

Эффективность и безопасность эверолимуса у больных распространенным почечно-клеточным раком (результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования)

М.И. Волкова¹, Д.А. Носов¹, В.А. Черняев¹, Е.А. Ворошилова¹, М.С. Саяпина¹,
Г.П. Колесников², Р.В. Леоненков³, Д.А. Хворостенко⁴, П.С. Борисов⁵, М.У. Шушаков⁶,
Н.В. Кирдакова⁷, Б.Я. Алексеев⁸, М.Г. Матяш⁹

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Поликлиника ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130, Москва, Старопетровский проезд, 6;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а;

⁴ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер»; Россия, 191014, Санкт-Петербург, Литейный просп., 37;

⁵Санкт-Петербургское БГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 11, Филиал № 4»; Россия, 119421, Москва, ул. Новаторов, 5;

⁷ГБУЗ г. Москвы «Онкологический клинический диспансер № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 105005, Москва, ул. Бауманская, 17/1;

⁸ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁹Novartis Новартис, департамент онкологических препаратов; Москва, Россия

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность эверолимуса в российской популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим после не менее 1 линии антиангиогенной таргетной терапии.

Материалы и методы. В наблюдательное многоцентровое исследование CRAD001LRU03 с 17.01.2012 по 31.03.2015 в 43 центрах были включены 226 больных распространенным почечно-клеточным раком с доказанным прогрессированием на фоне или после не менее 1 линии антиангиогенной таргетной терапии. Обследование всех пациентов проводили согласно принятой в каждом центре практикой, терапию эверолимусом назначали в соответствии с инструкцией к препарату.

Результаты. Частота объективных ответов составила 10 %, контроль над опухолью достигнут у 69,2 % больных. Медиана выживаемости без прогрессирования — 7,8 мес. Нежелательные явления развились у 44,7 % пациентов, достигли III–IV степени тяжести в 9,3 % и послужили причиной для отмены терапии эверолимусом в 2,2 % случаев. Наиболее частыми осложнениями лечения были пневмонит ($n = 5$ (2,2 %)) и анемия ($n = 3$ (1,3 %)).

Заключение. Наблюдательное исследование подтвердило эффективность и благоприятный профиль безопасности ингибитора тTOR эверолимуса у неотобранных российских больных распространенным раком почки с прогрессированием или непереносимой токсичностью на фоне антиангиогенной таргетной терапии.

Ключевые слова: наблюдательное исследование, эверолимус, почечно-клеточный рак, вторая линия таргетной терапии

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-18-26

Efficiency and safety of the everolimus in patients with the generalized renal cell carcinoma (multicentral observational study)

M.I. Volkova¹, D.A. Nosov¹, V.A. Chernyaev¹, E.A. Voroshilova¹, M.S. Sayapina¹, G.P. Kolesnikov², R.V. Leonenkov³,
D.A. Khvorostenko⁴, P.S. Borisov⁵, M.U. Shushakov⁶, N.V. Kirdakova⁷, B.Ya. Alekseev⁸, M.G. Matyash⁹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Outpatient Department of the Moscow Municipal Oncological Hospital № 62 of Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow, 125130, Russia;

³St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic); 68a Leningradskaya St., township Pesochnyy, Saint Petersburg, 197758, Russia;

⁴Leningrad Regional Oncology Dispensary; 37 Liteyny Prospekt, Saint Petersburg, 191014, Russia;

⁵City Clinical Oncology Dispensary; 3/5 Second Berezovaya Avenue, Saint Petersburg, 197022, Russia;

⁶Municipal Polyclinic № 11, filial № 4; 5 Novatorov St., Moscow, 119421, Russia;

⁷Clinical Oncology Dispensary № 1 of Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia;⁸P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute Ministry of Health of Russia;3rd Botkinskiy Passage, Moscow, 125284, Russia;⁹Novartis, Department of the Oncological Agents; Moscow, Russia

Objective — to evaluate efficacy and safety of everolimus in Russian population of unselected patients with advanced renal cell carcinoma progressing after at least 1 line of anti-angiogenic targeted therapy.

Materials and methods. In observational multicenter study CRAD001LRU03 from 17.01.2012 to 31.03.2015 in 43 centers 226 patients with advanced renal cell carcinoma with documented progression on the background or after at least 1 line of anti-angiogenic targeted therapy were included. The survey was conducted on all patients according to the practice, everolimus therapy was administered in accordance with instructions to the drug.

Results. Objective response rate was 10 %, tumor control was achieved on 69.2 % of patients. Progression-free survival median — 7.8 months. Adverse events occurred in 44.7 % of patients, reached the III–IV severity of 9.3 %, were the reason for the cancellation of everolimus therapy in 2.2 % of cases. The most frequent complications of treatment were pneumonitis ($n = 5$ (2.2 %)) and anemia ($n = 3$ (1.3 %)).

Conclusion. The observational study confirms efficacy and favorable safety profile of everolimus mTOR inhibitor in the Russian unselected patients with advanced renal cell carcinoma with progression or intolerable toxicity against background of anti-angiogenic therapy.

Key words: observational study, everolimus, renal cell carcinoma, the second line of targeted therapy

Введение

Регистрационное исследование III фазы RECORD-1 продемонстрировало клиническую эффективность эверолимуса (RAD001) у больных распространенным почечно-клеточным раком с прогрессированием опухолевого процесса или развитием непереносимой токсичности на фоне антиангиогенной таргетной терапии [1, 2]. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эверолимус привел к существенному увеличению медианы беспрогрессивной выживаемости с 1,9 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,8–1,9) до 4,9 (95 % ДИ 4,0–5,5) мес (отношение рисков 0,33; 95 % ДИ 0,25–0,43; $p < 0,001$) согласно данным независимого централизованного радиологического пересмотра. Стабилизация заболевания по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [3] как лучший общий ответ на лечение была достигнута у 66,8 и 32,4 % пациентов, частичный ответ — у 1,8 и 0 % больных в группах эверолимуса и плацебо соответственно. Клинические преимущества эверолимуса сохранялись в различных подгруппах пациентов независимо от пола, возраста, группы прогноза Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) [4], исходного лечения и географического региона. Нежелательные явления, ассоциированные с назначением эверолимуса, в большинстве случаев имели I–II степени тяжести, были управляемыми и обратимыми. В процессе терапии эверолимусом сохранялось удовлетворительное качество жизни. Наиболее распространенными нежелательными явлениями III–IV степеней тяжести, развившимися у ≥ 5 % больных, являлись: лимфопения (18 %), гипергликемия (16 %), анемия (13 %), инфекция (10 %), диспноэ (7 %), гипофосфатемия (6 %) и слабость (5 %). Эверолимус, ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), утвержден US Food and Drug Administration (FDA), European Medicines

Agency (EMA) и Фармакологическим комитетом России для лечения распространенного почечно-клеточного рака, прогрессирующего после антиангиогенной таргетной терапии. Назначение эверолимуса данной группе пациентов внесено в международные и российские клинические рекомендации как лечение 1-й категории [5–10].

Исследование CRAD001LRU03 было разработано для оценки эффективности и безопасности эверолимуса в российской популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим после как минимум 1 линии антиангиогенной таргетной терапии. В настоящей статье приведены предварительные результаты данного исследования.

Методы

В исследовании CRAD001LRU03, проводившемся с 17.01.2012 по 31.03.2015, приняли участие 43 клинических центра Российской Федерации. Исследование CRAD001LRU03 являлось наблюдательным: обследование пациентов выполняли в соответствии с принятой в каждом центре практикой, терапию эверолимусом проводили согласно инструкции по применению препарата. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии в рамках исследования предусмотрено не было.

Критериями включения являлись: подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании; возраст пациента 18 лет и старше; подтвержденный диагноз распространенного почечно-клеточного рака; прогрессирование почечно-клеточного рака на фоне или после завершения как минимум 1 курса антиангиогенной таргетной терапии; назначение пациенту эверолимуса. Критериями исключения были: отказ пациента от участия в исследовании; отсутствие подписанного информированного согласия на участие

в исследовании; наличие противопоказаний для назначения эверолимуса, указанных в инструкции по применению препарата.

Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без прогрессирования, вторичные цели включали оценку общей выживаемости, частоты и длительности ответа на лечение, а также профиль безопасности эверолимуса у неотобранных пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, прогрессирующим после антиангиогенной таргетной терапии.

Медицинские данные пациентов были структурированы в виде электронных таблиц. Выживаемостью без прогрессирования считали период от начала приема эверолимуса до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от рака почки. Общую выживаемость рассчитывали от начала приема эверолимуса до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом (при наличии измеряемых опухолевых очагов — по критериям RECIST v. 1.1) [11]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью — полный, частичный ответы или стабилизацию опухолевого процесса в течение 6 и более мес. Нежелательным явлением считали любой неблагоприятный симптом, прогрессирование заболевания, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала приема эверолимуса. Степень тяжести нежелательных явлений оценивали согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.0 [12].

Анализ полученных результатов проводили с помощью известных математических методов с использованием коммерчески доступных блоков статистических программ. Общую и беспрогрессивную выживаемость оценивали по методу Каплана—Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста.

Материалы

С 17.01.2012 по 31.03.2015 в исследование были включены 226 больных верифицированным распространенным почечно-клеточным раком с доказанным прогрессированием на фоне или после как минимум 1 линии антиангиогенной таргетной терапии, соответствующих критериям включения. В окончательный анализ эффективности и выживаемости вошли данные 219 (96,9 %) пациентов. Семь (3,1 %) больных были исключены в связи с нарушениями сбора информации, их данные принимали во внимание при анализе безопасности терапии эверолимусом.

Медиана возраста пациентов составила $57,7 \pm 9,9$ (27–79) года. Мужчин было 155 (70,8 %), жен-

щин — 64 (29,2 %). На момент включения в исследование медиана показателя соматического статуса по шкале Карновского составила $78,9 \pm 12,3$ (30–100), низкий (< 70) соматический статус был у 47 (21,5 %) больных.

В 200 (91,3 %) случаях до начала терапии эверолимусом было проведено удаление первичной опухоли (нефрэктомия — 185 (84,4 %), резекция почки — 15 (6,7 %)). В 31 (14,1 %) наблюдении выполнено удаление метастазов (до терапии эверолимусом — 25 (11,4 %), после начала лечения — 6 (2,7 %)).

Во всех случаях диагноз почечно-клеточного рака был верифицирован. Степень анаплазии опухоли расценена как G1 у 11 (5,0 %), G2 — у 87 (39,7 %), G3 — у 48 (21,9 %), G4 — у 20 (9,1 %), Gx — у 53 (24,3 %) пациентов.

В 39 (17,8 %) наблюдениях применению таргетных антиангиогенных препаратов предшествовало назначение цитокинов. Всем 219 (100 %) больным до начала терапии эверолимусом проводили системное антиангиогенное лечение (1 линия — 185 (84,5 %), более 1 линии — 34 (15,5 %)). В 87 (39,7 %) случаях до включения в исследование применяли терапию сорафенибом, в 70 (32,0 %) — сунитинибом, в 52 (23,7 %) — бевацизумабом с интерфероном- α ; 44 (20,1 %) пациента получали другие антиангиогенные препараты (акситиниб, пазопаниб, тивозаниб). Отмена 1-й и последующих линий антиангиогенного лечения до терапии эверолимусом была обусловлена достижением полного ответа на лечение у 5 (2,3 %) пациентов, прогрессированием заболевания — у 205 (93,6 %), непереносимой токсичностью — у 23 (10,5 %), другими причинами — у 20 (9,1 %).

На момент начала терапии эверолимусом первичная опухоль не была удалена у 19 (8,7 %) больных, у 49 (22,4 %) пациентов регистрировали метастазы в регионарные забрюшинные лимфатические узлы, у 208 (94,9 %) — отдаленные метастазы в легкие ($n = 134$ (61,2 %)), кости ($n = 54$ (24,7 %)), нерегионарные лимфатические узлы ($n = 40$ (18,3 %)), печень ($n = 25$ (11,4 %)) и другие органы ($n = 78$ (35,6 %)). Более одной локализации опухолевых очагов было у 191 (87,2 %) пациента. Количество метастазов колебалось от 1 до 22 (медиана — 2).

На момент начала терапии прогноз MSKCC [4] был оценен у 73 (33,3 %) пациентов: благоприятный — в 26 (11,9 %), промежуточный — в 36 (16,4 %), неблагоприятный — в 11 (5,0 %) случаях (табл. 1).

Другие злокачественные опухоли, излеченные на момент начала терапии эверолимусом, имели место у 12 (5,5 %) больных: рак предстательной железы — у 3 (1,4 %), опухоли гортаноглотки — у 2 (0,9 %), рак яичка — у 2 (0,9 %), андробластома яичника — у 1 (0,5 %), рак кожи — у 1 (0,5 %), рак тела

Table 1. Baseline characteristics of patients with metastatic renal cell carcinoma who progressed after prior antiangiogenic treatment and was included in CRAD001LRU03 trial ($n = 219$)

Characteristic	Number of patients	
	<i>n</i>	%
Gender:		
males	155	70,8
females	64	29,2
Median age (range), years	57,7 ± 9,9 (27–79)	
Median Karnofsky performance status (range)	78,9 ± 12,3 (30–100)	
Karnofsky performance status:		
≥ 70	109	49,8
< 70	47	21,5
No data	63	28,7
Renal cell carcinoma	219	100,0
G:		
G1	11	5,0
G2	87	39,7
G3	48	21,9
G4	20	9,1
Gx	53	24,3
Prior targeted therapy:		
1 line	185	84,5
> 1 line	34	15,5
Prior targeted therapy:		
sunitinib	70	32,0
sorafenib	87	39,7
bevacizumab + interferon	52	23,7
pazopanib	28	12,7
axitinib	7	3,2
tivozanib	9	4,1
Prior cytokine therapy	39	17,8
Reasons for the cancellation of prior targeted therapy drugs:		
complete response	5	2,3
progression	205	93,6
intolerable toxicity	23	10,5
others	20	9,1
Primary tumor was not removed	19	8,7
Regional lymph node metastases	49	22,4
Distant metastases	208	94,9
Number of tumor sites:		
1	28	12,8
> 1	191	87,2
Sites of distant metastases		
lungs	134	61,2
bones	54	24,7
nonregional lymph node metastases	40	18,3
liver	25	11,4
others*	78	35,6
MSKCC risk groups:		
favorable	26	11,9
intermediate	36	16,4
poor	11	5,0
unknown	146	66,7

*Brain metastases – 3 (1,4 %).

матки — у 1 (0,5 %), рак легкого — у 1 (0,5 %), меланома — у 1 (0,5 %).

Все 219 пациентов получали терапию эверолимусом в дозе 10 мг/сут. В среднем длительность лечения, с учетом перерывов в приеме, составила 287,9 (26–1312) дня. В соответствии с протоколом исследование завершили 23 (10,5 %) больных. Причинами преждевременного выхода из исследования 196 (89,5 %) пациентов явились: прогрессирование заболевания ($n = 123$ (56,2 %)), смерть ($n = 36$ (16,4 %)), непереносимые нежелательные явления ($n = 6$ (2,7 %)), другое ($n = 31$ (14,2 %)).

Первичную оценку распространенности опухолевого процесса на момент включения в исследование и ответа на лечение проводили на основании данных компьютерной томографии в 164 (74,9 %) случаях, магнитно-резонансной томографии — в 19 (8,6 %), ультразвукового исследования — в 48 (21,9 %), рентгенографии — в 35 (16,0 %), сцинтиграфии костей — в 15 (6,8 %). Ответ на лечение эверолимусом оценен у 211 (96,3 %) из 219 больных, в том числе по критериям RECIST у 113 (51,5 %) пациентов.

Результаты

Объективный ответ зарегистрирован у 21 (10,0 %) больного, контроль над опухолью достигнут в 146 (69,2 %) наблюдениях. Полных ответов на терапию эверолимусом не получено. Частичный ответ отмечен в 21 (10,0 %), стабилизация опухолевого процесса ≥ 6 мес — в 125 (59,2 %), прогрессирование — в 65 (30,8 %) из 211 наблюдений с оцененным ответом на лечение. Медиана длительности частичного ответа составила 14,7 (10,7–18,7) мес.

Медиана выживаемости без прогрессирования у 211 больных составила 7,8 (95 % ДИ 6,4–9,3) мес. В однофакторном анализе не выявлено зависимости беспрогрессивной выживаемости от пола, возраста, локализации метастазов и количества органов, пораженных опухолью ($p > 0,05$ для всех). Удаление первичного образования было ассоциировано с достоверным увеличением медианы беспрогрессивной выживаемости с 5,5 (95 % ДИ 2,8–8,2) до 7,2 (95 % ДИ 5,8–8,7) мес ($p = 0,253$) (рис. 1). Отмечено достоверное уменьшение данного показателя с 8,6 (95 % ДИ 5,2–12,2) до 5,0 (3,2–6,9) мес у пациентов с опухолями G3–4 по сравнению с больными почечно-клеточным раком G1–2 ($p = 0,364$) (рис. 2). Низкий (< 70 баллов) исходный соматический статус по шкале Карновского был ассоциирован с тенденцией к снижению медианы беспрогрессивной выживаемости с 10,0 (95 % ДИ 6,3–13,7) до 5,1 (95 % ДИ 4,3–5,9) мес по сравнению с соматическим статусом ≥ 70 баллов ($p = 0,063$) (рис. 3). В группах благоприятного, промежуточного и плохого прогноза MSKCC медиана беспрогрессивной выживаемости составила 10,0 (95 % ДИ 5,5–14,5), 6,0 (95 % ДИ 4,4–7,6) и 2,7 (95 % ДИ 0,1–6,6) мес соответственно, однако разница результатов между группами не достигла статистической значимости ($p = 0,451$) (рис. 4). Мы не обнаружили зависимости беспрогрессивной выживаемости от назначения или отсутствия цитокиновой терапии (медиана 8,5 (95 % ДИ 5,6–9,1) и 6,6 (95 % ДИ 4,8–7,6) мес соответственно; $p = 0,336$), а также проведения 1 или 2 и более линий таргетной терапии до начала лечения эверолимусом (медиана 6,8 (95 % ДИ 5,0–7,9) и 7,9 (95 % ДИ 6,5–8,2) мес соответственно; $p = 0,580$).

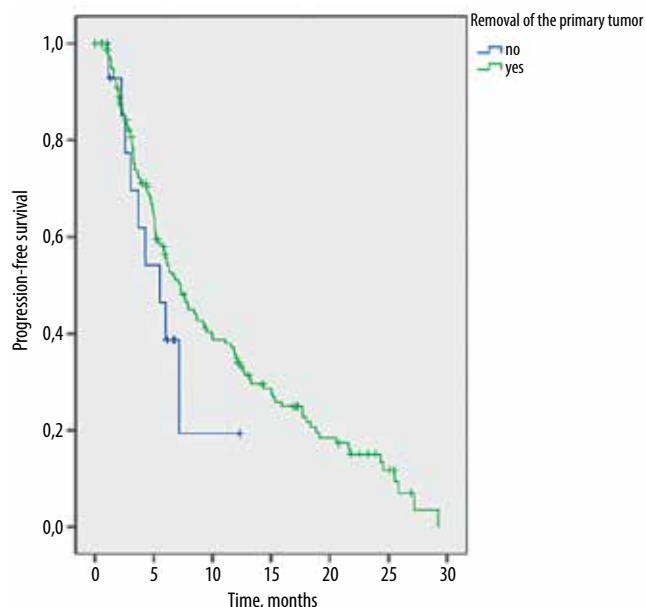


Fig. 1. Progression-free survival of patients who received everolimus as second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma according to the removal of the primary tumor

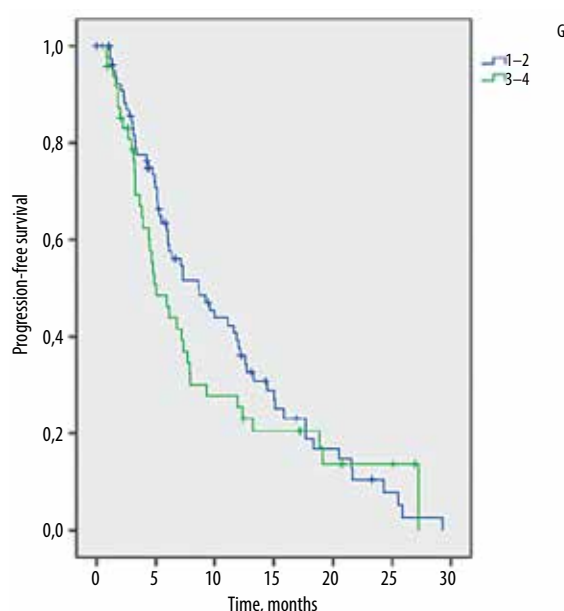


Fig. 2. Progression-free survival of patients who received everolimus as second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma according to the tumor grade (G)

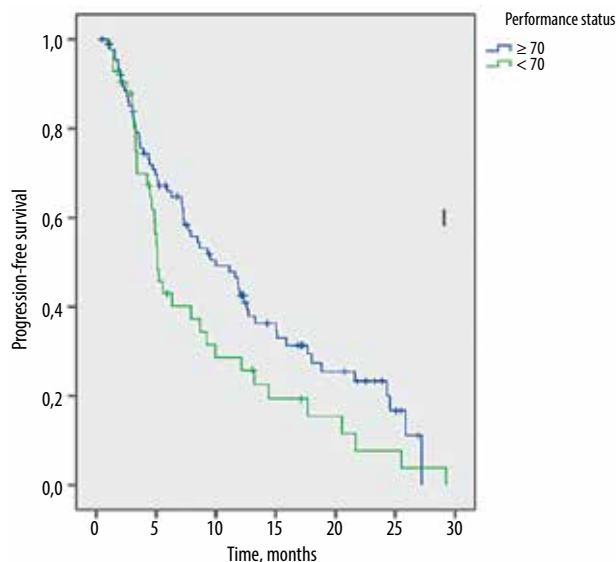


Fig. 3. Progression-free survival of patients who received everolimus as second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma according to the prior performance status

Из 219 больных, включенных в анализ выживаемости, умерли 44 (20,1 %): 35 (16,0 %) — от прогрессирования почечно-клеточного рака, 4 (1,8 %) — от других заболеваний (с метастазами рака почки), 5 (2,3 %) — от неизвестной причины. Медиана общей выживаемости не достигнута.

Нежелательные явления в ходе исследования были зарегистрированы у 101 (44,7 %) из 226 пациентов, включенных в исследование. Наиболее часто регистрировали проявления гематологической ($n = 52$ (23,0 %)) и общей токсичности ($n = 28$ (12,4 %)), а также осложнения со стороны кожи и слизистых оболочек ($n = 25$ (11,1 %)), респираторные нарушения ($n = 18$ (8,0 %)) и отклонения лабораторных показателей ($n = 21$ (9,3 %)).

Самыми распространенными нежелательными явлениями были анемия ($n = 47$ (20,8 %)), боль ($n = 15$ (6,7 %)) и стоматит ($n = 14$ (6,2 %)), остальные проявления токсичности отмечались менее чем у 5 % пациентов каждое (табл. 2).

У 205 (90,7 %) больных явления токсичности имели I–II степени тяжести, были управляемыми и обратимыми. Нежелательные явления III–IV степеней тяжести были отмечены у 21 (9,3 %) пациента, при этом наиболее часто регистрировали анемию ($n = 3$ (1,3 %)). Кроме того, в ходе исследования отмечены достигшие III–IV степеней тяжести проявления общей токсичности (астения, боль, лихорадка), пневмония, ишемия миокарда, гидроперикард, респираторная токсичность (пневмонит, кашель, одышка), легочное и желудочно-кишечное кровотечение, а также отклонения лабораторных показателей (гипергликемия, повышение уровня креати-

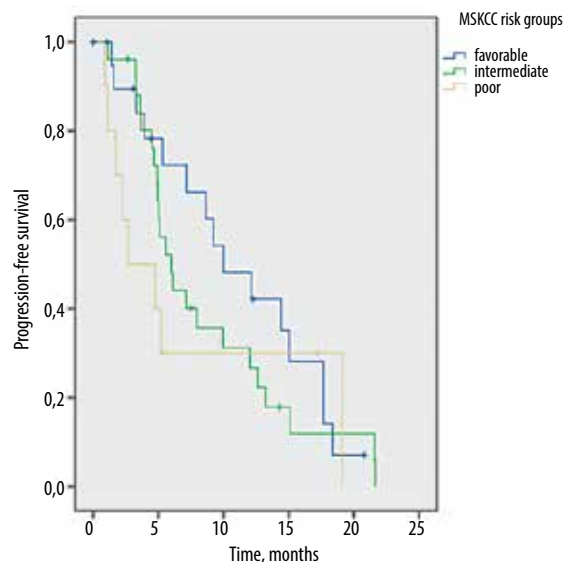


Fig. 4. Progression-free survival of patients who received everolimus as second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma according to the MSKCC risk group

нина), зарегистрированные менее чем в 1 % случаев каждое.

Развитие нежелательных явлений явилось показанием к редукции дозы эверолимуса у 7 (3,1 %) пациентов, к перерыву в лечении — у 15 (6,6 %) и к отмене терапии — у 5 (2,2 %).

Дискуссия

Стандартом 1-й линии терапии распространенного рака почки групп благоприятного и промежуточного прогноза MSKCC является таргетная антиангиогенная терапия антителами к сосудистому эндотелиальному фактору роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), бевацизумабом в комбинации с интерфероном- α , а также ингибиторами тирозинкиназных доменов рецепторов VEGF сунитинибом или пазопанибом [4–9]. У всех пациентов в среднем через 8,5–11,1 мес после начала 1-й линии лечения развивается резистентность к антиангиогенной терапии [13–16]. В настоящее время существуют 2 препарата с доказанной в рандомизированных исследованиях III фазы эффективностью при опухолях, рефрактерных к анти-VEGF-терапии: агент с принципиально иным механизмом действия — ингибитор mTOR эверолимус [1, 2] и мультикиназный ингибитор акситиниб [17].

Эффективность и безопасность эверолимуса во 2-й линии терапии распространенного рака почки была доказана в исследовании III фазы RECORD-1 [1, 2] и подтверждена еще в одном рандомизированном исследовании II фазы — RECORD-4 [18]. В оба исследования включали только тщательно отобранных больных светлоклеточным почечно-клеточным раком с доказанным прогрессированием после 1 (RECORD-4) или как ми-

Table 2. Adverse events in patients with advanced renal cell carcinoma who received everolimus and was included in CRAD001LRU03 trial (n = 226)

Toxicity types	Adverse events	Total number		I–II grade		III–IV grade	
		n	%	n	%	n	%
Common	Asthenia	8	3,5	6	2,6	2	0,9
	Oedema	3	1,3	3	1,3	0	0,0
	Pain	15	6,7	13	5,8	2	0,9
	Fever	2	0,9	1	0,4	1	0,4
Immune	Infection	4	1,8	3	1,3	1	0,4
Cardiovascular	Myocardial ischemia	1	0,4	0	0,0	1	0,4
	Hydropericardium	1	0,4	0	0,0	1	0,4
	Arterial hypertension	2	0,9	2	0,9	0	0,0
	Thrombophlebitis	1	0,4	1	0,4	0	0,0
Respiratory	Pneumonitis	7	3,1	5	2,2	2	0,9
	Cough	4	1,8	3	1,3	1	0,4
	Dyspnea	4	1,8	3	1,3	1	0,4
	Hydrothorax	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Bronchospasm	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Pulmonary hemorrhage	1	0,4	0	0,0	2	0,4
Gastrointestinal	Taste changes	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Decreased appetite	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Constipation	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Gastrointestinal hemorrhage	2	0,9	0	0,0	2	0,9
Skin and mucous membranes	Nosebleed	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Stomatitis	14	6,2	14	6,2	0	0,0
	Hand-foot syndrome	2	0,9	2	0,9	0	0,0
	Pruritus	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Rash	5	2,2	5	2,2	0	0,0
	Dry and peeling skin	2	0,8	2	0,8	0	0,0
Hematologic	Anemia	47	20,8	44	19,5	3	1,3
	Leucopenia	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Thrombocytopenia	4	1,8	4	1,8	0	0,0
Laboratory abnormalities	Hypercholesterolemia	4	1,8	4	1,8	0	0,0
	Hypertriglyceridemia	1	0,4	1	0,4	0	0,0
	Hyperglycemia	6	2,7	5	2,3	1	0,4
	Elevated creatinine levels	7	3,1	4	1,8	2	0,9
	Elevated aminotransferase levels	2	0,9	2	0,9	0	0,0
	Hypophosphatemia	1	0,4	1	0,4	0	0,0

нимум 1 (RECORD-1) линии терапии, измеряемыми опухолевыми очагами, хорошим соматическим статусом, удовлетворительными органными и костно-мозговой функциями, а также с отсутствием метастазов в центральную нервную систему [1]. Более того, в исследовании RECORD-4 обязательным критерием включения являлось удаление первичной опухоли [18].

Не умаляя значимость полученных результатов, необходимо понимать, что эффективность и безопасность эверолимуса у неотобранных пациентов в общей популяции могут существенно отличаться от результатов лечения больных с наиболее благоприятными прогностическими признаками, получавших терапию в рамках клинических исследований, результаты которых не дают возможность судить о частоте ответов и выживаемости у особых категорий пациентов, соответствующих критериям исключения, а также об истинном профиле токсичности и переносимости препарата.

В крупное исследование широкого доступа REACT, включившее 1367 неотобранных больных раком почки, прогрессирующим на фоне 1-й линии терапии, изучали ответ на лечение и безопасность эверолимуса. Однако в данный протокол вошли только 2 % российских больных, что не позволило отдельно проанализировать результаты их лечения [19].

Все вышеперечисленное послужило основанием для инициации исследования CRAD001LRU03, направленного на оценку эффективности и безопасности эверолимуса в российской популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим после как минимум 1 линии антиангиогенной таргетной терапии.

Популяция больных, включенных в протокол CRAD001LRU03, была сходной с когортами пациентов, вошедших в рандомизированные исследования RECORD-1 и RECORD-4, в отношении медианы возраста (59–60 лет), соотношения мужчин и женщин (примерно 2:1), а также принадлежности к группе плохого прогноза MSKCC (около 14–15 % (для наблюдательного исследования рассчитано у 73 больных)) [1, 2, 18]. Однако, в отличие от рандомизированных исследований, в протокол CRAD001LRU03 включали пациентов с низким соматическим статусом (21,5 %). В исследовании REACT соматический статус и прогноз не анализировали [19].

Каждый 5-й больной в наблюдательном исследовании ранее получал цитокины; в протоколе RECORD-1, инициированном в период окончания эры цитокиновой терапии, предшествующее лечение интерфероном- α и интерлейкином-2 назначали значительно чаще (72 %) [1]. В программе REACT участвовали 39,8 % пациентов, ранее получавших цитокины [19]. Более позднее исследование RECORD-4, напротив, включило только 14 (10,4 %) больных, которым проводили цитокиновую терапию [18].

Около 85 % больных в протоколе CRAD001LRU03 до лечения эверолимусом получали 1 линию анти-VEGF-терапии, в 15,5 % случаев ранее проводили 2 и более линии лечения. Это делает данную когорту пациентов более сходной с популяцией, вошедшей в исследование RECORD-4, не предусматривавшее более 1 линии предшествующего лечения [18], чем с больными из исследования RECORD-1, получавшими 2 и более линии антиангиогенной терапии в 35 % случаев [1], и пациентами из протокола REACT, которым 2 линии анти-VEGF-лечения проводили в 31,6 % наблюдений [19].

В большинстве случаев показанием к назначению 2-й линии терапии в наблюдательном исследовании явилось прогрессирование рака почки, однако у 10,5 % больных отмена анти-VEGF-терапии была обусловлена непереносимой токсичностью; сходная статистика приводится в исследовании REACT (6,6 %) [19].

На момент начала терапии эверолимусом в наблюдательном исследовании чаще всего диагностировали метастатическое поражение легких и костей. Похожие характеристики имело распространение опухолевого процесса у больных из протоколов RECORD-1 и RECORD-4 [1, 18].

Тем не менее пациенты в исследовании CRAD001LRU03 имели некоторые особенности, которые потенциально могли оказать неблагоприятное влияние на результаты терапии эверолимусом: в 48,8 % удаленных препаратов степень анаплазии рака почки была классифицирована как G3–4, в 8,7 % случаев первичная опухоль не была удалена, у 87,2 % пациентов имелось более 1 локализации опухолевых очагов, при этом у 11,4 % больных регистрировали метастазы в печень, а у 1,4 % — в головной мозг.

В исследовании CRAD001LRU03 контроль над опухолью на фоне терапии эверолимусом был зарегистрирован у 69,2 % пациентов, что сопоставимо с 69 % по данным протокола RECORD-1 [1]. По сравнению с рандомизированным исследованием в наблюдательной программе больший вклад в контроль над болезнью внесли частичные ответы (10 и 2 % соответственно) [1]. Наиболее логичным объяснением этому факту может служить отсутствие централизованного пересмотра результатов и использование объективных критериев оценки эффекта только у 51,5 % пациентов, вошедших в протокол CRAD001LRU03. В исследовании REACT ответ на лечение был несколько хуже (частичные ответы — 1,7 %, длительная стабилизация — 51,6 %), что связано со значительной долей тяжело предлеченных пациентов, включенных в программу (2 и более линий противоопухолевой терапии — 59,8 %) [19].

Медиана беспрогрессивной выживаемости в исследовании CRAD001LRU03 составила 7,8 мес, что соответствует данным протокола RECORD-4 (также 7,8 мес) [18] и даже превышает результаты

исследования RECORD-1 (4,9 мес) [1]. Такая парадоксальная разница, вероятно, может быть обусловлена низкой долей пациентов, получивших более 1 линии терапии, в исследовании CRAD001LRU03 и их отсутствием в протоколе RECORD-4.

В связи с трудностями сбора медицинских данных нам не удалось выявить факторов, значимо влияющих на выживаемость пациентов, получающих эверолимус. Тем не менее обращают на себя внимание более низкие показатели беспрогрессивной выживаемости у больных с неудаленной первичной опухолью, степенью неоплазии G3–4, низким соматическим статусом и плохим прогнозом MSKCC. Прогностическая группа MSKCC (единственный из перечисленных признаков, включенный в факторный анализ исследования RECORD-1) в рандомизированном исследовании также был ассоциирован со снижением беспрогрессивной выживаемости [1].

В исследовании CRAD001LRU03 профиль безопасности эверолимуса был благоприятным. Структура проявлений токсичности соответствовала данным регистрационного исследования, новых нежелательных явлений выявлено не было. Обращает на себя внимание чрезвычайно низкая частота класс-специфических нежелательных явлений (стоматит — 6,2 %, пневмонит — 3,1 %, инфекция — 1,8 %) и отклонений в биохимическом анализе крови (гиперхолестеринемия — 1,8 %, гипергликемия — 2,7 %) по сравнению с результатами исследования RECORD-1 (42, 14, 10, 18 и 16 % соответственно) [2]. Следует отметить, что в наблюдательном исследовании REACT частота нежела-

тельных явлений также была низкой (стоматит — 10 %, пневмонит — 6 %, пневмония — 5 %, гипергликемия — 6 %) [19]. В программе CRAD001LRU03 развитие нежелательных явлений явилось показанием к отмене терапии у 2,2 % пациентов, что намного меньше, чем 13 % в исследовании RECORD-1 [2]. С одной стороны, подобные результаты, скорее всего, свидетельствуют о недостатках активного выявления проявлений токсичности и невыполнении биохимического анализа крови в алгоритме наблюдения за больными, получающими эверолимус, в широкой клинической практике. С другой — отсутствие активного предъявления жалоб на развитие нежелательных явлений подтверждает хорошую переносимость эверолимуса.

Заключение

Наблюдательное исследование CRAD001LRU03 подтвердило эффективность и благоприятный профиль безопасности ингибитора mTOR эверолимуса у неотобранных российских больных распространенным раком почки с прогрессированием или непереносимой токсичностью на фоне антиангиогенной таргетной терапии. Частота объективных ответов составила 10 %, контроль над опухолью достигнут у 69,2 % больных. Медиана выживаемости без прогрессирования — 7,8 мес. Нежелательные явления развились у 44,7 % пациентов, достигли III–IV степеней тяжести в 9,3 % случаев и послужили причиной для отмены терапии эверолимусом в 2,2 % случаев. Наиболее частыми осложнениями лечения были пневмонит ($n = 5$ (2,2 %)) и анемия ($n = 3$ (1,3 %)).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449–56.
2. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256–65.
3. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16.
4. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454–63.
5. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58(3):398–406.
6. Escudier B., Kataja V., ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v137–9.
7. de Reijke T.M., Bellmunt J., van Poppel H. et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:765–73.
8. Calvo E., Maroto P., del Muro X.G. et al. Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29 Suppl 1:1–10.
9. Patard J.J., Baumert H., Corréas J.M. et al. Recommendations onco-urology 2010: kidney cancer. *Prog Urol* 2010;20(Suppl 4):S319–39.
10. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. М., 2014. С. 35. [Alekseev B.Ya., Volkova M.I., Kalpinskiy A.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of kidney cancer. Moscow, 2014. P. 35. (In Russ.).]
11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–47.
12. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
13. Escudier B., Bellmunt J., Negrie S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2144–50.
14. Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43.

15. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–124.
16. 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(6):1061–8.
17. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9.
18. Motzer R.J., Alyasova A., Ye D. Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). *Ann Oncol* 2016;27(3):441–8.
19. Grünwald V., Bavbek S.E. An international expanded-access programme of everolimus: Addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *EJC* 2012;48(3): 324–32.