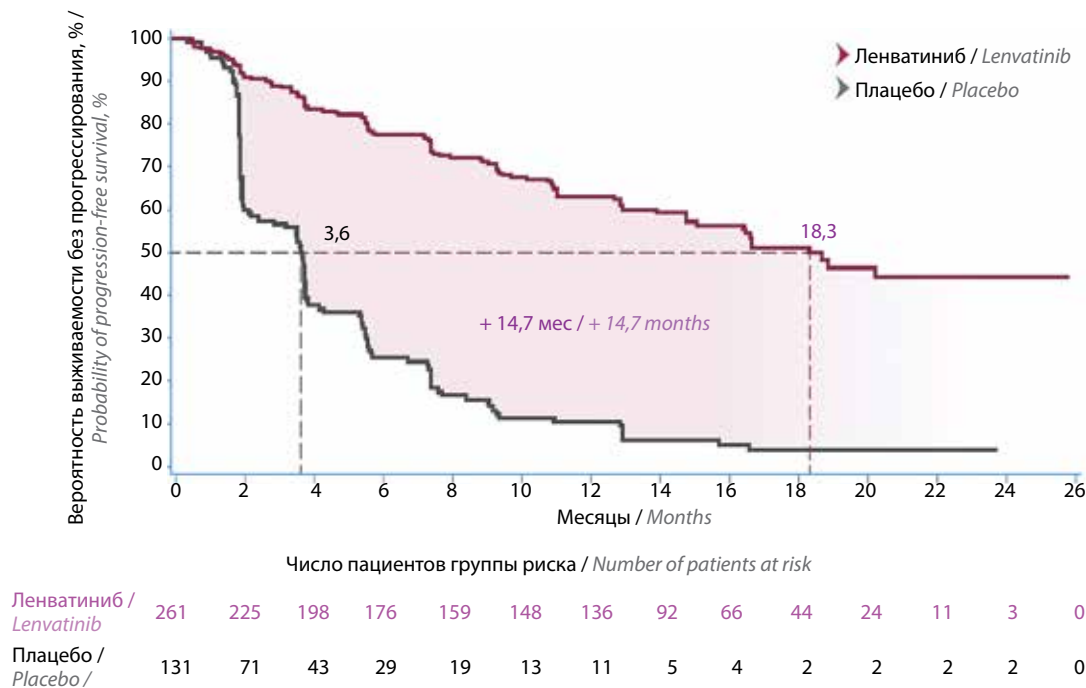


Рис. 2. Результаты исследования SELECT. Медиана выживаемости без прогрессирования превысила 1,5 года для пациентов с рефрактерным к радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы на фоне терапии ленватинибом [41]

Fig. 2. Results of the SELECT study. Median progression-free survival exceeded 1.5 years for patients with refractory to radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer on the background of lenvatinib therapy [41]

ленватинибом по сравнению с использованием плацебо ВБП улучшилась в обеих возрастных группах, хотя у пожилых пациентов наблюдалась более высокая токсичность. Показатели ОВ достоверно увеличились в подгруппе пожилых пациентов, что позволяет предположить, что этот препарат можно применять в лечении пациентов любого возраста [44]. Полученные данные впервые подтвердили, что ленватиниб увеличивает показатели ОВ пациентов с рефрактерным к РИТ РЩЖ.

Влияние ленватиниба на ОВ было продемонстрировано и в опубликованном в 2021 г. субанализе, включающем оценку подгрупп пациентов с радиоiodрефрактерным дифференцированным РЩЖ с метастазами в легких, получавших ленватиниб и плацебо в рамках исследования SELECT [45]. Медиана ОВ у больных с метастазами в легких диаметром >1 см при назначении ленватиниба составила 44,7 мес, при приеме плацебо — 33,1 мес ($p = 0,025$). Таким образом, ОВ была достоверно выше у больных, получающих ленватиниб.

В конце 2020 г. были представлены данные российского многоцентрового исследования эффективности и переносимости ленватиниба при радиоiodрефрактерном дифференцированном РЩЖ. Они полностью сопоставимы с результатами исследования SELECT: в выборке российских пациентов медиана ВБП составила 26,1 мес, а у больных, продемонстрировавших полный или частичный ответ, данный показатель достиг 36,2 мес [46].

Ленватиниб в клинических рекомендациях

Следует отметить, что доказательную базу препарата, необходимую в том числе и для вхождения в клинические рекомендации и перечни лекарственных средств, наряду с данными проспективных рандомизированных контролируемых исследований и реальной клинической практики формируют и фармакоэкономические исследования [47–51]. В 2 публикациях результатов фармакоэкономических исследований продемонстрировано преимущество ленватиниба по сравнению с сорафенибом и традиционно применяющейся химиотерапией. Так, использование ленватиниба в терапии больных с радиоiodрефрактерным РЩЖ за 5 лет применения в России обеспечивает 1628 дополнительных лет жизни [52]. Использование данного препарата практически не оказывает влияния на стоимость терапии. Расчет коэффициента «затраты — эффективность» (CER) по показателю «выживаемость без прогрессирования» показал, что затраты на эффективный годовой курс лечения эпизода радиоiodрефрактерного дифференцированного РЩЖ с использованием сорафениба в 2 раза выше, чем с использованием ленватиниба [53]. Таким образом, ленватиниб продемонстрировал свою эффективность в проспективных рандомизированных и фармакоэкономических исследованиях, а также в реальной клинической практике. Поэтому он вошел в российские и зарубежные клинические рекомендации в качестве предпочтительного препарата.

В клинических рекомендациях по терапии дифференцированного РЩЖ (National Comprehensive Cancer Network, NCCN; версия 2, 2020 г.) левтатиноб рекомендован в качестве препарата предпочтительного выбора при папиллярном, фолликулярном и гюртле-клеточном раке щитовидной железы. Решение о выборе конкретного лекарственного средства (левтатиноба или сорафениба) должно приниматься индивидуально для каждого пациента на основании данных о частоте ответов на лечение и наличия сопутствующих заболеваний.

В утвержденных Минздравом России в 2020 г. клинических рекомендациях по ведению пациентов с дифференцированным РЩЖ [4] указано, что таргетная терапия препаратами сорафениб и левтатиноб рекомендуется при неэффективности РИТ и доказанном прогрессировании опухоли в течение 3–12 мес (согласно критериям RECIST 1.1) с целью увеличения выживаемости пациентов. Радиойодтерапия считается неэффективной при отсутствии накопления ^{131}I хотя бы в 1 опухолевом очаге, прогрессировании опухоли на фоне лечения и отсутствии положительного эффекта при суммарной терапевтической активности >600 мКи. Рекомендуется индивидуально подбирать препарат на основе прогноза эффективности и безопасности для каждого конкретного пациента с целью улучшения показателей выживаемости и переносимости терапии, а в случаях прогрессирования опухоли или развития угрожающей

жизни токсичности на фоне применения одного препарата рекомендуется переходить на другой [4].

В практических рекомендациях RUSSCO (2020 г.) для лечения нерезектабельного местно-распространенного и метастатического папиллярного или фолликулярного РЩЖ при развитии радиойодрезистентности рекомендуется назначение левтатиноба в дозе 24 мг/сут и сорафениба в дозе 800 мг/сут. С учетом показателей ВБП и частоты объективных ответов применение данного препарата в 1-й линии предпочтительно [18].

Заключение

Подводя итог, следует подчеркнуть возрастающую роль таргетной терапии в ведении пациентов с дифференцированным РЩЖ. Перспективы синтеза новых таргетных препаратов становятся очевидными, так же как и необходимость дальнейшего исследования уже находящихся в обороте препаратов. Эффективность большинства из них в отношении улучшения показателей ВБП и ОВ пока не подтверждена, поэтому необходимы дальнейшие исследования. Левтатиноб показал свою эффективность в различных подгруппах пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным РЩЖ, а также предсказуемость и хорошую управляемость возможных нежелательных явлений. Это стало обоснованием его включения в международные и российские клинические рекомендации в качестве препарата 1-й линии у пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным РЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. СПб.: Питер, 2006. 368 с. [Valdina E.A. Diseases of the thyroid gland: Manual. Saint Petersburg: Piter, 2006. 368 p. (In Russ.).]
2. Schlumberger M., Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrin* 2021;17(3):176–88. DOI: 10.1038/s41574-020-00448-z.
3. Schmidbauer B., Menhart K., Hellwig D., Grosse J. Differentiated thyroid cancer – treatment: state of the art. *Int J Mol Sci* 2017;18(6):1292. DOI: 10.3390/ijms18061292.
4. Клинические рекомендации: дифференцированный рак щитовидной железы (утв. Минздравом России, 2020). Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-differentsirovannyi-rak-shchitovidnoi-zhelezy-utv-minzdravom-rossii/>.
5. Keston A.S., Ball R.P., Frantz V.K., Palmer W.W. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. *Science* 1942;95(2466):362–95.
6. Румянцев П.О., Корнев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2015;11(4):51–5. [Rumyantsev P.O., Korenev S.V. The history of the appearance of therapy with radioactive iodine. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* = Clinical and experimental thyroidology 2015;11(4):51–5. (In Russ.).]
7. Leiter L., Seidlin S.M., Marinelli L.D., Baumann E.J. Adenocarcinoma of the thyroid with hyperthyroidism and functional metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 1947;6(3):247.
8. Seidlin S.M., Rossman I., Oshry E., Siegel E. Radioiodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid: a six-year progress report. *J Clin Endocrinol Metab* 1949;9(11). DOI: 10.1210/jcem-9-11-1122.
9. 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.
10. Spitzweg C., Bible K.C., Hofbauer L.C., Morris J.C. Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(10):830–42. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70051-8.
11. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–333. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
12. Mustafa M., Kuwert T., Weber K. et al. Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma:

- a bicentric prospective SPECT/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(8):1462–6. DOI: 10.1007/s00259-010-1408-2.
13. Chen L., Luo Q., Shen Y. et al. Incremental value of ¹³¹I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2008;49(12):1952–7. DOI: 10.2967/jnumed.108.052399.
14. 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.
15. Deandreis D., al Ghuzlan A., Leboulleux S. et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):159–69. DOI: 10.1677/ERC-10-0233.
16. Hirsch D., Levy S., Tsvetov G. et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases. *Endocr Pract* 2017;23(10):1193–200. DOI: 10.4158/EP171924.OR.
17. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцев У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2014;(3):4–9. [Rumyantsev P.O., Fomin D.K., Rumyantseva U.V. Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2014;(3):4–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9.
18. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. *Злокачественные опухоли* 2020;10(3s2–1): 93–108. [Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant tumors* 2020;10(3s2–1):93–108. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06.
19. Berdelou A., Lamartina L., Klain M. et al. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(4):R209–23. DOI: 10.1530/ERC-17-0542.
20. Tuttle R.M., Brose M.S., Grande E. et al. Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3):295–305. DOI: 10.1016/j.beem.2017.04.014.
21. Семенова А.И. Лекарственное лечение диссеминированного рака щитовидной железы. *Практическая онкология* 2007;8(1):46–51. [Semenova A.I. Drug treatment of disseminated thyroid cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2007;8(1):46–51. (In Russ.)].
22. Кочетков Р.Ю., Кривчик А.А. Химиотерапия недифференцированного рака щитовидной железы. *Медицинские новости* 1997;(1):3–9. [Kochetkov R.Yu., Krivchik A.A. Chemotherapy of undifferentiated thyroid cancer. *Medicinskie novosti = Medical News* 1997;(1):3–9. (In Russ.)].
23. Viskonti J.L., Silverberg A.B., Wehmeier K.R. Chemotherapy of endocrine tumors. In: *The chemotherapy source book*. 3rd ed. Ed. By M.C. Perry. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 2001. Pp. 698–707.
24. 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.
25. Valerio L., Pieruzzi L., Giani C. et al. Targeted therapy in thyroid cancer: state of the art. *Clin Oncol* 2017;29(5):316–24. DOI: 10.1016/j.clon.2017.02.009.
26. Bastholt L., Kreissl M.C., Führer D. et al. Effect of an outreach programme on vandetanib safety in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2016;5(3):187–94. DOI: 10.1159/000448919.
27. Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
28. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639–46. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
29. FDA approves cabozantinib for differentiated thyroid cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cabozantinib-differentiated-thyroid-cancer>.
30. Brose M.S., Robinson B., Sherman S.I. et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1126–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6.
31. Kreissl M.C., Janssen M.J.R., Nagarajah J. Current treatment strategies in metastasized differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2019;60(1):9–15. DOI: 10.2967/jnumed.117.190819.
32. AstraZeneca. Selumetinib granted Orphan Drug Designation in the US for adjuvant treatment of differentiated thyroid cancer [Internet]. Media release/ 2016. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/selumetinib-granted-orphan-drug-designation-in-the-US-for-adjuvant-treatment-of-differentiated-thyroid-cancer-12052016.html#>.
33. Comparing complete remission after treatment with selumetinib/placebo in patient with differentiated thyroid cancer (ASTRA). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01843062*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01843062>.
34. Markham A., Keam S.J. Selumetinib: first approval. *Drugs* 2020;80(9):931–7. DOI: 10.1007/s40265-020-01331-x.
35. Shah M.H., Wei L., Wirth L.J. et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):6022. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.6022.
36. Lee C.-S., Miao E., Das K., Seetharamu N. Clinical efficacy with dabrafenib and trametinib in a T599_V600insT poorly differentiated metastatic thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep* 2021;14(8):e243264. DOI: 10.1136/bcr-2021-243264.
37. Leboulleux S., do Cao C., Zerdoud S. et al. A redifferentiation phase II trial with trametinib and dabrafenib followed by radioactive iodine administration for metastatic radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients with a BRAFV600E mutation (NCT 03244956). *J Endocrine Soc* 2021;5(Suppl. 1):A876. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.1789.
38. Bible K.C., Menefee M.E., Lin C.-C. (Josh) et al. An international phase 2 study of pazopanib in progressive and metastatic thyroglobulin antibody negative radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2020;30(9):1254–62. DOI: 10.1089/thy.2019.0269.
39. Румянцев П.О. Рефрактерность высокодифференцированного рака щитовидной железы к лечению радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи* 2013;(3):11–5. [Rumyantsev P.O. refractory of well-differentiated thyroid cancer to the treatment with radioactive iodine. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2013;(3):11–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-3-11-15.
40. Short S.C., Suovuori A., Cook G. et al. A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. *Clin Oncol* 2004;16(8):569–74. DOI: 10.1016/j.clon.2004.06.018.
41. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer.

- N Engl J Med 2015;372(7):1868. DOI: 10.1056/NEJMc1503150.
42. Gianoukakis A.G., Dutcus C.E., Batty N. et al. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Rel Cancer* 2018;25(6):699–704. DOI: 10.1530/ERC-18-0049.
43. 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.
44. 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.
45. Tahara M., Kiyota N., Hoff A.O. et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2021;147:51–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.032.
46. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю. и др. Эффективность и переносимость левнатиниба при радиойодрезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):65–72. [Borodavina E.V., Isaev P.A., Shurinov A.Yu. et al. Efficacy and tolerability of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter observational study in the Russian Federation. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2020;10(1):65–72. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72.
47. Андреев Д.А., Полякова К.И., Завьялов А.А. и др. Основные направления анализа экономических затрат при оказании онкологической помощи населению. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2020;12(4):310–7. [Andreev D.A., Polyakova K.I., Zavyalov A.A. et al. Crucial areas of the economic analysis of public cancer care. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoe-
- pidemiology. 2019;12(4):310–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.310-317.
48. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С. и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):125–44. [Blinov D.V., Akarachkova E.S., Orlova A.S. et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoe-
- epidemiology 2019;12(2):125–44. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144.
49. Мусина Н.З., Омеляновский В.В., Гостищев Р.В. и др. Концепция ценностно-ориентированного здравоохранения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;13(4):438–51. [Musina N.Z., Omelyanovskiy V.V., Gostischev R.V. et al. Concept of value-based healthcare. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoe-
- epidemiology 2020;13(4):438–51. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.042.
50. Лемешко В.А., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Определение терапевтической ценности противоопухолевых лекарственных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2020;13(3):262–9. [Lemeshko V.A., Musina N.Z., Omelyanovskiy V.V. Evaluation of the antitumor drugs therapeutic value using the method of multicriterial analysis of decision-making. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoe-
- epidemiology 2020;13(3):262–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.056.
51. Омеляновский В.В., Максимкина Е.А., Ивахненко О.И. и др. Совершенствование системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ
- изменений Постановления Правительства РФ № 871. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2020;13(2):113–23. [Omelyanovskiy V.V., Maksimkina E.A., Ivakhnenko O.I. et al. Improving to the formation of lists of drugs for medical use: analysis of changes in the Government Decree no. 871. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoe-
- epidemiology 2020;13(2):113–23. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.032.
52. Фролов М.Ю., Рогов В.А. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата Ленвима® (ленватиниб) при прогрессирующем дифференцированном раке щитовидной железы, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;9(1):3–10. [Frolov M.Yu., Rogov V.A. Evaluation of drug therapy in progressing differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine in patients residing in the Russian Federation: pharmacoeconomic aspects. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoe-
- epidemiology 2017;10(1):3–10. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.003-010.
53. Фролов М.Ю., Рогов В.А. Оценка лекарственной терапии прогрессирующего дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду, у пациентов, проживающих в Российской Федерации: фармакоэкономические аспекты. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017;10(1):3–10. [Frolov M.Yu., Rogov V.A. Evaluation of drug therapy in progressing differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine in patients residing in the Russian Federation: pharmacoeconomic aspects. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoe-
- epidemiology 2017;10(1):3–10. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.003-010.

Вклад авторов

Е.В. Бородавина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
П.А. Исаев, В.В. Крылов, А.А. Родичев: редактирование текста статьи;
А.Ю. Шуринов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.V. Borodavina: developing the research and concept desing, reviewing publications on the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
P.A. Isaev, V.V. Krylov, A.A. Rodichev: article edition;
A.Yu. Shurinov: reviewing publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Бородавина / E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>
В.В. Крылов / V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>
П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>
А.Ю. Шуринов / A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>
А.А. Родичев / A.A. Rodichev: <https://orcid.org/0000-0002-2623-3975>

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: 08.11.2021. **Принята к публикации:** 01.12.2021.

Article submitted: 08.11.2021. **Accepted for publication:** 01.12.2021.