



ФГБУ «Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина»
РАМН

Применение эверолимуса при высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях. Опыт отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

В.А. Горбунова, А.Е. Кузьминов, Н.Ф. Орел, А.А. Маркович,
А.С. Одинцова

Адрес для переписки: Александр Евгеньевич Кузьминов, alexkouzminov@mail.ru

В статье представлены предварительные результаты первого в России опыта применения эверолимуса у 21 больного с нейроэндокринными опухолями, большинство из которых ранее получали многократные курсы химио- и биотерапии. Эверолимус продемонстрировал умеренную эффективность, снижение эффективности отмечено у ранее леченных пациентов. Токсические проявления адекватно корректировались редукцией дозы препарата при сохранении его эффективности.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, эверолимус

Введение

С появлением таргетных препаратов для лечения злокачественных опухолей начались исследования этой группы лекарств и у пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО). На сегодняшний день в Российской Федерации и в мире зарегистрировано два таргетных препарата

для лечения НЭО – Сутент (сунитиниб) и Афинитор (эверолимус). Эти препараты действуют на различные мишени в нейроэндокринных опухолевых клетках. Известно, что ключевую роль в поддержании жизнеспособности нейроэндокринных клеток играют рецепторы с тирозинкиназной активностью VEGFR

(vascular endothelial growth factor receptor – рецептор фактора роста эндотелия сосудов) и PDGFR (platelet derived growth factor receptor – рецептор тромбоцитарного фактора роста) (мишень для сунитиниба), а также внутриклеточный протеинкиназный комплекс mTOR (мишень для эверолимуса). В клинической практике сунитиниб применяется также для лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей при резистентности к иматинибу и при почечно-клеточном раке. Эверолимус помимо НЭО применяется для лечения почечно-клеточного рака и рака молочной железы. Протеинкиназный комплекс mTOR выполняет функцию центрального регулятора в опухолевой клетке, контролируя роль метаболизм, пролиферацию и опухолевый ангиогенез. Важность этого комплекса в нейроэндокринных опухолевых клетках



как противоопухолевой мишени была доказана в клинических исследованиях II фазы, сведения о которых представлены в таблице 1 [1–3].

Наиболее показательным среди указанных исследований было рандомизированное исследование RADIANT-1 (RAD001 (Everolimus) in Advanced Neuroendocrine Tumors – Эверолимус при поздних стадиях нейроэндокринных опухолей). Добавление эверолимуса к октреотиду лар (Сандостатин Лар) способствовало улучшению как непосредственной эффективности (контроль роста опухоли составил 84,4% в группе комбинированной терапии и 77% в группе монотерапии эверолимусом), так и отдаленных результатов лечения (безрецидивная выживаемость составила 16,7 и 9,7 месяца соответственно). Изучение эверолимуса при нейроэндокринных опухолях было продолжено в рамках исследования III фазы. В рандомизированном исследовании RADIANT-2 была показана эффективность эверолимуса в комбинации с октреотидом депо в сравнении с монотерапией октреотидом депо у больных с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями различных локализаций. Наблюдалось снижение риска прогрессирования заболевания на 23% в пользу эверолимуса (отношение рисков (ОР) 0,77; $p=0,026$) [4]. Результаты анализа выживаемости без прогрессирования практически достигали границы статистической значимости с уровнем $p=0,0246$ (границы статистической значимости не были достигнуты, предположительно, вследствие недостаточного количества событий и последующей утраты статистической мощности). На фоне терапии эверолимусом медиана продолжительности жизни без прогрессирования увеличилась на 5,1 месяца – с 11,3 месяца у пациентов, получавших плацебо в комбинации с октреотидом лар, до 16,4 месяца у пациентов, получавших эверолимус в комбинации с октреотидом лар.

Таблица 1. Исследования II фазы ингибиторов mTOR при НЭО

Агент	Тип опухоли	n	Общая эффективность*
Эверолимус + октреотид [1]	Карциноид	30	17%
	НЭОПЖ	30	27%
RADIANT-1 [2]			
■ эверолимус	НЭОПЖ	115	9,6% (БРВ 9,7 мес.)
■ эверолимус + октреотид	НЭОПЖ	45	4,4% (БРВ 16,7 мес.)
Темсиrolимус [3]	Карциноид	21	5%
	НЭОПЖ	15	7%

* Общую эффективность оценивали по системе RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Критерии оценки ответа при солидных опухолях).

n – количество пациентов; БРВ – безрецидивная выживаемость; НЭОПЖ – нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы.

Таблица 2. Распределение больных по локализации первичной опухоли

Первичная опухоль	Поджелудочная железа	Без ВПО	Тонкая кишка	Толстая кишка	Средостение
n	11	4	3	2	1
%	53	19	14	9	5

ВПО – выявленная первичная опухоль.

Таблица 3. Распределение по происхождению первичной опухоли из различных отделов первичной кишки

Первичная опухоль	Foregut	Midgut	Hindgut	Без ВПО
n	12	4	1	4
%	57	19	5	19

ВПО – выявленная первичная опухоль, foregut – передняя эмбриональная кишка, midgut – средняя эмбриональная кишка, hindgut – задняя эмбриональная кишка.

Таблица 4. Распределение больных по локализации отдаленных метастазов

Орган	Печень	Регионарные лимфоузлы	Нерегионарные лимфоузлы	Брюшина	Кости
n	18	7	7	4	3
%	86	33	33	19	14

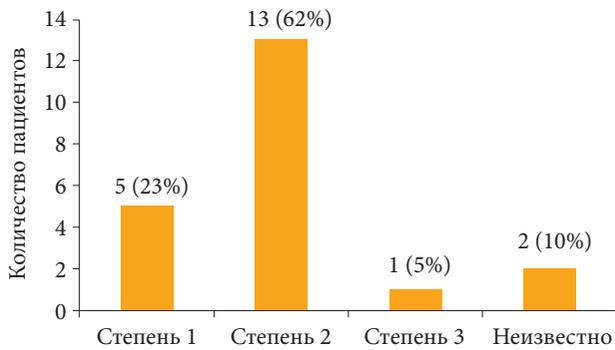


Рис. 1. Распределение больных по степени дифференцировки опухоли

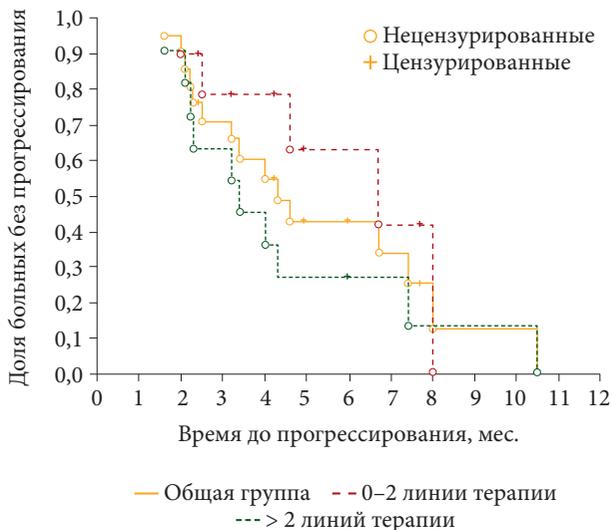


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в общей группе, группе пациентов, получивших 0–2 линии и более 2 линий химиотерапии

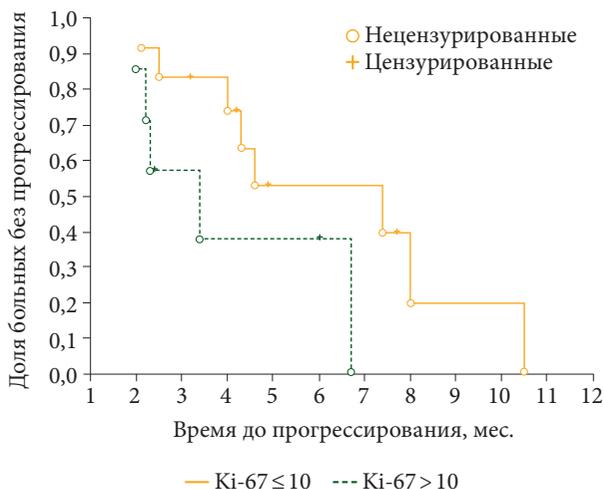


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с Ki-67 ≤ 10 и Ki-67 > 10

После того как были получены результаты применения эверолимуса в комбинации с октреотидом, эверолимус был изучен при НЭО в качестве монотерапии в сравнении с плацебо. В исследовании, названном RADIANT-3, было показано статистически достоверное преимущество эверолимуса в сравнении с плацебо в отношении безрецидивной выживаемости и объективных эффектов у больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Медиана безрецидивной выживаемости при лечении эверолимусом более чем в два раза превышала таковую при терапии плацебо – 11,4 месяца против 5,4 месяца [5]. В России не было опыта применения этого нового препарата в лечении НЭО. В отделении химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН впервые получены результаты применения эверолимуса в группе больных с НЭО, изучена непосредственная эффективность, отдаленные результаты и переносимость лечения эверолимусом.

Материалы и методы

Лечение эверолимусом в дозе 10 мг в день внутрь получал 21 больной с высококодифференцированными НЭО различных локализаций. В случае редукции дозы пациенты принимали эверолимус по 10 мг через день. По непосредственной эффективности, отдаленным результатам и токсичности оценены все больные. Средний возраст пациентов составил 53 года (25–71). Из 21 пациента было 16 женщин и 5 мужчин. Общее состояние всех пациентов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) соответствовало 1 баллу. У большинства больных первичная опухоль локализовалась в поджелудочной железе (табл. 2). Большинство первичных опухолей – 12 (57%) – в соответствии с эмбриологической классификацией нейроэндокринных опу-

холей исходили из передних отделов первичной кишки (англ. foregut) (табл. 3).

У большинства больных – 18 (86%) – были высококодифференцированные НЭО (степень дифференцировки 1 и 2) (рис. 1). Отдаленные метастазы чаще всего локализовались в печени – у 18 больных (86%) (табл. 4). Операция по удалению первичной опухоли выполнена у 9 пациентов (43%). Предшествующая химиотерапия преимущественно включала схемы XelOx (капецитабин и оксалиплатин), EP (цисплатин и этопозид), различные комбинации на основе аранозы, темодала, паклитаксела и фторпиримидинов. Девять пациентов получили не менее трех линий предшествующей химиотерапии, другие двенадцать пациентов ранее получили 1–2 линии химиотерапии или биотерапию аналогами соматостатина и интерфероном-альфа.

Результаты

Все больные были оценены по непосредственной эффективности. У 1 больного зарегистрирован частичный эффект (5%), у 14 больных (67%) отмечена стабилизация болезни, у 6 (28%) – прогрессирование, при том что обследование проводилось каждые 2 месяца.

Медиана безрецидивной выживаемости в общей группе составила 4,3 месяца, в группе пациентов, ранее получивших 0–2 линии терапии, – 6,9 месяца и в группе пациентов, получивших более 2 линий химиотерапии, – 3,4 месяца (рис. 2).

Различие в безрецидивной выживаемости между группами пациентов, получивших 0–2 и более 2 линий терапии, оказалось статистически не значимым, вероятно, по причине малой выборки ($p=0,19$).

Безрецидивная выживаемость была также оценена в группе пациентов с опухолью GRADE 2 с Ki-67 ≤ 10 и > 10. Медиана безрецидивной выживаемости составила 6,9 месяца



в группе с Ki-67 ≤ 10 и 2,7 месяца – в группе с Ki-67 > 10. Различия оказались статистически не значимыми (p=0,07) (рис. 3).

Безрецидивная выживаемость была проанализирована в зависимости от выраженности побочных эффектов. Этот параметр оценивали в группе пациентов, которым потребовалась редукция дозы, и пациентов, принимавших препарат в полной дозе без значимой токсичности. Медиана безрецидивной выживаемости в группе пациентов с редукцией дозы составила 7,17 месяца, а в группе пациентов без редукции – 2,85 месяца, причем различия оказались статистически достоверными (p=0,007) (рис. 4).

Токсичность

Наиболее частым осложнением терапии эверолимусом вне зависимости от степени выраженности стал стоматит – зарегистрирован у 11 больных. Следующими по частоте проявлениями были слабость и сыпь – у 7 больных (табл. 5).

Другие клинически значимые осложнения у отдельных больных включали пневмонию, носовое кровотечение, маточное кровотечение, боли в животе, гипоглике-

мию, артериальную гипертонию, нестабильную стенокардию, частые ОРВИ, артралгии, периферические отеки.

Редукция дозы потребовалась у половины больных – 11 человек, причем наиболее часто редукция была связана со стоматитом – у 4 больных. Другие случаи редукции дозы эверолимуса были связаны с различными токсическими проявлениями, которые носили единичный характер и представлены в таблице 6.

После редукции дозы эверолимуса большинство больных переносили прием препарата без осложнений, отмечались лишь незначительные преходящие побочные эффекты в виде слабости и стоматита. Лишь у одного больного с инсулиномой поджелудочной железы, получавшего эверолимус 5 мг через день внутрь, после 18 дней приема развились выраженные периферические отеки 3-й степени, что послужило причиной полной отмены препарата. Однако следует отметить, что у этого больного были признаки печеночной недостаточности на фоне метастатического поражения печени и снижения белковосинтетической функции, сопровождающейся гипоальбуминемией.

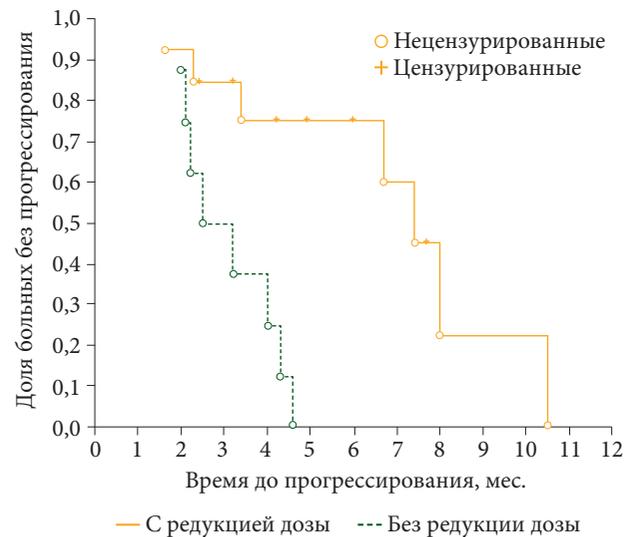


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с редукцией дозы и без редукции дозы эверолимуса

Выводы

Эверолимус продемонстрировал достаточную эффективность в неблагоприятной группе больных с нейроэндокринными опухолями – большая часть больных ранее получала многократные курсы химиотерапии и биотерапии. Предварительные данные свидетельствуют о том, что эверолимус предпочтительнее назначать на первых этапах лечения НЭО. У больных, получивших несколько

Таблица 5. Токсические проявления терапии эверолимусом у больных с НЭО

Проявление/токсичность	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	Всего	
					n	%
Стоматит	3	6	2		11	52
Слабость	2	4	1		7	33
Сыпь	5	2			7	33
Тромбоцитопения	2	1	1		4	19
Нейтропения		2	1		3	14
Гипертермия	2	1			3	14
Гипергликемия		2			2	9
Диарея	1	1			2	9



Таблица 6. Токсические проявления терапии эверолимусом, приведшие к редукции дозы препарата

Причина редукции дозы	n
Стоматит	4
Пневмония	1
Тромбоцитопения	1
Слабость	1
Гипертермия + стоматит	1
Слабость + сыпь	1
Сыпь + боли в животе + гипертермия	1
Гипертонический криз + нестабильная стенокардия + артралгии	1

линий химиотерапии и биотерапии, эффективность эверолимуса снижается. Токсические проявления адекватно корректировались редуцией дозы препарата при сохранении его эффективности. Клинически значимые токсические проявления, которые приводили к редукции дозы препарата, являлись предиктором эффективности препарата, так как медиана безрецидивной выживаемости у таких больных более чем в два раза превышала таковую у больных, получавших лечение без значимой токсичности, при этом различия оказались статистически достоверными. Планируется дальнейший набор пациентов для более точной оценки эффективности и переносимости эверолимуса у больных НЭО. ☺

Литература

1. Yao J.C., Phan A.T., Chang D.Z. et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 26. P. 4311–4318.
2. Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 1. P. 69–76.
3. Duran I., Kortmansky J., Singh D. et al. A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas // *Br. J. Cancer.* 2006. Vol. 95. № 9. P. 1148–1154.
4. Pavel M., Hainsworth J.D., Baudin E. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2) // 35th ESMO Congress Milan, 8–12 October 2010. Abstract: LBA8.
5. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3) // 35th ESMO Congress Milan, 8–12 October 2010. Abstract: LBA9.

Everolimus in high-differentiated neuroendocrine tumors. Experience of the Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

V.A. Gorbunova, A.Ye. Kuzminov, N.F. Oryol, A.A. Markovich, A.S. Odintsova

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Aleksandr Yevgenyevich Kuzminov, alexkouzminov@mail.ru

The authors present preliminary results of the first Russian study of everolimus in 21 patients with neuroendocrine tumors (most of patients already treated with multiple courses of chemo- and biotherapy). Everolimus demonstrated moderate efficacy; lower efficacy was shown in previously treated patients. In cases of toxic effects, dose reduction was associated with decreased toxicity and preserved efficacy.

Key words: neuroendocrine tumors, everolimus