

# Эффективность и безопасность эверолимуса при состояниях, ассоциированных с туберозным склерозом: результаты исследований EXIST-1 и EXIST-2

**Туберозный склероз (ТС) – генетическое нарушение, следствием которого является активация mTOR сигнального пути пролиферации клеток и развития доброкачественных опухолей (гамартом) различных органов. Результаты исследований подтверждают целесообразность применения эверолимуса у пациентов с субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомой и ангиомиолипомами, ассоциированными с ТС.**

Согласно статистическим данным, ТС страдает более 1 млн человек в мире. У 20% пациентов с ТС выявляют субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы – медленно развивающиеся опухоли, течение которых бессимптомно, пока они не достигают размера, достаточного для образования желудочков мозга и развития гидроцефалии. Хирургическое лечение астроцитом связано с высоким риском послеоперационной летальности (от 20 до 50%), при неполной резекции возможен рецидив. По результатам ретроспективного анализа, рецидивы или развитие новой опухоли отмечались у 34% пациентов, в 13% случаев требовалась повторная операция.

Приблизительно у 80% пациентов развиваются ангиомиолипомы, которые являются основной причиной смерти взрослых пациентов с ТС. По мере увеличения ангиомиолипомы возрастает риск аневризм и кровотечения; часто возникают новые очаги или рецидивы после резекции. Учитывая, что ангиомиолипомы образуются в результате перерождения периваскулярной эпителиальной клетки, они способны вырабатывать сосудистый коллаген (коллаген типа IV). Лимфангиолейомиоматоз развивается почти у 30% женщин с ТС, но иногда наблюдается и при отсутствии этого заболевания (спорадический лимфангиолейомиоматоз).

У большинства больных ТС имеется мутация генов *TSC1* или *TSC2*, которая приводит к патологической активации mTORC1. В исследованиях EXIST-1 и EXIST-2 показано, что эверолимус – ингибитор пролиферативного сигнала mTOR – приводит к снижению интенсивности субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипом почек и ангиофибром лица, ассоциированных с ТС.

## Исследование EXIST-1

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы EXIST-1 приняли участие 117 пациентов из 24 клинических центров по всему миру. Участники исследования были рандомизированы в группы эверолимуса (перорально по 4,5 мг/м<sup>2</sup> в сутки с увеличением дозы для обеспечения минимальной концентрации в крови 5–15 нг/мл) и плацебо в соотношении 2:1 соответственно. Критериями включения в исследование были подтвержденный диагноз ТС, наличие не менее одного очага субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы диаметром ≥1 см, впервые выявленная гидроцефалия головного мозга или увеличение интенсивности ее симптомов (по оценке методом многофазной магнитно-резонансной томографии – МРТ).

Включение группы плацебо впервые позволило провести проспективное сравнение эффективности и безопасности применения эверолимуса и было признано целесообразным, учитывая отсутствие утвержденного медикаментозного лечения больных с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, ассоциированными с ТС.

Первичные критерии эффективности включали: количество пациентов, у которых отмечен подтвержденный ответ на терапию, то есть уменьшение объема субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом на ≥50%, в сравнении с исходным. Начальный ответ опухоли должен был подтвердиться результатами МРТ, проведенной через 8–12 недель после терапии. Основными вторичными конечными точками являлись абсолютное изменение через 24 недели частоты эпилептических припадков на протяжении суток, время до прогрессирования субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, частота ответа кожных очагов поражения. Другими вторичными конечными точками были частота ответа ангиомиолипом у пациентов с одной или более целевой ангиомиолипомой, время до ответа, длительность ответа и корреляция ответа субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом со статусом мутаций генов *TSC1* и *TSC2*.

**В исследовании EXIST-1 у 35% пациентов из группы эверолимуса на фоне применения этого препарата отмечалось достоверное уменьшение объема субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с ТС. У пациентов из группы плацебо уменьшения объема опухолей не выявлено. Ответ на эверолимус наблюдался независимо от мутаций гена *TSC – TSC1* или *TSC2*.**

Авторы исследования отмечают, что терапия эверолимусом ассоциируется с клинически значимым увеличением длительности периода до прогрессирования субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом и частоты ответа со стороны кожных очагов поражения. Медиана длительности терапии у пациентов в группе эверолимуса составляла 41,9 недели, в группе плацебо – 36,1 недели. Уменьшение объема субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом подтверждено результатами МРТ, проведенного через 12 недель. Через 24 недели у 42% пациентов из группы эверолимуса отмечено уменьшение общего объема

опухоли на ≥50% в сравнении с 3% пациентов из группы плацебо; уменьшение объема на ≥30% отмечено у 78 и 15% пациентов соответственно.

У 110 пациентов до начала лечения определялось не менее одного кожного очага поражения. У 42% больных из этой подгруппы отмечен ответ на эверолимус и у 11% – на плацебо. Ни один из случаев ответа не был полным.

У 44 пациентов до начала лечения имелось не менее одной ангиомиолипомы почек (у 30 из группы эверолимуса и у 14 из группы плацебо), ответ отмечен у 30 пациентов из группы эверолимуса в сравнении с отсутствием ответа у всех 14 пациентов из группы плацебо.

Профиль безопасности эверолимуса соответствовал установленному в ранее проведенных исследованиях I-II фазы по применению эверолимуса в терапии пациентов с ТС, а также общему профилю безопасности у детей и подростков, за исключением выявления случаев вторичной аменореи у 3 из 8 девушек в возрасте >13 лет, что может быть следствием ингибирования mTOR. Наблюдались нежелательные явления преимущественно 1-2 степени тяжести; наиболее частыми из них были язвенный стоматит (34 и 5% в группе эверолимуса и в группе плацебо соответственно), стоматит (31 против 21%), приступы эпилепсии (23 против 26%) и пирексия (22 против 15%).

Исследование проводилось в два этапа: основной этап – от начала исследования до завершения 6-месячного курса приема эверолимуса или плацебо последним из пациентов, и дополнительный, в ходе которого всем пациентам в случае подтвержденной эффективности эверолимуса во время основного этапа предлагался открытый прием данного препарата.

Полученные результаты подтверждают целесообразность применения эверолимуса в терапии пациентов с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, ассоциированными с ТС. Применение эверолимуса обеспечило не только существенное сокращение объема субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, но и уменьшение кожных очагов поражения и опухолей в почках, что является клинически значимым свидетельством его эффективности. Точно так же уменьшение или стабилизация объема ангиомиолипом при применении эверолимуса обеспечивают действенное клиническое преимущество за счет снижения частоты осложнений, ассоциированных с ангиомиолипомами, таких как кровотечения и хроническая почечная недостаточность [1].

## Исследование EXIST-2

Главная задача лечения пациентов с ангиомиолипомами почек – предотвратить кровотечение и сохранить почечную функцию. В последние годы для контроля активного кровотечения и предотвращения кровотечений в будущем рекомендована эмболизация почечных артерий. Эмболизация и хирургические вмешательства эффективны в случае одиночных очагов, необходимы в неотложных ситуациях, но малоэффективны при срочных почечных ангиомиолипомах, при крупных, двусторонних или множественных поражениях. Существует неудовлетворенная клиническая потребность в медикаментозных методах лечения таких пациентов, которые позволили бы предотвратить многофакторные повреждения почек.

Эффективность эверолимуса при ангиомиолипомах, ассоциированных с ТС или спорадическим лимфангиолейомиоматозом, изучалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы EXIST-2. В этом исследовании приняли участие 118 пациентов в возрасте 18 лет более чем из 24 клинических центров 11 стран мира. У всех пациентов выявлялось не менее одной ангиомиолипомы диаметром ≥3 см (по результатам рентгенологического обследования). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для перорального получения эверолимуса (в дозе 10 мг/сутки) или плацебо. Стратифицированный анализ производился с учетом приема противоэпилептических препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, на этапе рандомизации, а также наличия спорадического лимфангиолейомиоматоза. На момент завершения сбора данных терапию получали 98 пациентов.

Основной задачей исследования EXIST-2 являлось определение эффективности и безопасности применения эверолимуса в терапии пациентов с ангиомиолипомой, ассоциированной с ТС или спорадическим лимфангиолейомиоматозом. Кроме того, изучалось воздействие эверолимуса на медиаторы васкуляризации опухоли, фактора D роста сосудистого эндотелия (VEGF-D) и коллагена IV типа. Первичным критерием эффективности было количество пациентов с подтвержденным ответом ангиомиолипомы (уменьшением общего объема целевых ангиомиолипом на ≥50%, в сравнении со значением до начала лечения). Основными вторичными конечными точками были длительность периода до прогрессирования ангиомиолипом и частота ответа кожных очагов поражения. Компьютерная томография или МРТ почек проводились до начала исследования, через 12, 24 и 48 недель и ежегодно. Кожными очагами поражения, возникающими при

ТС, являются меланотические макулы, участки шагреневой кожи, около- и подногтевые фибромы, ангиофибромы лица, бляшки на лбу. Их интенсивность определялась через каждые 12 недель.

**Результаты исследования EXIST-2 свидетельствуют об эффективности эверолимуса в терапии ангиомиолипом, ассоциированных с ТС. Частота ответа у пациентов из группы эверолимуса достигла 42% при отсутствии какого-либо эффекта у пациентов в группе плацебо. Эверолимус продемонстрировал стойкий эффект у пациентов из всех стратифицированных подгрупп, в том числе у лиц разного пола, возраста и расовой принадлежности.**

Кроме того, уменьшение суммарного объема ангиомиолипом отмечено примерно у 95% пациентов из группы эверолимуса, у которых объем опухолей можно было оценить. Эффективность эверолимуса в сравнении с плацебо подтверждена также показателями по вторичным конечным точкам, а именно – длительностью периода до прогрессирования ангиомиолипомы и частотой ответа кожных очагов поражения.

Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов из групп эверолимуса и плацебо были стоматит (48 и 8% соответственно), назофарингит (24 и 31%), а также поражения кожи, подобные угревой сыпи (22 и 5%). Нежелательные явления преимущественно носили преходящий характер и не требовали прекращения приема эверолимуса. В ходе исследования отмечено несколько случаев аменореи (13% в группе эверолимуса в сравнении с 4% в группе плацебо). Так как это уже второе исследование, в ходе которого наблюдались случаи аменореи как побочного явления, ассоциированного с получением эверолимуса, это нарушение классифицируется как потенциальный риск и требует дальнейшего исследования.

**Поскольку обследование пациентов методом МРТ может быть затруднено вследствие задержки в развитии или наличия имплантированных стимуляторов блуждающего нерва, мониторинг содержания VEGF-D и коллагена IV в плазме крови является перспективным неинвазивным методом оценки тяжести заболевания, как и мониторинг ответа ангиомиолипом на терапию.**

На фоне терапии эверолимусом у пациентов уменьшилось содержание VEGF-D и коллагена IV через 24 недели в сравнении с показателями до начала лечения. У 62 пациентов из группы эверолимуса уменьшение объема ангиомиолипомы коррелировало с содержанием VEGF-D. Средняя концентрация VEGF-D снизилась на 62% у пациентов из группы эверолимуса (с 1307 до 503), тогда как у пациентов из группы плацебо этот показатель увеличился на 6% (с 1762,5 до 1849,5). Средняя концентрация коллагена IV снизилась на 42% у пациентов из группы эверолимуса (с 216,7 до 130,4) на фоне отсутствия изменений в группе плацебо. Это свидетельствует о том, что снижение концентрации VEGF-D и коллагена IV вызвано именно терапией эверолимусом [2].

Таким образом, данные научных исследований подтверждают целесообразность применения эверолимуса при субэпендимальной гигантоклеточной астроцитоме, ассоциированной с ТС. Также эверолимус может обеспечивать модификацию течения других проявлений ТС, в том числе способствует уменьшению объема ангиомиолипом. Это свидетельствует о возможности альтернативного лечения пациентов в том случае, когда хирургическое вмешательство оказывается безуспешным.

**Наличие препарата, одновременно подавляющего рост различных гамартом, – перспективная возможность лечения пациентов с ТС. Результаты исследований EXIST-1 и EXIST-2 подтверждают эффективность ингибитора mTORC1 эверолимуса, терапия которым приводит к снижению интенсивности проявлений ТС, в том числе субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипом. Определение содержания коллагена IV и VEGF-D при проведении будущих исследований, возможно, позволит выявить новые сурrogатные маркеры. Использование последних обеспечит возможность снизить потребность в проведении МРТ пациентам, обследовать которых невозможно без применения седативных средств или анестезии. Эти маркеры могут быть также полезны для контроля клинического ответа и лучшего понимания характеристик ангиомиолипом.**

## Литература

1. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9861): 125–132.
2. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9869): 817–824.

Подготовила Екатерина Марушко