

# Влияние предшествующей терапии на активность эверолимуса: предварительный анализ данных исследования RADIANT-4

**Нейроэндокринные опухоли (НЭО) относятся к числу редко встречающихся заболеваний, представляют собой гетерогенную группу новообразований различной локализации, возникающих из нейроэндокринных клеток; наиболее частой локализацией являются гастроэнтеропанкреатическая (ГЭП) эндокринная система (около 57%) и легкие (около 27%). За последние четыре десятилетия отмечено увеличение заболеваемости с 1,09 на 100 тыс. в 1973 г. до 6,98 на 100 тыс. в 2012 г.**

В зависимости от гормональной активности различают функционирующие НЭО, которым присущи классические клинические симптомы (например, карциноидный синдром) вследствие повышенной гормональной секреции, и нефункционирующие НЭО. К нефункционирующим относятся большинство НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и легких. Согласно данным программы «Наблюдение, эпидемиология и окончательные результаты», примерно у половины пациентов при первичном выявлении диагностируют метастатическую форму заболевания, 65% пациентов умирают в течение 5 лет от момента постановки диагноза. Клиническое течение, тактика лечения и прогноз могут широко варьироваться в зависимости от нескольких факторов. К таковым относятся факторы, связанные с заболеванием, например первичная локализация, гистологическая классификация, резектабельность опухоли, наличие метастатических очагов и клинических симптомов, а также факторы, связанные с самим пациентом, такие как цели лечения, сопутствующие заболевания и доступность лечения.

Лечение неоперабельных НЭО и НЭО поздних стадий затруднено ввиду ограниченных терапевтических возможностей. Хотя в международных руководствах и предложены возможные алгоритмы, лечение метастатической НЭО может широко варьироваться в связи с отсутствием консенсуса в отношении единого подхода к терапии. Несмотря на ограниченные данные контролируемых рандомизированных клинических исследований, доступные методы лечения для пациентов с прогрессирующей НЭО легких или ЖКТ традиционно включают применение аналогов соматостатина (АСС), а также проведение химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ). У пациентов с функционирующими НЭО стандартом лечения, направленного на ликвидацию симптомов, являются АСС, такие как октреотид и ланреотид. В более поздних проспективных исследованиях III фазы у пациентов с хорошо дифференцированными ГЭП НЭО также были подтверждены антипролиферативные эффекты АСС. До появления новых таргетных агентов ХТ оставалась единственной рекомендуемой терапевтической опцией при панкреатической НЭО поздних стадий. В различных ретроспективных исследованиях частота ответа на ХТ варьировалась от 25 до 42%. Увеличение частоты ответа на фоне ХТ при сравнении с группой исторического контроля не привело к увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП), хотя проведение такого сравнения затруднено из-за неоднородности данных в исследованиях и группах пациентов. Кроме того, значительная кумулятивная токсичность, связанная с системной ХТ, ограничивает возможность ее долгосрочного применения. Пептидная рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) представляет собой новую методику, которая может стать многообещающим вариантом лечения прогрессирующих соматостатин-рецептор-положительных НЭО поздних стадий с происхождением из средней кишки.

За последние 6 лет эверолимус (Афинитор) как в качестве единственного агента, так и в сочетании с октреотидом длительного действия продемонстрировал активность в отношении широкого спектра подтипов НЭО в различных исследованиях II и III фазы. В ходе исследования III фазы RADIANT-4 терапия

эверолимусом позволила продлить медиану ВБП на 7,1 мес по сравнению с плацебо. Применение эверолимуса способствовало 52-процентному снижению риска прогрессирования заболевания или летального исхода (отношение рисков – ОР – 0,48; 95% доверительный интервал 0,35-0,67;  $p=0,00001$ ) у пациентов с прогрессирующей нефункционирующей НЭО легкого или ЖКТ поздних стадий.

Эверолимус показал преимущество во всех подгруппах, проанализированных в исследовании RADIANT-4, однако влияние предшествующей терапии на активность эверолимуса оставалось неизвестным. Этот ретроспективный исследовательский анализ был направлен на изучение влияния предшествующей терапии (АСС, ЛТ и ХТ) на ВБП у пациентов, включенных в исследование RADIANT-4, а также какого-либо воздействия конкретных последовательностей лечения на результаты терапии эверолимусом у отдельных больных с НЭО поздних стадий.

## Методы

Участники исследования III фазы RADIANT-4 были рандомизированы в соотношении 2:1. В основной группе эверолимус назначался в дозе 10 мг/сут, больные контрольной группы получали плацебо в сочетании с лучшей поддерживающей терапией. Лечение продолжалось до возникновения признаков радиологической прогрессии, развития неприемлемых побочных эффектов (ПЭ), начала новой терапии или до отказа пациента от дальнейшей терапии.

Пациенты были стратифицированы в соответствии с предшествующей терапией АСС (непрерывный прием АСС  $\geq 12$  недель), по происхождению опухоли. На основе прогностического уровня выделено 2 группы:

1) группа А (лучший прогноз): аппендикс, слепая кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, двенадцатиперстная кишка или НЭО неизвестной первичной локализации;

2) группа В (худший прогноз): легкие, желудок, ободочная кишка (кроме слепой) или прямая кишка и исходное состояние больного по классификации Всемирной организации здравоохранения (0 против 1). Переход в группу открытого изучения эверолимуса до первичного анализа ВБП не проводился, если у пациентов в группе плацебо заболевание прогрессировало.

В текущем анализе исследования RADIANT-4 пациенты были выделены в подгруппы в зависимости от проводимой ранее терапии – АСС, ХТ или ЛТ (в том числе ПРРТ) – в любой период до включения в исследование:

- ранее получавшие / не получавшие АСС;
- ранее проводилась / не проводилась ЛТ;
- ранее проводилась / не проводилась ХТ.

Эффективность и безопасность эверолимуса по сравнению с плацебо оценивали в каждой из этих подгрупп. Дополнительно пациенты были выделены в следующее подгруппы:

1) эверолимус в первой линии терапии у пациентов с предшествующим хирургическим лечением или без него, исключая другие локальные оперативные вмешательства (биопсию, радиочастотную абляцию, трансартериальную эмболизацию, селективную внутреннюю лучевую терапию, чрескожную инъекцию этанола и криоабляцию);

2) эверолимус во второй линии, после терапии АСС, включая пациентов с одной лишь проведенной терапией АСС, АСС в комбинации с иными терапевтическими опциями (например, ХТ, гормональной терапией, ЛТ, таргетной терапией), с предшествующим хирургическим лечением или без него, исключая другие локальные оперативные вмешательства.

## Результаты

Обе группы были сопоставимы по какой-либо проводимой ранее терапии АСС (53% пациентов, получавших эверолимус, против 56% – получавших плацебо), ХТ (26 против 24%) и ЛТ (21 против 20%). Подгруппа предшествующей ЛТ также включала проведение ПРРТ ( $n=15$ ). Продолжали прием АСС на момент проведения исследования 5 пациентов (4 – в группе эверолимуса и 1 – в группе плацебо). Изменение функционального статуса отмечено у 17 пациентов (10 – в группе эверолимуса и 7 – в группе плацебо).

В общей сложности 163 пациента получили предварительно АСС. Средняя продолжительность предшествующей терапии АСС составляла 15 мес и была сопоставима в обеих группах лечения. В подгруппе пациентов, получавших ранее АСС, у 105 человек опухоль первично локализовалась в ЖКТ. Средняя продолжительность терапии АСС у пациентов с НЭО ЖКТ составила 16,7 мес и была больше в группе эверолимуса (21,2 против 14,1 мес). Только 25 пациентам (21 – из группы эверолимуса и 4 – из группы плацебо) в подгруппе получавших ранее АСС не назначалось никаких других противоопухолевых препаратов, кроме АСС.

Из 157 пациентов, получавших ранее АСС непрерывно в течение по меньшей мере 12 недель, у 96 пациентов первичная опухоль локализовалась в ЖКТ, у 67 – в средней кишке и у 29 пациентов – иной локализации. В первой линии терапии эверолимус получали 85 пациентов. Число пациентов, получавших эверолимус во второй линии терапии линии, составляло 78.

Как показано на рисунке, медиана ВБП в группе эверолимуса превосходила таковую в группе плацебо во всех подгруппах.

Метод предшествующей терапии существенно не влиял на частоту возникновения ПЭ, за исключением астении и одышки, более выраженных у пациентов, которым ранее проводилась ХТ и ЛТ. Профиль безопасности эверолимуса был сопоставимым с таковым у пациентов, ранее получавших ПРРТ ( $n=15$ ), и у пациентов, которым не проводилась ПРРТ, однако в группе эверолимуса отмечалась более высокая частота нейтропении 3-4 степени (13 против 1%), неинфекционного пневмонита (7 против 1%), отека (7 против 2%) и тромбоцитопении (7 против 1%). Большинство ПЭ относились к 1 или 2 степени тяжести.

## Обсуждение

Первичные результаты исследования RADIANT-4 показали статистически значимое увеличение медианы ВБП на 7,1 мес на фоне терапии эверолимусом и 52-процентное снижение риска прогрессирования у пациентов с высоко дифференцированными, прогрессирующими нефункционирующими НЭО ЖКТ или легкого поздних стадий. В ретроспективном исследовательском анализе RADIANT-4 наблюдалось преимущество в ВБП среди пациентов, получавших эверолимус, независимо от предшествующей терапии. В подгруппах ранее леченных пациентов эверолимус увеличил медиану ВБП на 5,8 мес и способствовал 40-65% снижению

Продолжение на стр. 41.

# Влияние предшествующей терапии на активность эверолимуса: предварительный анализ данных исследования RADIANT-4

Продолжение. Начало на стр. 39.

относительного риска прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с группой плацебо. Во второй линии терапии в группе пациентов, которые ранее получали одни лишь АСС, эверолимус значительно увеличил медиану ВБП — до 9,4 мес.

Научные достижения и результаты нескольких ключевых клинических исследований привели к лучшему пониманию патогенеза НЭО и смене парадигмы лечения. У больных с НЭО поздних стадий количество доступных терапевтических опций увеличивается. Поскольку у большинства пациентов в какой-то момент заболевание будет прогрессировать, для них остается важным выбор оптимальной последовательности лечения, которая в настоящее время не известна.

Доступные методы лечения НЭО включают АСС, ингибитор mTOR — эверолимус, ингибитор тирозинкиназ (ИТК) — сунитиниб и ПРРТ с использованием <sup>177</sup>Lu-Dotatate. С 1980 г. стандартом лечения карциноидного синдрома при функционирующей НЭО являются АСС. В двух недавно проведенных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы АСС также продемонстрировали антипролиферативную активность у пациентов с НЭО средней кишки низкой степени злокачественности (grade 1) и у пациентов с энтеропанкреатической НЭО

низкой и средней степени злокачественности (Ki-67 10%). Несмотря на то что изучение АСС при НЭО желудка или легкого не проводилось, их применение в отсутствие иных одобренных препаратов может быть оправдано, если опухоль имеет низкую степень злокачественности и экспрессирует рецепторы соматостатина. Кроме того, АСС также продемонстрировали благоприятный профиль долгосрочной безопасности и, следовательно, могут быть квалифицированы как терапия первой линии при различных типах НЭО. До появления в 2011 году новых таргетных агентов ХТ на основе стрептозотоцина в сочетании с 5-фторурацилом или доксорубицином была признанной терапевтической опцией панкреатических НЭО поздних стадий. В различных исследованиях сообщалось о частоте ответа в пределах 25-42%, что подтвердило активность ХТ на основе стрептозотоцина в эпоху новых таргетных препаратов, особенно при прогрессирующих панкреатических НЭО второй степени злокачественности (G2) с более высокой опухолевой нагрузкой. ХТ на основе темозоломида как в качестве единственного агента, так и в сочетании с капецитабином или бевацизумабом является альтернативным режимом терапии панкреатической НЭО на основе данных ограниченного числа ретроспективных исследований; частота ответа

30-70%. Существует мало доказательств, подтверждающих использование ХТ при внепанкреатической локализации НЭО в случае непанкреатических НЭО.

В течение 15 лет ПРРТ с использованием различных радионуклидов, таких как Indium-111, Yttrium-90 и Lutetium-177, изучается во многих в основном одноцентровых неконтролируемых исследованиях при различных типах НЭО, однако в первом исследовании III фазы NETTER-1 <sup>177</sup>Lu-Dotatate в сочетании с октреотидом длительного действия продемонстрировано значительное увеличение ВБП по сравнению с одним лишь высокодозным октреотидом (60 мг/мес) у пациентов с распространенной НЭО средней кишки. Экспрессия соматостатиновых рецепторов является важным критерием для проведения ПРРТ, следовательно, ее выполнение ограничено данной подгруппой пациентов. Кроме того, существует повышенный риск долговременной токсичности в отношении почек и костного мозга, а также определенный риск возникновения миелоидных новообразований.

В настоящее время для таргетной терапии при НЭО одобрены сунитиниб и эверолимус. Эверолимус был более широко изучен при НЭО и продемонстрировал активность в широком диапазоне подтипов НЭО с локализацией от легких до прямой кишки, тогда как сунитиниб одобрен при прогрессирующей панкреатической НЭО. Несмотря на некоторую эффективность новых ИТК (пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб), о которых сообщалось в исследованиях II фазы, нет конкретных доказательств эффективности ИТК при НЭО непанкреатического происхождения.

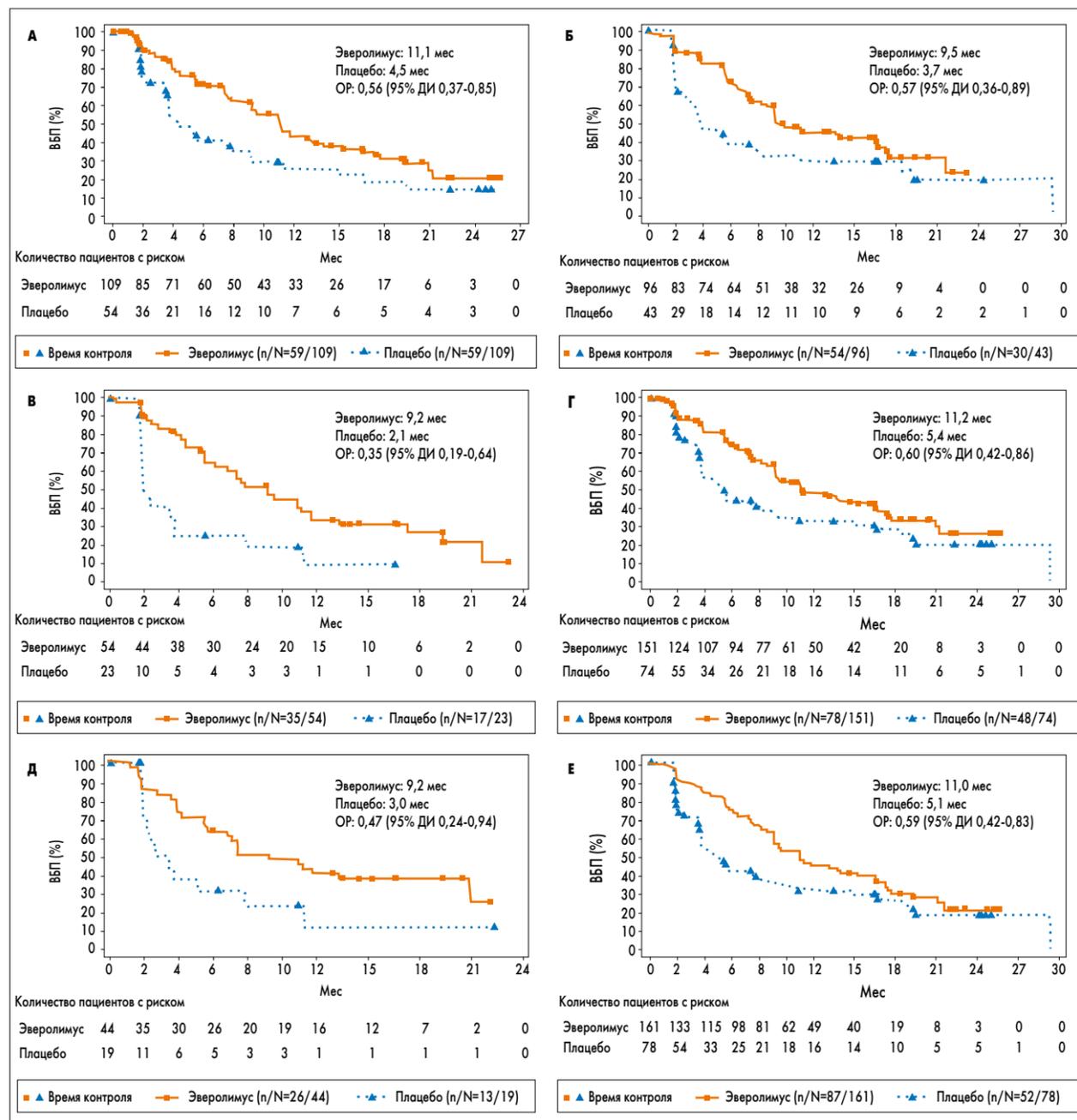
Оценка безопасности и переносимости эверолимуса в настоящем подгрупповом анализе согласуется с данными общего популяционного исследования RADIANT-4. Чаше наблюдались ПЭ 1-2 степени тяжести, включая стоматит, диарею, усталость, инфекции, сыпь и периферический отек. Большинство ПЭ, связанных с приемом эверолимуса, можно было контролировать посредством модификации дозы или перерыва в лечении без изменения продолжительности лечения. Как было указано Berardi и соавт. в небольшом ретроспективном исследовании с включением 116 пациентов, кумулятивная доза и интенсивность дозы эверолимуса являются прогностическими факторами, следовательно, при наличии ответа на препарат прием эверолимуса следует продолжить, несмотря на задержку или перерыв в лечении. Ретроспективное популяционное исследование показало, что использование эверолимуса после ПРРТ и/или цитотоксической ХТ может увеличить общую токсичность эверолимуса. В данном анализе более высокая частота возникновения нейтропении 3-4 степени, неинфекционного пневмонита, отека и тромбоцитопении может быть также связана с проведением ПРРТ. В целом профиль безопасности эверолимуса в этом анализе был сопоставим с таковым в общей популяции исследования RADIANT-4 независимо от ранее проводимого лечения, в том числе ПРРТ.

Учитывая растущее число доступных терапевтических опций, выбор терапии должен основываться на индивидуализированных целях лечения. Как показал анализ, эверолимус улучшает исходы у пациентов с прогрессирующими нефункционирующими НЭО ЖКТ или легкого поздних стадий независимо от ранее проводимой терапии, что делает применение эверолимуса возможным как у ранее леченных, так и нелеченных пациентов. Предшествующая терапия не влияла на профиль безопасности эверолимуса, данные сходны с теми, которые сообщались для общей анализируемой популяции в исследовании RADIANT-4.

Статья печатается в сокращении.

Buzzoni R. et al. Impact of prior therapies on everolimus activity: an exploratory analysis of RADIANT-4. *OncoTargets and Therapy*. 2017.

Перевела с англ. Екатерина Марушко





ФАХІВЦІ КОМПАНІЇ «НОВАРТИС» ВПЕВНЕНІ, ЩО ЗАВДЯКИ СПІВПРАЦІ

## МИ ЗМОЖЕМО ДОСЯГТИ ЗНАЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З РОЗПОВСЮДЖЕНИМ РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Нашою метою є довготривале і постійне партнерство з лікарями та пацієнтами для втілення інновацій в лікуванні раку грудної залози на етапі від клінічного дослідження до щоденного лікування та підтримки хворих.

«Новартіс» прагне співпрацювати з Вами на кожному етапі боротьби з цим захворюванням, щоб допомогати пацієнтам здобути найкращі результати лікування сьогодні та забезпечити майбутнє завтра.

---

**ОБ'ЄДНАЙМОСЯ ДЛЯ  
СПІЛЬНОГО ВДОСКОНАЛЕННЯ  
ТЕРАПІЇ РОЗПОВСЮДЖЕНОГО  
РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

---

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні.  
Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г)  
Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

839088/ONCO/11.17/A3/1