

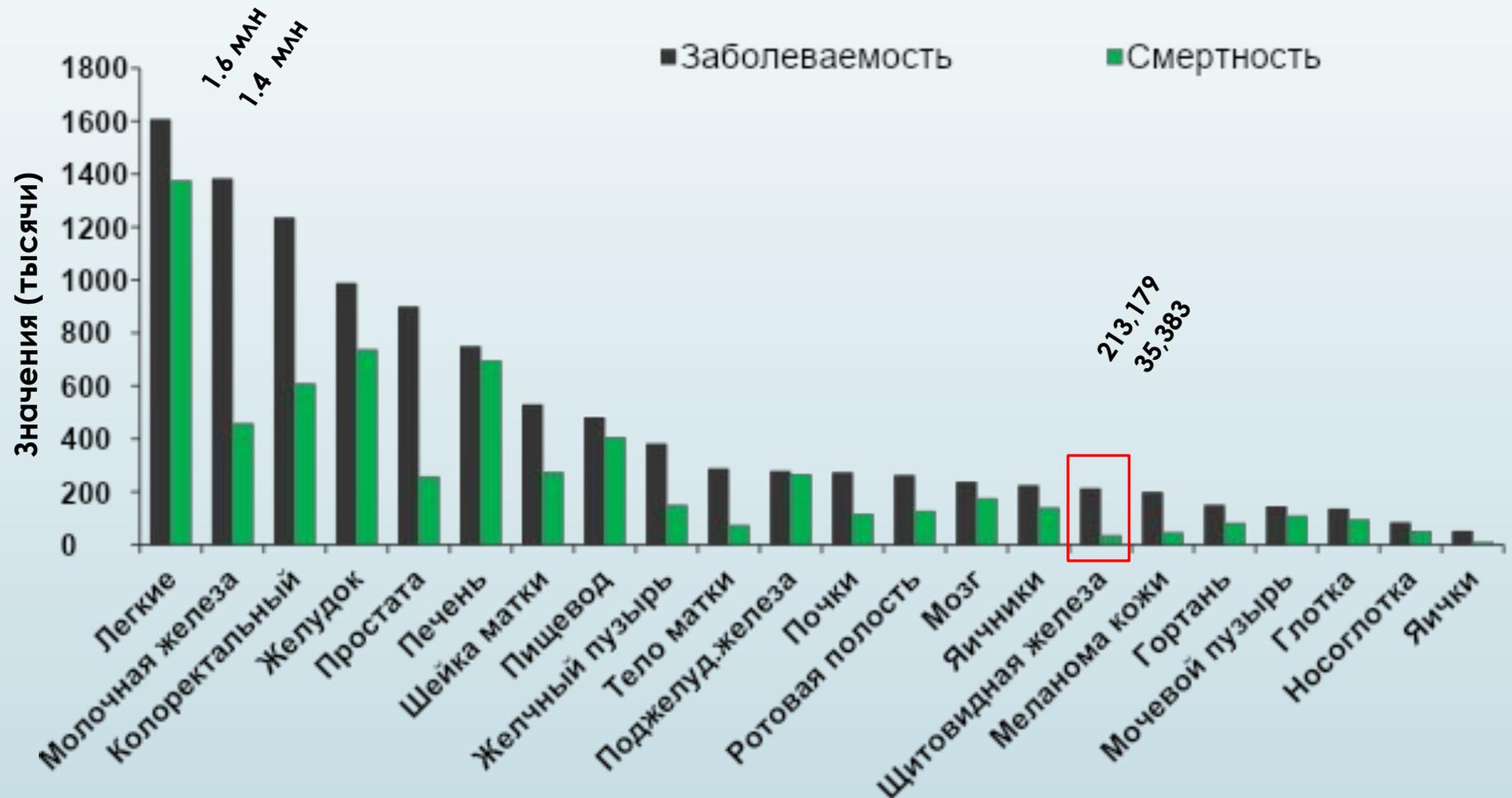


Современные возможности терапии дифференцированного рака щитовидной железы рефрактерного к терапии радиоактивным йодом

Хвостовой В.В., заведующий кафедрой онкологии КГМУ, г. Курск

Заболеваемость и смертность от онкологических новообразований в мире

Наиболее распространённые типы рака в мире : Оба пола



Заболеваемость раком щитовидной железы в мире (в зависимости от пола)

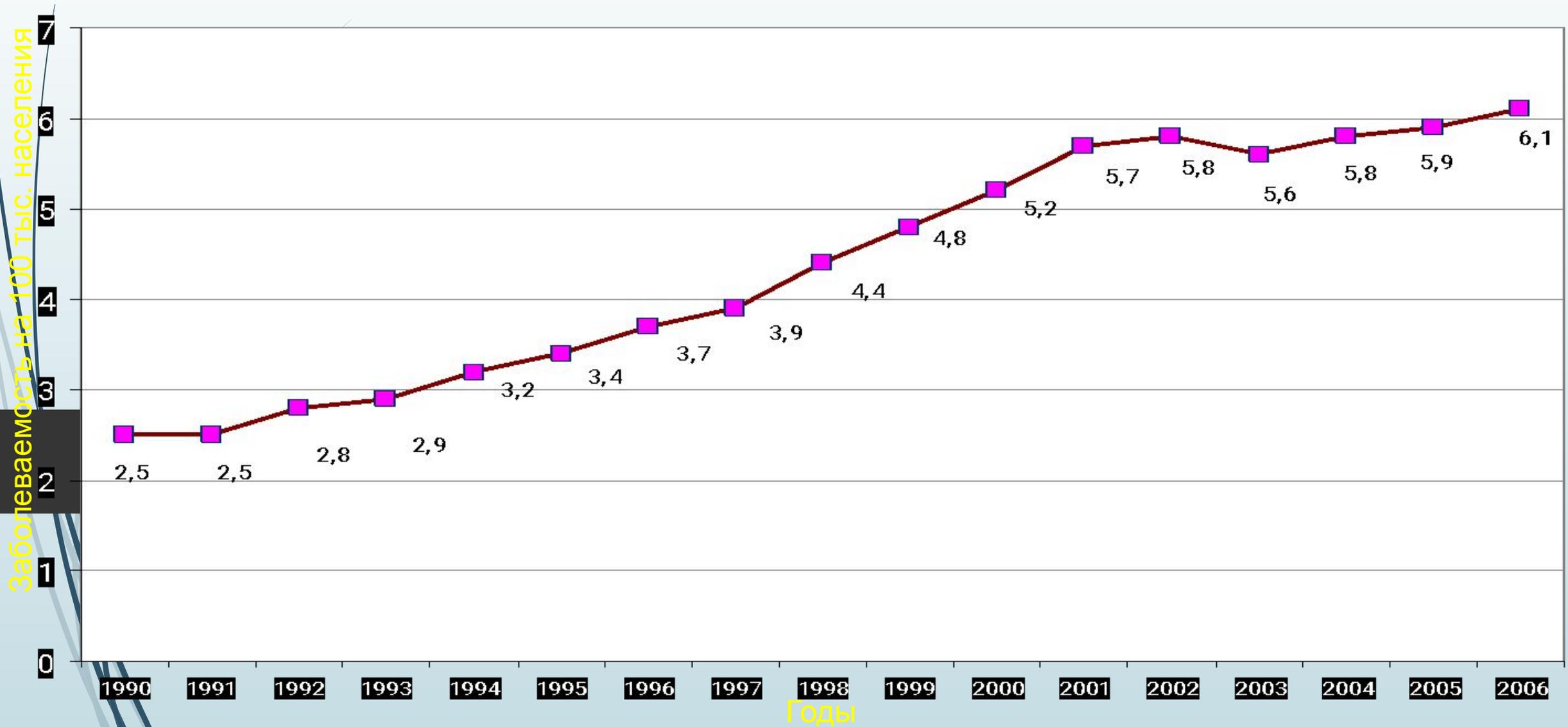


Заболеваемость раком щитовидной железы увеличивается

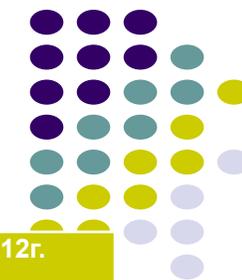


- Этот прирост преимущественно ассоциирован с улучшением диагностики (особенно маленьких папиллярных опухолей), нежели с ростом распространенности¹
- Прирост заболеваемости был также отмечен и в других географических регионах, включая Европу и Австралию²

Заболеваемость раком щитовидной железы в России



Динамика смертности от злокачественных новообразований по нозологическим группам в Курской области



| Локализация | 2013г. | | 2012г. | | 2011г. | | РФ 2012г. |
|--------------------------|----------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|---------------------|---------------------|
| | Абс. | на 100000 населения | Абс. | на 100000 населения | Абс. | на 100000 населения | на 100000 населения |
| Губа | 4 | 0,3 | 3 | 0,3 | 3 | 0,3 | 1,4 |
| Пищевод | 65 | 5,8 | 58 | 5,2 | 64 | 5,7 | 4,7 |
| Желудок | 313 | 28,1 | 316 | 28,2 | 373 | 33,3 | 22,3 |
| Ободочная кишка | 142 | 12,7 | 150 | 13,4 | 139 | 12,3 | 15,8 |
| Прямая кишка | 139 | 13,4 | 152 | 13,6 | 162 | 14,4 | 11,8 |
| Печень | 49 | 4,4 | 75 | 6,7 | 74 | 6,7 | 6,1 |
| Поджелудочная железа | 112 | 10,0 | 118 | 10,5 | 127 | 11,3 | 11,3 |
| Гортань | 35 | 3,1 | 65 | 5,9 | 51 | 4,5 | 3,1 |
| Легкие | 470 | 42,0 | 468 | 41,9 | 511 | 45,4 | 34,9 |
| Меланома | 37 | 3,3 | 21 | 1,8 | 35 | 3,1 | 2,4 |
| Молочная железа | 191 | 30,1 | 169 | 27,4 | 193 | 30,7 | 29,8 |
| Шейка матки* | 44 | 7,2 | 55 | 9,0 | 51 | 8,1 | 8,2 |
| Тело матки* | 57 | 9,3 | 59 | 9,6 | 48 | 7,8 | 8,5 |
| Яичники* | 57 | 9,3 | 73 | 11,9 | 62 | 10,1 | 10,1 |
| Предстательная железа* | 82 | 16,2 | 106 | 20,8 | 106 | 20,8 | 16,3 |
| Почки | 73 | 6,3 | 75 | 6,4 | 73 | 6,3 | 5,8 |
| Мочевой пузырь | 41 | 3,7 | 66 | 5,9 | 72 | 6,4 | 4,6 |
| Щитовидная железа | 7 | 0,6 | 11 | 0,7 | 11 | 0,9 | 0,9 |

Факторы риска рака развития щитовидной железы

Фактор риска

Пол/возраст

- Распространенность рака щитовидной железы среди женщин (пик заболеваемость 40-50 лет) в 3 раза выше, чем среди мужчин (пик заболеваемости 60-70 лет)

Географический

- **Азиаты** или **выходцы из Азиатского региона** имеют более высокий уровень заболеваемости

Диета

- **Дефицит йода** ассоциирован с более высокой заболеваемостью некоторыми формами рака щитовидной железы (ФРЩЖ); наоборот, избыток йода в диете повышает риск развития других форм (ПРЩЖ)
- Дефицит йода может также повышать чувствительность к воздействию радиации

Экспозиция радиации

- Воздействие радиации в детстве более вероятно повышает риск развития РЩЖ, чем во взрослом возрасте
- **Оба типа воздействия радиации** (как внешний, так и внутренний) **повышают риск развития рака щитовидной железы**

Наследственность

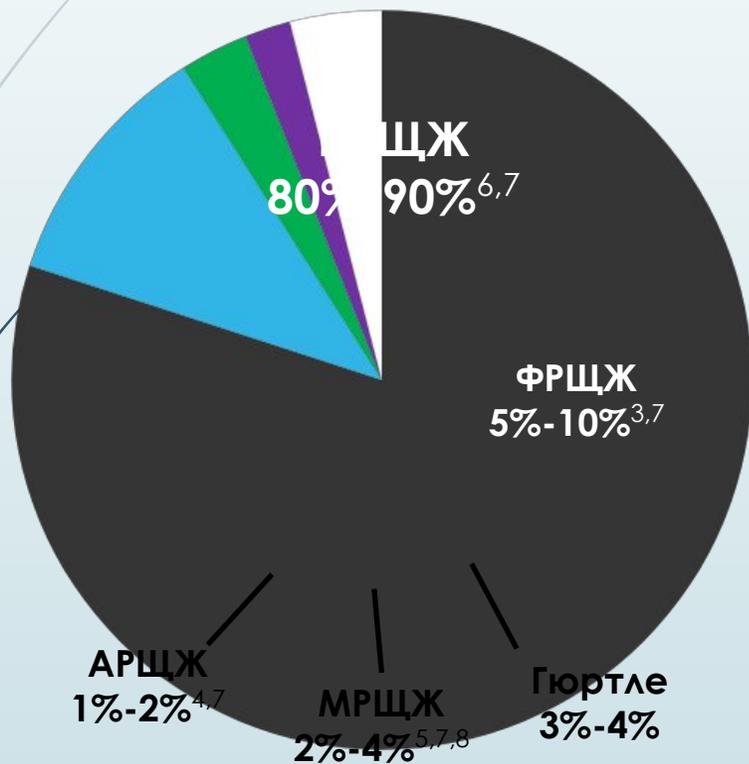
- **~20% случаев медуллярного рака** обусловлены наследственными изменениями
- Анамнез заболеваний щитовидной железы (например зоб)
- Некоторые врожденные состояния (синдром Гарднера, семейный аденоматозный полипоз, синдром Коудена и комплекс Карни) ассоциированы с повышенным риском РЩЖ

1. American Cancer Society. Thyroid cancer. <http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-risk-factors>

2. Wartofsky L. *Hormones (Athens)*. 2010;9:103-108.

Рак щитовидной железы: Гистологическая классификация

**Заболеваемость
в зависимости от гистологии**



| Тип | Характеристика |
|------------------------|---|
| Папиллярный (ПРЩЖ) | <ul style="list-style-type: none"> • Чаще у женщин • Факторы плохого прогноза: возраст, пол, большая опухоль и рост за пределы органа² |
| Фолликулярный (ФРЩЖ) | <ul style="list-style-type: none"> • Агрессивнее ПРЩЖ; возраст, стадия и размер опухоли влияют на прогноз³ |
| Гюртлеклеточный | <ul style="list-style-type: none"> • Развивается из эпителиальных клеток ЩЖs |
| Медуллярный (МРЩЖ) | <ul style="list-style-type: none"> • ~20%-30% случаев наследственно обусловлены мутацией RET протоонкогена в зародышевых клетках^{1,5} |
| Анапластический (АРЩЖ) | <ul style="list-style-type: none"> • Самый редкий и наиболее агрессивный подтип; молодой возраст, женский пол, малый размер и отсутствие мтс позволяют предположить лучший прогноз^{1,4} |

1. Regalbuto C, et al. *Future Oncol.* 2012; 8(10):1331-1348. 2. Elisei V, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1516-1527. 3. Sobrinho-Simões M, et al. *Mod Pathol.* 2011;24(suppl 2):S10-S18. 4. Are C, Shaha A. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(4):453-464. 5. Cakir M, Grossman A. *Neuroendocrinology.* 2009;90(4):323-348. 6. LiVolsi V. *Mod Pathol.* 2011;24(suppl 2):S1-S9. 7. Surveillance Epidemiology and End Results: SEER*Stat Database. 2012. www.seer.cancer.gov. 8. Ahmed S, Ball D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;94(5):1237-1245.

Распределение пациентов на группы риска

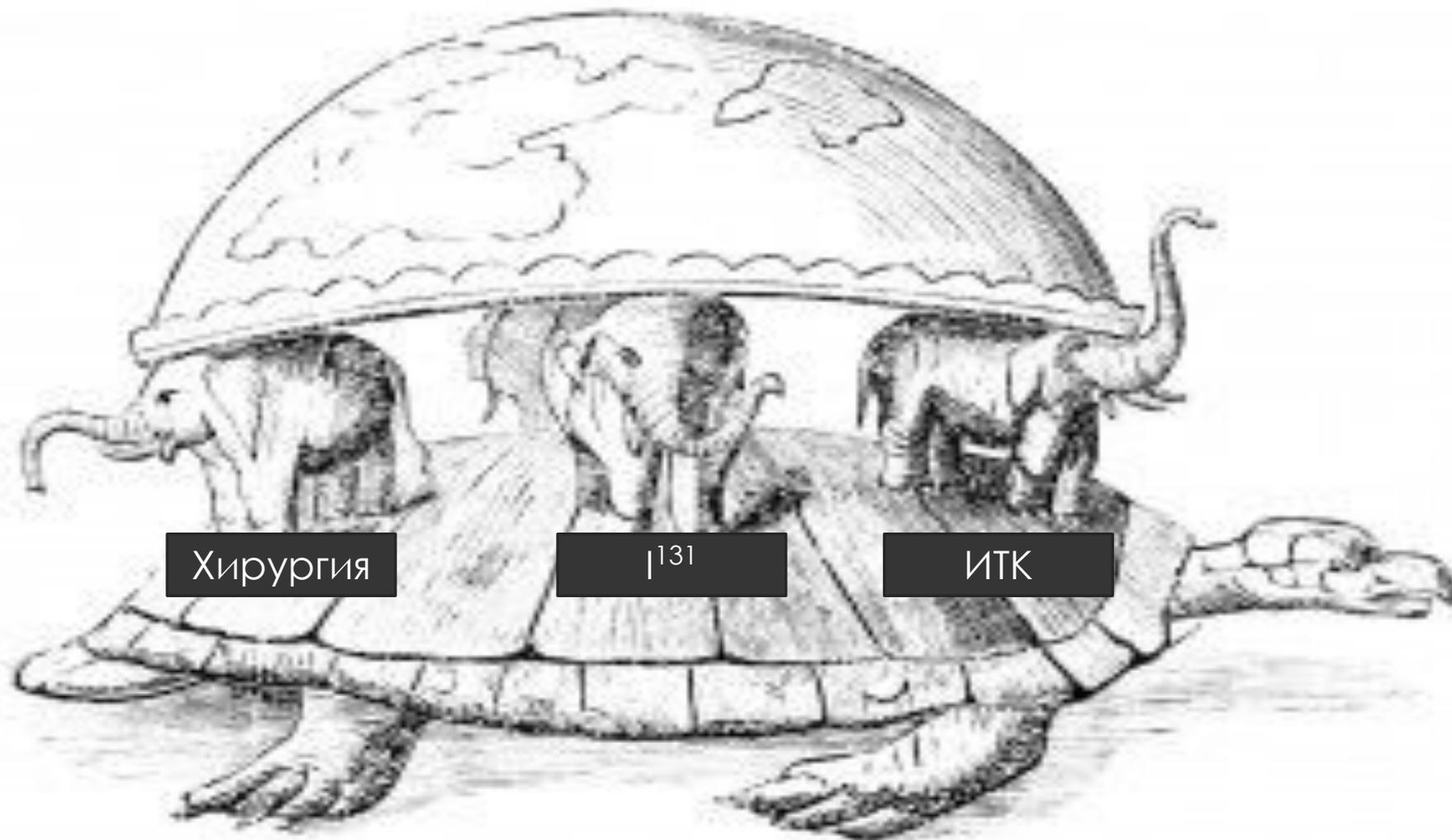
- **Группа низкого риска** — пациенты с солитарной опухолью T1N0M0 (размером менее 2 см, без признаков экстрапериоидного распространения)
- **Группа промежуточного риска** — пациенты с опухолью T2N0M0 или первично-множественным РЦЖ T1N0M0
- **Группа высокого риска** — пациенты с любой опухолью T3, T4, N1 или M1, персистенцией РЦЖ, а также пациенты после паллиативных операций

Оценка риска рецидивирования:

- Риск рецидива и риск смерти при раке щитовидной железы не всегда сочетаются между собой

| Риск рецидива | Низкий риск | Промежуточный риск | Высокий риск |
|--------------------------------|---|--|--|
| Характеристики пациента | 1) Отсутствие отдаленных МТС; 2) Все макроскопические опухоли удалены ; 3) Нет периорганной инвазии; 4) Опухоль неагрессивной гистологической группы (инсулярный рак , столбчатоклеточный рак) или отсутствие сосудистой инвазии. 5) Отсутствие накопления ¹³¹ I вне опухоли в ложе железы при сканировании всего тела | 1) Микроинвазия в окружающие ткани, выявленная при первичном лечении; 2) МТС в л/у шеи или накопление ¹³¹ I вне ложа железы при сканировании всего тела, выполненного после процедуры абляции 3) Агрессивный гистологический тип или сосудистая инвазия | 1) Макроскопическая инвазия первичной опухоли; 2) Неполна резекция опухоли; 3) Отдаленные МТС 4) Тиреоглобулинемия независимо от результатов сканирования |

Подходы к терапии дифференцированного РЩЖ



Хирургия

^{131}I

ИТК

Алгоритм лечения ДРЩЖ

Гормоноподавляющая терапия

Локальные методы

- Хирургия
- Лучевая терапия
- РЧА



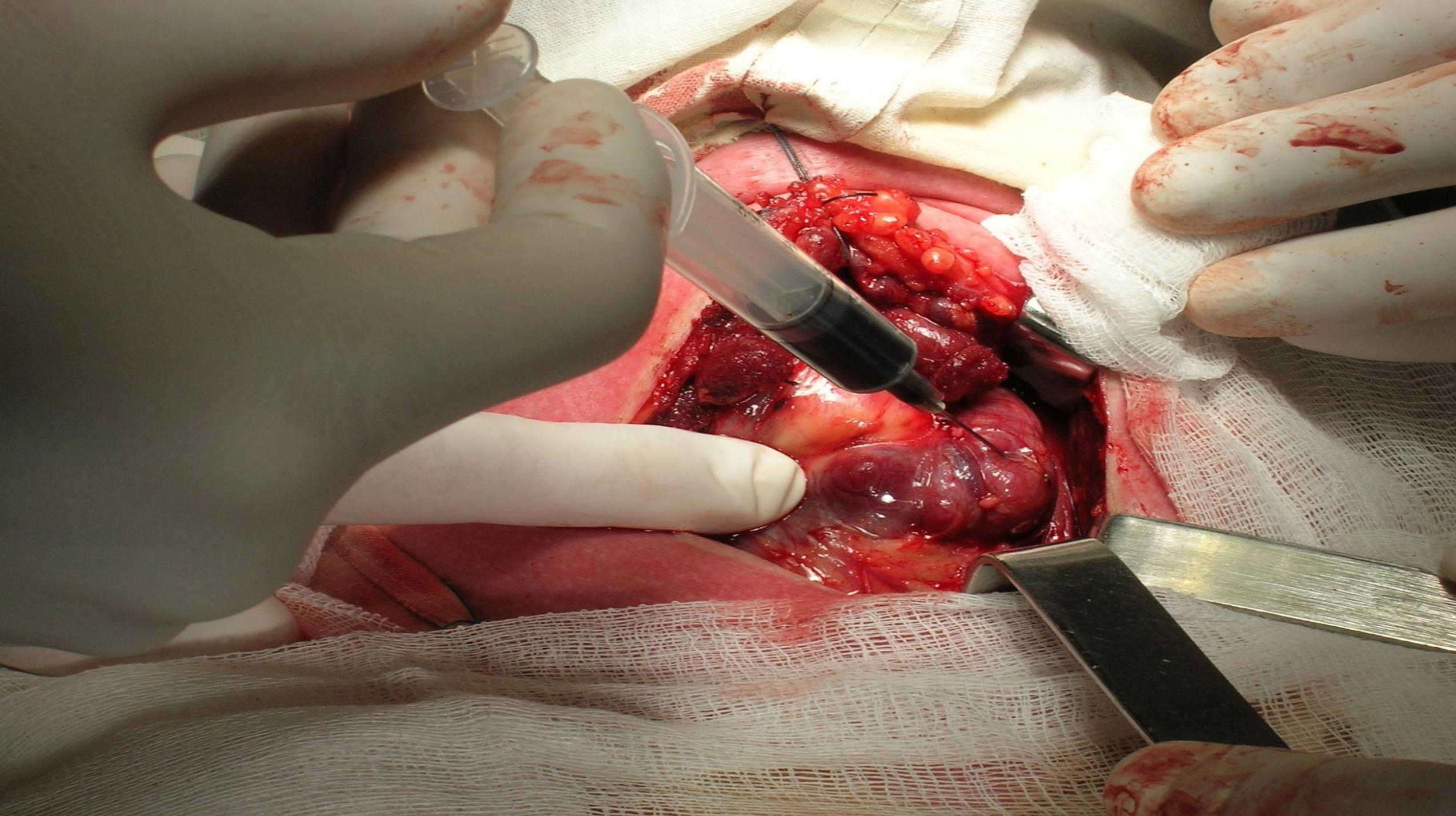
Радиойодтерапия



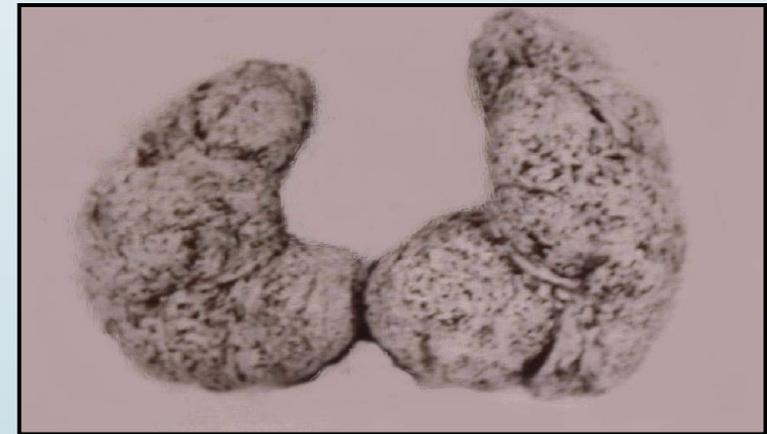
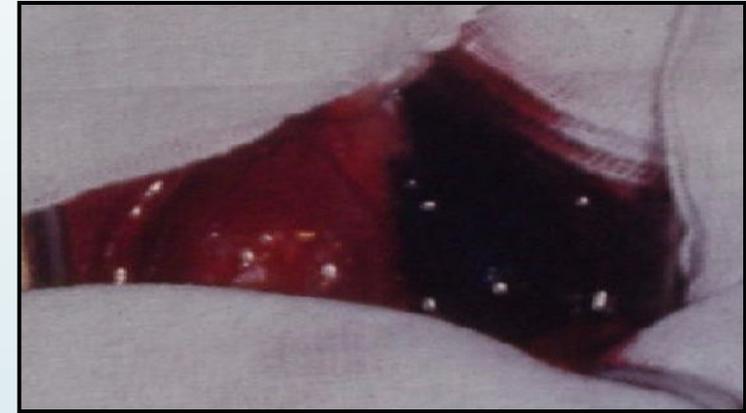
Системная терапия

Хирургическое лечение РЩЖ

- Гемитиреоидэктомия с удалением перешейка
- Тиреоидэктомия

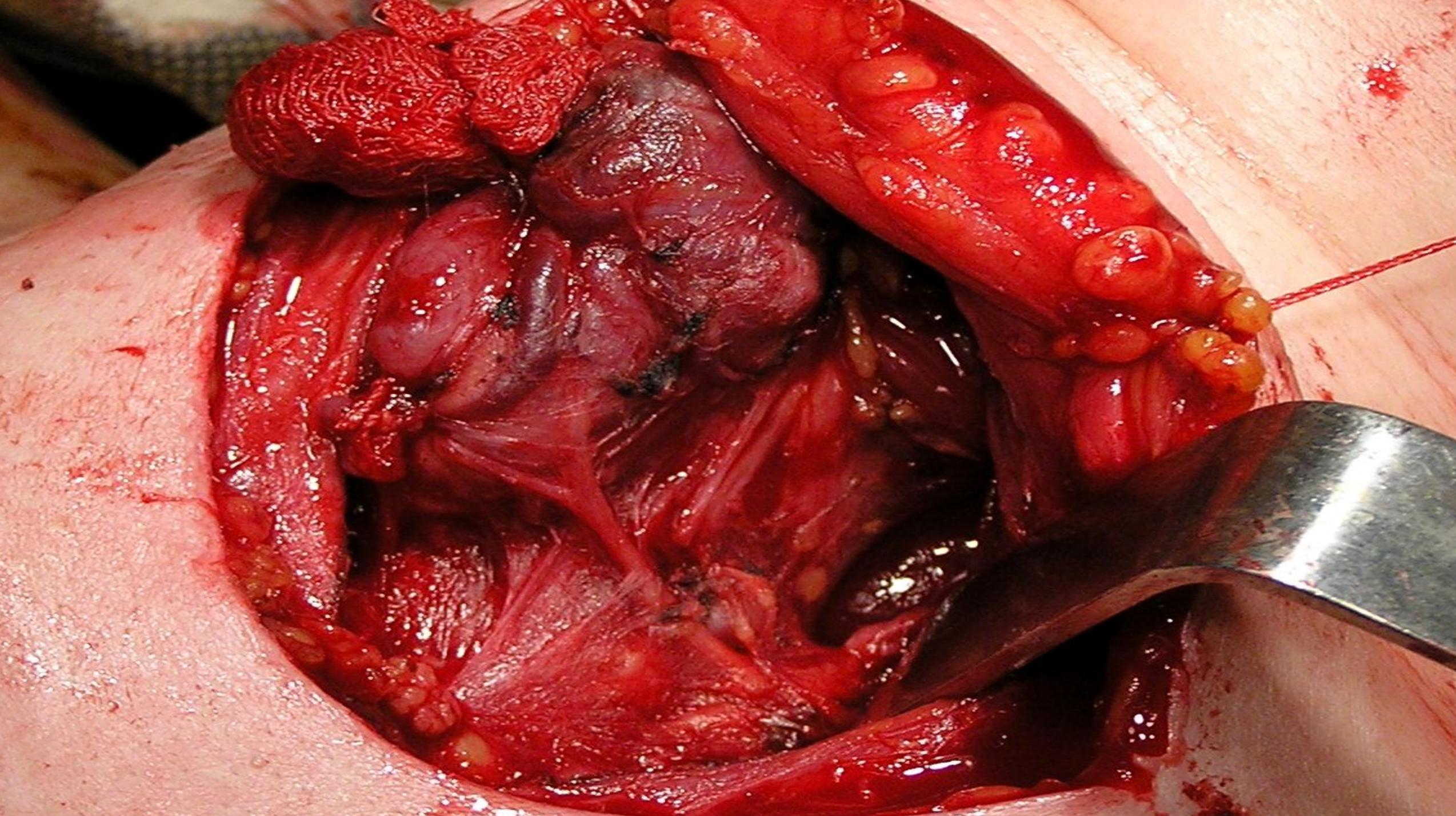


Изображения лимфатической сети ЩЖ с помощью рентгено-, хромолимфографии и коррозивной методик





Гемитиреоидэктомия с перешейком может быть выполнена при папиллярном раке T1 до (опухоль до 2 см, ограниченная тканью железы), при информировании больного о всех преимуществах и недостатках данной операции



ДРЩЖ: роль уровня ТГ в установлении прогрессирования заболевания

- Уровень ТГ является наиболее часто используемым маркером прогрессирования заболевания и ответа на терапию при ДРЩЖ.^{1,2}
 - гликопротеин с молекулярной массой 670 кДа; секретируется фолликулярными клетками щитовидной железы.
 - Уровень ТГ в сыворотке – высокоспецифичный и чувствительный маркер для выявления персистирующего или рецидивирующего рака ЩЖ, а также для клинического наблюдения.
- После тиреоидэктомии и абляции радиоактивным йодом¹
 - Наличие любого определяемого уровня ТГ указывает на остаточное заболевание; рекомендуется^{2,3}:
 - Подавление секреции до <0,1 мЕ/л у пациентов из группы высокого и промежуточного риска
 - Подавление секреции до 0,1-0,5 мЕ/л у пациентов из группы низкого риска
 - Важные принципы послеоперационного ведения пациентов с ДРЩЖ
- Циркулирующие антитела к ТГ¹
 - Присутствуют у 10% здоровых людей и часто обнаруживаются у пациентов с раком щитовидной железы (20%)
 - Присутствие может быть причиной трудностей при определении уровня ТГ сыворотки

Практически во всех случаях (>95%) папиллярного или фолликулярного рака ЩЖ наблюдается секреция ТГ, даже при метастатическом процессе

1. Whitley RJ, Ain KB. *Clin Lab Med.* 2004;24(1):29-47.
2. McLeod DS. *Clin Biochem Rev.* 2010;31(1):9-19.
3. Cooper DS et al. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-1214.

Применение радиоактивного йода при РЩЖ

Сканирование всего тела¹

- ДРЩЖ накапливает РЙ в большей степени, чем другие ткани¹
- После полной тиреоидэктомии, очаги, накапливающие РЙ считаются метастазами
- Перед исследованием заместительная терапия тироксином приостанавливается с целью повышения уровня ТТГ¹
- Это также достигается путем введения рекомбинантного ТТГ (рТТГ) без прекращения заместительной терапии гормонами ЩЖ
- Диета с низким содержанием йода
- Доза $^{131}\text{I} \leq 1-5 \text{ мКи}^1$
- Предпочтительным является использование низких доз (1-2 мКи) для предотвращения “оглушения” остаточной ткани ЩЖ/опухоли

Аблятивная терапия^{2,3}

- Цель – ликвидация резидуальной ткани опухоли²
- Аблятивная терапия РЙ²
 - Показана пациентам из группы высокого, но не низкого риска
 - Показана всем пациентам с метастазированием, поражением лимфоузлов или размером опухоли >2 см
 - Требуется стимуляция ТТГ без прекращения заместительной терапии левотироксином (Т4)
 - Успешная абляция может быть достигнута при применении низких доз ^{131}I (30-50 мКи)²
 - У некоторых пациентов с отдаленными метастазами может быть необходимым использование более высоких активностей (до 200 мКи)³

Консервативное лечение радиоактивным ^{131}I ³

- Показано в случаях обнаружения нерезектабельной опухоли при осмотре, рентгенологическом обследовании, или обнаружении повышенного уровня ТТГ³
- Пальпируемая опухоль в области шеи должна быть резецирована до начала терапии РЙ³
- Опухоль должна накапливать ^{131}I ³
- У пациентов с РЙ-накапливающими остаточными опухолями (подозреваемыми или подтвержденными)³
 - Рекомендуется терапия РЙ в дозе (100-200 мКи)³; макс. до 600 мКи⁴
 - После терапии необходимо обследование с применением визуализирующих методов

1. Ahn B-C, 2011:

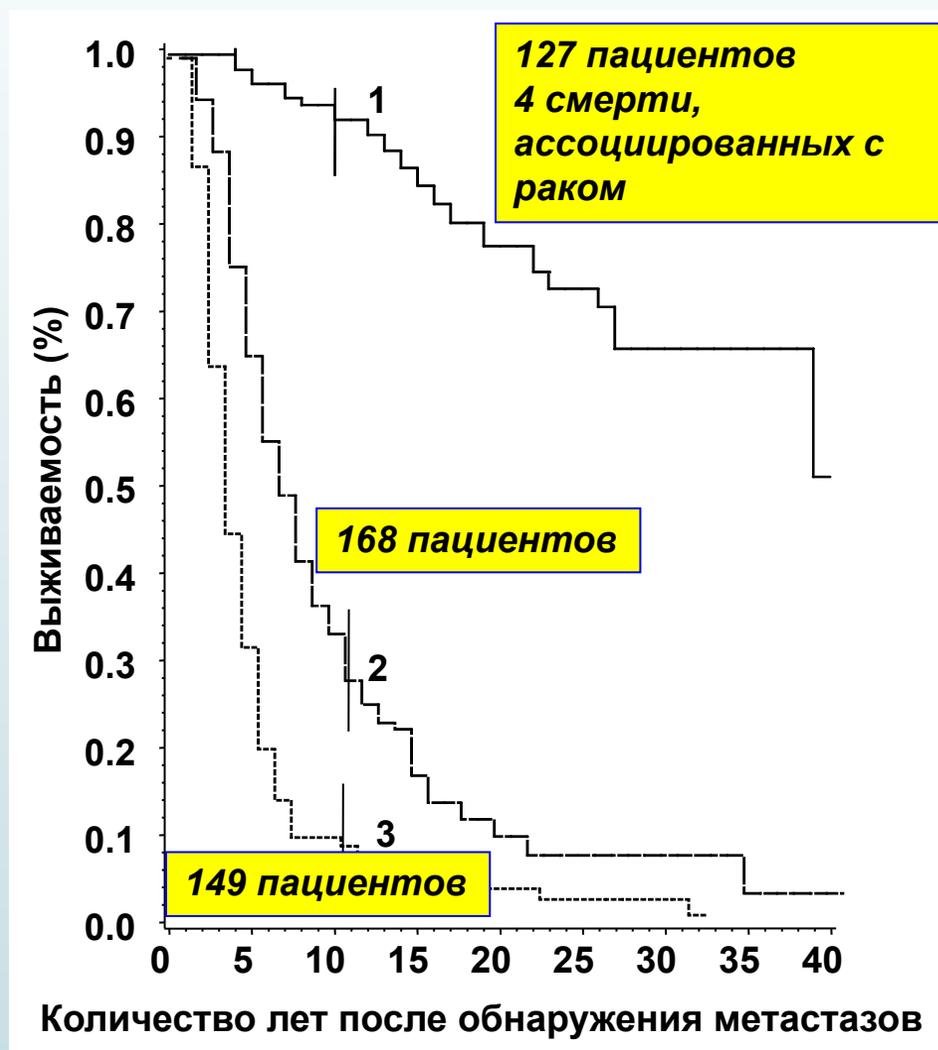
http://cdn.intechopen.com/pdfs/25565/InTech-Physiologic_and_false_positive_pathologic_uptakes_on_radioiodine_whole_body_scan.pdf.

2. Pacini F et al. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii110-vii119.

3. NCCN. Thyroid Carcinoma (version 1.2013). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.

4. Schlumberger M, Sherman SI. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):5-11.

Выживаемость и ответ на лечение



- Группа 1: исходное накопления ^{131}I и ПО
 - Возраст <40 лет
 - Высоко дифференцированный рак
 - Небольшие размеры метастазов
- Группа 2: исходное накопления ^{131}I и персистирующее заболевание
- Группа 3: отсутствие исходного накопления ^{131}I

Критерии радиойодрезистентности ДРЩЖ

□ Наличие по крайней мере одного очага, не накапливающего радиоактивный йод

или

□ Прогрессирование опухолевого процесса в течение года после лечения радиоактивным йодом в терапевтической активности (3,7 ГБк и более),

или

□ Отсутствие регрессии опухоли при суммарной лечебной активности более 22 ГБк (600 мКи)

• Тема резистентности к РИТ особо актуализировалась в последние 20- 30 лет

Обоснование применения ИТК

- ИТК воздействуют на проангиогенные и онкогенные сигнальные пути как в эндотелиальных клетках (перицитах), так и в опухолевых клетках¹⁻⁸
- Для эндотелиальных клеток самыми важными проангиогенными мембранно-связанными факторами роста являются VEGF, FGF и PDGF.¹⁻³
- Для опухолевых клеток, несмотря на то что VEGF, FGF и PDGF регулируют важные онкогенные сигнальные пути, RET и аберрантные сигналы от нижестоящих эффекторов, таких как RAS и BRAF, вероятно также участвуют в механизме опухолевой пролиферации.²⁻⁸

| Фактор | Основные онкогенные эффекты ¹⁻⁸ |
|--------|--|
| VEGF | Ангиогенез, выживаемость клеток, пролиферация |
| FGF | Ангиогенез, выживаемость клеток, пролиферация, миграция, инвазия |
| PDGF | Ангиогенез, пролиферация, дифференцировка, выживаемость клеток, миграция, метастазирование |
| RET | Выживаемость клеток, дифференцировка, пролиферация, миграция |
| BRAF | Дифференцировка, метастазирование |
| RAS | Пролиферация, дифференцировка, выживаемость клеток |

1. Folkman J. *Semin Oncol.* 2002;29(6 suppl 16):15-18; 2. Turner N, Grose R. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(2):116-129; 3. Andrae J et al. *Genes Dev.* 2008;22(10):1276-1312; 4. Ferrara N. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611; 5. Wells SA Jr, Santoro M. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7119-7123; 6. Hanahan D, Weinberg RA. *Cell.* 2000;100(1):57-70; 7. Ricarte-Filho JC et al. *Cancer Res.* 2009;69(11):4885-4893; 8. Nikiforova MN et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5399-5404.

Системная терапия радиоiod-рефрактерного ДРЩЖ

Sorafenib in radioactive iodine-refractory locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized double-blind phase 3 trial (DECISION)

Brose M. et al. 2014

ИЛИ

Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Phase 3 Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid (SELECT)

Schlumberger M. et al. 2015

Schlumberger M et al. *NEJM* 2015;
Brose M. et al. *Lancet* 2014

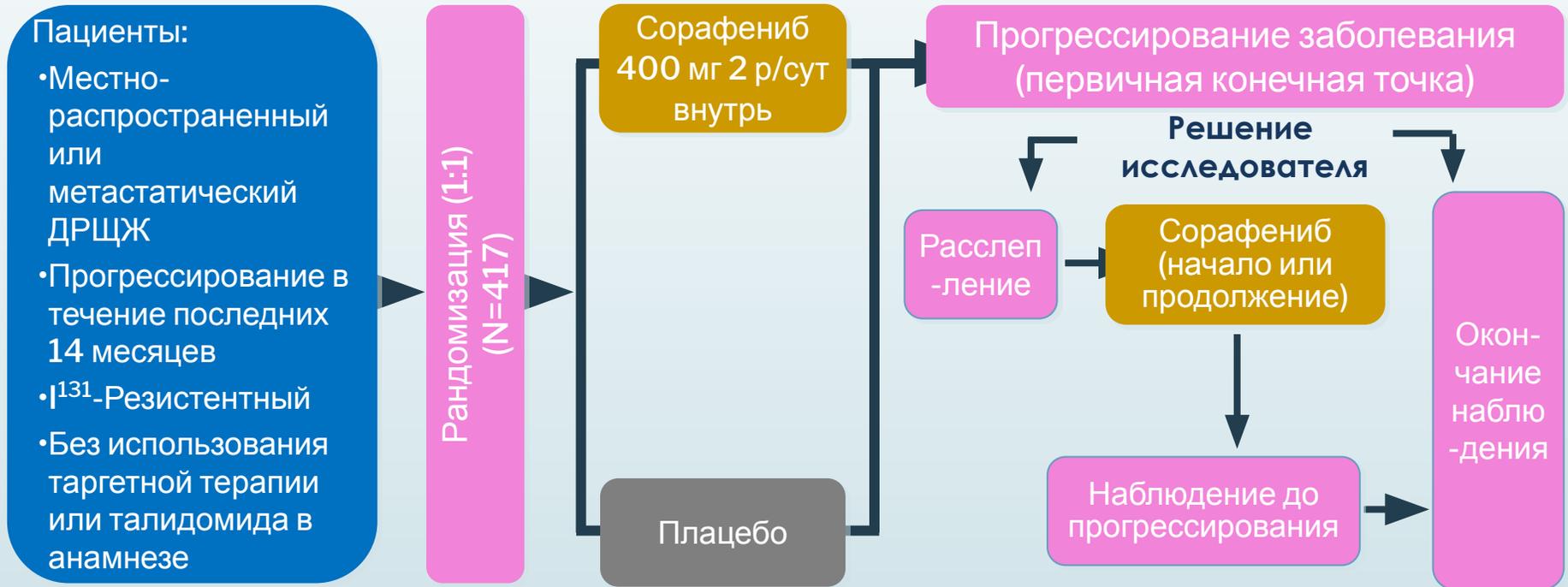


Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование сорафениба у пациентов с местно-распространенным или метастатическим I¹³¹-рефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы

DECISION

DECISION: ДИЗАЙН

Международное, мультицентровое, рандомизированное, двойное-слепое исследование III фазы



Стратификация: в зависимости от возраста (<60 vs. ≥60 лет) и географического региона (Северная Америка vs. Европа vs. Азия)

1. www.clinicaltrials.gov. NCT00984282.
2. Brose MS, et al. *BMC Cancer*. 2011;11:349-370.

DECISION:

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка

- Выживаемость без прогрессирования (PFS)

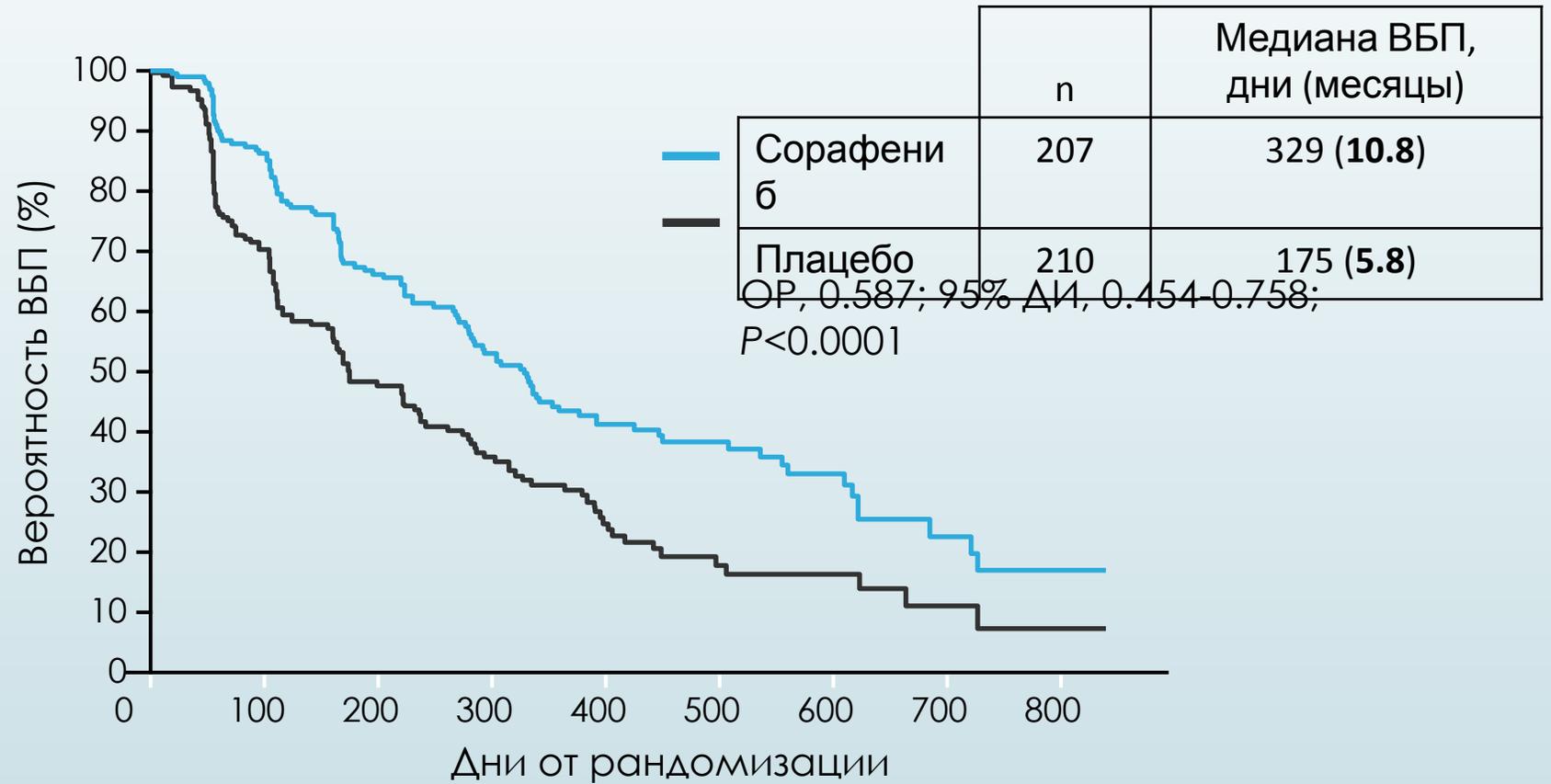
Вторичные конечные точки

- Общая выживаемость (OS)
- Время до прогрессирования (TTP)
- Частота контроля заболевания (стабилизация + частичный ответ + полный ответ)

1. www.clinicaltrials.gov. ClinicalTrials.gov identifier # NCT00984282.

2. Brose M, et al. *BMC Cancer*. 2011;11:349.

Исследование III фазы DECISION: выживаемость без прогрессирования (ВБП)



ДИ – доверительный интервал; ОР относительный риск

Brose M, et al. Presented at ASCO 2013. *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl). Abstract 4.

Вторичные точки эффективности в исследовании DECISION

| | Сорафениб n (%) | Плацебо n (%) | Значение P |
|--|--------------------|------------------|---------------|
| Общее кол-во пациентов | 196 | 201 | |
| Частота объективных ответов | 24 (12.2) | 1 (0.5) | <0.0001 |
| Полных ответов (ПО) | 0 | 0 | — |
| Частичных ответов (ЧО) | 24 (12.2) | 1 (0.5) | — |
| Стабилизация заболевания ≥ 6 месяцев (СЗ) | 82 (41.8) | 67 (33.2) | — |
| Контроль заболевания (ПО + ЧО + СЗ ≥ 6 месяцев) | 106 (54.1) | 68 (33.8) | <0.0001 |
| Медиана времени ответа месяцы (диапазон) | 10.2 (7.4–16.6) | Не достигнута | — |

Наиболее частые нежелательные явления

| НЯ, % | Сорафениб (n=207) | | Плацебо (n=209) | |
|--|-------------------|-------------|-----------------|-------------|
| | Все | Степени 3/4 | Все | Степени 3/4 |
| Ладонно-подошвенный синдром | 76,3 | 20,3 | 9,6 | 0 |
| Диарея | 68,6 | 5,8 | 15,3 | 1,0 |
| Алопеция | 67,1 | - | 7,7 | - |
| Сыпь/шелушение | 50,2 | 4,8 | 11,5 | 0 |
| Слабость | 49,8 | 5,8 | 25,4 | 1,4 |
| Потеря веса | 46,9 | 5,8 | 13,9 | 1,0 |
| Повышение АД | 40,6 | 9,7 | 12,4 | 2,4 |
| Метаболические – лабораторные (другие) | 35,7 | 0 | 16,7 | 0 |
| Анорексия | 31,9 | 2,4 | 4,8 | 0 |
| Стоматит | 23,2 | 1,0 | 3,3 | 0 |
| Кожный зуд | 21,3 | 1,0 | 10,5 | 0 |
| Тошнота | 20,8 | 0 | 11,5 | 0 |
| Гипокальциемия | 18,8 | 9,2 | 4,8 | 1,4 |

Выводы: DECISION

- **DECISION – первое положительное исследование III фазы таргетной терапии при радиоiodодрефрактном дифференцированном раке щитовидной железы**
- **Выживаемость без прогрессирования в группе сорафениба оказалась на 70% выше по сравнению с плацебо**
- **Медиана ВБП в группе сорафениба была на 5 месяцев больше по сравнению с плацебо**
 - 10,8 месяца по сравнению с 5,8 месяца (OR: 0,587, 95% ДИ: 0,454-0,758, $p < 0,0001$)
- **Побочные эффекты соответствовали известному профилю безопасности сорафениба**
 - Наиболее частыми НЯ были ладонно-подошвенный синдром, диарея, алопеция, сыпь / шелушение, слабость и артериальная гипертензия



**Исследование 303 (SELECT): многоцентровое,
рандомизированное, двойное слепое,
плацебо-контролируемое ИССЛЕДОВАНИЕ
применения лenvатиниба у пациентов с
рефрактерным к ЛЕЧЕНИЮ ¹³¹I
дифференцированным раком щитовидной
железы**

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer.

Обоснование исследования

- У пациентов с РЙР-ДРЩЖ уровень 10-летней выживаемости со времени обнаружения метастазов составлял 10%¹⁻³
 - До недавнего времени варианты лечения этих пациентов были ограничены.
- Сигнальная сеть VEGF участвует в процессе ангиогенеза в опухоли и связана с агрессивностью и способностью к метастазированию рака щитовидной железы⁴⁻⁷
 - Однако в патогенезе рака щитовидной железы участвуют другие стимулирующие молекулярные факторы опухолевого роста и поддержания не обусловленного VEGF ангиогенеза^{6,7}
- Ленватиниб, пероральный ингибитор разнообразных тирозинкиназ (VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR α , RET и KIT), продемонстрировал эффективность в исследовании II фазы у пациентов с РЙР-ДРЩЖ^{8,9}
 - Исследование Фазы 3 (**Study of (E7080) LEnvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid (SELECT)**) проводилось для оценки выживаемости без прогрессирования у пациентов с РЙР-ДРЩЖ, получавших лечение ленватинибом в сравнении с плацебо

РЙР-ДРЩЖ, резистентный к лечению радиоактивным йодом дифференцированный рак щитовидной железы.

1. Busaidy N, Cabanillas M. *J Thyroid Res.* 2012;2012:618985

2. Durante C et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2892

3. Schlumberger M et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 (ePub)

4. Berger G, Hanahan D. *Nat Rev Cancer* 2008;8:592

5. Ebos J et al. *Clin Cancer Res.* 15:5020

6. Rivera M et al. *Modern Pathol.* 2010;23:1191

7. Volante M et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:473

8. Sherman S et al. *J Clin Oncol.* 2011;29S:5503

9. Cabanillas M et al. *Clin Cancer Res.* Manuscript submitted

Распределение пациентов



Исследование 303 (SELECT): схема исследования

Международное, рандомизированное, двойное слепое исследование Фазы 3

Пациенты с ДРЩЖ (N=392)

- Признаки прогрессирования в предыдущие 13 месяцев при ОНР
- Рефрактерное к лечению ¹³¹I заболевание
- Подходящая для измерения опухоль
- До 1 предшествующего курса таргетной терапии, направленной на VEGF или VEGFR

Стратификация

- Географический регион (Европа, Северная Америка, другой)
- Предшествующая таргетная терапия, направленная на VEGF или VEGFR (0, 1)
- Возраст (≤65 лет, >65 лет)

Рандомизация 2:1

Ленватиниб (n=261)
24 мг 1 р/д п/о

Лечение до прогрессирования заболевания, подтвержденного при ОНР (RECIST v1.1)

Плацебо (n=131)
1 р/д п/о

Первичная конечная точка

- ВБП

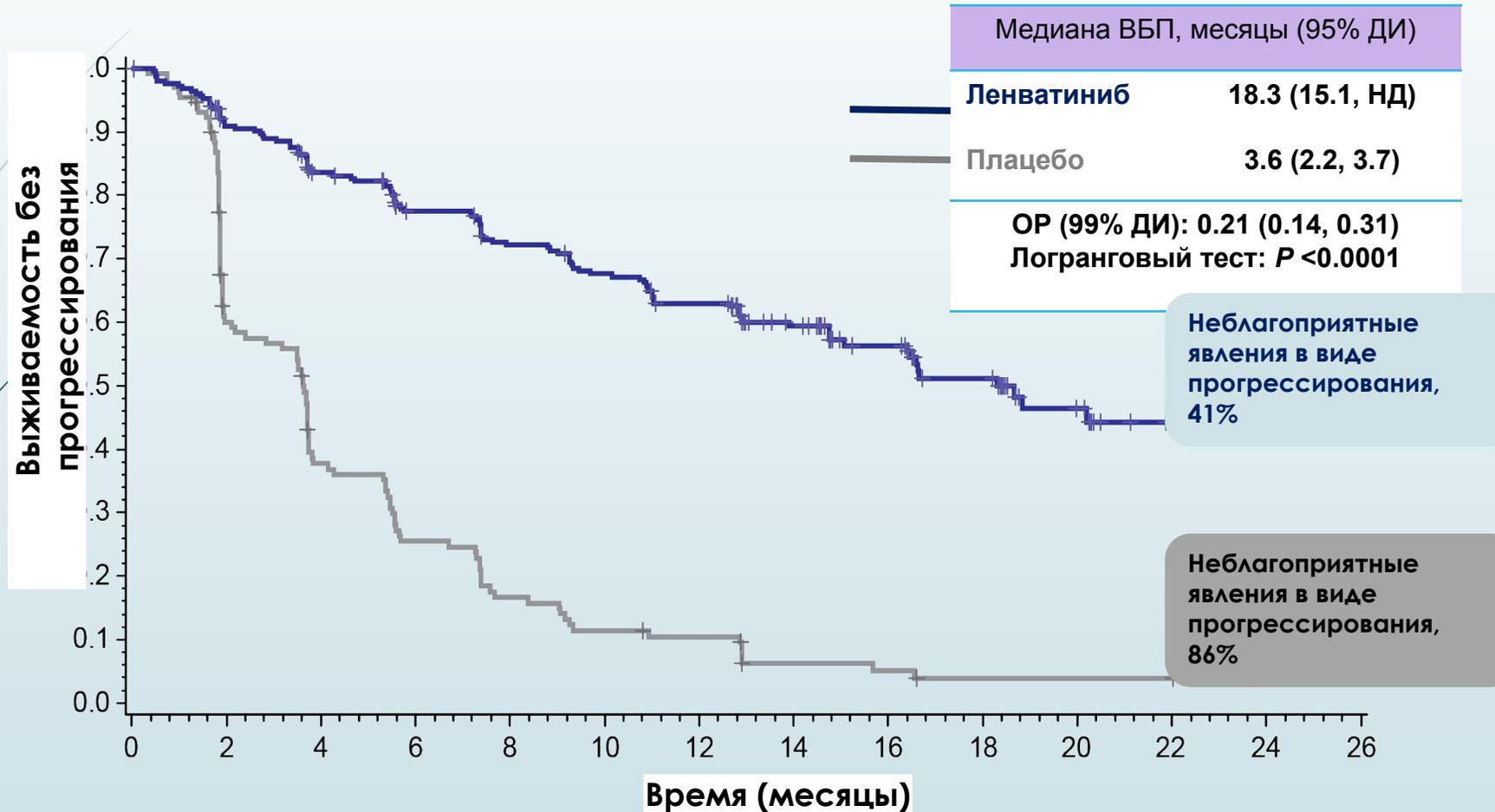
Вторичные конечные точки

- ЧОО
- ОВ
- Безопасность

Ленватиниб
(Необязательная фаза с лечением в открытом режиме)

ДРЩЖ, дифференцированный рак щитовидной железы; ¹³¹I, радиоактивный йод; ОНР, оценка независимым рентгенологом; ЧОО, частота объективного (общего) ответа; ОВ, общая выживаемость; RECIST, Критерии оценки ответа на лечение для солидных опухолей; VEGF, фактор роста эндотелия сосудов; VEGFR, рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

Первичная конечная точка: Оценка ВБП с помощью метода Каплана-Майера



Количество пациентов, подверженных риску

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| Ленватиниб | 261 | 225 | 198 | 176 | 159 | 148 | 136 | 92 | 66 | 44 | 24 | 11 | 3 | 0 |
| Плацебо | 131 | 71 | 43 | 29 | 19 | 13 | 11 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |

ДИ, доверительный интервал; ОР, отношение рисков; НД, не достигнута;
ВБП, выживаемость без прогрессирования.

Schlumberger M et al. *NEJM* 2015; 372: 621-30.

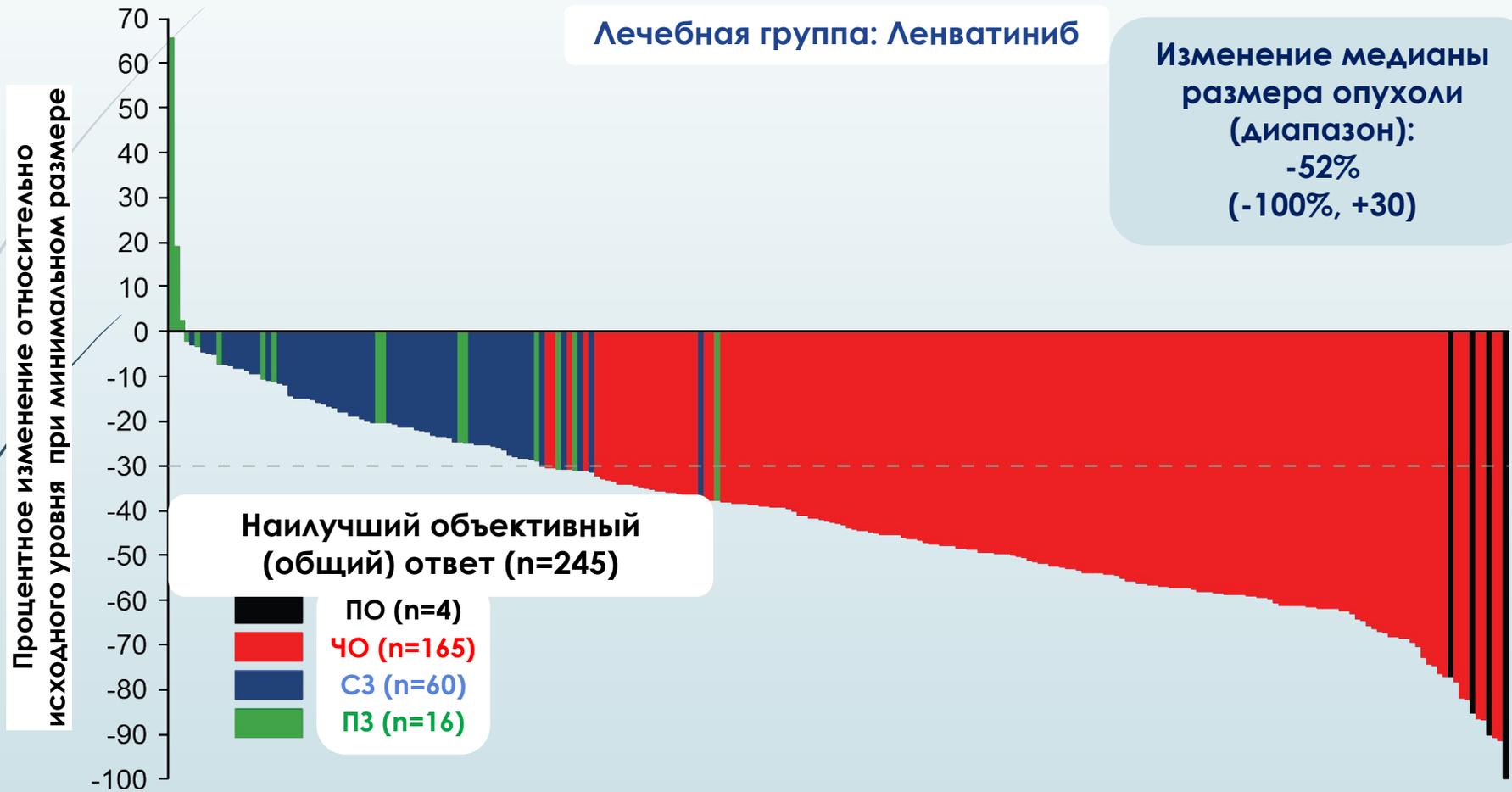
Частота объективного ответа: независимая оценка

| n (%) | Ленватиниб (n=261) | Плацебо (n=131) |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|
| Частота объективного ответа | 169 (64.8) | 2 (1.5) |
| 95% ДИ | 59.0–70.5 | 0.0–3.6 |
| P-значение | <0.0001 | |
| ПР | 4 (1.5) | 0 |
| ЧР | 165 (63.2) | 2 (1.5) |
| СЗ | 60 (23.0) | 71 (54.2) |
| СЗ ≥23 недель | 40 (15.3) | 39 (29.8) |
| ПЗ | 18 (6.9) | 52 (39.7) |
| Не поддается оценке/неизвестна | 14 (5.4) | 6 (4.6) |
| Частота контроля заболевания | 229 (87.7) | 73 (55.7) |
| 95% ДИ | 83.8–91.7 | 47.2–64.2 |
| P-значение | <0.0001 | |
| Частота клинического ответа | 209 (80.1) | 41 (31.3) |
| 95% ДИ | 75.2–84.9 | 23.4–39.2 |
| P-значение | <0.0001 | |

Медиана времени до ответа на ленватиниб: 2.0 месяца (диапазон, 1.9–3.5 месяцев)

Медиана продолжительности ответа на ленватиниб: НД (95% ДИ, 16.8–НД)

Максимальное процентное изменение размера изучаемого очага относительно исходного уровня: Ленватиниб



Наиболее часто регистрировавшиеся связанные с лечением неблагоприятные явления

| Неблагоприятное явление | Ленватиниб (n=261) | | Плацебо (n=131) | |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | Любой степени (%) | ≥ 3 степени (%) | Любой степени (%) | ≥ 3 степени (%) |
| Гипертензия | 67.8 | 41.8 | 9.2 | 2.3 |
| Диарея | 59.4 | 8 | 8.4 | 0 |
| Снижение аппетита | 50.2 | 5.4 | 11.5 | 0 |
| Снижение массы тела | 46.4 | 9.6 | 9.2 | 0 |
| Тошнота | 41.0 | 2.3 | 13.7 | 0.8 |
| Повышенная утомляемость | 39.5 | 4.6 | 19.1 | 0.8 |
| Стоматит | 35.6 | 4.2 | 3.8 | 0 |
| Ладонно-подошвенный синдром | 31.8 | 3.4 | 0.8 | 0 |
| Протеинурия | 31.0 | 10 | 1.5 | 0 |
| Рвота | 28.4 | 1.9 | 6.1 | 0 |
| Головная боль | 27.6 | 2.7 | 6.1 | 0 |

Обзор нежелательных явлений

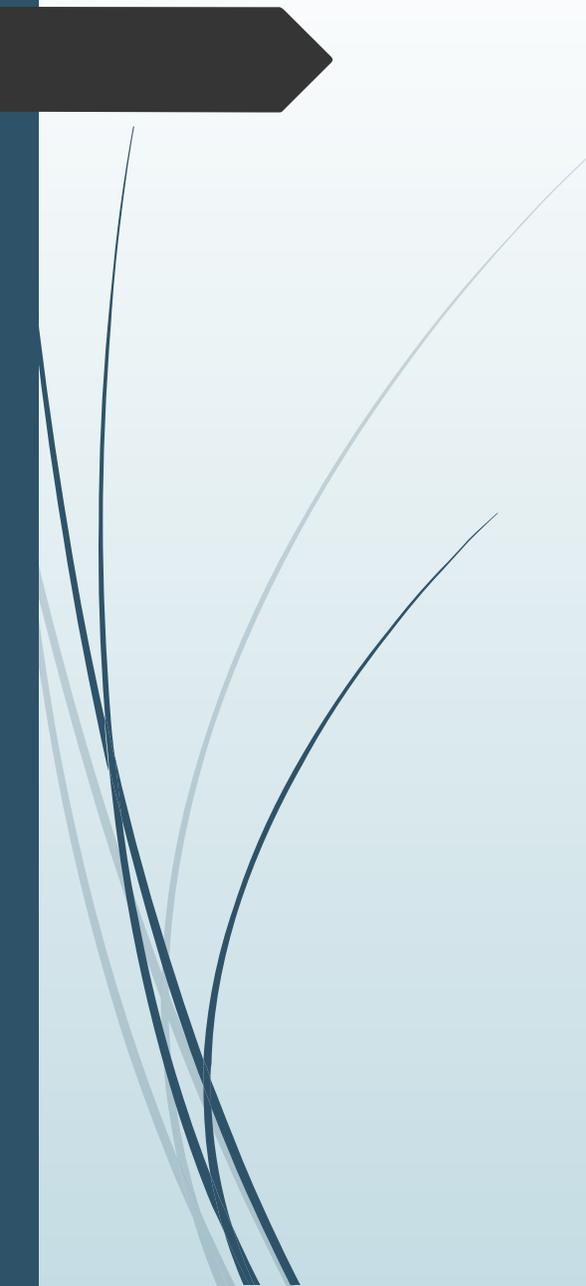
| n (%) | Ленватиниб (n=261) | Плацебо (n=131) |
|---|-----------------------|--------------------|
| НЯ | 260 (99.6) | 118 (90.1) |
| НЯ, зарегистрированные как связанные с лечением | 254 (97.3) | 78 (59.5) |
| НЯ 3 или более высокой степени по критериям СТСАЕ | 223 (85.4) | 39 (29.8) |
| Серьезные НЯ | 133 (51.0) | 31 (23.7) |
| НЯ с летальным исходом | 20 (7.7) | 6 (4.6) |
| НЯ с летальным исходом, зарегистрированные как связанные с лечением | 6 (4.6) | 0 |
| НЯ, приведшие к | | |
| Снижению дозы | 177 (67.8) | 6 (4.6) |
| Прерыванию дозирования | 215 (82.4) | 24 (18.3) |
| Отмене лечения | 37 (14.2) | 6 (4.6) |

6/20 летальных исходов, вызванных лечением ленватинибом, были признаны исследователем связанными с лечением:
 Тромбоэмболия легочной артерии (n=1)
 Геморрагический инсульт (n=1)
 Ухудшение общего состояния здоровья (n=4)

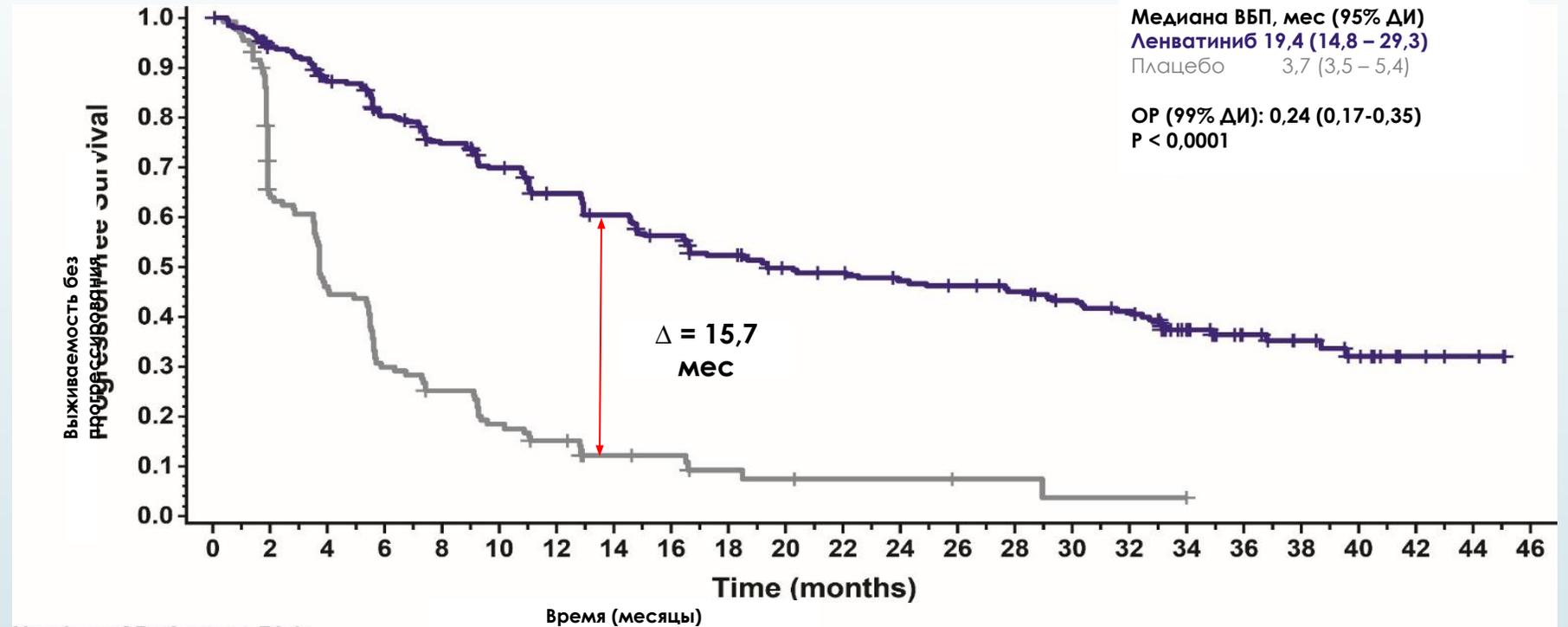
Исследование SELECT: выводы

- У пациентов с РЙР-ДРЩЖ леватиниб существенно увеличивал медиану ВБП на 14.7 месяцев в сравнении с плацебо:
 - Медиана ВБП при лечении Леватинибом: **18.3 месяцев** (95% ДИ: 15.1-НД)
 - Медиана ВБП при назначении плацебо: **3.6 месяцев** (95% ДИ: 2.2-3.7)
 - ОР 0.21 (99% ДИ: 0.14-0.31)
- Частота ответа при использовании леватиниба и плацебо, соответственно:
 - Объективный (общий) ответ: 64.8% в сравнении с 1.5%
 - Полный регресс: 1.5% в сравнении с 0%
 - Частичный регресс: 63.2% в сравнении с 1.5%
 - Медиана времени до объективного ответа в группе с леватинибом составляла 2.0 месяца (диапазон 1.9–3.5 месяцев)
 - Медиана продолжительности ответа при назначении леватиниба достигнута не была
 - У 75% респондентов частота объективного ответа составляла >9.4 месяцев
- Несмотря на существенную токсичность, ее удается контролировать с помощью изменения дозы и стандартной сопутствующей/симптоматической терапии

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT).

- 
- A dark blue arrow points to the right from the left edge of the slide. Below it, several thin, curved lines in shades of blue and grey sweep across the left side of the slide.
- Обновленный анализ данных исследования «SELECT»
 - дата среза данных: 31 Августа 2015г.

Оценка Выживаемости без прогрессирования



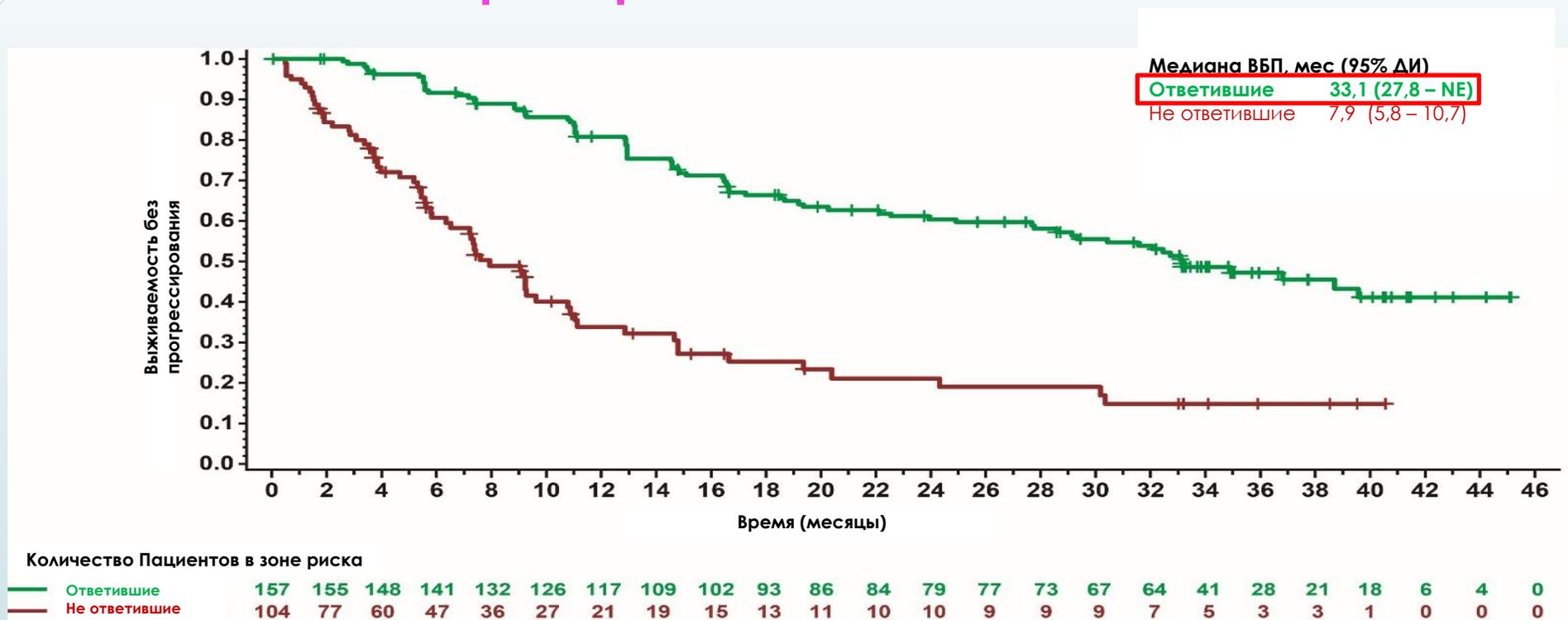
Количество Пациентов в зоне риска

| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Ленватиниб | 261 | 232 | 208 | 188 | 168 | 153 | 138 | 128 | 117 | 106 | 97 | 94 | 89 | 86 | 82 | 76 | 71 | 46 | 31 | 24 | 19 | 6 | 4 | 0 |
| Плацебо | 131 | 79 | 57 | 37 | 30 | 22 | 17 | 9 | 8 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Abstract #: 6089, American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, IL, 3-7 June 2016

ДИ, доверительный интервал; ОР, отношения рисков; ВБП, выживаемость без прогрессирования.
 Обновленный анализ, дата среза данных: 31 Августа 2015г.

Оценка Выживаемости без прогрессирования в подгруппах ответивших и не ответивших на терапию препаратом ленватиниб



Abstract #: 6089, American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, IL, 3-7 June 2016

NE, not estimable; ВБП, выживаемость без прогрессирования.
 Отвeтввшие имели лучшие показатели Общего ответа, Частичных и Полных ответов; Обновленный анализ, срез данных от: 31 Августа 2015г.

Суммарные данные по частоте ответов опухоли по оценке исследователей.

| Ответ | Ленватиниб (n = 261) | Плацебо (n = 131) |
|--|-------------------------|----------------------|
| Наилучший ответ в общей популяции, n (%) | | |
| ПО | 5 (1.9) | (0.8)* |
| ЧО | 152 (58.2) | 2 (1.5) |
| СЗ | 79 (30.3) | 77 (58.8) |
| Длительная СЗ | 57 (21.8) | 51 (38.9) |
| Прогрессирование заболевания | 10 (3.8) | 45 (34.4) |
| NE | 2 (0.8) | 2 (1.5) |
| Неизвестный | 13 (5.0) | 4 (3.1) |
| ЧОО, n (%) (95% ДИ) | 157 (60.2) (54.2–66.1) | 3 (2.3) (0.0–4.9) |
| Медиана времени до фиксации первого объективного ответа, мес (95% ДИ) | 3.5 (1.9–3.7) | 9.4 (1.8–11.0) |
| Частота контроля над заболеванием, n (%) | 236 (90.4) | 80 (61.1) |
| Частота клинических эффектов, n (%) | 214 (82.0) | 54 (41.2) |

Abstract #: 6089, American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, IL, 3–7 June 2016

*По оценке исследователей, ДИ, Доверительный интервал; ПО, полный ответ; NE, not evaluable; ЧО, частичный ответ; СЗ, Стабилизация заболевания.

Длительная стабилизация определялась, как стабилизация длившаяся более 23 недель.

Обновленный анализ, срез данных от: 31 Августа 2015г.

Медиана ДОО в группе ленватиниба в исследовании SELECT

| Подгруппы | Подгруппы n | Медиана ДОО, мес (95% ДИ) |
|--|----------------|------------------------------|
| Все | 157 | 30.0 (18.4–35.2) |
| Возраст | | |
| ≤ 65 years | 104 | 27.5 (14.7–NE) |
| > 65 years | 53 | 31.3 (18.4–NE) |
| Пол | | |
| Мужчины | 73 | 31.3 (16.8–NE) |
| Женщины | 84 | 27.3 (16.8–NE) |
| Исходная опухолевая нагрузка (размер опухоли, мм) | | |
| ≤ 35 | 37 | NE (30.5–NE) |
| 35–60 | 45 | 27.5 (12.9–NE) |
| 60–92 | 38 | 18.0 (11.0–NE) |
| > 92 | 37 | 15.7 (11.1–35.2) |
| Только костные мтс | | |
| ДА | 1 | NE (NE–NE) |
| НЕТ | 156 | 30.0 (18.4–35.2) |
| Легкие, мтс | | |
| ДА | 141 | 30.0 (17.5–NE) |
| НЕТ | 16 | 34.0 (7.4–NE) ^{1,5} |

Abstract #: 6089, American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, IL, 3–7 June 2016

CI, confidence interval; ДОО, Длительность объективного ответа;
NE, not estimable; Обновленный анализ, срез данных от: 31 Августа 2015г

Системная терапия радиоiod-рефрактерного ДРЩЖ

Sorafenib in radioactive iodine-refractory locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized double-blind phase 3 trial (DECISION)

Brose M. et al. 2014

ИЛИ

Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Phase 3 Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid (SELECT)

Schlumberger M. et al. 2015

| | DECISION | SELECT |
|--|--|--|
| | Сорафениб | Ленватиниб |
| Механизм действия | <i>VEGFR-2/3, BRAF, PDGFR, RET</i> | <i>VEGFR-1-3, PDGFRα, FGFR 1-4, c-KIT, RET</i> |
| медиана ВБП, мес | 10 | 19,4* |
| ЧОО (%) | 12 | 65 |
| медиана длительности ответа, мес (ДИ 95%) | 10 | 30.0 (18.4-35.2)* |
| Нежелательные явления | Диарея, боль в полости рта, ладонно-подошвенная эритродизестезия, алопеция, гипертензия, мышечная боль или заклинивание, цитопения | Гипертензия, слабость, диарея, потеря веса, анорексия, протеинурия |

* По данным обновленного анализа исследования SELECT, дата среза данных: 31 Августа 2015г. CC: Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International (ASCO), Chicago, IL, 3-7 June 2016C

ДИ, доверительный интервал; ВБП, выживаемость без прогрессирования; ЧОО, частота объективного ответа

Schlumberger M et al. *NEJM* 2015;
Brose M. et al. *Lancet* 2014

Клинические рекомендации NCCN v. 1.2017: Рак щитовидной железы

Printed by Andrey Androsov on 4/11/2017 11:48:39 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

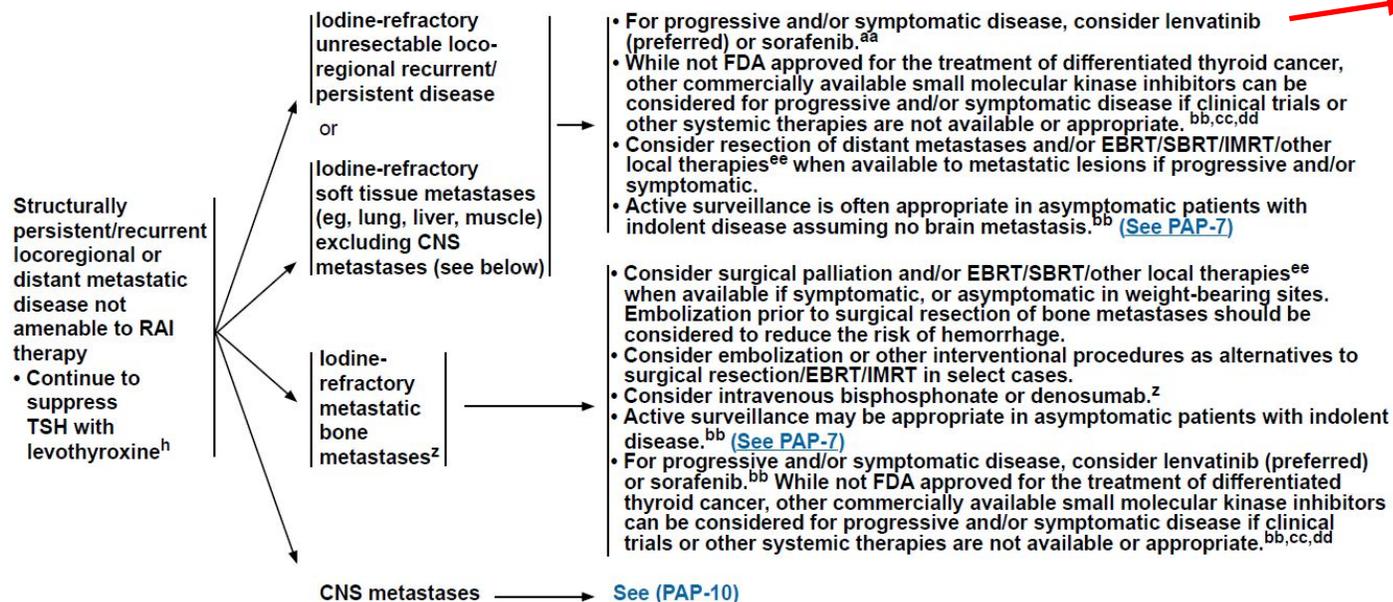


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2017 Thyroid Carcinoma – Papillary Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY



^hSee Principles of TSH Suppression (THYR-A).

^zDenosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.

^{aa}The decision of whether to use lenvatinib (preferred) or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities.

^{bb}Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See Principles of Kinase Inhibitor Therapy (THYR-B).

^{cc}While not FDA approved for treatment of differentiated thyroid cancer, commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib,

sunitinib, vandetanib, vemurafenib (BRAF-positive), or cabozantinib [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

^{dd}Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

^{ee}Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2017, 03/31/2017 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

PAP-9

Ленватиниб
рекомендован в
качестве препарата
предпочтительного
выбора при
папиллярном,
фоликулярном и
Гюртлеклеточном раке
щитовидной железы^{aa}

^{aa} Решение о выборе препарата
Ленватиниб (предпочтительно) или
Сорафениб должно приниматься
индивидуально для каждого
пациента, на основании данных по
частоте ответов и наличию



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!