

Анализ выживаемости пациентов с прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы

Е.В. Бородавина, А.Ю. Шуринов, В.В. Крылов, К.Г. Васильев

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

Введение. Современное лечение дифференцированного рака щитовидной железы включает в себя хирургическое удаление щитовидной железы, проведение радиойодтерапии (РЙТ) с последующей гормонотерапией левотироксином. При наличии у пациента отдаленных метастазов РЙТ приобретает исключительную важность, становясь безальтернативным методом лечения. Однако при сниженной или утраченной способности опухолевых клеток поглощать радиоактивный йод (^{131}I) эффективность РЙТ резко уменьшается или полностью теряется. Развивается радиойодрефрактерность, при которой заболевание прогрессирует, несмотря на проводимую терапию. В настоящее время единственным признанным эффективным методом лечения радиойодрефрактерного рака щитовидной железы при прогрессировании заболевания является терапия тирозинкиназными ингибиторами. На основании результатов клинического исследования SELECT при непрямом сравнении с данными, полученными ранее в ходе клинического исследования DECISION, наиболее эффективным препаратом признан ленватиниб.

Цель исследования — сравнительный анализ ответа на лечение и общей выживаемости в 2 группах пациентов с прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы. В 1-й группе продолжалась РЙТ в сочетании с супрессивной гормонотерапией левотироксином, во 2-й — при развитии радиойодрефрактерности назначался ленватиниб.

Материалы и методы. В исследование включены 2 группы пациентов, проходивших в разное время лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. В 1-ю группу вошли пациенты с дифференцированным раком щитовидной железы, продолжавшие РЙТ до января 2015 г., несмотря на прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения ($n = 191$) (группа исторического контроля). Вторую группу ($n = 71$) составили больные, получающие ленватиниб в 1-й линии таргетной терапии с января 2015 г. по март 2022 г., с момента рентгенологически подтвержденного прогрессирования опухоли по 1-й версии критериев оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1) и установления факта радиойодрефрактерности.

Результаты. В группе исторического контроля ($n = 191$) на сегодняшний день живы 18 (9,4 %) пациентов, все они имели легочную миллиарную диссеминацию. Ни у одного больного не было зафиксировано полного или частичного ответа на лечение. У 83 (43,45 %) пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, у 108 (56,54 %) — прогрессирование заболевания. Количество курсов РЙТ варьировало от 9 до 27 (в среднем $13,0 \pm 3,4$ курса), суммарная активность за все время лечения — от 21 до 75 Гбк (в среднем $39,3 \pm 10,0$ Гбк). Общая выживаемость в среднем составила $80,0 \pm 20,3$ мес (min 54 мес, max 162 мес). Лучшие показатели общей выживаемости наблюдались у пациентов с медленным прогрессированием заболевания. В группе ленватиниба медиана длительности терапии у пациентов, завершивших лечение, достигла 26,3 мес (1–52 мес). Ответ опухоли на лечение оценивался у 71 больного. По критериям RECIST 1.1 максимальный ответ был расценен как полный у 1 (1,41 %) пациента, как частичный — у 30 (42,45 %), как стабилизация заболевания — у 23 (32,39 %), как прогрессирование заболевания — у 13 (18,31 %). Медиана времени до оценки 1-го ответа на терапию составила 4 мес (2–8 мес), выживаемость без прогрессирования — 17,3 мес (95 % доверительный интервал 15,1–19,4 мес), медиана выживаемости без прогрессирования в подгруппе пациентов, ответивших на терапию ленватинибом (с полным и частичным ответами), — 32,5 мес (95 % доверительный интервал 30,7–37,7 мес). Медиана общей выживаемости на момент анализа данных не достигнута.

Заключение. Сравнительный анализ показал, что подход к лечению больных прогрессирующим радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы, основанный на продолжении РЙТ, неверен. Он вынужденно применялся в те годы, когда терапия тирозинкиназными ингибиторами при данной патологии была недоступна. В настоящее время большинство пациентов с прогрессирующим радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы получают ленватиниб в 1-й линии таргетной терапии, роль которой в лечении таких пациентов в настоящее время возрастает.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиоiodтерапия, радиоiodрефрактерность, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы, лenvатиниб

Для цитирования: Бородавина Е.В., Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Васильев К.Г. Анализ выживаемости пациентов с прогрессирующим метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):63–70. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-63-70

Survival analysis of patients with advanced metastatic differentiated thyroid cancer

E. V. Borodavina, A. Yu. Shurinov, V. V. Krylov, K. G. Vasilev

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

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Borodavina smysymrik2007@yandex.ru

Introduction. Current treatment of differentiated thyroid cancer includes surgical resection of the thyroid gland, radioiodine therapy (RIT) followed by hormone therapy with levothyroxine. If a patient has distant metastases, radioiodine therapy gains vital importance, becoming a non-competitive method of treatment. However, with incomplete expressed or lost ability of tumor cells to absorb radioactive iodine (^{131}I), the effect of RIT occurs to be limited or completely lost. Radioactive iodine refractivity develops, in which the disease progresses despite ongoing therapy. Therapy with tyrosine kinase inhibitors for the progressive radioiodine-refractory thyroid cancer is currently the only recognized effective treatment. Based on the results of the SELECT study, in an indirect comparison with the data obtained earlier in the DECISION study, lenvatinib was found to be the most effective drug.

The study objective is to provide a comparative analysis of response to treatment and overall survival in two groups of patients with progressive metastatic differentiated thyroid cancer. In Group 1, treatment was based on continuing radioiodine therapy in combination with suppressive hormone therapy with levothyroxine; in Group 2, with the development of radioiodine refractivity, lenvatinib was prescribed.

Materials and methods. The study included two groups of patients treated at different times in the A. F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. Group 1 included patients who continued radioiodine therapy, despite disease progression on treatment (historical control group). This group ($n = 191$) consisted of patients with differentiated thyroid cancer who received radioiodine therapy until January 2015, when the criteria for radioactive iodine refractivity had not yet been established and there was no unified approach to such patients and no possibility of targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors. Group 2 ($n = 71$) consisted of patients receiving lenvatinib in the 1st line targeted therapy from January 2015 to March 2022, from the time of radiographically confirmed tumor progression according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) and establishing the fact of radioactive iodine refractivity.

Results. In the historical control group ($n = 19$) 18 (9.4 %) patients are alive to date. It should be specifically noted that all of them had a miliary dissemination in the lungs. None of the 191 patients had a complete or partial response to treatment. All patients had either disease stabilization (83 (43.45 %) patients), or disease progression (108 (56.54 %) patients). The number of RIT courses varied from 9 to 27, 13 ± 3.4 on average. The total dose for the entire treatment period varied from 21 to 75 GBq, 39.3 ± 10 on average. Overall survival averaged 80 ± 20.3 months (min 54 months, max 162 months). Patients with slow disease progression had the longest overall survival. In the lenvatinib group the median duration of therapy in patients who discontinued treatment reached 26.3 months (1–52 months). Tumor response to treatment was evaluated in 71 patients. According to the RECIST 1.1 criteria, the maximum response was regarded as complete in 1 (1.41 %) patient, as partial – in 30 (42.45 %) patients, as stable disease – in 23 (32.39 %) patients, as disease progression – in 13 (18.31 %) cases. The median time to evaluate the first response to treatment was 4 (2–8) months. PFS was 17.3 months (95 % confidence interval 15.1–19.4 months). The median PFS in the subgroup of patients who responded to lenvatinib therapy (with a complete and partial response) was 32.5 months (95 % confidence interval 30.7–37.7). The median overall survival at the time of data analysis was not reached.

Conclusion. A comparative analysis showed that the approach to the treatment of patients with progressive radioiod-refracted differentiated thyroid cancer based on continued radioiodine therapy is wrong. It was the only impelled option when tyrosine kinase inhibitors therapy for differentiated thyroid cancer was unavailable. Currently, the majority of patients with progressive radioiodrefracted differentiated thyroid cancer receive lenvatinib in the first line targeted therapy. The role of this therapy in the treatment of patients with radioiodrefracted differentiated thyroid cancer is currently increasing. The promising prospects for the synthesis of new targeted drugs are becoming obvious, such as the need for further research and comparison of drugs already in use as well.

Key words: differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, radioactive iodine refractivity, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, lenvatinib

For citation: Borodavina E.V., Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Vasilev K.G. Survival analysis of patients with advanced metastatic differentiated thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(2):63–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-63-70

Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой распространенной онкологической патологией органов эндокринной системы и имеет устойчиво сохраняющуюся тенденцию к росту заболеваемости. По данным онкологического регистра, в 2020 г. на территории России заболеваемость РЩЖ составила 125 случаев на 100 тыс. населения [1]. В качестве адъювантного лечения проводится радиойодтерапия (РЙТ). Она является безальтернативным методом терапии при наличии отдаленных метастазов дифференцированного РЩЖ (ДРЩЖ), а также в стратифицированных случаях потенциально высокого риска рецидива опухоли в области первичного очага [2, 3]. Метод РЙТ основан на уникальном родстве атомов йода к фолликулярному эпителию щитовидной железы, а также к клеткам ДРЩЖ, сохранившим функцию поглощения йода. Эффективность РЙТ клинически доказана, в научных сообществах продолжают лишь дискуссии относительно вводимых активностей ^{131}I как для абляции остаточной тиреоидной ткани, так и для лечения остаточной болезни и отдаленных метастазов [4]. В случае утраты (или исходного отсутствия) функции поглощения йода пациенты оказываются резистентными к РЙТ и попадают в группу неблагоприятного прогноза [5].

Термин «радиойодрефрактерность» (РЙР) впервые прозвучал в сентябре 2012 г. на международном экспертном совете, в рамках которого был согласован алгоритм действий при ДРЩЖ, устойчивом к РЙТ, дано определение РЙР [6], а также сформулированы ее критерии, хорошо известные в настоящее время и широко используемые всеми специалистами в отношении тактики ведения таких пациентов. Главным выводом, сделанным в результате многолетних наблюдений, является то, что вероятность излечения больных с радиойодрефрактерным ДРЩЖ при дальнейшем продолжении РЙТ крайне низка, поэтому ее продолжение является нецелесообразным, а иногда и потенциально опасным. Однако существует историческая группа пациентов (которых начали лечить до эры тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ)), у которых РЙТ продолжалась многие годы, несмотря на отсутствие явного эффекта и/или при прогрессировании заболевания на фоне проводимой терапии.

В настоящее время при прогрессировании процесса пациентам с радиойодрефрактерным ДРЩЖ рекомендована терапия ТКИ сорафенибом и ленватинибом. Общенациональная онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network) и все отечественные клинические рекомендации рассматри-

вают ленватиниб в качестве препарата выбора в 1-й линии терапии радиойодрефрактерного ДРЩЖ [7, 8]. На сегодняшний день не существует возможности провести прямое сравнение эффективности двух данных методов лечения, поскольку это будет заведомо неправильным. Поэтому единственным способом выявить преимущество того или иного метода является сравнение группы, в которой применялись современные подходы к лечению радиойодрефрактерного ДРЩЖ, с группой исторического контроля.

Цель исследования — анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в 2 группах пациентов с прогрессирующим ДРЩЖ: группе исторического контроля (продолжение РЙТ без ТКИ) и группе пациентов, получавших ТКИ без продолжения РЙТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 2 группы пациентов, проходивших в разное время лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. В 1-ю группу вошли больные, продолжавшие РЙТ, несмотря на прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения (группа исторического контроля). Данную группу ($n = 191$) составили пациенты с ДРЩЖ, получавшие РЙТ до января 2015 г., когда еще не были определены критерии РЙР, не было выработано единого подхода к таким больным, отсутствовала возможность проведения таргетной терапии ТКИ. Вторую группу ($n = 71$) составили пациенты, получающие ленватиниб в 1-й линии таргетной терапии с января 2015 г. по март 2022 г., с момента рентгенологически подтвержденного прогрессирования опухоли по 1-й версии критериев оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1) и установления факта РЙР [9]. В исследование включены пациенты старше 18 лет с гистологически верифицированным ДРЩЖ и прогрессирующим опухолевым процессом. Критерии исключения: наличие противопоказаний к назначению ленватиниба, указанные в инструкции по применению препарата [10]. Первичной конечной точкой исследования была оценка общей выживаемости (ОВ).

Медицинские данные пациентов были формализованы и внесены в электронные таблицы. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе исторического контроля не оценивали, так как не у всех пациентов в медицинской документации в тот период времени четко указывали размер и количество

метастатических очагов. В группе больных, получавших ленватиниб, ВБП рассматривали как период от начала терапии данным препаратом до даты выявления прогрессирования заболевания или даты смерти пациента.

Общую выживаемость в обеих группах рассчитывали от начала РИТ при выявлении отдаленного метастазирования до даты последнего наблюдения за пациентом или его смерти от любой причины. Ответ на лечение при наличии измеряемых опухолевых очагов оценивали по критериям RECIST 1.1. Объективным ответом считали полный (ПО) или частичный ответ (ЧО), достижением контроля над опухолевым процессом — стабилизацию заболевания в течение 2 мес и более. Критериями стабилизации заболевания были отсутствие изменения таргетных очагов по данным инструментальных методов обследования и увеличения уровня онкомаркеров (тиреоглобулина и антител к нему).

Полученные результаты анализировали с помощью статистических методов с использованием коммерчески доступного блока статистических программ [11, 12]. Выживаемость оценивали по методу Каплана—Майера. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Группа исторического контроля. Возраст пациентов варьировал от 22 до 96 лет (средний возраст $63 \pm 17,5$ года). Среди пациентов было 132 (69,1 %) женщины и 59 (30,9 %) мужчин. На момент начала РИТ 158 (82,7 %) пациентов имели удовлетворительный соматический статус (0–1 балл) по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), у 33 (17,27 %) больных его оценивали в 2–3 балла. Доминирующим гистологическим типом опухоли был папиллярный РЩЖ (у 143 (74,8 %) пациентов); фолликулярный РЩЖ выявлен у 48 (25,2 %) пациентов. Более 2 пораженных зон наблюдалось у 151 (79,05 %) больного.

У 164 (85,86 %) больных диагностировано метастатическое поражение легких, у 68 (35,60 %) — лимфатических узлов шеи, у 48 (25,13 %) — лимфатических узлов средостения. В исследование также были включены 54 (28,27 %) пациента с метастазами в кости, у 9 (4,71 %) пациентов выявлено метастатическое поражение печени, у 3 (1,57 %) — мягких тканей (кожи). Больные с метастатическим поражением головного мозга, пищевода и других органов и тканей не попали в данную группу, так как проведение у них РИТ на фоне отмены тироксина за 21 день до госпитализации не представлялось возможным. Этим пациентам назначали только симптоматическую терапию, в некоторых случаях — дистанционную лучевую терапию (см. таблицу).

Группа пациентов, получавших ленватиниб. Возраст пациентов варьировал от 31 до 79 лет (средний возраст $61,9 \pm 11,3$ года). Среди больных было 42 (59,15 %) жен-

щины и 29 (40,85 %) мужчин. На момент начала терапии ленватинибом 44 (76,06 %) пациента имели удовлетворительный соматический статус (0–1 балл) по шкале ECOG, у 17 (23,94 %) больных он оценен в 2–3 балла. Доминирующим гистологическим типом опухоли у 59 (83,10 %) пациентов был папиллярный РЩЖ. Фолликулярный РЩЖ имели 7 (9,86 %) пациентов, гюртлеклеточный — 4 (5,64 %), мукоэпидермоидный — 1 (1,41 %). У 44 (61,97 %) больных были метастазы в 2 и более органах. У 66 (92,96 %) пациентов диагностировано метастатическое поражение легких, у 27 (38,04 %) — лимфатических узлов шеи, у 14 (19,7 %) — лимфатических узлов средостения. В исследование также были включены 17 (23,94 %) пациентов с метастазами в кости, у 6 (8,45 %) больных выявлено метастатическое поражение печени, у 5 (7,04 %) — головного мозга, у 8 (11,27 %) — неоперабельные рецидивы в ложе щитовидной железы, у 2 (2,82 %) — пищевода, у 2 (2,82 %) — надпочечников, у 3 (4,23 %) — мягких тканей (кожи) (см. таблицу). Все больные получали ленватиниб в стартовой дозе 24 мг в сутки в соответствии с инструкцией по применению препарата [10].

Контрольное обследование пациентов в течение всего периода наблюдения проводилось в соответствии с локальными госпитальными стандартами каждые 3–4 мес и включало опрос, осмотр, биохимический и общий анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) шеи, органов грудной клетки и других зон. Больным с метастазами в кости выполняли остеосцинтиграфию, с метастазами в головном мозге — КТ или МРТ головы с контрастным усилением.

Результаты

В группе исторического контроля ($n = 191$) на сегодняшний день живы 18 (9,4 %) пациентов, все они имели легочную миллиарную диссеминацию. Ни у одного больного не было зафиксировано ПО или ЧО на лечение. У 83 (43,45 %) пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, у 108 (56,54 %) — прогрессирование заболевания. Количество курсов РИТ варьировало от 9 до 27 (в среднем $13,0 \pm 3,4$ курса), суммарная активность за все время лечения — от 21 до 75 ГБк (в среднем $39,3 \pm 10,0$ ГБк). Общая выживаемость в среднем составила $80,0 \pm 20,3$ мес (min 54 мес, max 162 мес). Лучшие показатели ОВ наблюдались у пациентов с медленным прогрессированием заболевания. Достоверно известно, что у 4 больных в течение жизни был выявлен лейкоз, у 3 — рак слюнной железы, у 1 — рак легкого и у 1 — рак мочевого пузыря (суммарно 4,71 % от общего числа пациентов).

В группе пациентов, получавших ленватиниб, при медиане наблюдения 19,5 мес (2–51 мес) на момент анализа данных лечение продолжал 51 (71,83 %) больной,

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Группа пациентов, получавших ленватиниб Group of patients receiving lenvatinib		Группа исторического контроля Historical control group	
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%
Пол, n: Sex, n:				
мужской male	29	40,85	59	30,90
женский female	42	59,15	132	69,10
Соматический статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), баллы: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status:				
0–1	44	76,06	158	82,72
2–3	17	23,94	33	17,27
Гистологический вариант, n: Histological subtype, n:				
папиллярный papillary	59	83,10	143	74,80
фолликулярный follicular	7	9,86	48	25,20
гюртлеклеточный hürthle cell	4	5,64	—	—
мукоэпидермоидный mucoepidermoid	1	1,41	—	—
Число пораженных зон, n: Number of affected areas, n:				
1–2	27	38,03	40	20,95
более 2 more than 2	44	61,97	151	79,05
Локализация метастазов, n: Localization of metastases, n:				
легкие lungs	66	92,96	164	85,86
лимфатические узлы шеи neck lymph nodes	27	38,04	68	35,60
лимфатические узлы средостения mediastinal lymph nodes	14	19,70	48	25,13
кости bones	17	23,94	54	28,27
местный рецидив local recurrence	8	11,27	—	—
печень liver	6	8,45	9	4,71
головной мозг brain	5	7,04	—	—
мягкие ткани soft tissues	3	4,23	3	1,57
пищевод esophagus	2	2,82	—	—
надпочечник adrenal gland	2	2,82	—	—

20 (28,17 %) — завершили его. Причинами прекращения терапии послужили прогрессирование заболевания

(в 6 (8,45 %) случаях), смерть (в 8 (11,27 %) случаях), непереносимая токсичность (в 6 (8,45 %) случаях).

Медиана длительности терапии в группе пациентов, завершивших лечение, достигла 26,3 мес (1–52 мес). Ответ опухоли на лечение определялся у 71 больного. По критериям RECIST 1.1 максимальный ответ был расценен как ПО у 1 (1,41 %) пациента, как ЧО – у 30 (42,45 %), как стабилизация заболевания – у 23 (32,39 %), как прогрессирование заболевания – у 13 (18,31 %). У 4 (5,64 %) больных ответ на лечение не определяли, так как период приема лenvатиниба был менее 4 мес. Медиана времени до оценки 1-го ответа на терапию составила 4 мес (2–8 мес), ВБП – 17,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 15,1–19,4 мес), медиана ВБП в подгруппе пациентов, ответивших на терапию лenvатинибом (с ПО и ЧО), – 32,5 мес (95 % ДИ 30,7–37,7). Медиана ОВ на момент анализа данных не достигнута.

Обсуждение

Согласно установленным критериям РЙР, РЙТ 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 ^{131}I >600 мКи [5]. В период до утверждения критериев РЙР РЙТ продолжалась у пациентов с ДРЩЖ с прогрессированием заболевания до развития осложнений или фатального прогрессирования. В нашем одноцентровом рандомизированном неконтролируемом исследовании при анализе данных отмечено применение гораздо более высоких суммарных активностей ^{131}I , использованных для РЙТ (от 21 до 75 ГБк). При этом было доказано, что такие пациенты имели относительно небольшую ОВ (в среднем $80 \pm 20,3$ мес). Также в группе исторического контроля у 4,71 % больных выявлены вторые опухоли. Вероятно, их развитие является отдаленным последствием избыточно проведенной РЙТ. В группе лenvатиниба на момент анализа данных медиана ОВ не была достигнута. Ограничением данного исследования был короткий период наблюдения, что не позволяет провести сравнение ОВ между группой исторического контроля и группой пациентов, получавших лечение лenvатинибом.

Большинство нежелательных явлений, связанных с применением данного препарата, были нетяжелыми, обратимыми (путем назначения симптоматической терапии) и не отличались от выявленных ранее в ходе клинических исследований [13, 14]. Ни у одного пациента группы исторического контроля не отмечались ПО и ЧО, в то время как в группе лenvатиниба у 1 (1,41 %) больного зафиксирован ПО и у 30 (42,45 %) – ЧО. В исторической группе не удалось определить ВБП, поскольку критерии RESIST 1.1 широко стали применяться для оценки ответа опухоли на лечение лишь с 2009 г. [15]. В группе лenvатиниба этот показатель составил 17,3 мес (95 % ДИ 15,1–19,4 мес), а у ответивших на лечение пациентов – 32,5 мес (95 % ДИ 30,7–37,7 мес). Частота контроля над заболеванием в 1-й группе оказалась равной 43,45 %, а во 2-й – достигла 76,25 %.

Заключение

Сравнительный анализ показал, что подход к лечению больных прогрессирующим радиойодрефрактерным ДРЩЖ, основанный на продолжении РЙТ, неверен. Он вынужденно применялся в те годы, когда терапия ТКИ при ДРЩЖ была недоступна. В настоящее время большинство пациентов с прогрессирующим радиойодрефрактерным ДРЩЖ получают лenvатиниб в 1-й линии таргетной терапии. Но, к сожалению, до сих пор могут встречаться случаи необоснованного продолжения РЙТ, введение некорректных активностей ^{131}I при ее проведении, а также несвоевременное назначение ТКИ. Данные, полученные нами в процессе исследования, позволяют подтвердить тенденцию к увеличению ОВ и ВБП в группе пациентов с прогрессирующим радиойодрефрактерным ДРЩЖ, получавших таргетную терапию. Однако для подтверждения данной гипотезы требуется проведение крупных рандомизированных клинических исследований. Роль таргетной терапии в лечении пациентов с радиойодрефрактерным ДРЩЖ в настоящее время возрастает. Перспективы синтеза новых таргетных препаратов становятся очевидными, так же как и необходимость дальнейшего изучения и сравнения уже применяющихся лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский центр радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf>. [The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of National Medical Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf>. (In Russ.)].
2. Tuttle R., Ahuja S., Avram A. et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ^{131}I therapy in differentiated thyroid cancer: a Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association

- of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019;29(4):461–70. DOI: 10.1089/thy.2018.0597.
3. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 640–647. [Kaprin A.D., Mardynsky Yu.S. Therapeutic radiology. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. Pp. 640–647. (In Russ.)].
4. Шуринов А.Ю., Крылов В.В., Бородавина Е.В. Радиойодоблация при раке щитовидной железы. Исторические и современные аспекты. Обзор литературы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия 2021;4(4):9–19. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19. [Shurinov A.Yu., Krylov V.V., Borodavina E.V. Radioiodablation in thyroid cancer. Historical and modern aspects. Literature review. *Onkologicheskij zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya* = *Oncological Journal: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy* 2021; 4(4):9–19. (In Russ.)]. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-9-19.
5. Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии радиойодрезистентности 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. *Opukholi golovy i shei* = *Head and Neck Tumors* 2014;(3):4–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9.
6. 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.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma Version 2.2022. May 5, 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
8. Клинические рекомендации: дифференцированный рак щитовидной железы (утв. Минздравом России, 2020). Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-differentsirovannyi-rak-shchitovidnoi-zhelezy-utv-minzdravom-rossii/>. [Clinical recommendations: differentiated thyroid cancer (approved by the Ministry of Health of Russia, 2020). (In Russ.)]. Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-differentsirovannyi-rak-shchitovidnoi-zhelezy-utv-minzdravom-rossii/>.
9. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата левнатиниб. Регистрационный номер ЛП-003398 (с изменениями от 26.02.2019). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=114f1065-4daa-4dc4-9d0f-0ee1ee14377e&t=
- [Instruction on medical use of lenvatinib. Registration number ЛП-003398 (as amended on 26.02.2019). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=114f1065-4daa-4dc4-9d0f-0ee1ee14377e&t= (In Russ.)].
11. IBM SPSS Statistics. Available at: <http://www.predictive.ru/software/statistics.htm>.
12. StatSoft. Available at: <http://statsoft.ru>.
13. 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. *Opukholi golovy i shei* = *Head and Neck Tumors* 2020;10(1):65–72. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72.
14. 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.
15. Nishino M., Jagannathan J.P., Ramaiya N.H., Van den Abbeele A.D. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(2):281–9. DOI: 10.2214/AJR.09.4110.

Вклад авторов

Е.В. Бородавина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.Ю. Шуринов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;

В.В. Крылов: редактирование статьи, научное руководство исследованием;

К.Г. Васильев: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

E.V. Borodavina: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained (including statistical), review of publications on the topic of the article, article writing;

A.Yu. Shurinov: development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article;

V.V. Krylov: article editing, scientific guidance of the research;

K.G. Vasilev: analysis of the data obtained (including statistical), review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.Ю. Шуринов / A.Yu. Shurinov: <https://orcid.org/0000-0003-4934-2012>

В.В. Крылов / V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

К.Г. Васильев / K.G. Vasilev: <https://orcid.org/0000-0001-5389-9265>

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.

Соблюдение правил биоэтики и прав пациентов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local Ethics Committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 15.06.2022. **Принята к публикации:** 25.07.2022.

Article submitted: 15.06.2022. **Accepted for publication:** 25.07.2022.