

## Разработка и валидация номограммы, позволяющей прогнозировать выживаемость без прогрессирования при терапии пазопанибом по поводу распространенного рака почки

Michael W. Kattan<sup>1</sup>, Cora N. Sternberg<sup>2</sup>, Faisal Mehmud<sup>3</sup>, Kamal Bhatt<sup>3</sup>, Lauren McCann<sup>4</sup>, Robert J. Motzer<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Кливлендский клинический фонд, Кливленд, штат Огайо, США;

<sup>2</sup> клиники San Camillo и Forlanini, Рим, Италия;

<sup>3</sup> компания «ГлаксоСмитКляйн», Филадельфия, штат Пенсильвания, США;

<sup>4</sup> компания «ГлаксоСмитКляйн», Колледжвилль, штат Пенсильвания, США;

<sup>5</sup> Онкологический центр памяти Sloan-Kettering, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Контакты: Dr. Michael W. Kattan kattanm@ccf.org

**Цель исследования** — разработка и валидация номограммы, позволяющей прогнозировать 12-месячную выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получающих пазопаниб в качестве первой линии терапии распространенного рака почки.

**Материалы и методы.** Проведено статистическое моделирование данных 557 пациентов, получавших пазопаниб, в исследовании III фазы COMPARZ. Известные прогностические факторы были внесены в мультивариантную модель по Сох. Рассмотренные параметры включали уровень нейтрофилов, содержание альбумина и щелочной фосфатазы в сыворотке, время между постановкой диагноза и началом лечения, а также наличие костных метастазов. Для валидации были использованы данные по группе участников плацебоконтролируемого исследования III фазы, получавших пазопаниб.

**Результаты.** Данная модель включала 10 прогностических факторов, представленных в виде номограммы, позволяющей прогнозировать 12-месячную ВБП. Сопоставления, проведенные с целью калибровки разработанной модели, позволяют предполагать достаточное соответствие расчетных вероятностей ВБП ее фактическим показателям. Индекс конкордантности для 12-месячной ВБП составил 0,625. Отмечена достоверная взаимосвязь ( $p < 0,05$ ) между ВБП и наличием костных метастазов, интервалом времени между постановкой диагноза и началом лечения, а также уровнями альбумина и щелочной фосфатазы. Прогностическая роль последних 2 параметров оказалась весьма существенной.

**Выводы.** Номограмма позволяет с достаточной точностью прогнозировать ВБП у пациентов с распространенным раком почки, получающих пазопаниб, в зависимости от исходных клинических характеристик.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиогенеза, COMPARZ, номограмма, пазопаниб, прогноз, рак почки

### Введение

Наиболее распространенной разновидностью рака почки является почечноклеточный рак [1]. К этой форме можно отнести приблизительно 90 % случаев рака почки, при этом до 80 % из них относятся к светлоклеточному гистологическому типу [1, 2]. У более 75 % таких пациентов диагноз ставится уже на стадии местно-распространенного или метастатического заболевания [3]. До прихода эры таргетных препаратов системная терапия при распространенном раке почки сводилась к использованию цитокинов, включая интерферон альфа и интерлейкин 2. В настоящее время для лечения распространенного или метастатического рака почки зарегистрирован ряд таргетных препаратов. Для терапии 1-й линии показаны ингибиторы ангиогенеза, к которым относят пазопаниб, сунитиниб, сорафениб и бевацизумаб, а также ингибитор mTOR темсиrolimus [4]; для терапии 2-й линии показаны акситиниб, представляющий собой ингибитор ангиогенеза, и эверолимус, ингибитор mTOR [4].

В клинические практические руководства внесены необходимые изменения с учетом регистрации перечисленных лекарственных средств [5].

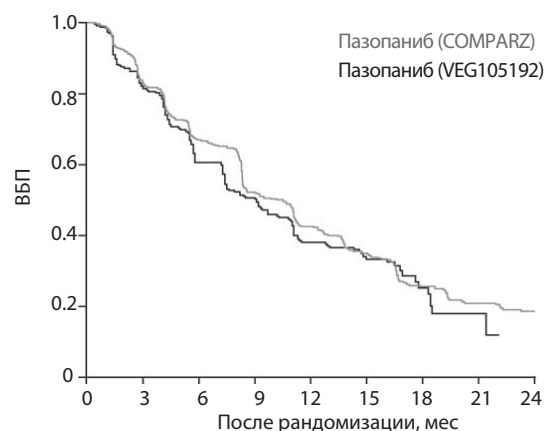
Прогнозирование результатов терапии в зависимости от исходных факторов может способствовать лучшему планированию лечения и более эффективному обмену информацией с пациентами. При раке почки широко используется прогностическая модель MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), согласно которой пациенты делятся на 3 прогностические категории (с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом) в зависимости от числа имеющихся у них клинических параметров, определяющих плохую выживаемость [6]. Критерии MSKCC были разработаны в эпоху, когда для терапии рака почки преимущественно использовались цитокины; позже D.Y. Heng и соавт. провели их валидацию и развили с учетом появления антиангиогенных таргетных препаратов [7]. В клинической практике используются как критерии MSKCC, так и критерии,

предложенные D.Y. Heng и соавт. (критерии Heng), однако они основаны исключительно на разделении пациентов по категориям в зависимости от наличия потенциальных прогностических факторов. Между тем в клинической практике дополнительную пользу принесла бы модель, в которой использовался бы непрерывный интервал, без объединения в общие подгруппы пациентов с потенциально гетерогенными исходами.

Номограммы представляют собой графические инструменты, позволяющие клиницистам использовать данные конкретного пациента для прогноза вероятности тех или иных клинических событий. В онкологии номограммы используют для расчетной оценки прогноза конкретного пациента в зависимости от совокупности клинических предикторов; подобные инструменты разработаны для целого ряда препаратов [8–11], включая, в частности, номограмму оценки прогноза при метастатическом раке почки на фоне терапии сунитинибом [8]. Задача данного исследования состояла в разработке и валидации номограммы, позволяющей прогнозировать 12-месячную выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с распространенным раком почки, получающих пазопаниб — мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ.

### Материалы и методы

**Пациенты.** Для разработки модели были использованы данные по пациентам с распространенным раком почки, получавшим пазопаниб в рамках рандомизированного открытого клинического исследования III фазы (COMPARZ; NCT00720941 и NCT0147822) [12], задачей которого являлось доказательство того, что пазопаниб по эффективности не уступает сунитинибу (исследование с дизайном non-inferiority) в качестве терапии 1-й линии. В исследование включались пациенты в возрасте от 18 лет и старше, с распространенным или метастатическим раком почки светлоклеточного гистологического типа, ранее не получавшие системную терапию по этому поводу. Из исследования исключались пациенты с метастазами в головном мозге, артериальной гипертензией при отсутствии адекватного контроля или значимыми нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы в течение 6 мес до скрининга. Первичной конечной точкой являлась ВБП, оцениваемая независимыми центральными экспертами. Оценки заболевания согласно Критериям оценки ответов со стороны солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST), версии 1.0, проводились исходно, каждые 6 нед до 24-й недели, а далее — каждые 12 нед вплоть до прогрессирования заболевания. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы пазопаниба ( $n = 557$ ) или сунитиниба ( $n = 553$ ). Прием пазопаниба в дозе 800 мг



|                       | Число пациентов без прогрессирования |     |     |     |     |     |    |    |    |  |
|-----------------------|--------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|--|
| Пазопаниб (COMPARZ)   | 557                                  | 404 | 290 | 212 | 164 | 130 | 89 | 69 | 55 |  |
| Пазопаниб (VEG105192) | 281                                  | 212 | 146 | 121 | 81  | 43  | 15 | 3  | 0  |  |

**Рис. 1.** Расчетные значения ВБП у пациентов, получавших пазопаниб, в исследовании COMPARZ и регистрационном исследовании III фазы (VEG105192, NCT00334282), по методу Каплана–Майера

осуществлялся внутрь 1 раз в сутки, непрерывно. Терапию сунитинибом проводили циклами по 6 нед, с ежедневным приемом по 50 мг 1 раз в сутки внутрь на протяжении 4 нед, за которыми следовали 2 нед без приема препарата. Лечение продолжалось вплоть до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности, отзыва согласия или смерти.

Отношение рисков для пазопаниба по сравнению с сунитинибом составило 1,05 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,22), что соответствовало заранее определенному критерию доказательства non-inferiority. Медиана ВБП по результатам независимой центральной экспертной оценки в группе пазопаниба составила 8,4 мес (95 % ДИ 8,3–10,9) (рис. 1). Значения медианы ВБП согласно локальным оценкам самих исследователей были схожими, и именно они использовались в качестве первичной конечной точки при построении номограммы.

Параметры, изученные в рамках номограммы, включали уровни нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы относительно соответствующих нормальных диапазонов; количество метастазов; наличие или отсутствие печеночных, легочных и костных метастазов; уровни альбумина и кальция сыворотки; функциональный статус по Karnofsky, а также время между постановкой диагноза и началом лечения. Эти параметры были выбраны на основании исследовательских работ, ранее проведенных различными группами авторов, включая MSKCC [6], Кливлендский клинический фонд (критерии CCF) [13], D.Y. Heng и соавт. [7] по изучению факторов риска, определяющих неблагоприятный прогноз выживаемости после постановки диагноза рака почки.

Далее были оценены возможности применения данной модели в популяции, выходящей за рамки использованной базы данных. Для валидации модели использовали данные пациентов, получавших пазопаниб по поводу распространенного рака почки в рамках регистрационного двойного слепого исследования III фазы (VEG105 192, NCT00 334 282) [14], в котором проводилось сравнение пазопаниба с плацебо (табл. 1). Основные критерии включения/исключения были схожи с таковыми в исследовании COMPARZ за исключением того факта, что допускалось проведение терапии цитокинами в анамнезе; из 435 включенных пациентов 223 (54 %) ранее не получали терапию, а у 202 (46 %) в анамнезе была терапия цитокинами. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы пазопаниба в дозе 800 мг 1 раз в сутки непрерывно или плацебо. Первичной конечной точкой являлась ВБП, оцениваемая локально самими исследователями. Оценки заболевания проводились исходно, каждые 6 нед вплоть до 24-й недели, а далее каждые 8 нед вплоть до прогрессирования заболевания. Медиана ВБП в группе пазопаниба составила 9,2 мес (см. рис. 1), а в группе плацебо – 4,2 мес.

Поскольку уже была разработана номограмма применительно к пациентам, получающим сунитиниб по поводу метастатического рака почки, авторы провели сравнение 2 моделей, используя как данную номограмму для пазопаниба, так и ранее разработанную номограмму для сунитиниба, у пациентов, получавших пазопаниб в рамках исследования VEG105 192 ( $n = 281$ ). Кроме того, номограмма, ранее разработанная для сунитиниба, была применена к пациентам, получавшим как сунитиниб, так и пазопаниб, в рамках исследования COMPARZ.

**Статистические методы.** Для оценки потенциальных прогностических факторов была построена мультивариантная регрессионная модель пропорциональных рисков по Соx. Для учета нелинейных эффектов в случае статистической значимости использовали кубические сплайны с рестрикцией. Поскольку для функционального статуса по Karnofsky характерно лишь ограниченное число дискретных уровней, данный показатель при моделировании рассматривали в качестве категориальной переменной. Восполнение пропущенных значений осуществляли с использованием цепных уравнений. Модель Соx подвергалась поэтапной редукции с устранением предикторов, не вносящих вклада в индекс конкордантности после коррекции по систематическим ошибкам, расчетная оценка которого проводилась с помощью бутстрапирования [15]. Процесс поэтапной редукции был основан именно на индексе конкордантности, а не на уровне статистической значимости; данный подход позволяет сохранить некоторые параметры, не обладающие статистической значимостью, но в то же вре-

мя необходимые для достижения максимальной прогностической точности [16]. Была построена номограмма для модели, подвергнутой редукции, позволяющая упростить прогностическую оценку ВБП у будущих пациентов. Номограмма была подвергнута внешней валидации с использованием базы данных из регистрационного исследования III фазы; количественную оценку разграничений проводили с использованием индекса конкордантности, а калибровку оценивали визуально путем сопоставления прогнозируемых вероятностей с фактическими результатами. Прогностические оценки, полученные с помощью данной номограммы, были сравнены с аналогичными оценками, основанными на ранее опубликованной номограмме, применимой к терапии сунитинибом [8]. Все анализы проводили с использованием программного обеспечения R в версии 2.14 (Free Software Foundation, Бостон, Массачусетс, США) с использованием библиотек Мультивариантного восполнения цепных уравнений (Multivariable Imputation by Chained Equations, MICE) и Стратегий регрессионного моделирования (Regression Modeling Strategies, RMS).

### Результаты

В табл. 1 перечислены исходные значения с использованием методологии описательной статистики. В целом отмечалась схожесть исходных характеристик между популяцией, использованной для разработки модели, и популяцией, использованной для ее валидации. Тем не менее доля пациентов, относившихся к функциональному статусу 1 по классификации ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа), а также медиана времени между постановкой диагноза и началом лечения были выше в популяции, использованной для валидации, чем в популяции, использованной для разработки модели; эти различия скорее всего были обусловлены исключением из исследования COMPARZ пациентов, ранее получавших лечение.

В модели Соx была выявлена значимая корреляция ( $p < 0,05$ ) между ВБП и наличием костных метастазов, временем между постановкой диагноза и началом лечения, а также уровнями альбумина и щелочной фосфатазы в сыворотке (табл. 2). Значимой зависимости ВБП ( $p > 0,05$ ) от прочих параметров не выявлено. Нелинейные эффекты для непрерывных предикторов были устранены, поскольку ни один из них не оказался значимым.

На основании модели Соx была разработана номограмма, позволяющая прогнозировать вероятность 12-месячной ВБП у пациентов, получающих пазопаниб (рис. 2); параметры, не вносящие существенный вклад в общий индекс конкордантности данной модели, были устранены. Снижение альбумина сыворотки вносило до 100 баллов в вариабельность 12-месяч-

Таблица 1. Описательная статистика

| Параметр  | Выборка, использованная для разработки номограммы (COMPARZ, n = 557) | Выборка, использованная для валидации номограммы (регистрационное исследование III фазы, n = 281) |
|---|--|---|
| Уровень нейтрофилов, n (%)                              |  |   |
| < ВГН   | 494 (89)   | 218 (78)  |
| > ВГН   | 61 (11)  | 62 (22)   |
| Уровень тромбоцитов, n (%)                              |  |   |
| < ВГН   | 474 (85)   | 228 (81)  |
| > ВГН   | 85 (15)  | 53 (19)   |
| Наличие метастазов в печени, n (%)                      |  |   |
| Да  | 86 (15)  | 69 (25)   |
| Нет   | 470 (84)   | 212 (75)  |
| Наличие метастазов в легких, n (%)                      |  |   |
| Да  | 424 (76)   | 205 (73)  |
| Нет   | 132 (24)   | 6 (27)  |
| Наличие костных метастазов, n (%)                       |  |   |
| Да  | 110 (20)   | 81 (29)   |
| Нет   | 446 (80)   | 200 (71)  |
| Гемоглобин, n (%)                                       |  |   |
| < НГН   | 238 (43)   | 129 (46)  |
| НГН   | 319 (57)   | 152 (54)  |
| ФС по ECOG*   |  |   |
| 0   | 413 (74)   | 118 (42)  |
| 1   | 138 (25)   | 163 (58)  |
| Кальций, мг/дл  |  |   |
| Минимум   | 7,44   | 7,09  |
| Нижний квартиль   | 9,08   | 8,98  |
| Медиана   | 9,44   | 9,38  |
| Среднее значение  | 9,46   | 9,41  |
| 3-й квартиль  | 9,80   | 9,78  |
| Максимум  | 12,77  | 11,94   |
| Количество метастазов                                   |  |   |
| Минимум   | 0  | 0   |
| Нижний квартиль   | 1  | 2   |
| Медиана   | 2  | 2   |
| Среднее значение  | 2,25   | 2,64  |
| 3-й квартиль  | 3  | 3   |
| Максимум  | 8  | 7   |
| Время между постановкой диагноза и началом лечения, мес |  |   |
| Минимум   | 0,03   | 0,4   |
| Нижний квартиль   | 1,69   | 5,57  |
| Медиана   | 6,81   | 16,35   |
| Среднее значение  | 28,03  | 27,66   |
| 3-й квартиль  | 35,17  | 40,62   |
| Максимум  | 301,39   | 184,1   |
| ЩФ/ВГН  |  |   |
| Минимум   | 0,15   | 0,24  |
| Нижний квартиль   | 0,53   | 0,55  |
| Медиана   | 0,68   | 0,77  |
| Среднее значение  | 0,81   | 0,98  |
| 3-й квартиль  | 0,86   | 1,04  |
| Максимум  | 7,38   | 5,76  |
| ЛДГ/ВГН   |  |   |
| Минимум   | 0,28   | 0,27  |
| Нижний квартиль   | 0,60   | 0,58  |
| Медиана   | 0,73   | 0,76  |
| Среднее значение  | 0,84   | 0,88  |
| 3-й квартиль  | 0,89   | 0,98  |
| Максимум  | 7,61   | 3,81  |

| Параметр         | Выборка, использованная для разработки номограммы (COMPARZ, n = 557) | Выборка, использованная для валидации номограммы (регистрационное исследование III фазы, n = 281) |
|------------------|--|---|
| ФС по Karnofsky  |  |   |
| Минимум          | 70   | Данные отсутствуют  |
| Нижний квартиль  | 85   | Данные отсутствуют  |
| Медиана          | 90   | Данные отсутствуют  |
| Среднее значение | 90,45  | Данные отсутствуют  |
| 3-й квартиль     | 100  | Данные отсутствуют  |
| Максимум         | 100  | Данные отсутствуют  |
| Альбумин, г/дл   |  |   |
| Минимум          | 2,20   | 2,70  |
| Нижний квартиль  | 3,80   | 3,70  |
| Медиана          | 4,20   | 4,01  |
| Среднее значение | 4,09   | 4,00  |
| 3-й квартиль     | 4,50   | 4,40  |
| Максимум         | 5,17   | 5,01  |

**Примечание.** ЩФ – щелочная фосфатаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, НГН – нижняя граница нормы, ВГН – верхняя граница нормы, ФС – функциональный статус.

\* Значения функционального статуса по ECOG для популяции исследования COMPARZ получены путем пересчета исходя из значений функционального статуса по Karnofsky (ФС 0 по ECOG = 90–100 по Karnofsky; ФС 1 по ECOG = 70–80 по Karnofsky).

Таблица 2. Значения отношения рисков и уровни значимости для каждого параметра

| Прогностический параметр                                | Отношение рисков (95 % ДИ) | p      |
|---|----------------------------|--------|
| Время между постановкой диагноза и началом лечения, мес | 0,88 (0,82–0,95)           | 0,002  |
| Альбумин, г/дл  | 0,70 (0,63–0,74)           | <0,001 |
| Нейтрофилы (> ВГН или < ВГН)                            | 1,36 (0,99–1,86)           | 0,061  |
| Костные метастазы (да или нет)                          | 1,47 (1,14–1,88)           | 0,003  |
| ЩФ/ВГН  | 1,06 (1,00–1,12)           | 0,048  |

**Примечание.** ЩФ – щелочная фосфатаза. В случае переменных непрерывного типа проводится сравнение 3-го квартиля с первым.

ной ВБП, в связи с чем данный прогностический фактор оказался наиболее значимым. Дополнительным мощным фактором, потенциально позволявшим прогнозировать неблагоприятный прогноз, было повышение щелочной фосфатазы (приблизительно 95 баллов).

Результаты калибровочных сопоставлений позволяют с достаточной уверенностью предполагать соответствие расчетным и фактическим значениям 12-месячной ВБП у пациентов, получающих пазопаниб (рис. 3). При использовании данных, полученных в регистрационном исследовании III фазы, индекс конкордантности для 12-месячной ВБП составил 0,625 (см. рис. 3). Коэффициент наклона линии конкордантности составил 0,93.

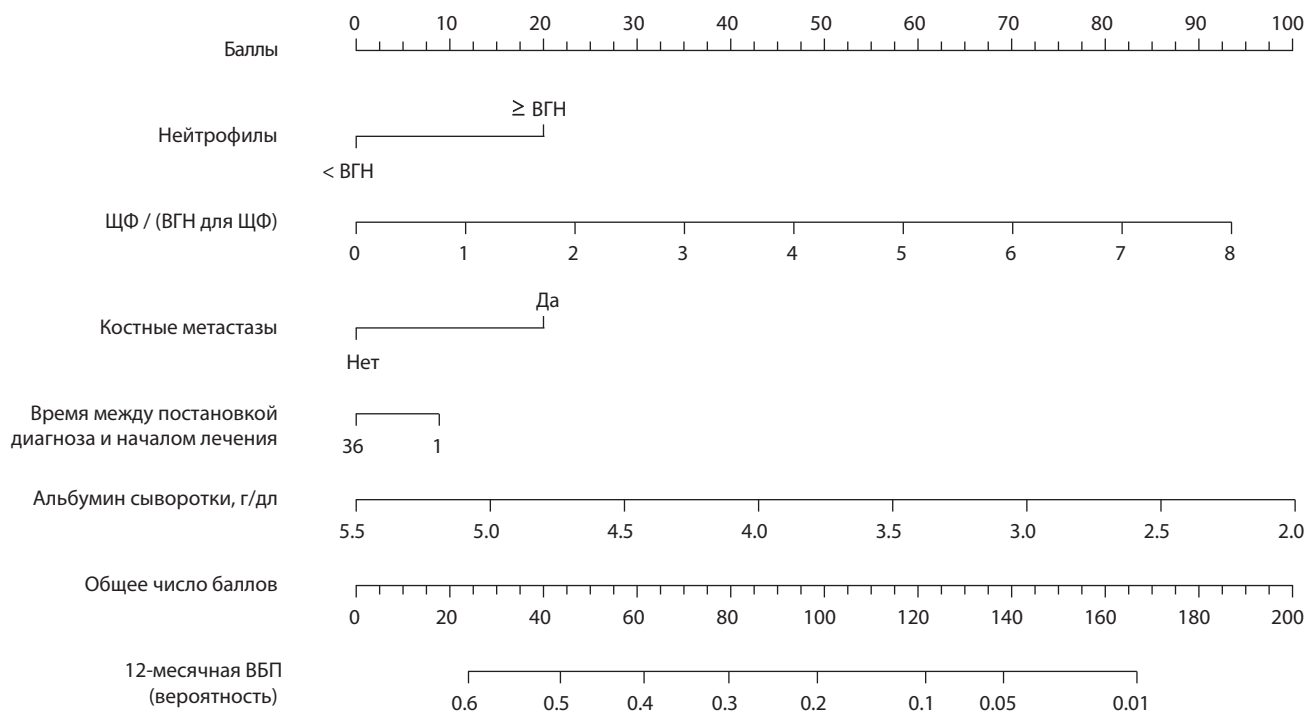
При применении номограмм, разработанных для пазопаниба и сунитиниба, к участникам исследования VEG105192, получавшим пазопаниб, номограмма, разработанная для пазопаниба, по-видимому, позволяла добиться более высокой прогностической

точности по сравнению с номограммой для сунитиниба (индексы конкордантности составили 0,63 и 0,57 соответственно). Кроме того, было установлено, что у некоторых пациентов применение номограммы, специфичной для пазопаниба, дало принципиально иные результаты прогностической оценки (рис. 4). Наконец, оказалось, что ранее опубликованная номограмма, разработанная для терапии сунитинибом, позволяла добиться лучших результатов при ее применении к тем участникам исследования COMPARZ, которые получали сунитиниб, по сравнению с получавшими пазопаниб (индексы конкордантности 0,585 и 0,572 соответственно).

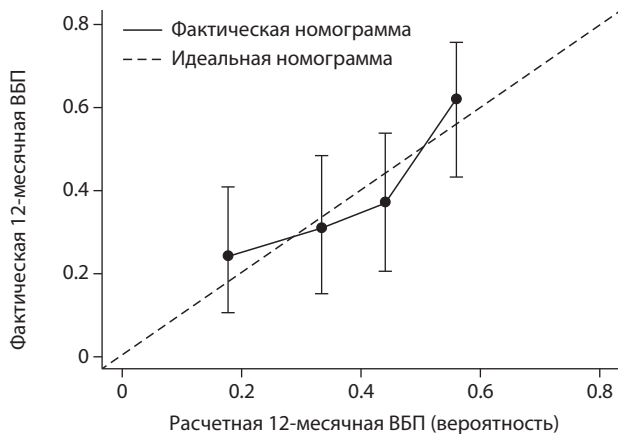
### Обсуждение

Согласно результатам регистрационного исследования III фазы применение пазопаниба в качестве терапии первой линии при распространенном раке почки позволяет существенно увеличить ВБП по сравнению с плацебо, что говорит о высокой ценности данного

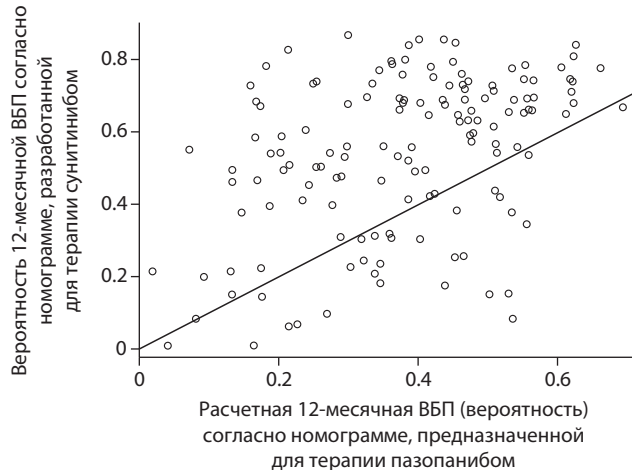




**Рис. 2.** Прогностическая номограмма 12-месячной ВБП у пациентов, получающих пазопаниб по поводу рака почки. При использовании номограммы следует провести вертикальную линию от показателя того или иного предиктора у конкретного пациента вверх до оси «баллы». Следует записать количество баллов по каждому предиктору. После сложения общего количества баллов строится вертикальная линия от полученного значения на оси с общим числом баллов вниз к оси вероятности



**Рис. 3.** Валидация номограммы. Пунктирная линия соответствует идеальной номограмме. Сплошная линия соответствует результатам, полученным при использовании номограммы, по сравнению с базой данных, использованной для валидации. Индекс конкордантности 0,625. Отрезки с отображением ошибок соответствуют 95 % ДИ. Вертикальные линии соответствуют распределению частоты расчетных вероятностей



**Рис. 4.** Сравнение прогностической точности номограмм, разработанных для терапии пазопанибом и сунитинибом. Круги соответствуют расчетным значениям 12-месячной ВБП, прогнозируемым согласно номограмме для пазопаниба, по сравнению с результатами прогностической оценки согласно ранее опубликованной номограмме для сунитиниба; каждый круг соответствует 1 пациенту, получавшему пазопаниб в рамках исследования VEG105 192. Сплошная линия обозначает идеальное соответствие номограмм друг другу

препарата; в исследовании COMPARZ было доказано, что пазопаниб по этому показанию не уступает сунитинибу. На основании исходных клинических характеристик, параметров, определяемых при скрининге и включении в исследование, а также клинических исходов в этом исследовании была построена и валидирована номограмма, позволяющая с достаточной точ-

ностью прогнозировать 12-месячную ВБП у пациентов, получающих пазопаниб по поводу распространенного рака почки. Преимуществом использования номограммы по сравнению с прочими методами количественного определения риска является возможность выполне-

ния более персонализированной прогностической оценки вместо простого отнесения пациента в одну из нескольких прогностических категорий.

Одним из ограничений номограммы является тот факт, что данная модель не позволяет объяснить всю полноту имеющейся вариабельности; об этом говорит значение индекса конкордантности 0,625 по результатам валидации на другой базе данных. Вариабельность между идеальной номограммой и полученными результатами может быть частично обусловлена различиями в исследуемых популяциях между программой COMPARZ и регистрационным исследованием III фазы. В исследовании COMPARZ все пациенты ранее не получали лечение, в то время как в регистрационном исследовании у 47 % пациентов, получавших пазопаниб, в анамнезе уже проводилась терапия цитокинами [14]. В популяции участников регистрационного исследования, ранее получавших цитокины, медиана ВБП была короче, чем в популяции пациентов, ранее не получавших лечение (7,4 и 11,1 мес соответственно) [14]. Тем не менее, поскольку в исследовании COMPARZ все участники ранее не получали лечение, провести коррекцию номограммы по данному параметру не представлялось возможным. Хотя авторы намеревались продемонстрировать использование номограммы применительно к внешней популяции простым образом, подобное разделение данных оказалось недостаточно эффективным. Использование альтернативных дизайнов потенциально может позволить получить более оптимальные модели. Другим ограничением номограммы является ее валидность только применительно к терапии пазопанибом с невозможностью экстраполяции на другие лекарственные средства. Кроме того, из исследования COMPARZ исключались пациенты со значениями функционального статуса по Karnofsky ниже 70; таким образом, неизвестна прогностическая мощь номограммы среди пациентов с худшими показателями функционального статуса. Интересно отметить, что более длительное время между постановкой диагноза и началом лечения коррелировало с более благоприятными показателями ВБП; этот результат потенциально позволяет предполагать более медленный рост опухоли у подобных пациентов.

При разработке любой номограммы большое значение имеет вопрос о том, какое преимущество она может предоставить по сравнению с уже имеющимися инструментами. Ранее для сунитиниба уже была разработана номограмма, позволяющая прогнозировать 12-месячную ВБП [8]. Эта модель была основана на данных рандомизированного исследования III фазы, в котором проводилось сравнение сунитиниба с интерфероном альфа у пациентов с метастатическим раком почки; для создания номограммы использовали исходные характеристики и клинические исходы у пациентов в группе сунитиниба ( $n = 375$ ). В этом анализе

значимыми предикторами, достоверно коррелировавшими с ВБП, оказались повышение лактатдегидрогеназы и уровни кальция после коррекции, а также количество локализаций метастазирования и время между постановкой диагноза и началом лечения ( $p \leq 0,01$ ).

Поскольку для пазопаниба и сунитиниба характерны общий механизм действия и схожая эффективность в лечении распространенного рака почки [12], важно принять во внимание потенциальную значимость номограммы, специфичной для пазопаниба. В обе номограммы, как для пазопаниба, так и для сунитиниба, включено время (в месяцах) от постановки диагноза до начала лечения, а также уровни щелочной фосфатазы. Предикторы, являющиеся уникальными применительно к номограмме для пазопаниба, – нейтрофилы, наличие костных метастазов, а также альбумин; предикторы, являющиеся уникальными применительно к номограмме для сунитиниба, – кальций, печеночные метастазы, легочные метастазы, количество локализаций метастатического распространения, гемоглобин, нефрэктомия в анамнезе, тромбоцитоз, функциональный статус по ECOG и лактатдегидрогеназа. В номограмме, разработанной применительно к пазопанибу, наиболее выраженным потенциальным прогностическим эффектом обладает альбумин, в то время как в номограмме, разработанной применительно к сунитинибу, это лактатдегидрогеназа. Обе номограммы были разработаны независимо друг от друга и не были предназначены для сравнения прогноза ВБП у конкретных пациентов, получающих различные виды терапии. Более того, выбор лечения лишь на основании ожидаемого превосходства по ВБП не позволил бы в полной мере учесть все возможные благоприятные эффекты и риски. Таким образом, при обсуждении с пациентами, которым потенциально подходит терапия пазопанибом, имеет смысл использовать номограмму, специфично разработанную для данной популяции и позволяющую оценивать ВБП в ней, вместо модели, разработанной для сунитиниба.

Модель групп риска, разработанная D.Y. Heng и соавт. [7], широко используется в клинической практике, однако прямое сравнение между данной номограммой и критериями Heng не представляется возможным, поскольку последние используются для прогноза общей выживаемости, а не ВБП. Номограмма, описанная в данной работе, предлагает модель, которую можно использовать совместно с прогностическими критериями Heng [7].

В заключение можно отметить, что данная номограмма позволяет с достаточной точностью прогнозировать 12-месячную ВБП у пациентов, получающих пазопаниб по поводу распространенного рака почки. Она может оказаться полезным инструментом как для клиницистов, так и для пациентов при рассмо-

терапии пазопаниба в качестве возможного варианта терапии с учетом общей оценки соотношения пользы и риска подобного лечения. Данная модель будет

представлена на нашем специализированном веб-сайте, посвященном инструментам количественной оценки риска (<http://rcalc.ccf.org>).

### Выражения признательности

Авторы благодарят William Sinkins, PhD, сотрудника компании ProEd Communications, Inc., за помощь в редактировании медицинского текста данной статьи. Компания GlaxoSmithKline Pharmaceuticals предоставляла финансовую поддержку как при проведении данной работы, так и при редактировании медицинского текста.

### Разглашение финансовых интересов

Ф. М., К. В. и Л. М. являются сотрудниками и акционерами компании «ГлаксосмитКляйн». М. В. К. выступал в качестве консультанта для компаний «ГлаксосмитКляйн», «Мерк» и «Новартис». Р. Дж. М. получал выплаты или гонорары от компаний «Пфайзер», «Дженентек» и AVEO Oncology за консультационные услуги; возмещение транспортных расходов от компании «ГлаксосмитКляйн», а также гранты от компаний «Пфайзер», «Новартис», AVEO Oncology, «Дженентек» и «ГлаксосмитКляйн» для своего учреждения. С. Н. С. получала выплаты или гонорары от компаний «Новартис», «ГлаксосмитКляйн» и «Пфайзер» за консультационные услуги, а также возмещение транспортных расходов от компании «ГлаксосмитКляйн».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Cancer Society: Kidney Cancer (Adult) – Renal Cell Carcinoma (revised February 2014). <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003107-pdf.pdf> (accessed November 7, 2014).
2. Nelson E.C., Evans C.P., Lara P.N. Jr. Renal cell carcinoma: current status and emerging therapies. *Cancer Treat Rev* 2007;33:299–313.
3. Choueiri M., Tannir N., Jonasch E. Adjuvant and neoadjuvant therapy in renal cell carcinoma. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6:144–50.
4. Cho D.C. Therapeutic challenges in advanced renal cell carcinoma. *Clin Pract (Lond)* 2013;10:39–46.
5. National Comprehensive Cancer Network: Kidney Cancer Guidelines Version 1.2015. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf) (accessed November 7, 2014).
6. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530–40.
7. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factortargeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794–9.
8. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113:1552–8.
9. Jung H.A., Adenis A., Lee J. et al. Nomogram to predict treatment outcome of fluoropyrimidine/platinum-based chemotherapy in metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res Treat* 2013;45:285–94.
10. Galsky M.D., Moshier E., Krege S. et al. Nomogram for predicting survival in patients with unresectable and/or metastatic urothelial cancer who are treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2013;119:3012–9.
11. Apolo A.B., Ostrovnaya I., Halabi S. et al. Prognostic model for predicting survival of patients with metastatic urothelial cancer treated with cisplatinbased chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:499–503.
12. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722–31.
13. Choueiri T.K., Garcia J.A., Elson P. et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 2007;110:543–50.
14. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8.
15. Harrell F.E. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York, Springer, 2001.
16. Kattan M.W. Evaluating a new marker's predictive contribution. *Clin Cancer Res* 2004;10:822–4.