

Влияние прерывания терапии лenvатинибом на общую эффективность лечения у пациентов с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы в исследовании III фазы¹

M. Tahara¹, M.S. Brose², L.J. Wirth³, T. Suzuki⁴, H. Miyagishi⁴, K. Fujino⁴, C.E. Dutcus⁵, A. Gianoukakis^{6,7}

¹National Cancer Centre Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan;

²Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA;

³Massachusetts General Hospital, Harvard University, Boston, MA, USA;

⁴Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan;

⁵Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, USA;

⁶Los Angeles Biomedical Research Institute and Division of Endocrinology and Metabolism, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA;

⁷David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Контакты: Makoto Tahara matahara@east.ncc.go.jp

Введение. В исследовании III фазы по изучению эффективности лenvатиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid, SELECT) этот препарат статистически значимо улучшал результаты лечения у пациентов с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы (РР ДРЩЖ) в сравнении с плацебо. У пациентов, получавших лenvатиниб, чаще наблюдались нежелательные явления, в большинстве случаев данные нежелательные явления были управляемы за счет снижения дозы препарата либо временной приостановки лечения. В настоящем ретроспективном анализе оценивалось, насколько прерывание терапии лenvатинибом влияет на ее эффективность.

Материалы и методы. В исследовании SELECT была предусмотрена возможность изменения дозы препарата при появлении нежелательных явлений III степени или плохой переносимости нежелательных явлений II степени. Пациенты, получавшие лenvатиниб, были распределены по 2 группам в зависимости от длительности отмены препарата относительно общей продолжительности лечения: группа кратковременной отмены (<10 % от общей продолжительности) и группа длительной отмены (≥10 %).

Результаты. На момент завершения сбора первичных данных (15 ноября 2013 г.; медиана наблюдения составила 17,1 мес) медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе кратковременной отмены лenvатиниба еще не была достигнута, в то время как в группе длительной отмены составила 12,8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,3–16,5 мес). В сравнении с плацебо отношение рисков для ВБП в группах кратковременной и длительной отмены лenvатиниба составило соответственно 0,14 (95 % ДИ 0,09–0,20) и 0,31 (95 % ДИ 0,22–0,43). В ходе многофакторного анализа установлено, что продолжительность прерывания терапии лenvатинибом была статистически значимо связана с ее эффективностью даже при поправке на разные характеристики пациентов.

Заключение. Лenvатиниб улучшает исходы терапии у пациентов с РР ДРЩЖ по сравнению с плацебо даже при прерывании лечения; однако при кратковременной отмене препарата зарегистрированы лучшие результаты, чем при длительной отмене. Это исследование подчеркивает важность своевременного контроля переносимости терапии лenvатинибом с целью минимизировать риски возможного перерыва в лечении, что позволит обеспечить максимальный эффект от использования препарата у пациентов с РР ДРЩЖ.

Исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov под номером NCT01321554.

Ключевые слова: термины MeSH, лenvатиниб, новообразования щитовидной железы, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Влияние прерывания терапии лenvатинибом на общую эффективность лечения у пациентов с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы в исследовании III фазы. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):38–50.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-38-50

¹ Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: 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. Распространяется по лицензии открытого доступа CC BY-NC-ND.

Введение

За последние несколько десятилетий заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) увеличилась [1]. В 2012 г. в мире зафиксировано 198 102 новых случая РЩЖ [2]. В зависимости от гистологической картины выделяют 3 типа РЩЖ: дифференцированный (ДРЩЖ), медулярный и анапластический [3]. ДРЩЖ, который имеет папиллярную и фолликулярную формы, составляет около 90 % случаев диагностированного РЩЖ [3]. Пациенты с ДРЩЖ, как правило, получают комбинированное лечение, включая хирургическое, терапию радиоактивным йодом и супрессорную терапию (подавление синтеза тиреотропного гормона (ТТГ) в разных комбинациях) [3]. Примерно в 85 % случаев стандартная терапия оказывается эффективной, однако у небольшого процента пациентов развиваются отдаленные метастазы, не поглощающие радиоактивный йод, что квалифицируется как радио-йодрезистентный ДРЩЖ (РР ДРЩЖ) [4]. Пациенты с РР ДРЩЖ нуждаются в особых подходах к лечению.

Ленватиниб — это пероральный ингибитор киназ, мишенями которого являются рецепторы к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors, VEGFR) 1, 2 и 3; рецепторы к фактору роста фибробластов 1, 2, 3 и 4; рецепторы к тромбоцитарному фактору роста α , протоонкоген *RET* и рецепторы к фактору роста стволовых клеток KIT [5–8]. Первичный анализ в рамках исследования III фазы по изучению эффективности ленватиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid, SELECT) показал, что препарат значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо (18,3 мес против 3,6 мес; отношение рисков (ОР) 0,21; 99 % доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,31; $p < 0,001$) у пациентов с РР ДРЩЖ [9]. По результатам исследования SELECT ленватиниб был разрешен для монотерапии РР ДРЩЖ в США, Европе и Японии [10–12]. Более того, в 2017 г. в клиническом руководстве Общенациональной сети США по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology) терапия ленватинибом была выделена как предпочтительная при прогрессирующем или симптомном РР ДРЩЖ [13].

Несмотря на эффективность ленватиниба, пациенты, получавшие препарат в исследовании SELECT, чаще испытывали нежелательные явления, чем те, кто принимал плацебо; соответственно, прерывание терапии чаще требовалось пациентам группы ленватиниба, чем пациентам группы плацебо (82,4 % против 18,3 % соответственно) [9]. Токсичность препарата можно было контролировать путем изменения дозы, и выраженность большей части нежелательных явлений успешно снижалась до I степени либо они

нивелировались в течение нескольких дней после отмены препарата. Однако у некоторых пациентов серьезные нежелательные явления (например, протеинурия) не регрессировали даже в течение нескольких недель после отмены препарата, и было неясно, каким образом длительность прерывания лечения влияет на его эффективность.

Одна из проблем заключается в том, что при прерывании лечения существует риск возобновления роста опухоли. Это позволяет предположить, что длительная отмена может коррелировать с прогрессированием заболевания или снижением эффективности лечения. В соответствии с дизайном исследования SELECT из него исключались пациенты с прогрессированием заболевания по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, критерии оценки ответа при солидных опухолях). В связи с этим лечение таких пациентов было прекращено вне зависимости от фактической длительности отмены ленватиниба. Ниже мы описываем результаты ретроспективного анализа влияния прерывания терапии ленватинибом на ее эффективность в исследовании SELECT.

Материалы и методы

Пациенты и дизайн исследования. Дизайн исследования SELECT и критерии отбора пациентов подробно описаны в предшествующих публикациях [9]. Напомним кратко, что в это рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше, имевшие гистологически или цитологически подтвержденный диагноз ДРЩЖ с доказанной радио-йодрезистентностью и радиологическими признаками прогрессирования в течение предшествующих 13 мес, подтвержденными в результате двойной независимой экспертизы. Кроме того, к участию в исследовании допускались пациенты, прошедшие не более 1 курса терапии ингибиторами киназ (VEGF/VEGFR). Пациенты были распределены случайным образом по 2 группам в соотношении 2:1 и получали ленватиниб в дозе 24 мг/сут или плацебо в течение 28-дневного курса. Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией и местным законодательством; протокол исследования был одобрен всеми соответствующими учреждениями, а пациенты подписали информированное согласие.

Лечение и оценка результатов. В исследовании SELECT пациенты принимали изучаемый препарат до начала прогрессирования заболевания (которое определялось по результатам двойной независимой экспертизы данных визуализации), до развития непереносимой токсичности или до отзыва пациентом информированного согласия [9]. Изменение дозы препарата требовалось в случае развития нежелательных явлений III степени тяжести или непереносимости

нежелательных явлений II степени тяжести: препарат отменялся до того момента, когда выраженность нежелательных явлений снижалась до I степени или они полностью нивелировались, далее терапия ленватинибом возобновлялась в меньшей дозе. Специальные протоколы лечения, описанные в других источниках, использовались при лечении артериальной гипертензии и протеинурии [14, 15]. Оценку опухоли по данным визуализации проводили независимые эксперты в соответствии с критериями RECIST (версии 1.1).

Статистический анализ. В данный ретроспективный анализ были включены только пациенты, получавшие ленватиниб в рамках исследования SELECT. Под прерыванием терапии подразумевалась отмена препарата по любой причине. Средняя продолжительность прерывания терапии в исследовании SELECT составила примерно 9 % от общей длительности лечения (медиана общей длительности лечения составила 13,8 мес). В соответствии с этим для достижения цели настоящего исследования пациенты, получавшие ленватиниб, были распределены по 2 группам в зависимости от продолжительности прерывания терапии (округленной до 10 %) относительно общей длительности терапии:

- 1) группа пациентов, у которых длительность прерывания терапии составила <10 % от общей длительности лечения;
- 2) группа пациентов, у которых длительность прерывания терапии составила ≥ 10 % от общей длительности лечения.

Анализ повторяли, используя различные срезы данных, определяемые на основании измерения абсолютной продолжительности прерывания терапии (максимальная продолжительность 1 эпизода отмены препарата у пациента). Срезы включали пациентов с максимальной длительностью прерывания терапии: 1) 0–14 дней, 2) 15–28 дней, 3) ≥ 29 дней. Срезы были определены таким образом ввиду того, что каждый курс лечения состоял из 28 дней, а визиты к врачу назначались на 1-й и 15-й день каждого курса.

В настоящем исследовании ВБП определялась как срок со дня рандомизации до даты подтверждения прогрессирования заболевания или смерти. ОР ленватиниба против плацебо для ВБП, а также 95 % и 99 % ДИ устанавливались с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Медиана и квартили для ВБП, а также доли выживших пациентов были рассчитаны методом Каплана–Майера и представлены в виде двустороннего 95 % ДИ для каждой группы пациентов. Частота ответа на терапию, клинического улучшения и достижения контроля над заболеванием сравнивалась с помощью двустороннего теста Кохрана–Мантеля–Хензеля с принятым уровнем статистической значимости 0,05. Влияние различных исходных характеристик на ВБП изучали, используя двусторонний многофакторный анализ, основанный на модели

пропорциональных рисков Кокса с установленным уровнем статистической значимости 0,05. Включенные демографические характеристики: группа исследования, возраст, пол, регион проживания, расовая принадлежность, индекс массы тела (ИМТ), оценка исходного состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). В многофакторном анализе не учитывались такие критерии, как гистологический тип опухоли, уровень ТТГ, наличие метастазов в кости и легкие, так как группы исследования были сопоставимы по данным характеристикам. Все расчеты выполнялись с использованием программного обеспечения SAS v. 9.3 (SAS Institute Inc, Кэри, Северная Каролина, США).

Результаты

Характеристики пациентов. У всех пациентов, получавших ленватиниб в исследовании SELECT ($n = 261$), терапия временно приостанавливалась. У 134 пациентов длительность прерывания терапии составила <10 % от общей продолжительности лечения (группа кратковременной отмены препарата). Медиана суммарной продолжительности прерывания терапии в этой группе составила 19 дней. У 127 пациентов длительность отмены составила ≥ 10 % (группа длительной отмены препарата). Медиана суммарной продолжительности прерывания терапии составила в этой группе 61 день. Исходные характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1. В группе кратковременной отмены ленватиниба 36 пациентов до участия в настоящем исследовании получили по 1 курсу анти-VEGF-терапии, в группе длительной отмены ленватиниба – 30. Как и ожидалось, имелись некоторые различия между группами по исходным характеристикам, таким как возраст, оценка исходного состояния по шкале ECOG, пол, регион проживания, расовая принадлежность и ИМТ.

Частота различных характеристик (%) рассчитана относительно числа пациентов в каждой группе исследования.

Длительность прерывания терапии и ее корреляция с эффективностью терапии. Основной конечной точкой исследования SELECT была оценка ВБП [9]. Соответственно, для изучения влияния прерывания терапии ленватинибом на ее эффективность проведен сравнительный анализ ВБП в группах (рис. 1). На момент завершения сбора данных для проведения основного анализа (15 ноября 2013 г.) медиана продолжительности наблюдения в группе кратковременной отмены препарата (<10 %) составляла 16,9 мес (95 % ДИ 15,5–18,1 мес), а в группе длительной отмены (≥ 10 %) – 17,1 мес (95 % ДИ 15,9–19,0 мес) [9]. Медиана ВБП в группе кратковременной отмены ленватиниба на тот момент не была достигнута. Тем не менее

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и лекарственная нагрузка в зависимости от длительности прерывания терапии ленватинибом (относительно общей продолжительности лечения) в исследовании SELECT

Показатель	Пациенты, принимавшие ленватиниб (<i>n</i> = 261)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %) (<i>n</i> = 134)	Группа длительной отмены препарата (≥10 %) (<i>n</i> = 127)
Медиана возраста, лет (интервал)	61,5 (27–83)	65,0 (39–89)
Возрастные группы, <i>n</i> (%)		
≤65 лет	90 (67,2)	65 (51,2)
>65 лет	44 (32,8)	62 (48,8)
Пол, <i>n</i> (%)		
мужчины	68 (50,7)	57 (44,9)
женщины	66 (49,3)	70 (55,1)
Регион, <i>n</i> (%)		
Европа	74 (55,2)	57 (44,9)
Северная Америка	39 (29,1)	38 (29,9)
прочие	21 (15,7)	32 (25,2)
Расовая принадлежность, <i>n</i> (%)		
европеоиды	115 (85,8)	93 (73,2)
негроиды	3 (2,2)	1 (0,8)
монголоиды	14 (10,4)	32 (25,2)
японцы	9 (6,7)	21 (16,5)
другие монголоиды	5 (3,7)	11 (8,7)
аборигены Гавайского архипелага	0	1 (0,8)
прочие	2 (1,5)	0
Уровень ТТГ, <i>n</i> (%)		
≤0,5 мкМЕ/мл	116 (86,6)	110 (86,6)
>0,5–2,0 мкМЕ/мл	12 (9,0)	13 (10,2)
>2,0–5,5 мкМЕ/мл	6 (4,5)	4 (3,1)
Средний ИМТ, <i>M</i> ± <i>SD</i> (min–max), кг/м ²	27,7 ± 5,6 (17,4–47,6)	26,8 ± 6,7 (15,3–58,8)
ИМТ, <i>n</i> (%)		
<25 кг/м ²	48 (35,8)	58 (45,7)
25–30 кг/м ²	43 (32,1)	36 (28,3)
≥30 кг/м ²	43 (32,1)	33 (26,0)
Средняя масса тела, кг (интервал)	75 (42–155)	69 (33–136)
Рост, <i>n</i>	131	124
Медиана роста, см (интервал)	168 (146–193)	164 (138–191)
Статус по шкале ECOG, <i>n</i> (%)		
0 баллов	86 (64,2)	58 (45,7)
1 балл	45 (33,6)	59 (46,5)
2 балла	3 (2,2)	9 (7,1)
3 балла	0	1 (0,8)
Количество курсов терапии ингибиторами тирозинкиназ (VEGF) в анамнезе, <i>n</i> (%)		
0	98 (73,1)	97 (76,4)
1	36 (26,9)	30 (23,6)
Гистологический тип, <i>n</i> (%)		
папиллярный	60 (44,8)	72 (56,7)
недифференцированный	13 (9,7)	15 (11,8)
фолликулярный, не гюртлеклеточный	31 (23,1)	22 (17,3)
гюртлеклеточный	30 (22,4)	18 (14,2)

Окончание табл. 1

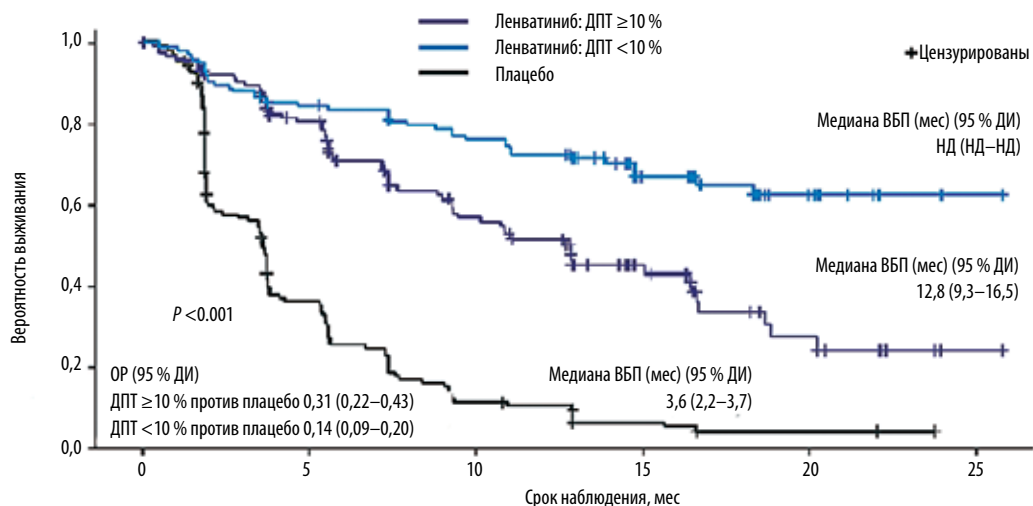
Показатель	Пациенты, принимавшие ленватиниб (n = 261)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %) (n = 134)	Группа длительной отмены препарата (≥10 %) (n = 127)
Метаастазы, n (%)		
в костях	52 (39)	52 (41)
в легких	119 (89)	107 (84)
Медиана интенсивности дозы, мг/сут/чел. (интервал)	20,1 (6–25)	14,6 (6–24)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group), SELECT – исследование III фазы по изучению эффективности ленватиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid), VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor).

в сравнении с плацебо ОР для этой группы составило 0,14 (95 % ДИ 0,09–0,20). Медиана ВБП в группе длительной отмены ленватиниба, напротив, была достигнута и составила 12,8 мес (95 % ДИ 9,3–16,5 мес), а ОР в сравнении с плацебо было равно 0,31 (95 % ДИ 0,22–0,43).

Для оценки возможного влияния исходных характеристик пациентов на ВБП был проведен многофакторный анализ (табл. 2). Из всех изученных переменных (длительность прерывания терапии, возраст, пол, регион проживания, расовая принадлежность, ИМТ и оценка исходного состояния по шкале ECOG) только длительность и оценка по шкале ECOG оказывали статистически значимое влияние на ВБП.

Взаимосвязь между длительностью отмены ленватиниба и ВБП была также изучена путем стратификации пациентов в соответствии с максимальной длительностью 1 эпизода прерывания терапии (см. приложение, рис. S1, S2, табл. S1). Другие положительные эффекты, включая наилучший общий ответ, частоту достижения контроля над заболеванием и частоту клинического улучшения, мы также сравнили в группах и отразили в табл. 3. В группе кратковременной отмены ленватиниба продемонстрировано увеличение частоты объективного ответа (76,1 %) по сравнению с группой длительной отмены (52,8 %). Данное различие было в основном обусловлено достижением частичного ответа на терапию ленватинибом в группе



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

Рис. 1. Оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) методом Каплана–Майера. ДИ – доверительный интервал, ДПТ – длительность прерывания терапии ленватинибом (относительно общей продолжительности лечения), НД – не достигнута

Таблица 2. Многофакторный анализ показателей пациентов, получавших лenvатиниб в рамках исследования SELECT

Показатель	Категория	Отношение рисков ВВП	95 % доверительный интервал	Значение <i>p</i>
Длительность прерывания терапии	<10 % против ≥10 %*	0,467	0,307–0,712	0,0004
Возраст	≤65 лет против >65 лет	0,895	0,606–1,323	0,5781
Пол	Женщины против мужчин	0,780	0,529–1,150	0,2095
Регион	Европа против Северной Америки	1,381	0,868–2,197	0,3453
	Прочие против Северной Америки	0,931	0,366–2,370	
Расовая принадлежность	Не европеоиды против европеоидов	1,081	0,430–2,717	0,8684
Индекс массы тела	<25 кг/м ² против ≥30 кг/м ²	1,321	0,809–2,156	0,5054
	25–30 кг/м ² против ≥30 кг/м ²	1,084	0,637–1,844	
Оценка по шкале ECOG	0 против ≥ 1	0,552	0,371–0,821	0,0034

Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group), SELECT – исследование III фазы по изучению эффективности лenvатиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid).

*От общей длительности лечения.

Таблица 3. Обобщенные данные в отношении ответа опухоли на лечение

Показатель	Пациенты, получавшие лenvатиниб (<i>n</i> = 261)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %)* (<i>n</i> = 134)	Группа длительной отмены препарата (≥10 %)* (<i>n</i> = 127)
Наилучший общий ответ, <i>n</i> (%):		
полный ответ	4 (3,0)	0
частичный ответ	98 (73,1)	67 (52,8)
стабилизация заболевания	16 (11,9)	44 (34,6)
стойкая стабилизация заболевания	12 (9,0)	28 (22,0)
прогрессирование заболевания	10 (7,5)	8 (6,3)
не оценивалось	1 (0,7)	0
неизвестно	5 (3,7)	8 (6,3)
Частота объективного ответа, <i>n</i> (%)	102 (76,1)	67 (52,8)
95 % ДИ	68,9–83,3	44,1–61,4
Частота достижения контроля над заболеванием, <i>n</i> (%)	118 (88,1)	111 (87,4)
95 % ДИ	82,6–93,5	81,6–93,2
Частота клинического улучшения, <i>n</i> (%)	114 (85,1)	95 (74,8)
95 % ДИ	79,0–91,1	67,3–82,4

Примечание. Стабилизация заболевания должна продолжаться не менее 7 нед после распределения на группы.

Стойкая стабилизация заболевания должна продолжаться не менее 23 нед после распределения на группы.

Объективный ответ = полный ответ + частичный ответ.

Контроль над заболеванием = полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания.

Клиническое улучшение = полный ответ + частичный ответ + стойкая стабилизация заболевания.

*От общей длительности лечения.

кратковременной отмены (73,1 % пациентов против 52,8 % – в группе длительной отмены).

Безопасность. Описание назначения препарата и лекарственной нагрузки в зависимости от деления

на группы по длительности прерывания лечения представлено в табл. 4. Медиана дозы лenvатиниба в группе кратковременной отмены препарата составила 20,1 мг/сут/чел, или 83,8 % от дозы, запланированной

Таблица 4. Оценка назначения препарата и лекарственной нагрузки

Показатель	Пациенты, принимавшие ленватиниб (n = 261)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %)* (n = 134)	Группа длительной отмены препарата (≥10 %)* (n = 127)
Лекарственная нагрузка мг/сут/чел: среднее значение (стандартное отклонение) медиана (интервал) первый квартиль, третий квартиль	19,1 (4,25) 20,1 (6–25) 16,0, 23,1	15,2 (5,07) 14,6 (6–24) 11,0, 18,2
Полученная доза относительно запланированной в начале исследования, %: среднее значение (стандартное отклонение) медиана (интервал) первый квартиль, третий квартиль	79,5 (17,69) 83,8 (27–106) 66,5, 96,3	63,2 (21,12) 60,9 (24–100) 46,0, 75,7
≤60	19 (14,2)	61 (48,0)
60–70	27 (20,1)	26 (20,5)
70–80	17 (12,7)	11 (8,7)
80–90	21 (15,7)	10 (7,9)
90–100	49 (36,6)	19 (15,0)
≥100	1 (0,7)	0

Примечание. Частота различных характеристик (%) рассчитана относительно числа пациентов в каждой группе исследования.

*От общей длительности лечения.

в начале исследования. В группе продолжительной отмены медиана дозы была равна 14,6 мг/сут/чел, или 60,9 % от запланированной.

Нежелательные явления, связанные с лечением, представлены в табл. 5. Несмотря на то что практически у всех пациентов из обеих групп зарегистрировано возникновение хотя бы одного нежелательного эффекта, у пациентов группы длительной отмены препарата реже наблюдались диарея и снижение массы тела, но чаще – снижение аппетита, утомляемость, ладонно-подошвенная эритродизестезия, протеинурия и запоры по сравнению с пациентами группы кратковременной отмены ленватиниба. Нежелательные явления, приводившие к снижению дозы препарата или его временной отмене, представлены в приложении (табл. S2). Как и ожидалось, в группе продолжительной отмены ленватиниба пациенты чаще отмечали возникновение нежелательных явлений, связанных с лечением (95,3 % против 83,6 % в группе кратковременной отмены), что являлось причиной снижения дозы или прерывания терапии.

Обсуждение

В исследовании SELECT лечение ленватинибом статистически значимо увеличивало ВБП и другие показатели эффективности терапии у пациентов с РР ДРЖЩ в сравнении с плацебо [9]. Однако практически все пациенты, получавшие ленватиниб, отмечали развитие нежелательных явлений, связанных с лечением, часто в самом начале терапии [14]. В связи с этим

многие пациенты, принимавшие ленватиниб (82,4 %), были вынуждены делать перерывы в лечении, что, в свою очередь, снижало лекарственную нагрузку до 17,2 мг/сут/чел вместо запланированной 24 мг/сут [9].

В настоящем отчете мы проводим ретроспективный анализ данных исследования SELECT с целью оценки того, насколько прерывание терапии ленватинибом влияет на ее общую эффективность. Результаты нашего исследования показывают, что длительная отмена препарата уменьшает пользу, получаемую пациентом от лечения ленватинибом. В группе кратковременной отмены (у пациентов с продолжительностью отмены <10 % в сравнении с общей продолжительностью лечения) польза от приема ленватиниба (ВБП в сравнении с таковой при приеме плацебо) была выше, чем в группе длительной отмены (≥10 % в сравнении с общей длительностью лечения). В группе кратковременной отмены ленватиниба также зарегистрированы более высокая частота объективного ответа и частота клинического улучшения в сравнении с группой длительной отмены. При этом важно, что прием ленватиниба увеличивал ВБП и частоту объективного ответа в сравнении с плацебо вне зависимости от длительности прерывания терапии. Таким образом, результаты нашего анализа подчеркивают важность тщательного контроля нежелательных явлений, их раннего выявления, а также своевременного управления токсичностью ленватиниба для того, чтобы свести к минимуму необходимость прерывать терапию (приводит

Таблица 5. Нежелательные явления, связанные с лечением и проявившиеся не менее чем у 15 % пациентов обеих групп

Нежелательное явление	Пациенты, принимавшие левватиниб (n = 261)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %)* (n = 134)	Группа длительной отмены препарата (≥10 %)* (n = 127)
Общее число пациентов с нежелательными явлениями	134 (100,0)	126 (99,2)
Артериальная гипертензия	93 (69,4)	88 (69,3)
Диарея	99 (73,9)	74 (58,3)
Снижение аппетита	60 (44,8)	79 (62,2)
Снижение массы тела	76 (56,7)	56 (44,1)
Тошнота	59 (44,0)	62 (48,8)
Утомляемость	50 (37,3)	60 (47,2)
Головная боль	52 (38,8)	48 (37,8)
Стоматит	45 (33,6)	48 (37,8)
Рвота	49 (36,6)	43 (33,9)
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	36 (26,9)	48 (37,8)
Протеинурия	31 (23,1)	53 (41,7)
Дисфония	41 (30,6)	41 (32,3)
Запор	31 (23,1)	43 (33,9)
Артралгия	36 (26,9)	30 (23,6)
Слабость	31 (23,1)	34 (26,8)
Кашель	37 (27,6)	21 (16,5)
Миалгия	21 (15,7)	28 (22,0)
Периферические отеки	22 (16,4)	27 (21,3)
Сыпь	21 (15,7)	27 (21,3)
Расстройство вкуса	23 (17,2)	23 (18,1)
Боли в спине	23 (17,2)	22 (17,3)
Сухость во рту	18 (13,4)	26 (20,5)
Боли в животе	26 (19,4)	16 (12,6)
Боли в костях и мышцах	17 (12,7)	25 (19,7)
Боли в эпигастрии	23 (17,2)	17 (13,4)
Боли в конечностях	25 (18,7)	15 (11,8)
Расстройства сна	16 (11,9)	23 (18,1)
Одышка	15 (11,2)	24 (18,9)
Боли в горле	17 (12,7)	19 (15,0)
Лихорадка	15 (11,2)	20 (15,7)
Гипокальциемия	11 (8,2)	23 (18,1)
Бессонница	8 (6,0)	21 (16,5)

События в таблице расположены в порядке убывания частоты выявления среди всех пациентов.

*От общей длительности лечения.

к уменьшению общей дозы препарата на курс терапии) и, следовательно, иметь возможность получить максимальную выгоду от применения ленватиниба.

У проведенного анализа есть ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный анализ учитывает данные о событиях, произошедших после рандомизации. Следовательно, имеются некоторые различия между пациентами групп исследования, поскольку они были сформированы без рандомизации, что несколько уменьшает весомость наших выводов. Тем не менее в ходе многофакторного анализа установлено, что и длительность отмены применения ленватиниба (<10 % или ≥10 %), и оценка по шкале ECOG остаются статистически значимо связанными с ВВП, даже после поправки на характеристики пациентов. Во-вторых, существует ряд технических ограничений анализа возможной взаимосвязи между прерыванием терапии ленватинибом и прогрессированием заболевания: согласно дизайну исследования оценка эффективности проводилась каждые 8 нед, в то время как отмена препарата могла быть проведена исследователем в любой момент. Кроме того, в исследовании не учитывался такой показатель, как общая выживаемость, поэтому невозможно установить, влияют ли на данный показатель перерывы в приеме ленватиниба. Таким образом, было принято решение сосредоточиться на эффективности терапии ленватинибом без учета других факторов, способных повлиять на результат противоопухолевого лечения, проведенного после завершения нашего исследования. Наконец, в нашем исследовании принимался во внимание только факт полной отмены препарата и не учитывалось снижение

дозы, чтобы избежать анализа этих взаимосвязанных событий, произошедших после рандомизации. Однако вопрос о влиянии дозы ленватиниба исследуется в настоящее время в другом клиническом исследовании, где сравниваются 2 стартовые дозы препарата – 18 и 24 мг, назначаемые пациентам с РР ДРЩЖ [16].

Прерывание терапии препаратом может привести к прогрессированию заболевания у некоторых пациентов. Важно отметить, что этот конкретный вариант прогрессирования, скорее всего, не обусловлен резистентностью к ленватинибу. Хотя в исследовании SELECT не было возможности продолжить терапию после прогрессии, некоторые пациенты с прогрессированием заболевания во время прерывания терапии, возможно, могли бы получить пользу от ее возобновления после исчезновения нежелательных явлений, как было установлено в недавнем исследовании с участием пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком [17].

Заключение

Настоящий ретроспективный анализ данных исследования SELECT демонстрирует, что длительная отмена ленватиниба влияет на эффективность лечения пациентов с РР ДРЩЖ, однако даже в этом случае препарат оказывается существенно эффективнее плацебо. Адекватное, превентивное и гибкое управление токсичностью при приеме препарата крайне важно для того, чтобы минимизировать длительность перерывов при лечении ленватинибом и иметь возможность получить максимальный положительный эффект у пациентов с РР ДРЩЖ.

Конфликт интересов

М. Tahara: вознаграждение от компаний Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Merck Serono и Takeda; консультант или наблюдатель для компаний Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD, Ono Pharmaceutical и Pfizer; гранты на проведение исследований от AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Eisai, Merck Sharp & Dohme, NanoCarrier, Novartis, Ono Pharmaceutical и Pfizer.

М. Brose: вознаграждение от компаний Bayer; консультант или наблюдатель для компаний AstraZeneca, Bayer, Blueprint Medicines, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Genzyme, Loxo и Novartis; гранты на проведение исследований от Bayer, Blueprint Medicines, Eisai, Exelixis, Loxo, Novartis и Roche/Genentech.

Л. Wirth: консультант или наблюдатель для компаний Amgen, Blueprint Medicines, Eisai, Loxo, Merck и Novartis.

А. Gianoukakis: консультант или наблюдатель для компаний Eisai; гранты на проведение исследований от AstraZeneca, Eisai и Roche.

Т. Suzuki, Н. Miyagishi и К. Fujino: сотрудники Eisai Co., Ltd., Япония.

С. Dutcus: сотрудник Eisai, Inc., США.

Предшествующие публикации. Эта статья была ранее представлена в виде постерного доклада на ежегодном конгрессе Европейского общества специалистов по лекарственной терапии злокачественных опухолей (8–12 сентября 2017 г.).

Финансирование. Настоящее исследование поддержано Eisai Inc. Eisai Inc. осуществляла финансовую поддержку исследования и принимала участие в разработке дизайна исследования, сборе данных, анализе и их интерпретации. Eisai Inc. участвовала в оказании финансовой поддержки, предоставленной Oxford PharmaGenesis Inc. (США) исследователям, занимавшимся написанием статьи. Данная статья выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Благодарность. Авторы благодарят Nicolas Batty за его вклад в проведение данного анализа.

Приложение А. Дополнительные данные

Дополнительные данные к этой статье можно найти в сети Интернет по адресу <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.002>.

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

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures. 2017. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-factsfigures/cancer-facts-figures-2017.html>. [accessed 20 March 2018].
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012; v1.0. IARC CancerBase No. 11, <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Globocan-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1-0-2012> [accessed 20 March 2018].
3. Grande E., Diez J.J., Zafon C., Capdevila J. Thyroid cancer: molecular aspects and new therapeutic strategies. *J Thyroid Res* 2012;2012:847108.
4. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985.
5. 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 Canc* 2008;122:664–71.
6. 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;340:97–103.
7. Tohyama O., Matsui J., Kodama K. et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014;2014:638747.
8. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014;6:18.
9. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621–30.
10. Lenvima (lenvatinib) capsules, for oral use [package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc., 2017.
11. Lenvima [summary of product characteristics]. Hertfordshire, UK: Eisai Europe Limited.
12. Eisai Co, Ltd. Eisai receives approval in Japan for anticancer agent Lenvima (lenvatinib mesylate) as treatment for unresectable thyroid cancer [press release]. Published March 26, 2015, <https://www.eisai.com/news/enews-201520pdf.pdf> [accessed 20 March 2018].
13. National comprehensive cancer Network clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Thyroid carcinoma. 2017. Version 2, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. [accessed 20 March 2018].
14. Haddad R.I., Schlumberger M., Wirth L.J. et al. Incidence and timing of common adverse events in lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* 2017;56:121–8.
15. Wirth L.J., Tahara M., Robinson B. et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT) [abstract]. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4).IV353-1354. Abstract 1030P.
16. ClinicalTrials.gov. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in subjects with iodine-131 refractory differentiated thyroid cancer to evaluate whether an oral starting dose of 18 mg daily will provide comparable efficacy to a 24 mg starting dose, but have a better safety profile, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702388> [accessed 20 March 2018].
17. Ornstein M.C., Wood L.S., Elson P. et al. A phase II study of intermittent sunitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:1764–9.

Приложение

Дополнительные результаты. В ходе оценки влияния длительности прерывания терапии леватинибом на ВВП в подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от максимальной продолжительности 1 эпизода отмены препарата (рис. S1), различия между подгруппами первоначально не были обнаружены. Допускаем, что результаты исследования могли быть искажены вследствие исключения пациентов с ранним прогрессированием заболевания (в течение 8 нед с момента начала исследования или при первой же оценке опухоли). Очевидно, доля этих пациентов была непропорционально велика (23 из 95 человек) в подгруппе наименьшей продолжительности отмены препарата (<14 дней). Чтобы сделать поправку на это, анализ был повторен с включением только

тех пациентов, у которых достигнут контроль над заболеванием (полный или частичный ответ или стабилизация заболевания на срок ≥ 7 нед) как наилучший общий ответ (рис. S2). По результатам данного анализа медиана ВВП в подгруппе наименьшей длительности отмены не была достигнута, а в подгруппе с длительностью отмены 15–28 дней составила 20 мес (95 % ДИ 16,4 – не оценивалась), в подгруппе с длительностью отмены ≥ 29 дней – 16,6 мес (95 % ДИ 9,3 – не оценивалась), что отражает тенденцию, выявленную при исходном распределении пациентов по 2 группам. Отметим, что в данном ретроспективном анализе возраст и оценка по шкале ECOG также не были сопоставимыми в группах, что может быть потенциальным негативным фактором для проведения анализа (табл. S1).

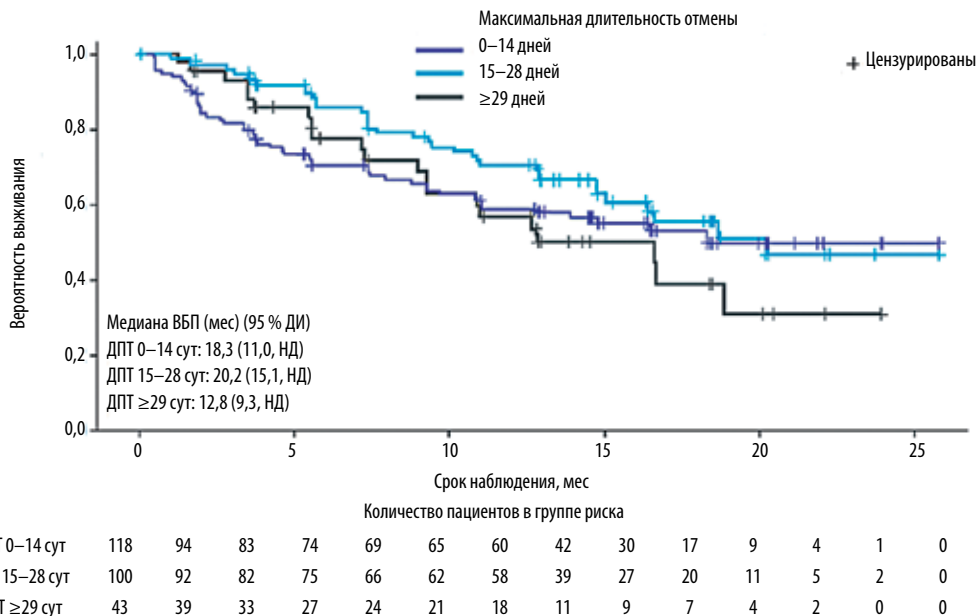


Рис. S1. Оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) методом Каплана–Майера в зависимости от максимальной длительности 1 эпизода отмены ленватиниба у всех пациентов, принимавших ленватиниб. ДИ – доверительный интервал, ДПТ – длительность прерывания терапии ленватинибом (относительно общей продолжительности лечения), НД – не достигнута

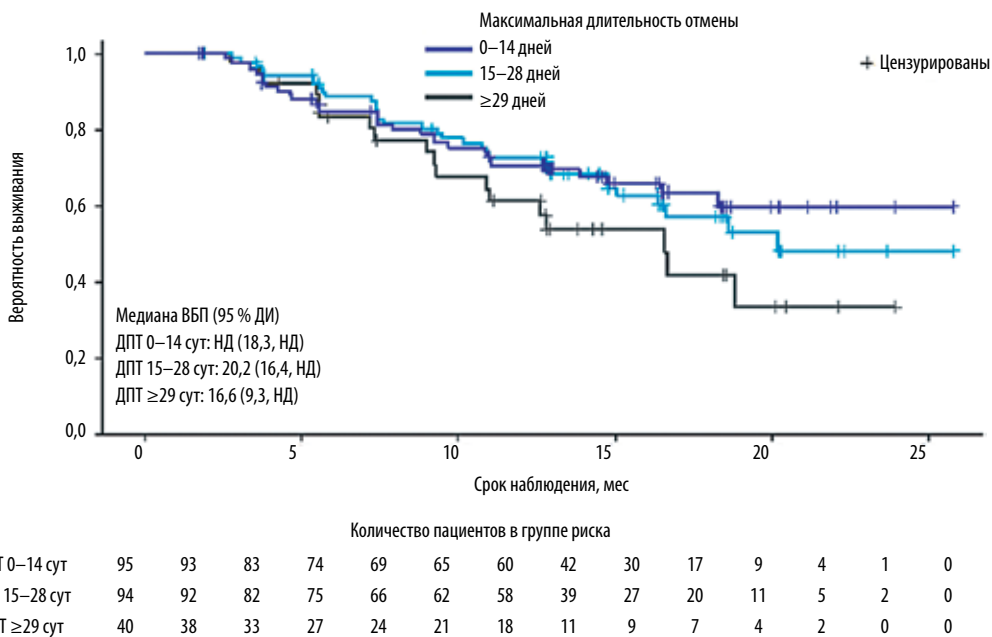


Рис. S2. Оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) методом Каплана–Майера в зависимости от максимальной длительности 1 эпизода отмены ленватиниба у пациентов, у которых достигнут контроль над заболеванием (полный или частичный ответ или стабилизация заболевания в течение 7 нед). ДИ – доверительный интервал, ДПТ – длительность прерывания терапии ленватинибом (относительно общей продолжительности лечения), НД – не достигнута. Из этого анализа исключены 23 пациента группы с ДПТ 0–14 дней, 6 пациентов группы с ДПТ 15–28 дней и 3 пациента группы с ДПТ ≥29 дней

Таблица S1. Демографические и исходные характеристики пациентов, у которых достигнут контроль над заболеванием, в зависимости от максимальной длительности 1 эпизода отмены

Показатель	Пациенты с ДПТ 0–14 дней (n = 95)	Пациенты с ДПТ 15–28 дней (n = 94)	Пациенты с ДПТ ≥29 дней (n = 40)	Все пациенты (n = 229)
Медиана возраста, лет (интервал)	63,0 (33,0–83,0)	63,0 (30,0–89,0)	65,0 (39,0–85,0)	63,0 (30,0–89,0)
Возраст, n (%)				
≤65 лет	58 (61,1)	59 (62,8)	21 (52,5)	138 (60,3)
>65 лет	37 (38,9)	35 (37,2)	19 (47,5)	91 (39,7)
Пол, n (%)				
мужчины	46 (48,4)	43 (45,7)	19 (47,5)	108 (47,2)
женщины	49 (51,6)	51 (54,3)	21 (52,5)	121 (52,8)
Регион, n (%)				
Европа	46 (48,4)	48 (51,1)	17 (42,5)	111 (48,5)
Северная Америка	32 (33,7)	27 (28,7)	14 (35,0)	73 (31,9)
прочие*	17 (17,9)	19 (20,2)	9 (22,5)	45 (19,7)
Расовая принадлежность, n (%)				
европеоиды	80 (84,2)	73 (77,7)	29 (72,5)	182 (79,5)
негроиды	0	3 (3,2)	1 (2,5)	4 (1,7)
монголоиды	13 (13,7)	18 (19,1)	10 (25,0)	41 (17,9)
японцы	11 (11,6)	12 (12,8)	4 (10,0)	27 (11,8)
другие монголоиды	2 (2,1)	6 (6,4)	6 (15,0)	14 (6,1)
прочие	2 (2,1)	0	0	2 (0,9)
Уровень тиреотропного гормона, n (%)				
≤0,5 мкМЕ/мл	81 (85,3)	84 (89,4)	36 (90,0)	201 (87,8)
>0,5–2,0 мкМЕ/мл	10 (10,5)	9 (9,6)	2 (5,0)	21 (9,2)
>2,0–5,5 мкМЕ/мл	4 (4,2)	1 (1,1)	2 (5,0)	7 (3,1)
Медиана массы тела, кг (интервал)	74,6 (42,3–123,9)	74,8 (41,6–154,7)	71,3 (32,6–123,0)	74,0 (32,6–154,7)
Рост, n	93	91	39	223
Медиана роста, см (интервал)	167,0 (144,0–193,0)	166,0 (144,0–190,5)	164,6 (138,0–187,0)	166,0 (138,0–193,0)
Оценка по шкале ECOG, n (%)				
0 баллов	62 (65,3)	55 (58,5)	17 (42,5)	134 (58,5)
1 балл	30 (31,6)	33 (35,1)	22 (55,0)	85 (37,1)
2 балла	3 (3,2)	5 (5,3)	1 (2,5)	9 (3,9)
3 балла	0	1 (1,1)	0	1 (0,4)
Количество курсов терапии ингибиторами тирозинкиназ (VEGF) в анамнезе, n (%)				
0	71 (74,7)	73 (77,7)	28 (70,0)	172 (75,1)
1	24 (25,3)	21 (22,3)	12 (30,0)	57 (24,9)

Примечание. ДПТ – длительность прерывания терапии, ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group), SELECT – исследование III фазы по изучению эффективности леватиниба (E7080) в лечении дифференцированного рака щитовидной железы (Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid), VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor).

*Прочие включают Бразилию, Чили, Японию, Южную Корею, Россию и Таиланд. Частота различных характеристик (%) рассчитана относительно числа пациентов в каждой подгруппе, выделенной в зависимости от ДПТ.

Таблица S2. Нежелательные явления, которые ассоциированы с лечением и привели к снижению дозы или прерыванию терапии у 10 % и более пациентов в обеих группах

Симптом	Пациенты, принимавшие леватиноб ($n = 261$)	
	Группа кратковременной отмены препарата (<10 %)* ($n = 134$)	Группа длительной отмены препарата (≥ 10 %)* ($n = 127$)
Общее число пациентов с нежелательными явлениями	112 (83,6)	121 (95,3)
Диарея	32 (23,9)	27 (21,3)
Гипертензия	22 (16,4)	30 (23,6)
Протеинурия	15 (11,2)	34 (26,8)
Снижение аппетита	13 (9,7)	34 (26,8)
Тошнота	20 (14,9)	16 (12,6)
Снижение массы тела	20 (14,9)	15 (11,8)
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	15 (11,2)	17 (13,4)
Слабость	10 (7,5)	16 (12,6)
Утомляемость	5 (3,7)	19 (15,0)
Рвота	8 (6,0)	13 (10,2)

*От общей длительности лечения.