

# Персонализированный подход в лечении рака щитовидной железы

З.А. Раджабова✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Основной целью работы является улучшение результатов лечения диссеминированного неоперабельного рака щитовидной железы путем персонализированного подбора таргетных препаратов. Знание генных мутаций при выборе препарата позволит в дальнейшем улучшить выживаемость пациентов с редкими мутациями. Несмотря на небольшую выборку пациентов, определение мутации вне зависимости от локализации и корзинные исследования позволят в будущем не дожидаться результатов на протяжении десятка лет, а использовать результаты терапии в настоящий момент у редкой категории пациентов. Корзинные исследования дают возможность редким пациентам персонализированно подобрать препарат относительно мутаций в опухолевой ткани, независимо от пораженного органа.

**Ключевые слова:** генные мутации, персонализированная терапия, биомаркеры, *NTRK*-мутации, *RET*-мутации, корзинные исследования

**Для цитирования:** Раджабова З.А. Персонализированный подход в лечении рака щитовидной железы. *Consilium Medicum*. 2022;24(6):412–415. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201769

REVIEW

## Personalized approach in the treatment of thyroid cancer: A review

Zamira Ah.-G. Radzhabova✉

Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

The main goal is to improve treatment outcomes of disseminated inoperable thyroid cancer through a personalized choice of targeted agents. Considering gene mutations in drug choice will further improve the survival of patients with rare mutations. Despite the small sample of patients, mutation detection, regardless of localization, and basket studies will allow future results to be obtained much faster than in a dozen years and use these results in this rare category of patients. Basket studies allow patients with rare disorders to receive personalized therapy according to mutations in tumor tissue, regardless of the affected organ.

**Keywords:** gene mutations, personalized therapy, biomarkers, *NTRK*-mutations, *RET*-mutations, basket studies

**For citation:** Radzhabova ZAh.-G. Personalized approach in the treatment of thyroid cancer: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(6):412–415. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201769

В настоящее время возможности стандартной лекарственной терапии для пациентов с диссеминированным раком щитовидной железы (РЩЖ) ограничены [1, 2]. Развитие фундаментальной и клинической онкологии, понимание биологии опухолевого роста позволяют находить новые мишени для таргетного воздействия на опухоль и добиваться лучших результатов лечения данной группы пациентов [3–7]. Однако внедрение персонализированного подхода при РЩЖ требует расширенных знаний о молекулярной генетике и таргетной терапии не только от химиотерапевтов, но и от хирургов, радиологов и эндокринологов. Настоящий обзор посвящен углубленному изучению молекулярно-генетических маркеров в лечении РЩЖ.

## Персонализированная терапия

Персонализированная терапия – это правильное лечение для правильной группы пациентов в правильное время [8]. В отличие от стандартного лечения, одинакового для всех пациентов, персонализированную терапию необходимо подбирать таким образом, чтобы она была наиболее эффективна и переносима у конкретного больного.

## Мутации и опухолевый рост

Масштабные геномные и транскриптомные исследования позволяют создать пул генетических данных и выя-

вить характерные драйверные мутации в опухоли, которые обеспечивают опухоли преимущество в росте. Когда какой-либо опухолевый драйвер мутирует, образуются активные мутантные белки, запускающие передачу сигналов внутри клетки. Это приводит к неконтролируемой пролиферации и повышению выживаемости клеток, то есть запускает опухолевую трансформацию [9].

Рассмотрим несколько типов мутаций, которые описаны в качестве опухолевых драйверов при РЩЖ.

**Генные мутации** – мутации в пределах одного гена.

**Точечные мутации** – замена одного нуклеотида в последовательности ДНК. Например, это мутации *BRAF V600E* при дифференцированном и анапластическом РЩЖ (АРЩЖ) [10], мутации *RET M918T* при медулярном РЩЖ [11].

**Хромосомные мутации** – более крупные геномные поломки, перестройки одной или нескольких хромосом:

- инсерция – вставка участка хромосомы;
- делеция – потеря участка хромосомы;
- инверсия – поворот участка хромосомы на 180°;
- дупликация – удвоение участка хромосомы;
- транслокация – обмен участками негомолгичных хромосом или слияние двух негомолгичных хромосом в одну.

Так, при РЩЖ описаны перестройки генов *NTRK*, *RET*, *ALK* [12]. Если при хромосомной перестройке 2 гена сщи-

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна – канд. мед. наук, доц., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи, науч. сотр., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: radzam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6895-0497

✉ Zamira Ah.-G. Radzhabova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Petrov National Medicine Research Center of Oncology. E-mail: radzam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6895-0497

Рис. 1. Агностические биомаркеры, таргетная терапия для которых может быть одобрена к 2024 г.

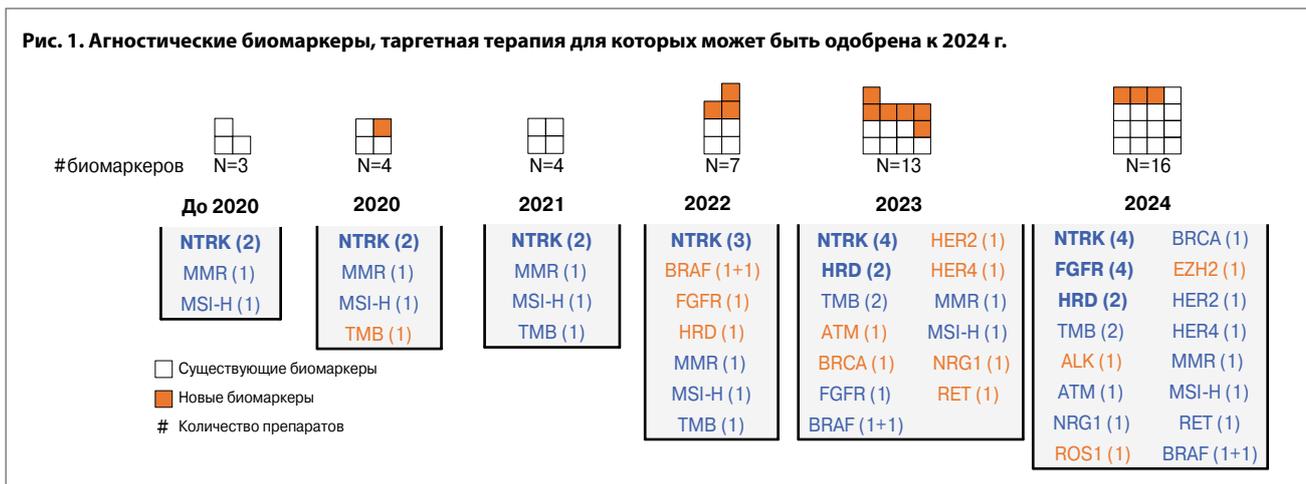


Рис. 2. Изучение терапии для редких молекулярных подтипов опухолей возможно в рамках корзинных исследований.



ваются друг с другом, обычно они вместе указываются в отчете, например перестройка *TPM3-NTRK1* [13].

Селективное воздействие на специфические мутантные белки в опухоли может помочь повысить эффективность лечения и снизить его токсичность [5–7]. Если в опухоли определены конкретные драйверные мутации, это позволяет понять, какой именно таргетный препарат для данного пациента мы можем подобрать.

### Агностические биомаркеры

Таргетные препараты, нацеленные на специфические молекулярные мишени, уже стали стандартом терапии при немелкоклеточном раке легкого (мутации генов *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*), меланоме (мутация *BRAF*), раке молочной железы (амплификация гена *ERBB2*) [14–16].

Сегодня исследования демонстрируют эффективность ряда таргетных препаратов при драйверных мутациях и различных типах опухолей вне зависимости от расположения опухоли [5, 17]. Назначение препаратов на основе молекулярной мишени независимо от типа опухоли называют агностическим (англ. tumor-agnostic). Примерами одобренных регуляторами ряда стран агностических показаний являются перестройки генов *NTRK*, микросателлитная нестабильность, высокая мутационная нагрузка, мутация *BRAF V600E* [17–20].

Исследуются новые биомаркеры, которые в будущем позволят нам подбирать таргетную терапию большему количеству больных. К 2024 г. 11 новых агностических показаний может быть одобрено (рис. 1). На данный момент речь идет об испытаниях фазы I/II, II и III, начатых до 31 декабря 2020 г., по данным *Trialtrove*, *Clinicaltrials.gov*, *EudraCT*, *ChiCTR*. В это число включены исследования, требующие отбора пациентов на основе измененных конкретных биомаркеров; предполагается, что все текущие испытания приведут к одобрению дальнейшего применения.

«Биомаркер» определяется как любая биологическая молекула, обнаруженная в крови или тканях, которая имеет либо прогностическое, либо предиктивное значение при лечении опухолей и для которой в настоящее время проверяется эффективность терапии в популяции пациентов, у которых эта молекула была выявлена.

### Корзинные исследования

«Золотым стандартом» доказательности в медицине являются рандомизированные клинические исследования (РКИ), однако для редких типов опухолей проведение РКИ может быть недоступно [21]. На примере перестроек *NTRK* показано, что до получения результатов РКИ, изучающего папиллярный РПЖ (ПРПЖ), должно пройти 87 лет, для АРПЖ – 104 года [22]. Однако уже сейчас есть категория пациентов, которые нуждаются в этом лечении по жизненным показаниям, поэтому невозможно ждать результаты так долго. Учитывая нарастающую фрагментацию популяции пациентов, сбор доказательств является сегодня существенным препятствием для персонализированных методов лечения [21].

Для решения этой проблемы разработаны инновационные дизайны клинических исследований, в частности корзинные исследования, которые могут помочь ускорить получение данных надлежащего качества в прецизионной онкологии [21, 23]. Корзинные исследования (англ. basket trial) – это однорукавные исследования, в которые набирают пациентов с определенной геномной поломкой в опухоли вне зависимости от того, какой орган у пациента поражен (рис. 2).

Корзинные исследования позволяют быстрее получить данные и имплементировать в клиническую практику новые методы лечения редких опухолей. Большое значение здесь имеют данные реальной клинической практики (англ. real world data), клинико-геномные базы данных, которые позволяют собрать больше информации о пациентах, мутациях,

эффективности и безопасности лекарственных препаратов, чтобы дополнить данные клинических испытаний [23].

### Мутации в гене *BRAF*

*BRAF* является наиболее частым онкогеном при РЩЖ. Точечная мутация *BRAF V600E* приводит к замене аминокислоты валин на глутаминовую кислоту в положении 600, описана в 40–70% случаев ПРЩЖ. Мутация *BRAF V600E* также определяется в случаях АРЩЖ, развившегося из пиллярной карциномы [10].

Исследуются таргетные препараты, которые специфически ингибируют *BRAF* (дабрафениб и вемурафениб) или MEK – белок, расположенный ниже *BRAF* в сигнальном каскаде (траметиниб). Первыми были опубликованы данные исследования II фазы, изучавшего действие вемурафениба у пациентов с метастатическим ПРЩЖ с мутацией *BRAF V600E*, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом. Вемурафениб продемонстрировал противоопухолевую активность у пациентов, которые не получали мультикиназные ингибиторы (частота объективного ответа – ЧОО – 38,5%, медиана выживаемости без прогрессирования – ВБП – 18,2 мес), и у предлеченных пациентов (ЧОО – 27,3%, медиана ВБП – 8,9 мес). Профиль безопасности вемурафениба соответствовал ранее опубликованным данным для меланомы [3].

В дальнейшем были представлены результаты применения комбинации *BRAF*- и MEK-ингибиторов – дабрафениб + траметиниб – при ПРЩЖ (ЧОО – 54%, медиана ВБП – 15,1 мес, медиана длительности ответа – 13,3 мес) [4]. Обновленные результаты применения комбинации дабрафениб + траметиниб при АРЩЖ опубликованы в 2022 г., анализ включил 36 пациентов [6]. Объективный ответ наблюдался у 56%, при этом 1/2 из них сохраняли ответ через 12 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 14,5 мес [6]. Профиль безопасности соответствовал предыдущим наблюдениям [6]. Комбинация ингибиторов *BRAF*+MEK дабрафениба и траметиниба при АРЩЖ с мутацией *BRAF V600E* одобрена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) [17].

Ингибиторы *BRAF* и MEK в настоящее время изучаются также как возможность восстановления чувствительности опухоли к терапии радиоактивным йодом в случае радиоидрефрактерного РЩЖ [24].

В июне 2022 г. FDA выдало одобрение по агностическому показанию для лечения взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше с нерезектабельными или метастатическими солидными опухолями с мутацией *BRAF V600E* для комбинации дабрафениб + траметиниб. Одобрение основано на данных исследований II фазы ROAR и данных субпротокола H исследования NCI-MATCH, в котором ЧОО составляла до 80% у пациентов с солидными опухолями с мутацией *BRAF V600E*, включая глиомы, рак желчевыводящих путей, колоректальный рак и др. [17].

### Мутации в гене *RET*

*RET*-онкоген представляет собой значимую мишень при диссеминированном РЩЖ [25]. Точечные мутации *RET* являются ключевым событием молекулярного патогенеза медулярного РЩЖ (МРЩЖ). При наследственном МРЩЖ мутации встречаются до 90% случаев, при sporadicком – у 46% пациентов в российской популяции [26]. Перестройки гена *RET* обнаруживаются менее чем в 10% случаев ПРЩЖ и являются значимыми онкогенными драйверами [12].

Селективные ингибиторы RET могут уменьшить проблемы токсичности мультикиназных ингибиторов и увеличить противоопухолевую активность за счет действия на резистентные мутантные формы белка RET [7]. Пралсетиниб является селективным ингибитором RET, одобренным FDA для пациентов в возрасте 12 лет и старше с распространен-

ным или метастатическим МРЩЖ с активирующими мутациями *RET*, которым требуется системная терапия, или с распространенным или метастатическим РЩЖ с перестройками гена *RET* [26, 27]. Эффективность и безопасность пралсетиниба оценивали в исследовании ARROW: ЧОО составила 60% у предлеченных пациентов с МРЩЖ; 71% у пациентов с МРЩЖ, ранее не получавших системную терапию, и 89% у пациентов с РЩЖ с перестройками гена *RET*. Пралсетиниб в целом переносился хорошо, частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3-й степени и выше были артериальная гипертензия (17%), нейтропения (13%), лимфопения (12%) и анемия (10%). Серьезные связанные с лечением НЯ зарегистрированы у 15% пациентов, наиболее частым из них был пневмонит (4%) [7].

### Мутации в генах *NTRK*

Перестройки генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* представляют собой важный онкогенный драйвер при различных типах опухолей у взрослых и детей [25]. Перестройки генов *NTRK* характерны для некоторых редких типов опухолей, таких как секреторная карцинома слюнной железы и инфантильная фибросаркома, но также встречаются при других: РЩЖ, опухолях мягких тканей, раке легкого, раке молочной железы, колоректальном раке, опухолях желчевыводящих путей и др. [5]. Частота слияний генов *NTRK* при РЩЖ составляет 2,5–25,9% [25].

Изучаются препараты, селективно воздействующие на белки TRK, такие как энтректиниб и ларотректиниб. Данные эффективности TRK-ингибиторов получены в разных популяциях пациентов, разного возраста, с различными типами опухолей, поэтому сравнение их эффективности провести не представляется возможным.

Энтректиниб – высокоактивный и селективный ингибитор тирозинкиназ TRK и *ROS1*, разработанный для повышения эффективности в ЦНС, показан для лечения пациентов с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* и пациентов с *ROS1*-положительным немелкоклеточным раком легкого [19]. В отличие от ларотректиниба, энтректиниб является слабым субстратом для Р-гликопротеина, обратного транспортера лекарств через гематоэнцефалический барьер, поэтому достигает высокой концентрации в центральной нервной системе (ЦНС) и демонстрирует противоопухолевую активность как при первичных опухолях ЦНС, так и при метастатическом поражении головного мозга [28, 29]. Подробные данные об эффективности энтректиниба у пациентов с различными подтипами РЩЖ пока не опубликованы.

В интегрированный анализ данных по энтректинибу у взрослых пациентов с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* включены 150 пациентов, из них 20,7% уже имели метастазы в ЦНС, по оценке исследователей. Энтректиниб продемонстрировал стойкую системную и интракраниальную эффективность: ЧОО – 61,3%, медиана длительности ответа – 20 мес, медиана ВБП – 13,8 мес, медиана ОВ – 37,1 мес. Для энтректиниба опубликованы показатели интракраниальной эффективности, интракраниальная ЧОО – 69,2% у пациентов с измеримыми метастазами в ЦНС на начало исследования. Профиль безопасности благоприятный, большинство НЯ – 1–2-й степени, наиболее частые связанные с лечением НЯ – изменение вкусовых ощущений, диарея и набор веса [5].

Ларотректиниб является ингибитором киназ TRK и показан для лечения пациентов с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* в случае местнораспространенного или метастатического заболевания или если хирургическая резекция может привести к тяжелым осложнениям, а также при отсутствии удовлетворительных стандартных вариантов лечения [20]. Опубликованы данные о 29 пациентах с РЩЖ с перестройками генов *NTRK* (ПРЩЖ, n=20; фолликулярный РЩЖ, n=2; АРЩЖ, n=7),

получавших ларотретинол. ЧОО составила 86% у пациентов с ПРЩЖ/фолликулярным РЩЖ и 29% при АРЩЖ. Двухлетняя длительность ответа, ВБП и ОВ – 81, 69 и 76% соответственно. Большинство НЯ – 1–2-й степени, у 2 (7%) пациентов наблюдались НЯ 3-й степени, связанные с лечением (анемия и лимфоцитоз) [28].

Для выявления пациентов, которым могут быть полезны конкретные таргетные методы лечения, важно, чтобы молекулярно-генетические исследования стали рутинным этапом клинической оценки пациентов с распространенным РЩЖ.

## Заключение

Генетика опухолей является достаточно сложной для понимания, но это то, что сегодня востребовано и необходимо для определения тактики лечения. Тесное взаимодействие эндокринологов, хирургов, радиологов, патоморфологов и онкологов, входящих в состав междисциплинарной команды, поможет обеспечить своевременное тестирование пациентов, а также соответствующее лечение при выявлении значимых молекулярных мишеней.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Дифференцированный рак щитовидной железы. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329\\_1/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1/) Ссылка активна на 15.05.2022 [Differentsirovannyi rak shchitovidnoi zhelezy. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. 2020. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329\\_1/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1/) Accessed: 15.05.2022 (in Russian)].
2. Медулярный рак щитовидной железы. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332\\_1/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332_1/) Ссылка активна на 15.05.2022 [Medulliarnyi rak shchitovidnoi zhelezy. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. 2020. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332\\_1/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332_1/) Accessed: 15.05.2022 (in Russian)].
3. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600E-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1272-82. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30166-8
4. Shah M, Wei L, Wirth L, et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):6022.
5. Krzakowski M. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):3099.
6. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol.* 2022;33(4):406-15. DOI:10.1016/j.annonc.2021.12.014
7. Subbiah V, Hu M, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registration, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):491-501. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00120-0
8. Gill J, Fontrier A-M, Miracolo A, Kanavos P. Access to Personalised Oncology in Europe. *London School of Economics.* 2020. Available at: <http://eprints.lse.ac.uk/107505/> Accessed: 17.05.2022.

9. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer Genome Landscapes. *Science.* 2013;339(6127):1546-58. DOI:10.1126/science.1235122
10. Румянцев П.О., Никифорович П.А., Полозников А.А., и др. Мутация BRAFV600E при папиллярном раке щитовидной железы. Клинические и методологические аспекты. *Вопросы онкологии.* 2019;65(1):16-26 [Rumyantsev PO, Nikiforovich PA, Poloznikov AA, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid carcinoma. clinical and methodological aspects. *Problems in oncology (voprosy onkologii).* 2019;65(1):16-26 (in Russian)].
11. Амосенко Ф.А., Бржезовский В.Ж., Лшбченко Л.Н., и др. Анализ мутаций в протоонкогене RET у российских больных с медулярным раком щитовидной железы. *Генетика.* 2003;39(6):847-54 [Amosenko FA, Brzhzovskiy VZh, Lyubchenko LN, et al. Analysis of mutations of the ret proto-oncogene in patients with medullary thyroid carcinoma. *Russian Journal of Genetics.* 2003;39(6):847-54 (in Russian)].
12. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676-90. DOI:10.1016/j.cell.2014.09.050
13. Савчук М., Швед Н.В., Савёлов Н.А., Плакса И.Л. Папиллярный рак щитовидной железы с транслокацией в гене TPM3-NTRK1. *Опухоли головы и шеи.* 2022;12(1):65-71 [Savchuk MR, Shved NV, Savelov NA, Plaksa IL. Papillary thyroid cancer with translocation in the TPM3-NTRK1 gene. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2022;12(1):65-71 (in Russian)].
14. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30\\_3/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_3/) Ссылка активна на 17.05.2022 [Zlokachestvennoe novoobrazovanie bronkhov i legkogo. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30\\_3/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_3/) Accessed: 17.05.2022 (in Russian)].
15. Меланома кожи и слизистых оболочек. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546\\_1/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_1/) Ссылка активна на 17.05.2022 [Melanoma kozhi i slizistykh obolochek. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. 2020. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546\\_1/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_1/) Accessed: 17.05.2022 (in Russian)].
16. Рак молочной железы. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379\\_4/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4/) Ссылка активна на 17.05.2022 [Rak molochnoi zhelezy. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379\\_4/](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4/) Accessed: 17.05.2022 (in Russian)].
17. MEKINIST (trametinib) prescribing information. Novartis US, 2022. Available at: <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/mekinist.pdf>. Accessed: 17.05.2022.
18. KEYTRUDA (pembrolizumab) prescribing information. 2021. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf). Accessed: 17.05.2022.
19. ROZLYTREK (entrectinib) prescribing information. 2019. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf). Accessed: 17.05.2022.
20. VITRAKVI (larotrectinib) prescribing information. 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/211710s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211710s004lbl.pdf). Accessed: 17.05.2022.
21. Rodes Sanchez M, Henderson N, Steuten L. Bridging the Gap: Pathways for Regulatory and Health Technology Assessment of Histology Independent Medicines. OHE Consulting Report, London: Office of Health Economics. 2020. Available at: <https://www.ohe.org/publications/bridging-gap-pathways-regulatory-and-health-technology-assessment-histology-independent/> Accessed: 17.05.2022.
22. Lozano-Ortega G, Hodgson M, Csintalan C, et al. PPM11 Tumour-specific randomized controlled trials in rare oncogene-driven cancers: asking for the impossible? *Value Health.* 2019;22(3):S838-9.
23. Brogaard N, Abdul-Ghani R, Bayle A, et al. Learnings from the Assessments of Entrectinib and Larotrectinib: Health technology assessment challenges associated with tumour-agnostic therapies: learnings from the assessments of entrectinib and larotrectinib. OHE Consulting Report, London: Office of Health Economics. 2021. Available at: <https://www.ohe.org/publications/learnings-assessments-entrectinib-and-larotrectinib-health-technology-assessment/> Accessed: 17.05.2022.
24. Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, et al. MERAIODE: A redifferentiation phase II trial with trametinib and dabrafenib followed by radioactive iodine administration for metastatic radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients with a BRAFV600E mutation (NCT 03244956). *J Endocr Soc.* 2021;5(Suppl. 1):A876.
25. Capdevila J, Awada A, Führer-Sakel D, et al. Molecular diagnosis and targeted treatment of advanced follicular cell-derived thyroid cancer in the precision medicine era. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102380.
26. Газизова Д. Прогностические критерии клинического течения и лечебная тактика при медулярном раке щитовидной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. Режим доступа: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/gazizova1.pdf> Ссылка активна на 17.05.2022 [Gazizova D. Prognosticheskie kriterii klinicheskogo techenia i lechebnaya taktika pri medulliarom rake shchitovidnoi zhelezy. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2013. Available at: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/gazizova1.pdf> Accessed: 17.05.2022. (in Russian)].
27. GAVRETO (pralsetinib) prescribing information. 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213721s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213721s000lbl.pdf). Accessed: 17.05.2022.
28. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):631-43.
29. Fischer H, Ullah M, de la Cruz CC. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro Oncol.* 2020;22(6):819-29.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU