

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-81-90



Использование лenvатиниба в лечении радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы: оптимизация терапии для максимального клинического эффекта*

L.J. Wirth¹, C. Durante², D.J. Topliss³, E. Winquist⁴, E. Robenshtok⁵, H. Iwasaki⁶, M. Luster⁷, R. Elisei⁸, S. Lebouilleux⁹, M. Tahara¹⁰

¹Гарвардская медицинская школа, Массачусетская больница общего профиля, Бостон, Массачусетс, США;

²Римский университет Сапиенца, Рим, Италия;

³Больница Альфреда, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия;

⁴Университет Западного Онтарио, Лондон, Онтарио, Канада;

⁵Медицинский центр Рабина, больница Бейлинсон, Петах-Тиква, медицинский факультет Саклера, Тель-Авивский университет, Израиль;

⁶Онкологический центр Канагавы, Асахи-ку, Иокогама, Канагава, Япония;

⁷Университетская больница Марбурга, Марбург, Германия;

⁸Пизанский университет, Лунгарно Пачиотти, Пиза, Италия;

⁹Институт Гюстав-Русси, Вильжюиф, Франция и Университет Париж-Сакле, Жиф-сюр-Иветт, Франция;

¹⁰Восточная больница, Национальный онкологический центр, Кашива, Япония

Контакты: Lori J. Wirth lwirth@mgm.harvard.edu

Введение. Ленватиниб – препарат группы ингибиторов тирозинкиназ, одобренный для лечения местных рецидивов радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы (РР-ДРЩЖ), а также метастатического прогрессирующего РР-ДРЩЖ. В данном обзоре мы обсуждаем последние достижения в сфере оптимизации лечения этого заболевания лenvатинибом.

Резюме. Назначение лenvатиниба до ухудшения соматического статуса пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и повышения отношения нейтрофилов к лимфоцитам может принести значительную пользу при прогрессирующем РР-ДРЩЖ. Было установлено, что медиана продолжительности ответа на этот препарат обратно пропорциональна меньшей опухолевой нагрузке, а прогноз в целом хуже у лиц с более высокой опухолевой нагрузкой. Стартовая доза лenvатиниба 18 мг/сут не уступала по эффективности дозе 24 мг/сут и имела сопоставимый профиль безопасности. Своевременная коррекция связанных с приемом данного препарата нежелательных явлений имеет решающее значение, поскольку более короткие периоды прерывания терапии ассоциированы с ее лучшей эффективностью. С особой осторожностью лenvатиниб следует назначать пациентам с определенными гистологическими подтипами дифференцированного рака щитовидной железы и опухолевой инфильтрацией в трахею или другие органы, поскольку у таких больных высок риск образования свищей или перфорации органов. При назначении этого препарата клиницисты должны учитывать, какие критерии включения применялись при его клинических испытаниях в исследовании SELECT.

Заключение. Имеющиеся результаты свидетельствуют о том, что максимальная эффективность лечения может быть достигнута при раннем назначении лenvатиниба, когда опухолевая нагрузка ниже. Использование стартовой дозы данного препарата 24 мг/сут с ее последующим изменением по мере необходимости обеспечивает лучшие исходы по сравнению с использованием стартовой дозы 18 мг/сут. Адекватная поддерживающая терапия, включающая своевременное выявление побочных эффектов, крайне важна для преодоления связанных с применением лenvатиниба токсических реакций, способствует предотвращению более длительных перерывов в лечении и, как следствие, достижению максимальной эффективности терапии.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, лenvатиниб, системная терапия, токсичность, радиойодрефрактерность

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Wirth L.J., Durante C., Topliss D.J. et al. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: treatment optimization for maximum clinical benefit. *Oncologist* 2022;27(7):565–72.

Для цитирования: Wirth L.J., Durante C., Topliss D.J. и др. Использование лenvатиниба в лечении радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы: оптимизация терапии для максимального клинического эффекта. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):81–90. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-81-90

Практическое значение

Лenvатиниб одобрен для лечения пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы (РР-ДРЩЖ), но, как и в случае с другими ингибиторами тирозинкиназ, его применение связано с различными токсическими эффектами. Для достижения максимальной клинической пользы необходимо учитывать разные факторы, такие как сроки начала лечения, оптимальная начальная дозировка, риски, связанные с лечением, и возраст пациента. Таким образом, продолжающаяся дискуссия относительно оптимизации терапии лenvатинибом крайне важна для того, чтобы помочь врачам принимать более обоснованные решения с целью улучшения прогноза пациентов с РР-ДРЩЖ. В этом обзоре мы обобщаем имеющиеся литературные данные, касающиеся совершенствования лечения РР-ДРЩЖ лenvатинибом.

Введение

Смертность от рака щитовидной железы (РЩЖ) относительно невысока и составляет около 0,5 случая на 100 тыс. населения [1]. Наиболее распространенной формой этой патологии является дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ), на долю которого приходится примерно 95 % всех случаев РЩЖ [2]. Данное заболевание обычно протекает бессимптомно и зачастую является случайным [3]. Отдаленные метастазы присутствуют менее чем у 10 % пациентов с ДРЩЖ, причем около 50 % из них обнаруживаются уже на момент первичной постановки диагноза, а остальные – в процессе наблюдения после первичного лечения [4]. Около 85 % больных успешно излечиваются от ДРЩЖ путем хирургического лечения, радиойодтерапии, супрессивной терапии, направленной на тиреотропный гормон (ТТГ), или использования комбинации этих методов лечения [5, 6]. Однако примерно у 5–15 % пациентов с РЩЖ наблюдаются опухоли, изначально резистентные к терапии радиоактивным йодом или становящиеся резистентными в процессе лечения. Такие опухоли классифицируются как РР-ДРЩЖ [5–8]. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастатическим РР-ДРЩЖ не превышает 10 %, а возможности лечения ограничены [9].

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), включая ингибиторы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), способные подавлять рост опухолевых клеток, продемонстрировали свою эффективность при лечении прогрессирующего РР-ДРЩЖ [2]. Национальная комплексная онкологическая сеть США (National Comprehensive

Cancer Network, NCCN) для системной терапии прогрессирующего и / или симптоматического РР-ДРЩЖ рекомендует 2 ИТК – лenvатиниб или сорафениб, а также ингибиторы RET для пациентов с опухолями, содержащими мутации в гене *RET* [10]. Сорафениб был одобрен для лечения РР-ДРЩЖ по результатам исследования III фазы DECISION, в котором наблюдалось улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в течение 5 мес [11].

Лenvатиниб является мультикиназным ингибитором, действующим на рецепторы VEGF 1–3, рецепторы фактора роста фибробластов 1–4, рецептор фактора роста тромбоцитов α и протоонкогены RET и KIT [12]. Данный препарат был одобрен для лечения пациентов с местными рецидивами РР-ДРЩЖ, а также с метастатическим прогрессирующим РР-ДРЩЖ на основании результатов основного исследования (E7080) этого лекарственного средства при ДРЩЖ (SELECT) [12, 13]. В рамках данного рандомизированного двойного слепого исследования III фазы проводилось сравнение лenvатиниба ($n = 261$) с плацебо ($n = 131$) у пациентов с РР-ДРЩЖ [13]. Лenvатиниб обеспечивал значительное повышение ВБП по сравнению с плацебо (медиана выживаемости 18,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 15,1 – не достигнута) против 3,6 мес (95 % ДИ 2,2–3,7); отношение рисков (ОР) 0,21 (99 % ДИ 0,14–0,31); $p < 0,001$). Преимущество в ВБП сохранялось у пациентов со всеми зарегистрированными гистологическими подтипами РР-ДРЩЖ, включая папиллярный, малодифференцированный, фолликулярный и Гюртле-клеточный, а также у пациентов, ранее получавших терапию каким-либо ИТК [13]. Частота ответа на лечение при приеме лenvатиниба была значительно выше по сравнению с плацебо (64,8 % против 1,5 %; отношение шансов (ОШ) 28,87 (95 % ДИ 12,46–66,86); $p < 0,001$) [13]. Эти выводы были подтверждены в последующем анализе данных SELECT с более длительным периодом наблюдения: медиана ВБП была выше в группе лenvатиниба, чем в группе плацебо (19,4 мес против 3,7 мес; ОР 0,24 (99 % ДИ 0,17–0,35); номинальное значение $p < 0,0001$) [14]. В группе лenvатиниба медиана ВБП у пациентов с полным или частичным ответом составила 33,1 мес (95 % ДИ 27,8–44,6), тогда как у не ответивших на лечение пациентов – всего 7,9 мес (95 % ДИ 5,8–10,7).

Прием лenvатиниба, как и в случае многих других ИТК, может быть ассоциирован с различными токсическими эффектами. В исследовании SELECT частота связанных с лечением нежелательных явлений (НЯ) III степени тяжести или выше составила 75,9 % в группе

ленватиниба и 9,9 % в группе плацебо [13]. По сравнению с группой плацебо пациентам, получавшим ленватиниб, чаще требовались полная отмена терапии в связи с развитием НЯ (14,2 % против 2,3 %), временная (82,4 % против 18,3 %) отмена терапии или снижение дозировки (67,8 % против 4,6 %) в связи с развитием НЯ [13]. Наиболее частыми НЯ, потребовавшими отмены или снижения дозы препарата, были диарея (22,6 %), артериальная гипертензия (19,9 %), протеинурия (18,8 %) и снижение аппетита (18,0 %).

Важно отметить, что для пациентов с прогрессирующим РР-ДРЩЖ варианты лечения весьма ограничены. Тем не менее с учетом профиля токсичности ИТК [11, 13, 15] необходимо уделять особое внимание срокам начала системной терапии. Несмотря на то что врачи зачастую неоправданно прибегают к чрезмерному лечению, следует помнить, что недостаточное лечение способно привести к усугублению симптомов и сокращению жизни. Чтобы сбалансировать чрезмерную/недостаточную терапию ДРЩЖ [15], важно определить прогностические биомаркеры для распространенных форм ДРЩЖ [16]. Более того, у пациентов с медленно прогрессирующим заболеванием может быть использован консервативный подход активного наблюдения, позволяющий избежать чрезмерного лечения. Однако выявление больных, подходящих для такого наблюдения, все еще затруднительно для клиницистов [17].

Принимая во внимание трудности, связанные с терапией ДРЩЖ, а также профиль безопасности ИТК (в том числе ленватиниба), крайне важно разработать план лечения пациентов с РР-ДРЩЖ, обеспечивающий максимальную эффективность при минимальной токсичности. Этот баланс может быть достигнут посредством своевременного назначения подходящей дозы ленватиниба при прогрессировании заболевания, а также продолжения терапии с адекватным и быстрым устранением любых токсических реакций. В данной статье мы рассматриваем последние важные достижения в оптимизации лечения РР-ДРЩЖ ленватинибом.

Материалы и методы

Нами был выполнен поиск публикаций в базе данных PubMed с использованием следующих запросов: «ингибиторы VEGF», «ленватиниб», «радиоидо-рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы», «рак щитовидной железы», «стартовая доза», «временная отмена», «опухолевая нагрузка» и «свищи» (на английском языке “VEGF inhibitors”, “lenvatinib”, “radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer”, “thyroid cancer”, “starting dose”, “dose interruptions”, “tumor burden”, and “fistulas”). Списки литературы отобранных статей были проверены на предмет наличия дополнительных исследований, соответствующих целям обзора. Данные из выбранных работ были извлечены и проанализированы.

Обзор

Раннее назначение ленватиниба может улучшить клинические исходы лечения

Выбор времени начала системной терапии является одной из самых больших проблем, с которыми сталкиваются клиницисты при лечении пациентов с РР-ДРЩЖ. Наблюдательная тактика может эффективно применяться у больных с бессимптомным течением РР-ДРЩЖ и небольшими узлами (<1 см), которые не меняются в размерах или медленно прогрессируют (удваиваются каждые 5 лет), поскольку в краткосрочной перспективе у таких больных, как правило, отмечается хорошее качество жизни [18, 19]. Тем не менее крайне важно тщательно контролировать течение заболевания, поскольку прогрессирование может произойти до того, как у пациентов появятся симптомы [19]. Несмотря на наличие рекомендаций в отдельных руководствах, на сегодняшний день нет консенсуса относительно сроков начала системной терапии у больных РР-ДРЩЖ [4, 10, 20–22]. В целом для пациентов с симптоматическим течением, очагами >1 см или с быстрым прогрессированием (удвоение узлов за 2–3 года) следует рассмотреть возможность начала системной терапии. Решение о ее проведении должно приниматься мультидисциплинарной командой, включающей эндокринологов и онкологов, и учитывать особенности опухоли и клинико-патологические характеристики пациента [18, 19].

Было установлено, что соматический статус пациентов по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) являются прогностическими факторами, связанными с выживаемостью и ответом на терапию при некоторых типах рака [23, 24]. Также изучено влияние опухолевой нагрузки на прогностические показатели пациентов с РР-ДРЩЖ [25]. Основные результаты нескольких исследований, обсуждаемых здесь, представлены в табл. 1 [14, 25–29].

Доступность данных

Данные, использованные в данной статье, могут быть предоставлены по запросу после обращения к автору, ответственному за корреспонденцию.

Предварительный post-hoc анализ результатов SELECT позволил оценить исходные показатели соматического статуса пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших ленватиниб, по шкале ECOG и значениям ОНЛ [26]. Установлено, что у больных из группы ленватиниба с исходным соматическим статусом 0 баллов по шкале ECOG улучшились показатели как ВБП (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,35–0,77; номинальное значение $p = 0,001$), так и общей выживаемости (ОВ) (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,26–0,69; номинальное значение $p = 0,0004$) по сравнению с пациентами, у которых исходный соматический

Таблица 1. Оптимальное лечение лenvатинибом пациентов с радиоодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы

Показатель	Соматический статус по шкале ECOG и ОНЛ	Более низкая опухолевая нагрузка	Метастазы в легких ≥ 1 см	Адекватная стартовая доза	Временная отмена лечения
Исследования	М.Н. Taylor и соавт. [26]	A.G. Gianoukakis и соавт. [14], C. Suzuki и соавт. [25]	M. Tahara и соавт. [27]	M.S. Brose и соавт. [28]	M. Tahara и соавт. [29]
Ключевые находки	Пациенты с исходно более низкими баллами по шкале ECOG и более низким ОНЛ демонстрировали лучшие исходы лечения лenvатинибом	Средняя продолжительность ответа на лечение лenvатинибом была обратно пропорциональна меньшей опухолевой нагрузке. Среди пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших лenvатиниб, прогноз был значительно хуже у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой	Среди пациентов, у которых исходные метастазы в легких были ≥ 1 см, показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования были значительно выше в группе лenvатиниба, чем в группе плацебо, несмотря на то, что 89 % пациентов из группы плацебо перешли впоследствии в группу лenvатиниба	Применение более низкой стартовой дозы лenvатиниба (18 мг / сут) по эффективности не уступало применению утвержденной стартовой дозы (24 мг / сут), а профили безопасности для этих 2 доз были сопоставимы	В группе лenvатиниба частота объективного ответа и показатели выживаемости без прогрессирования оказались выше у пациентов с более короткими перерывами в лечении по сравнению с больными, у которых были более длительные перерывы в приеме препарата
Главные выводы	Назначение лenvатиниба до ухудшения ОНЛ и соматического статуса по шкале ECOG может быть полезным для пациентов с прогрессирующим РР-ДРЩЖ	У пациентов с РР-ДРЩЖ раннее начало лечения лenvатинибом, когда опухолевая нагрузка ниже, может принести максимальную клиническую пользу	Отсрочка старта лечения лenvатинибом может негативно повлиять на прогноз у пациентов с метастазами в легких ≥ 1 см	Использование одобренной стартовой дозы лenvатиниба 24 мг с последующим ее изменением по мере необходимости является наилучшей стратегией лечения для достижения максимального клинического эффекта при РР-ДРЩЖ	Своевременное лечение и профилактики токсических реакций очень важны, чтобы избежать более длительных перерывов в приеме лenvатиниба при лечении пациентов с РР-ДРЩЖ

Примечание. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная онкологическая группа); ОНЛ — отношение нейтрофилов к лимфоцитам; РР-ДРЩЖ — радиоодрефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы.

статус по шкале ECOG составил 1 балл. Более того, частота объективного ответа (ЧОО) также была выше у больных с исходным значением соматического статуса по шкале ECOG 0 баллов (78,5 %; 95 % ДИ 71,8–85,2), чем у больных с соматическим статусом по шкале ECOG, равным 1 баллу (51,0 %; 95 % ДИ 41,4–60,6). Аналогично пациенты с ОНЛ ≤ 3 демонстрировали более высокие значения ВБП (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,29–0,65; номинальное значение $p < 0,0001$) и ОВ (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,29–0,78; номинальное значение $p = 0,0029$) по сравнению с пациентами с ОНЛ > 3 . Результаты этого анализа указывают на то, что назначение лenvатиниба до ухудшения соматического статуса (по шкале ECOG) и ОНЛ может способствовать достижению максимальной эффективности лечения у пациентов с прогрессирующим РР-ДРЩЖ. Хотя эти данные могут быть оспорены по причине неравномерности

распределения участников в группах (у больных с более низкими ОНЛ и баллами по шкале ECOG диагноз установлен раньше, и, следовательно, их ОВ была выше), важно отметить, что показатели эффективности, не подверженные такого рода ошибкам, например ЧОО, все равно были выше у больных с лучшим соматическим статусом по шкале ECOG.

Несколько дополнительных анализов (см. табл. 1) также продемонстрировали важность раннего назначения лenvатиниба. По результатам обновленного анализа данных SELECT (с более поздней точкой цензурирования данных) медиана продолжительности ответа на лenvатиниб была обратно пропорциональна меньшей опухолевой нагрузке [14]. В частности, медианы продолжительности ответа у пациентов с размерами опухоли 35, 35–60, 60–92 и > 92 мм составили 44,3; 27,5; 18,0 и 15,7 мес соответственно. Кроме того,

ретроспективный анализ историй болезни небольшой популяции пациентов с РР-ДРЩЖ, получавших леватиниб, показал, что прогноз был значительно хуже у больных с высокой опухолевой нагрузкой [25]. Post-hoc анализ данных пациентов с метастазами в легких из исследования SELECT [27] (см. табл. 1) продемонстрировал, что в группе леватиниба отмечалось значительное повышение показателей ОВ и ВБП у больных с метастазами ≤ 1 см по сравнению с группой плацебо, несмотря на тот факт, что 89 % пациентов с метастазами в легких ≥ 1 см, изначально включенных в группу плацебо, были переведены позднее в группу леватиниба. Таким образом, наблюдаемое преимущество в выживаемости при лечении леватинибом, несмотря на высокую частоту перевода пациентов из группы плацебо в группу леватиниба, предполагает, что отсрочка назначения данного препарата может ухудшить прогноз больных с прогрессирующим РР-ДРЩЖ и легочными метастазами ≥ 1 см.

Безусловно, следует с осторожностью подходить к интерпретации таких данных, учитывая, что они были получены в результате post-hoc анализа. Тем не менее в целом более раннее назначение леватиниба пациентам с РР-ДРЩЖ (т.е. пациентам с меньшим бременем заболевания), по-видимому, приводит к более благоприятным долгосрочным результатам.

Оптимальная стартовая доза леватиниба для пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы

Леватиниб одобрен для лечения РР-ДРЩЖ в начальной дозе 24 мг/сут [12]. Для пациентов с другими злокачественными новообразованиями, например неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой, данный препарат применяют в виде монотерапии в более низкой начальной дозе — 8 или 12 мг/сут — в зависимости от массы тела (< 60 кг или ≥ 60 кг соответственно) [12]. Авторам известно, что некоторые врачи предпочитают начинать лечение РР-ДРЩЖ с более низкой дозы леватиниба, учитывая его токсичность и эффективность в более низких стартовых дозах при других патологиях. Был проведен анализ, основанный на популяционном моделировании фармакокинетики/фармакодинамики для изучения 7 режимов дозирования данного препарата у пациентов с РР-ДРЩЖ [30]. Результаты этого анализа подтвердили целесообразность решения врачей начать терапию леватинибом в более низкой дозе. Было обнаружено, что в дозировке 18 мг/сут без ее последующего повышения леватиниб потенциально обеспечивает сопоставимую эффективность и более благоприятный профиль безопасности по сравнению с начальной дозой 24 мг/сут [30]. На следующем этапе было проведено многоцентровое рандомизированное исследование, чтобы установить, способна ли более низкая начальная доза этого препарата (18 мг/сут)

продемонстрировать эффективность, не уступающую утвержденной начальной дозе в 24 мг/сут, при одновременном улучшении общего профиля безопасности [28] (см. табл. 1). Частота объективного ответа на 24-й неделе составила 57,3 % (95 % ДИ 46,1–68,5) в группе леватиниба в дозе 24 мг против 40,3 % (95 % ДИ 29,3–51,2) в группе леватиниба в дозе 18 мг (ОШ 0,50; 95 % ДИ 0,26–0,96). Более того, к 24-й неделе частота возникновения НЯ \geq III степени тяжести не отличалась значимо у пациентов, получавших леватиниб в дозе 18 мг (57,1 %), по сравнению с пациентами, получавшими данный препарат в дозе 24 мг (61,3 %). Таким образом, результаты этого рандомизированного исследования указывают на то, что применение леватиниба в одобренной стартовой дозе 24 мг с ее изменением по мере необходимости является предпочтительной стратегией лечения РР-ДРЩЖ, способствующей достижению максимальной клинической эффективности.

Важность быстрой коррекции и профилактики нежелательных явлений после начала лечения леватинибом

В исследовании SELECT 82,4 % пациентов потребовалось прерывание терапии леватинибом для устранения токсических эффектов; средняя доза препарата в итоге составила 17,2 мг/сут, хотя планируемая начальная доза была 24 мг/сут [13]. Несмотря на то что временная отмена лечения является распространенным методом облегчения НЯ, существует опасение, что более длительные перерывы в приеме леватиниба могут потенциально спровоцировать прогрессирование заболевания, поскольку есть вероятность повторного роста опухоли в периоды прекращения терапии этим препаратом [29]. Хотя однозначно судить о влиянии длительного перерыва в приеме леватиниба на его эффективность пока нельзя, предпринимались попытки изучить этот вопрос, например с помощью post-hoc анализа данных исследования SELECT, касающихся пациентов, получавших леватиниб. Для этого больные были разделены на 2 группы в зависимости от длительности перерывов в лечении: группу, в которой леватиниб суммарно отменялся на срок < 10 % от общей продолжительности терапии, и группу, в которой пациенты прерывали прием этого препарата на срок ≥ 10 % от общей продолжительности лечения [29]. Частота объективного ответа была выше в группе более коротких перерывов в лечении (76,1 %), чем в группе более длительных перерывов (52,8 %). Многофакторный анализ этих данных продемонстрировал, что у пациентов, прерывавших терапию на более короткий срок, показатели ВБП были лучше (ОР 0,467 (95 % ДИ 0,307–0,712); номинальное значение $p < 0,0004$) (см. табл. 1). Примечательно, что общая медиана дозы леватиниба была выше в группе с короткими перерывами по сравнению с группой с более длительными перерывами

в лечении (20,1 мг/сут на пациента против 14,6 мг/сут на пациента), что потенциально могло привести к лучшим результатам в данной группе.

Результаты исследования М. Tahara и соавт. свидетельствуют о том, что чрезвычайно важно своевременно начать адекватное лечение НЯ, чтобы предотвратить долгие перерывы в приеме препарата [29]. Профиль токсичности левнатиниба у пациентов с РР-ДРЩЖ довольно предсказуем. В нескольких исследованиях представлены практические рекомендации по коррекции наиболее частых НЯ, включая артериальную гипертензию, диарею, утомляемость / астению, снижение аппетита и массы тела и др. [31, 32]. Профилактика, регулярный мониторинг и купирование симптомов крайне важны для того, чтобы пациенты продолжали получать оптимальную дозу левнатиниба [32]. По сути, любое НЯ должно быть идентифицировано, классифицировано и скорректировано путем разумных перерывов в приеме препарата или снижения его дозы

с осторожностью и по мере необходимости (табл. 2, 3). Также важно обучать клиницистов и пациентов своевременно распознавать токсические реакции на левнатиниб, чтобы можно было начать их устранение в максимально короткие сроки [33].

Риск развития свищей или перфорации органов во время лечения левнатинибом

Образование свищей и перфорация органов являются редкими, но жизнеугрожающими побочными эффектами приема ИТК, включая левнатиниб [34, 35]. В исследовании SELECT фистулы желудочно-кишечного тракта сформировались у 1,5 % пациентов, получавших левнатиниб [13]. Лучевая терапия, предшествующее хирургическое вмешательство и большая опухолевая нагрузка в грудной клетке являются факторами риска образования свищей при лечении левнатинибом и другими ИТК [12, 31, 34, 36]. В одном из недавно опубликованных исследований проведена

Таблица 2. Рекомендации по лечению отдельных нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом левнатиниба

Связанные с лечением НЯ	Частота возникновения НЯ в исследовании SELECT, % [13]	Рекомендуемое лечение [13, 31, 32]
Артериальная гипертензия	67,8	I–II степени тяжести: лечение антигипертензивными препаратами без прекращения приема левнатиниба. Снижение дозы левнатиниба необходимо лишь в том случае, если эти препараты не выполняют свою функцию. III степень тяжести: лечение антигипертензивными препаратами и прекращение приема левнатиниба. Терапию левнатинибом можно возобновить, когда тяжесть артериальной гипертензии снизится до ≤II степени. IV степень тяжести: необходимо прекратить лечение левнатинибом
Диарея	59,4	Нужно своевременно назначить противодиарейные препараты и рекомендовать пациенту поддерживать водный баланс. III степень тяжести: терапия левнатинибом может быть прервана, а затем возобновлена в более низких дозах после купирования диареи. IV степень тяжести: необходимо прекратить лечение левнатинибом
Утомляемость или астения	59,0	Нужно порекомендовать пациенту вести здоровый, активный образ жизни, выполнять аэробные и неаэробные упражнения. Необходимо контролировать уровень тиреотропного гормона и гемоглобина. Если утомляемость становится инвалидизирующим фактором, необходимо отменить левнатиниб
Снижение аппетита	50,2	Нужно направить пациента к диетологу или медсестре по лечебному питанию. Следует рекомендовать пациенту употреблять высококалорийные продукты
Снижение массы тела	46,4	Если пациент теряет 10 % своей исходной массы тела, нужно прервать лечение на 1 нед, а затем возобновить прием левнатиниба в той же дозе. Если потеря массы тела повторяется, нужно снова прервать лечение
Протеинурия	31,0	II–III степени тяжести (от 1 до >3,5 г / 24 ч): нужно рассмотреть возможность временной отмены препарата и направить пациента к нефрологу. IV степень тяжести: необходимо прекратить лечение левнатинибом
Свищи желудочно-кишечного тракта ^a	1,5	Нужно следить за такими симптомами, как боль в животе. III–IV степени тяжести (или перфорация желудочно-кишечного тракта любой степени тяжести): необходимо прекратить лечение левнатинибом

^aСвищи желудочно-кишечного тракта как НЯ при приеме левнатиниба были предметом особого интереса в исследовании SELECT.

Таблица 3. Рекомендации по изменению дозы ленватиниба для смягчения нежелательных явлений (НЯ) в соответствии с инструкцией к препарату [12]

Изменения в лечении	Рекомендации
Временная отмена	При возникновении плохо переносимых НЯ II или III степени тяжести следует на время отменить прием ленватиниба до облегчения симптомов, вплоть до I степени тяжести и ниже, а затем возобновить лечение этим препаратом в более низкой дозе
Снижение дозы препарата	1-е снижение дозы: до 20 мг / день. 2-е снижение дозы: до 14 мг / день. 3-е снижение дозы: до 10 мг / день
Полная отмена	Ленватиниб необходимо полностью отменить при возникновении НЯ IV степени тяжести

оценка распространенности свищей и/или перфораций органов у 95 пациентов с РР-ДРЩЖ, находившихся на лечении в одном центре и получавших ленватиниб [35]. Также были проанализированы потенциальные факторы риска развития таких тяжелых НЯ. В этом исследовании у 14 (14,7 %) пациентов возник свищ или перфорация органов, причем более чем у 50 % больных наблюдалась инфильтрация трахеи, бронхов, пищевода, плевры или мочевого пузыря на момент начала лечения (или через 6 мес после начала лечения в случае инфильтрации мочевого пузыря). Согласно результатам анализа факторов риска исследователи пришли к выводу, что наличие опухолевой инфильтрации и гистологический тип опухоли (папиллярная и малодифференцированная формы) значимо коррелировали с вероятностью развития свищей или перфорацией органов, в то время как дистанционная лучевая терапия (показания к ней и общая доза), начальная доза ленватиниба и продолжительность лечения не оказывали влияния на вероятность возникновения свищей. Поэтому клиницисты должны проявлять особую настороженность в отношении симптомов при назначении ленватиниба пациентам с опухолевой инфильтрацией или определенными гистологическими подтипами ДРЩЖ.

Важно также отметить, что имеются сообщения об успешном применении ленватиниба в рамках неоадьювантной терапии в случаях нерезектабельного ДРЩЖ поздних стадий с инвазией в близлежащие органы и без предварительной терапии радиоактивным йодом [37, 38]. Поскольку при использовании ИТК, направленных на рецепторы VEGF, могут возникнуть кровотечения [39], пациентов с риском развития этих осложнений необходимо лечить с осторожностью или рассмотреть возможность назначения неантиангиогенной таргетной терапии.

Влияние возраста пациента на эффективность лечения ленватинибом

Предварительный анализ данных исследования SELECT показал, что ленватиниб значительно улучшал показатели ОВ у пожилых пациентов (старше 65 лет) по сравнению с плацебо (ОР 0,53 (95 % ДИ 0,31–0,91); $p = 0,02$). Однако важно отметить, что в этом анализе было меньше событий для оценки ОВ у более молодых пациентов (65 лет и младше), а значит, данные по выживаемости для них были неполными [40]. Кроме того, в группе плацебо показатели ОВ были значительно выше у больных моложе 65 лет по сравнению с больными старше 65 лет (ОР 0,48 (95 % ДИ 0,27–0,85); $p = 0,01$). Это позволяет предположить, что отсрочка лечения может ухудшить прогноз у пожилых пациентов [40]. Отдельный многофакторный анализ данных SELECT на подвыборке пациентов с легочными метастазами ≥ 1 см, получавших ленватиниб, показал, что у более молодых пациентов (65 лет и младше) данный препарат значительно улучшал показатели ОВ, чем у более пожилых пациентов (старше 65 лет) (номинальное значение $p = 0,0243$) [27]. Эти результаты свидетельствуют о том, что ленватиниб может принести большую пользу у более молодых пациентов.

Обсуждение

Появление таких пероральных многоцелевых ИТК, как ленватиниб и сорафениб, значительно расширило спектр терапевтических опций для пациентов с РР-ДРЩЖ [15]. Хотя не было проведено ни одного исследования, в котором непосредственно сравнивалось бы применение ленватиниба и сорафениба у пациентов с РР-ДРЩЖ [15], в рекомендациях NCCN ленватиниб определен как препарат выбора для системной терапии прогрессирующего и / или симптоматического РР-ДРЩЖ [10]. В исследовании SELECT ленватиниб продемонстрировал способность улучшать результаты лечения РР-ДРЩЖ по сравнению с плацебо [13]. Более того, эффективность этого препарата сохранялась при различных вариантах рефрактерности к радиойодтерапии, включая отсутствие поглощения радиоактивного йода, прогрессирование заболевания в течение 12 мес терапии и обширное кумулятивное воздействие радиоактивного йода [41].

Несмотря на эффективность ленватиниба в исследовании SELECT, его токсические эффекты все же были достаточно серьезными [13]. Хотя НЯ в целом поддавались лечению с помощью стандартных клинических процедур или путем модификации дозы, у 14,2 % пациентов все же пришлось отменить терапию этим препаратом. С учетом высокой токсичности ленватиниба врачи могут не решаться начинать лечение на ранних стадиях заболевания или стараться назначать больным данное лекарственное средство в более низкой дозе. С учетом всех этих особенностей дальнейшие

дискуссии относительно оптимизации лечения ленватинибом, особенно с точки зрения начальной дозы и сроков начала терапии, очень важны для улучшения прогноза пациентов.

В этой обзорной статье мы осветили результаты нескольких post-hoc анализов данных SELECT, а также нескольких оригинальных исследований со всего мира. Хотя специфика многих из этих post-hoc анализов связана с определенными ограничениями при интерпретации полученных сведений, они тем не менее дают представление о стратегиях оптимизации лечения ленватинибом пациентов с РР-ДРЩЖ. В целом post-hoc анализ соматического статуса больных по шкале ECOG, ОНЛ и метастазов в легких свидетельствует о том, что более раннее назначение ленватиниба улучшает результаты терапии ДРЩЖ [26, 27].

Применение ленватиниба в стартовой дозе 18 мг/сут по эффективности не уступало применению этого препарата в дозе 24 мг/сут, а профиль безопасности обеих доз был сопоставим у тщательно отобранных пациентов в рамках рандомизированного исследования [28]. Исходя из этого был сделан вывод, что ленватиниб следует назначать в утвержденной стартовой дозировке и далее изменять ее по мере необходимости, чтобы избежать длительных перерывов в терапии этим препаратом [29]. Однако реальная клиническая практика применения ленватиниба у пациентов, не участвующих в клинических испытаниях (например, пациенты с недостатком массы тела или пожилые люди), демонстрирует, что стартовая доза данного препарата 24 мг/сут может привести к серьезным токсическим реакциям и отказу больных возобновить лечение, несмотря на изменение дозы. Таким образом, клиницистам необходимо руководствоваться своим мнением при выборе стартовой дозы, но их решения все же должны основываться на доказательствах того, что применение ленватиниба в начальной дозе 24 мг/сут обеспечивает лучшие результаты в условиях клинических испытаний [28]. Активный мониторинг и лечение НЯ, начатые сразу после назначения препарата, а также незамедлительная реакция лечащего врача на сообщение о НЯ позволят улучшить приверженность пациентов к лечению. Интересными и перспективными в плане дальнейшего изучения являются вопросы об эффективности снижения дозы ленватиниба по сравнению с кратковременной его отменой в целях облегчения НЯ и о том, какая из этих стратегий лучше влияет на долгосрочные результаты лечения. С учетом индивидуальных особенностей пациентов в плане переносимости ленватиниба весьма многообещающей оказывается стратегия индивидуализации дозы препарата посредством мониторинга, что может помочь свести к минимуму неприятные побочные эффекты и обеспечить максимальную пользу больным [42, 43].

Результаты данного исследования могут быть ценными для клиницистов в процессе принятия решения

о назначении ленватиниба, однако следует обращать внимание и на такие показатели, как пол, индекс массы тела и значения скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, к факторам, которые потенциально могут повлиять на решение назначить ленватиниб, относятся скорость роста опухоли, симптомы, связанные с ней, и сопутствующие заболевания. Следует соблюдать осторожность при назначении ленватиниба у пациентов с опухолевой инфильтрацией жизненно важных органов, поскольку у них высок риск образования свищей и перфораций органов [35]. Локализация опухоли также важна: например, метастазы в мозг, кости, а также наличие плеврального выпота ассоциированы с худшим прогнозом [44–46] и могут потребовать быстрого назначения ленватиниба или начала местного лечения этих метастазов. Наконец, при назначении данного препарата клиницисты должны учитывать критерии включения, применявшиеся в исследовании SELECT, одним из которых было наличие измеримого заболевания с прогрессированием в соответствии с критериями Response Evaluation Criteria in Solid Tumors версии 1.1 в течение 12 мес после терапии радиоактивным йодом (несмотря на avidность радиоактивного йода на момент лечения) [13].

Заключение

Для пациентов с прогрессирующим РР-ДРЩЖ системная терапия ленватинибом является важным терапевтическим инструментом. Крайне важно, чтобы это лечение было оптимизировано и приносило максимальную клиническую пользу больным. Данные нескольких исследований указывают на то, что максимальный эффект достигается при раннем назначении ленватиниба, когда опухолевая нагрузка невелика. Оптимальная стартовая доза этого препарата для лечения РР-ДРЩЖ составляет 24 мг/сут, при необходимости дозу можно менять. Для преодоления токсических реакций, связанных с применением ленватиниба, нужна своевременная и надлежащая поддерживающая терапия, которая поможет свести к минимуму перерывы в приеме лекарственного средства и достигнуть максимальной эффективности. Изучение ленватиниба продолжается, например, в одном из текущих исследований 2-й фазы, где он использовался совместно с ИКТ пембролизумабом (NCT02973997). Цель данного исследования — оценить эффективность и безопасность применения ленватиниба в сочетании с пембролизумабом у пациентов, которые ранее не получали лечения ингибитором рецептора VEGF, и сравнить эти показатели с показателями пациентов, которым пембролизумаб был назначен после того, как у них возникло прогрессирование заболевания на фоне приема ленватиниба. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба показала свою эффективность при опухолях, в частности при раке эндометрия и почечно-клеточном раке [47, 48], и может быть также эффективна в отношении РР-ДРЩЖ.

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

- Davies L., Welch H.G. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(4):317–22. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.1
- Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2016;42:47–55. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.11.003
- Bomeli S.R., LeBeau S.O., Ferris R.L. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(2):229–38. DOI: 10.1016/j.otc.2010.01.002
- Filetti S., Durante C., Hartl D. et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856–83. DOI: 10.1093/annonc/mdz400
- Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985. DOI: 10.1155/2012/618985
- Fleeman N., Houten R., Chaplin M. et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. *BMC Cancer* 2019;19(1):1209. DOI: 10.1186/s12885-019-6369-7
- Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6(6):267–79. DOI: 10.1177/1758834014548188
- Aashiq M., Silverman D.A., Na'ara S. et al. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers (Basel)* 2019;11(9):1382. DOI: 10.3390/cancers11091382
- Araque K.A., Gubbi S., Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the management of thyroid cancer. *Horm Metab Res* 2020;52(8):562–77. DOI: 10.1055/a-1089-7870
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 2.2021. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
- 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
- Lenvima (lenvatinib) [prescribing information]. Nutley, NJ: Eisai Inc., 2021.
- 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
- Gianoukakis A.G., Dutcus C.E., Batty N. et al. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(6):699–704. DOI: 10.1530/ERC-18-0049
- Matrone A., Campopiano M.C., Nervo A. et al. Differentiated thyroid cancer, from active surveillance to advanced therapy: toward a personalized medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;10:884. DOI: 10.3389/fendo.2019.00884
- Tumino D., Frasca F., Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:312. DOI: 10.3389/fendo.2017.00312
- Wassermann J., Bernier M.O., Spano J.P. et al. Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. *Oncologist* 2016;21(1):50–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0107
- Tuttle R.M. Initial treatment of progressive differentiated thyroid cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(9):3–6.
- Fukuda N., Takahashi S. Clinical indications for treatment with multi-kinase inhibitors in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(9):2279. DOI: 10.3390/cancers13092279
- 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):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- Fugazzola L., Elisei R., Fuhrer D. et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2019;8(5):227–45. DOI: 10.1159/000502229
- Ito Y., Onoda N., Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J* 2020;67(7):669–717. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0025
- Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9):dju124. DOI: 10.1093/jnci/dju124
- Song T., Wan Q., Yu W. et al. Pretreatment nutritional risk scores and performance status are prognostic factors in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Oncotarget* 2017;8(58):98974–84. DOI: 10.18632/oncotarget.21940
- Suzuki C., Kiyota N., Imamura Y. et al. Exploratory analysis of prognostic factors for lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2019;41(9):3023–32. DOI: 10.1002/hed.25784
- Taylor M.H., Takahashi S., Capdevila J. et al. Correlation of performance status and neutrophil-lymphocyte ratio with efficacy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib. *Thyroid* 2021;31(8):1226–34. DOI: 10.1089/thy.2020.0779
- 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
- Brose M.S., Panaseykin Y., Konda B. et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;107(3):776–87. DOI: 10.1210/clinem/dgab1731
- 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
- Hayato S., Shumaker R., Ferry J. et al. Exposure-response analysis and simulation of lenvatinib safety and efficacy in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(6):971–8. DOI: 10.1007/s00280-018-3687-4
- Cabanillas M.E., Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Semin Oncol* 2019;46(1):57–64. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.11.004
- Reed N., Glen H., Gerrard G. et al. Expert consensus on the management of adverse events during treatment with lenvatinib for thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020;32(5):e145–53. DOI: 10.1016/j.clon.2019.11.010
- Resteghini C., Cavalieri S., Galbiati D. et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3):349–61. DOI: 10.1016/j.beem.2017.04.012
- Costa R., Carneiro B.A., Chandra S. et al. Spotlight on lenvatinib in the treatment of thyroid cancer: patient selection and perspectives. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:873–84. DOI: 10.2147/DDDT.S93459

35. Valerio L., Giani C., Agate L. et al. Prevalence and risk factors of developing fistula or organ perforation in patients treated with lenvatinib for radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2021;10(5):399–407. DOI: 10.1159/000514182
36. Lamartina L., Ippolito S., Danis M. et al. Antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors: occurrence and risk factors of hemoptysis in refractory thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2733–41. DOI: 10.1210/jc.2015-4391
37. Iwasaki H., Toda S., Ito H. et al. A case of unresectable papillary thyroid carcinoma treated with lenvatinib as neoadjuvant chemotherapy. *Case Rep Endocrinol* 2020;2020:6438352. DOI: 10.1155/2020/6438352
38. Tsuboi M., Takizawa H., Aoyama M. et al. Surgical treatment of locally advanced papillary thyroid carcinoma after response to lenvatinib: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2017;41:89–92. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.10.010
39. Das A., Mahapatra S., Bandyopadhyay D. et al. Bleeding with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor: a network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;157:103186. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103186
40. 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
41. Kiyota N., Robinson B., Shah M. et al. Defining radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy and safety of lenvatinib y radioiodine-refractory criteria in the SELECT trial. *Thyroid* 2017;27(9):1135–41. DOI: 10.1089/thy.2016.0549
42. Makihara R.A., Narita S.N., Yamamoto N. et al. Relationships between lenvatinib plasma concentration and toxicity in Japanese cancer patients [abstract]. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 9):ix23.
43. Verheijen R.B., Yu H., Schellens J.H.M. et al. Practical recommendations for therapeutic drug monitoring of kinase inhibitors in oncology. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(5):765–76. DOI: 10.1002/cpt.787
44. Gomes-Lima C.J., Wu D., Rao S.N. et al. Brain metastases from differentiated thyroid carcinoma: prevalence, current therapies, and outcomes. *J Endocr Soc* 2019;3(2):359–71. DOI: 10.1210/js.2018-00241
45. Liu M., Shen Y., Ruan M. et al. Notable decrease of malignant pleural effusion after treatment with sorafenib in radioiodine-refractory follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014;24(7):1179–83. DOI: 10.1089/thy.2013.0703
46. Nervo A., Ragni A., Retta F. et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues. *J Endocrinol Invest* 2021;44(3):403–19. DOI: 10.1007/s40618-020-01374-7
47. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
48. Makker V., Colombo N., Casado Herraez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330

Благодарности

Поддержка в написании статьи была оказана Sonal S. Joshi, доктором философии из Oxford PharmaGenesis Inc., Ньютаун, Пенсильвания, США. Финансирование исследования, расходы на публикацию и услуги по написанию были профинансированы компанией Eisai Inc., Натли, Нью-Джерси, США, а также Merck Sharp & Dohme Corp., дочерней компанией Merck & Co., Inc., Кенилворт, Нью-Джерси, США.

Конфликт интересов

Lori J. Wirth: Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Blueprint Medicines, Eli Lilly, Eisai, Exelixis, Genentech, Loxo Oncology, Merck (консультирование), Iovance Biotherapeutics and PDS Biotechnology Corporation (другое – Комитет по мониторингу безопасности данных); Cosimo Durante: Eisai, Lilly (консультирование); Duncan J. Topliss: Bayer, Eisai (консультирование), Eisai, Lilly (финансирование исследований); Eric Winkquist Merck, Bayer, Eisai, Amgen, Roche (консультирование), Roche/Genentech, Merck, Pfizer, Eisai, Ayala Pharmaceuticals (финансирование исследований – инст.); Eyal Robenshtok: CTS, Neopharm, Roche, Bayer (консультирование, получение гонораров); Hiroyuki Iwasaki: Eisai, Bayer, Aska Pharmaceutical (получение гонораров); Markus Luster: Eisai, Exelixis, Sanofi Genzyme, Merck, Bayer (консультирование), Eisai, Sanofi Genzyme, Sanofi (другое – Бюро докладчиков); Rossella Elisei: Eisai, Exelixis, Sanofi Genzyme, LOXO (консультирование, другое – Бюро докладчиков); Sophie Lebouilleux: Novartis, Sanofi Genzyme (финансирование исследований – инст.); Eisai, Bayer, Lilly (научно-консультативный совет); Makoto Tahara: Eisai, MSD, Bristol Myers Squibb, Rakuten Medical, Pfizer, AstraZeneca, Bayer, Ono Pharmaceutical (финансирование исследований), Eisai, MSD, Bristol Myers Squibb, Rakuten Medical, Pfizer, AstraZeneca, Bayer, Ono Pharmaceutical, Merck, Serono, LOXO (получение гонораров).

Вклад авторов

L.J. Wirth, C. Durante, D.J. Topliss, E. Winkquist, E. Robenshtok, H. Iwasaki, M. Luster, R. Elisei, S. Lebouilleux, M. Tahara: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов для исследования и данных пациентов, сбор и/или агрегация данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение текста статьи.