

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-106-110>

Для цитирования: Резолюция экспертного совета по вопросу стратегии инициации терапии дифференцированного рака щитовидной железы тирозинкиназными ингибиторами. Опухоли головы и шеи 2023;13(3):106–10. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-106-110>

For citation: Resolution of the expert council on the question of strategy of tyrosine kinase inhibitor therapy initiation in differentiated thyroid cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(3):106–10. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-3-106-110>

Резолюция экспертного совета по вопросу стратегии инициации терапии дифференцированного рака щитовидной железы тирозинкиназными ингибиторами

Resolution of the expert council on the question of strategy of tyrosine kinase inhibitor therapy initiation in differentiated thyroid cancer

Председатель:

А.М. Мудунов, Клинический госпиталь «Лапино»

Участники:

И.С. Романов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

П.О. Румянцев, группа клиник «Мой медицинский центр»;

Е.В. Бородавина, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

С.И. Кутукова, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Е.Б. Васильева, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием эндокринной системы [1] и занимает 8-е место среди онкологических заболеваний в мире (567 тыс. новых случаев в год). Согласно GLOBOCAN (2018) смертность от РЩЖ составляет 41 тыс. человек в год [2]. Наиболее распространенным типом РЩЖ является дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ), включая папиллярный и фолликулярный РЩЖ (более 95 % случаев) [3]. Как правило, течение ДРЩЖ вялотекущее; специфическая выживаемость через 5, 10 и 15 лет составляет 98,6; 94,7 и 87,4 % соответственно [4]. Частота развития отдаленных метастазов при ДРЩЖ — менее 5 %, частота рецидивов — около 15 % [5–7]. При рефрактерности к радиоактивному йоду показатели 10-летней выживаемости снижаются до 10–29 % [8].

Для пациентов с рефрактерным к радиоактивному йоду ДРЩЖ (РР-ДРЩЖ), когда возможности стан-

дартных методов лечения исчерпаны, методом выбора является системная терапия тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ). Сорафениб представляет собой пероральный ТКИ, который ингибирует рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGFR) 1–3, RET, RAF и рецептор фактора роста тромбоцитов β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β) [9, 10]. Рандомизированное клиническое исследование III фазы DECISION продемонстрировало, что данный препарат имеет преимущество в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с РР-ДРЩЖ по сравнению с плацебо (медиана ВБП 10,8 мес против 5,8 мес; отношение рисков (ОР) 0,59; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,76; $p < 0,0001$) [11].

Ленватиниб является мультикиназным пероральным ТКИ, направленным на VEGFR 1–3, рецепторы фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor

receptors, FGFR) 1–4, RET, рецептор фактора роста стволовых клеток (KIT) и рецептор фактора роста тромбоцитов α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α) [12–14]. В исследовании III фазы SELECT данный препарат продемонстрировал высокие показатели ВБП по сравнению с плацебо у пациентов с радио-йодрефрактерным РЩЖ (медиана ВБП – 18,3 мес против 3,6 мес; ОР 0,21; 99 % ДИ 0,14–0,31; $p < 0,001$) [15]. В клинических рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) преимущество в терапии отдается леватинибу по сравнению с сорафенибом из-за более высокой частоты объективного ответа (64,8 % против 12,2 %) [10, 16, 17]. Несмотря на прогностическую ценность ВБП, для сорафениба или леватиниба не продемонстрированы более высокие показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо [10, 16]. Таким образом, оптимальные сроки начала терапии ТКИ у пациентов с медленно текущим или бессимптомным РР-ДРЩЖ остаются дискуссионными.

Совет экспертов рассмотрел прогностические факторы, которые могут быть полезны при принятии решения о назначении ТКИ пациентам с РР-ДРЩЖ, а также вопросы динамического наблюдения больных с данной патологией.

Эксперты пришли к согласию по следующим пунктам.

1. При одиночном узле и наличии симптоматики может быть рекомендован локальный метод лечения (операция, дистанционная лучевая терапия и др.). При отсутствии прогрессии опухоли возможно наблюдение.
2. При мультифокальном поражении у пациентов с симптомами рекомендуется применение локорегионарного лечения для уменьшения интенсивности симптомов, а также системной терапии для достижения системного контроля над заболеванием.
3. В случае отсутствия симптомов и/или стабилизации опухолевого процесса (согласно критериям Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1 [18]) пациенты подлежат динамическому наблюдению каждые 6 мес. Если у больного только что зарегистрирован РР-ДРЩЖ и неизвестна динамика опухоли, есть симптомы, то рекомендуемая периодичность динамического наблюдения – каждые 3 мес. Результаты исследования RIFTOS MKI показали, что тактика 2–3-летнего наблюдения при отсутствии терапии приемлема для некоторых пациентов с бессимптомным РР-ДРЩЖ, но в клинической практике врачи должны определять срок начала терапии ТКИ на основе комплексной оценки параметров опухоли и клинических особенностей больных [19].

Совет экспертов обсудил также факторы, влияющие на принятие решения о назначении ТКИ.

1. Возраст. Возраст является прогностическим фактором смертности от РР-ДРЩЖ. Согласно данным поданализа SELECT у пациентов старше 65 лет системная терапия леватинибом имеет большую клиническую пользу по сравнению с тактикой наблюдения. Сам по себе возраст не является единственным маркером для назначения терапии [20].
2. Пол. Несмотря на большую распространенность ДРЩЖ среди мужчин, эффективность системной терапии ТКИ не зависит от пола. Он не является критерием для выбора стратегии наблюдения или начала системной терапии.
3. Функциональный статус. Функциональный статус (по шкале Восточной объединенной онкологической группы – Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) является важным прогностическим фактором. При его ухудшении (увеличении показателя по шкале ECOG) снижаются отдаленные результаты лечения. Кроме опухолевого поражения на функциональный статус могут влиять другие факторы, такие как сопутствующие заболевания и проводимая терапия. Значение 0–1 балл по шкале ECOG требует определения наличия/отсутствия симптомов. В этом случае желательно начинать лечение до того, как симптомы манифестируют [16].
4. Гистологический тип. Папиллярный рак является наиболее распространенным типом РЩЖ (примерно 80 % случаев). Фолликулярный рак – второй по частоте встречаемости тип РЩЖ (10–15 % случаев). Фолликулярный тип чаще диагностируется у мужчин и пожилых пациентов. При данном типе РЩЖ выше риск развития отдаленных метастазов, например в легкие и кости, по сравнению с папиллярным типом, что обуславливает снижение ОВ [16].
5. Время удвоения ТГ. У большинства пациентов, получавших ТКИ в клинической практике, этот показатель составляет менее 1 года. Такое значение времени удвоения ТГ может быть показанием для начала ТКИ, но только при наличии других факторов. Однако для его определения необходимо серийное измерение уровней ТГ, что не всегда возможно в широкой клинической практике [21].
6. Уровень сывороточного ТГ. Сывороточный ТГ является маркером активности заболевания при ведении пациентов с ДРЩЖ после тиреоидэктомии. В исследованиях DECISION и SELECT уровни ТГ снижались во время лечения, особенно у больных, ответивших на лечение, что расценивалось как маркер эффективности терапии, снижения опухолевой нагрузки. При этом данный показатель не уменьшался у пациентов, получавших плацебо. Исходно высокий уровень ТГ можно рассматривать как

показание к началу терапии ТКИ только при наличии других факторов [22].

7. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов. Высокое нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (>3) связано с экстракapsулярной инвазией, двусторонним многоочаговым поражением лимфатических узлов, что отрицательно влияет на показатели ОВ и ВБП. Повышение уровня нейтрофилов не характерно для РЩЖ. Определение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов не распространено в клинической практике и используется только для проверки гипотезы в клинических исследованиях [18, 23].

8. Рост опухоли. Прогрессирование заболевания — один из самых значимых факторов, обуславливающих начало терапии ТКИ. Критерием включения пациентов в исследования DECISION и SELECT была прогрессия опухоли в течение 13–14 мес (при оценке по критериям RECIST 1.1) после предшествующего лечения. У больных с прогрессированием заболевания в течение 12 мес, согласно RECIST 1.1, РЩЖ часто протекает бессимптомно (особенно это характерно для небольших опухолей — <10 мм) [24]. Таким образом, если у пациента имеются поддающиеся измерению таргетные очаги (согласно RECIST 1.1 — отдаленные метастазы >10 мм или

Перечень клинических параметров, которые рекомендуется учитывать при назначении тирозинкиназных ингибиторов пациентам с раком щитовидной железы

List of clinical parameters which are recommended for consideration during tyrosine kinase inhibitor prescription in patients with thyroid cancer

Фактор Factor	Рассмотреть возможность начала терапии тирозинкиназными ингибиторами Consider possibility of starting tyrosine kinase inhibitor therapy	Продолжить активное наблюдение Continue active observation
Симптомы, связанные с опухолью Tumor-associated symptoms	Есть Present	Нет Absent
Близость к анатомическим структурам Closeness to anatomical structures	Есть Present	Нет Absent
Исходный размер опухоли, мм Initial tumor size, mm	≥ 40	<40
Среднее время удвоения объема опухоли Mean tumor doubling time	6–12 мес 6–12 months	>1 года >1 year
Локализация метастазов и их размер Metastasis location and their size	Есть метастазы в легких. Metastases in the lungs. Размер метастазов ≥ 10 мм. Metastases size ≥ 10 mm. Есть метастазы в печени любого размера. Metastases in the liver of any size. Метастазы в головной мозг любого размера Metastases in the brain of any size	Нет метастазов в легких. No metastases in the lungs. Размер метастазов <10 мм. Metastases size <10 mm. Нет метастазов в печени. No metastases in the liver. Нет метастазов в головном мозге. No metastases in the brain. Метастазы в костях Metastases in the bones
Возраст, лет Age, years	>65	≤ 65
Функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), балл Performance status per the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale, score	≥ 1	0
Гистологический тип опухоли Histological type of the tumor	Папиллярный рак, недифференцированный рак, Гюртле-клеточный рак Papillary carcinoma, undifferentiated carcinoma, Hurthle cell carcinoma	Папиллярный рак Papillary carcinoma

метастатические лимфатические узлы с короткой осью >15 мм) и наблюдается прогрессирование заболевания в течение 12 мес, следует рассмотреть возможность назначения ТКИ. В противном случае требуется активное динамическое наблюдение.

9. Риск возникновения кровотечения. Выжидательная тактика при растущей опухоли может привести к инвазии опухоли в сонную артерию, пищевод или бронхи, что повышает риск развития кровотечения. Следовательно, оценка такого риска является обязательной. Если у пациента опухоль расположена очень близко к коже, сонной артерии и слизистой оболочке пищевода, следует рассмотреть возможность назначения ТКИ. При этом важно оценивать скорость распада опухоли и своевременно проводить коррекцию дозы препарата в зависимости от риска развития кровотечения [25, 26].
10. Локализация метастазов. Выбор стратегии лечения также зависит от локализации метастатического поражения. Например, метастазы в головной мозг и печень, довольно редко встречающиеся при ДРЩЖ, считаются абсолютным показанием к на-

значению таргетной терапии. Наиболее часто метастазы поражают легкие, кости и лимфатические узлы. В исследовании SELECT максимальное уменьшение размеров опухоли при применении лenvатиниба при метастатическом поражении костей было меньше (–10,7 %), чем в легких (–45,9 %), печени (–35,6 %) и лимфатических узлах (–47,5 %) [16]. Эксперты пришли к согласию в том, что солитарные метастатические очаги РР-ДРЩЖ в костях могут подлежать, в первую очередь, локальному лечению.

Настоящая резолюция призвана помочь в определении оптимальной стратегии ведения пациентов с РР-ДРЩЖ с учетом различных факторов. В таблице представлен перечень клинических параметров, которые необходимо учитывать при назначении ТКИ. «Весовая» категория каждого фактора определена консолидированным мнением экспертного совета. Необходимы дальнейшие исследования для совершенствования стратегии ведения пациентов с РР-ДРЩЖ и выявления оптимального срока назначения системной терапии ТКИ.

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

1. Antonelli A., La Motta C. Novel therapeutic clues in thyroid carcinomas: The role of targeting cancer stem cells. *Med Res Rev* 2017;37(6):1299–317. DOI: 10.1002/med.21448
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Jonklaas J., Sarlis N.J., Litofsky D. et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16(2):1229–42. DOI: 10.1089/thy.2006.16.1229
4. Sciuto R., Romano L., Rea S. et al. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol* 2009;20(10):1728–35. DOI: 10.1093/annonc/mdp050
5. Gruber J.J., Colevas A.D. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20(2):11326. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0313
6. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447–63. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7407
7. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H. Howmone and hormone action. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2016;12(1):113.
8. 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* 2006;91(8):2892–9. DOI: 10.1210/jc.2005-2838
9. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64(9):7099–109. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1443
10. Chang Y.S., Adnane J., Trail P.A. et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59(5):561–74. DOI: 10.1007/s00280-006-0393-4
11. Brose M.S., Nutting C., Jarzab B. et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *J Clin Oncol* 2013;31(18). DOI: 10.1200/jco.2013.31.18_suppl.4
12. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008;14(7):5459–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5270
13. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008;122(3):664–71. DOI: 10.1002/ijc.23131
14. Okamoto K., Kodama K., Takase K. et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett* 2013;340(1):97–103. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.007
15. 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
16. 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
17. Haddad R.L., Bischoff L., Ball D. NCCN clinical practice guidelines in oncology thyroid carcinoma version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(8):925–51. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0040
18. Fukuda N., Wang X., Ohmoto A. et al. Sequential analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio for differentiated thyroid cancer

- patients treated with lenvatinib. *Vivo* (Brooklyn) 2020;34(2):709–14. DOI: 10.21873/invivo.11828
19. Brose M.S., Smit J.W.A., Lin C.-C. et al. 1918P final analysis of RIFTOS MKI, a global, non-interventional study assessing the use of multikinase inhibitors (MKIs) for the treatment of patients with asymptomatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-R DTC). *Ann Oncol* 2020;31(4):S1087. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1406
20. 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
21. Tahara M., Schlumberger M., Elisei R. et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer* 2017;75:213–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.013
22. Brose M.S., Schlumberger M., Jeffers M. et al. Analysis of biomarkers and association with clinical outcomes in patients with differentiated thyroid cancer: Subanalysis of the sorafenib phase III DECISION trial. *Clin Cancer Res* 2019;25(24):7470–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3439
23. 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
24. Sabra M.M., Sherman E., Tuttle R.M. Prolongation of tumour volume doubling time (midDT) is associated with improvement in disease-specific survival in patients with rapidly progressive radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer selected for molecular targeted therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90(4):617–22. DOI: 10.1111/cen.13941
25. Thomas L., Lai S.Y., Dong W. et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *Oncologist* 2014;19(3):251–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0362
26. 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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. Eisai Co., Ltd. provided funding for fees associated with the submission to the journal.

Статья поступила: 18.11.2023. **Принята к публикации:** 29.11.2023.

Article submitted: 18.11.2023. **Accepted for publication:** 29.11.2023.