

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИЙ ЭВЕРОЛИМУСА С ЛЕТРОЗОЛОМ, МЕГЕСТРОЛА АЦЕТАТОМ И ПАКЛИТАКСЕЛОМ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ.

Камышов С.В.¹, Кобиров О.Р.², Ниёзова Ш.Х.²

*1. Республиканский Специализированный Научно-практический
медицинский центр онкологии и радиологии*

2. Ташкентский Государственный Медицинский Университет

Аннотация.

Эверолимус, ингибитор mTOR, ранее продемонстрировал эффективность при раке эндометрия, однако опыт его применения в Узбекистане ограничен. При рецидивирующей или метастатической форме заболевания часто развивается устойчивость к стандартной терапии, что подчеркивает необходимость поиска новых лечебных схем.

Цель исследования.

Оценить эффективность и безопасность комбинированных схем терапии на основе эверолимуса у данной категории пациенток.

Материалы и методы.

Ретроспективное одноцентровое исследование (май 2022 – июнь 2024 гг.) включало 44 пациентки, ранее получавшие лечение препаратами платины и паклитакселом. В 1-й группе ($n = 14$) пациентки получали эверолимус 10 мг ежедневно в комбинации с летрозолом, мегестрола ацетатом или паклитакселом; 2-я группа (контроль, $n = 30$) получала те же схемы без эверолимуса. Ответ опухоли оценивали каждые восемь недель по критериям RECIST.

Результаты.

Объективный ответ составил 28,6 % в группе эверолимуса против 13,3 % в контроле ($p = 0,18$); показатель контроля заболевания — 78,6 % против 50,0 % ($p = 0,047$). Медиана времени до прогрессирования (ТТР) увеличилась до 6,2 мес. (HR 0,46; $p = 0,011$), а медиана общей выживаемости (OS) — до 28,0 мес. (HR 0,55; $p = 0,032$).

Токсичность 3–4 степени (стоматит и гипергликемия) отмечена у 14 % больных; только одна пациентка прекратила терапию из-за побочных эффектов.

Заключение.

Добавление эверолимуса значительно улучшает контроль заболевания и увеличивает ТТР и OS при приемлемом уровне безопасности, что подтверждает целесообразность его применения и согласуется с данными исследований II фазы.

Ключевые слова: рак эндометрия, эверолимус, ингибиторы mTOR, ретроспективное исследование.

Введение.

Эффективность лечения рака эндометрия (РЭ) во многом определяется молекулярными нарушениями — прежде всего мутациями гена PIK3CA, потерей функции гена PTEN и гиперактивацией сигнального каскада PI3K/АКТ, — а также клинко-демографическими характеристиками пациенток (возраст, сопутствующие заболевания, гормональный статус). Совокупность этих факторов позволяет прогнозировать уровень объективного ответа, безрецидивную выживаемость и общую выживаемость [1].

Эверолимус, ингибитор mTOR, продемонстрировал потенциал в лечении рецидивирующего и метастатического рака эндометрия за счёт подавления синтеза белка, ангиогенеза и пролиферации опухолевых клеток [2,6].

Паклитаксел, являющийся стандартным препаратом второй линии химиотерапии, стабилизирует микротрубочки и нарушает процесс митоза, обеспечивая уровень объективного ответа более 13 % при рецидивирующем РЭ [7]. Однако эффективность монотерапии паклитакселом ограничена из-за быстрого развития лекарственной устойчивости, что стимулирует поиск новых комбинированных схем лечения

В исследовании II фазы комбинация эверолимуса и летрозолла обеспечила клиническую пользу у 42 % пациенток и объективный ответ у 21 %, что подтвердило способность ингибирования mTOR преодолевать гормонорезистентность [5,6]. Добавление метформина ещё больше повысило эффективность терапии: ORR увеличился до 44,4 %, а частота клинической пользы (CBR) — до 77,8 %, что связывают с нарушением локализации KRAS и подавлением роста опухолевых клеток [4].

Другое исследование II фазы (эверолимус + летрозол) показало клиническую пользу (полные + частичные ответы + длительная стабилизация) у 50 % женщин с рецидивирующим РЭ и ORR = 28 %; медиана безпрогрессивной выживаемости (PFS) составила 5,7 мес, а медиана общей выживаемости (OS) — 19,6 мес. Выраженность экспрессии прогестероновых рецепторов, являющаяся маркером гормональной чувствительности, достоверно коррелировала с улучшением ответа, что подчеркивает важность тщательного молекулярного и иммуногистохимического профилирования опухоли перед началом терапии [7].

Опыт применения эверолимуса в онкологической практике Узбекистана остаётся ограниченным, особенно при рецидивирующем и метастатическом раке эндометрия. Систематические обзоры и небольшие проспективные серии случаев подчёркивают необходимость дальнейшего изучения комбинаций

эверолимуса с паклитакселом, мегестрола ацетатом и другими препаратами — как химиотерапевтическими, так и таргетными (например, ингибиторами PI3K или АКТ).

Персонализированные стратегии, в которых выбор схемы лечения определяется не только гормональным статусом, но и специфическими генетическими маркерами (мутации TSC1/2, повышенные уровни p-S6, экспрессия LKB1 и др.), представляются особенно перспективными [1,3].

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность схем лечения, содержащих эверолимус, у пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком эндометрия.

Материалы и методы.

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование у пациенток с рецидивирующим или метастатическим гормонозависимым раком эндометрия, наблюдавшихся в период с мая 2022 по июнь 2024 года. В анализ было включено 44 случая. Все пациентки были распределены на две группы (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Дизайн исследования и распределение пациенток по группам лечения

Группы	Пациенты	Лечение
Группа 1. Режимы, содержащие эверолимус (Эверолимус 10 мг/сут внутрь), n = 14	6 (42,9 %) 4 (28,6 %) 4 (28,6 %)	Летрозол 2,5 мг/сут Мегестрола ацетат 160 мг/сут Паклитаксел 175 мг/м ² каждые 3 недели
Группа 2. Контроль (гормонотерапия/химиотерапия без эверолимуса), n = 30	12 (40,0 %) 10 (33,3 %) 8 (26,7 %)	Летрозол 2,5 мг/сут Мегестрола ацетат 160 мг/сут Паклитаксел 175 мг/м ² каждые 3 недели

Критерии включения:

Возраст ≥ 18 лет; гистологически подтверждённый рак эндометрия; наличие полных данных о ранее проведённом лечении и результатах визуализирующих исследований; предшествующая (нео)адыювантная терапия по схеме «платина + паклитаксел» и/или лучевая терапия.

Критерии исключения:

Неконтролируемые инфекции, декомпенсированная сердечная недостаточность II класса NYHA или выше, клинически значимая интерстициальная пневмония, а также предыдущее применение ингибиторов mTOR.

Оценка эффективности:

Проводилась каждые 8 недель с использованием КТ/МРТ по критериям RECIST v1.1. Определялись следующие параметры:

- ORR — частота объективного ответа;
- DCR (Disease Control Rate) = полные ответы (CR) + частичные ответы (PR) + стабилизация заболевания ≥ 24 недель (SD);
- TTP — время до прогрессирования;
- OS — общая выживаемость.

Качество жизни оценивалось по опроснику EORTC QLQ-C30.

Нежелательные явления классифицировались по CTCAE v5.0, с особым вниманием к стоматиту, гипергликемии и гематологической токсичности.

Статистический анализ:

- Построены кривые Каплана–Мейера для показателей TTP и OS с последующим сравнением по критерию лог-ранга.
- Отношения рисков (HR) и 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывались по модели Кокса.
- Категориальные переменные анализировались с помощью χ^2 -теста или точного критерия Фишера.
- Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.
- Медиана наблюдения составила 19,2 месяца (межквартильный размах 13,5–24,6).

Результаты

Полученные данные показывают, что добавление эверолимуса к стандартным гормональным или химиотерапевтическим схемам у пациенток с рецидивирующим/метастатическим раком эндометрия обеспечивает клинически значимое преимущество по основным показателям эффективности (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Клиническая эффективность и выживаемость при добавлении эверолимуса: сравнительный анализ групп

Показатель	Группа 1 (Эверолимус), n = 14	Группа 2 (Контроль), n = 30	p- значение
ORR, n (%)	4 (28,6 %)	4 (13,3 %)	0,18

DCR, n (%)	11 (78,6 %)	15 (50,0 %)	0,047
Медиана ТТР, мес (95% ДИ)	6,2 (5,0– 7,5)	3,9 (3,0– 4,8)	0,011
Отношение рисков прогрессирования (HR)	0,46 (0,24–0,89)	–	–
Медиана OS, мес (95% ДИ)	28,0 (24,0–32,0)	18,5 (14,0–23,0)	0,032
Отношение рисков смерти (HR)	0,55 (0,31–0,98)	–	–

Таким образом, добавление эверолимуса привело к повышению частоты объективного ответа (ORR 28,6 % против 13,3 %), достоверному улучшению контроля заболевания (DCR 78,6 % против 50,0 %; $p = 0,047$), а также к удлинению медианы времени до прогрессирования (ТТР 6,2 против 3,9 месяцев; $p = 0,011$; HR = 0,46) и общей выживаемости (OS 28,0 против 18,5 месяцев; $p = 0,032$; HR = 0,55) по сравнению с контрольной группой, что подтверждает клиническую пользу комбинированных схем на основе эверолимуса.

Нежелательные явления ≥ 3 степени чаще всего включали стоматит, гипергликемию и нейтропению. В группе эверолимуса стоматит отмечен у 2 из 14 (14 %) пациенток (в контрольной группе — не наблюдался); гипергликемия — у 2 из 14 (14 %) против 1 из 30 (3 %); нейтропения — у 1 из 14 (7 %) против 5 из 30 (17 %) соответственно. Все осложнения были купированы симптоматическим лечением; эверолимус был отменён только у одной пациентки из-за стоматита 4 степени. Качество жизни, по данным опросника EORTC QLQ-C30, значительно чаще улучшалось в группе эверолимуса: повышение глобального показателя ≥ 10 баллов отмечено у 6 из 8 (75 %) против 7 из 20 (35 %) пациенток контрольной группы ($p = 0,04$).

В подгрупповом анализе:

- у пациенток с экспрессией прогестероновых рецепторов (PgR) ≥ 10 % медиана ТТР составила 7,4 месяца при лечении эверолимусом против 4,2 месяцев в контроле;
- при наличии мутаций PIK3CA преимущество было ещё более выраженным — ORR 40 % в группе эверолимуса против 11 % в контрольной.

Обсуждение

Добавление эверолимуса к стандартным гормональным или химиотерапевтическим режимам при рецидивирующем/метастатическом раке эндометрия привело к существенному увеличению частоты контроля заболевания (78,6 % против 50 %), что сопровождалось увеличением времени до прогрессирования (6,2 против 3,9 мес; HR 0,46) и общей выживаемости (28,0 против 18,5 мес; HR 0,55). Эти результаты сопоставимы с опубликованными данными исследований II фазы для комбинации эверолимуса и летрозол, подтверждая биологическую обоснованность ингибирования mTOR: блокада пути PI3K/AKT/mTOR усиливает гормональную и цитотоксическую чувствительность опухоли, особенно при мутациях PIK3CA и/или экспрессии PgR ≥ 10 %, где частота ответа достигала 40 %, а медиана ТТР — 7,4 мес [2,5,7]. Профиль токсичности был предсказуемым и управляемым: стоматит и гипергликемия ≥ 3 степени отмечались у 14 % пациенток, тяжёлая нейтропения — у 7 %; терапия была прекращена лишь в одном случае. Несмотря на умеренные побочные эффекты, 75 % пациенток сообщили о клинически значимом улучшении качества жизни по шкале QLQ-C30, что выгодно отличает эту комбинацию от более агрессивных схем, таких как ленватиниб + пембролизумаб. Полученные данные согласуются с предыдущими исследованиями, где комбинация эверолимуса и летрозол обеспечивала клиническую пользу примерно у половины пациенток с рецидивирующим заболеванием [3,7]. Важную роль играет гормональный статус: положительная экспрессия PgR предсказывает более высокий ответ.

Добавление мегестрола ацетата и паклитаксела расширяет возможности терапии при агрессивных или резистентных формах болезни.

Ограничения исследования

Основными ограничениями являются ретроспективный дизайн, небольшой размер выборки и гетерогенность сопутствующих схем лечения, что требует подтверждения результатов в проспективных, биомаркерно-ориентированных исследованиях для уточнения оптимальной роли эверолимуса в системной терапии рецидивирующего/метастатического рака эндометрия.

Заключение

Комбинации, содержащие эверолимус в дозе 10 мг ежедневно, достоверно улучшают контроль заболевания и продлевают как время до прогрессирования, так и общую выживаемость у пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком эндометрия при приемлемом профиле безопасности.

Наибольшую пользу получают больные с экспрессией прогестероновых рецепторов ≥ 10 % и/или мутациями PIK3CA, что подчёркивает необходимость молекулярного профилирования перед началом терапии.

Результаты исследования поддерживают включение эверолимуса в стандарты лечения данной сложной категории пациенток и обосновывают проведение более масштабных проспективных исследований для выявления прогностических и предиктивных биомаркеров эффективности.

Список литературы

1. Bogani G., Chiappa V., Lorusso D., Raspagliesi F. Лечение рецидивирующего рака эндометрия: прогресс к более персонализированному подходу. *J Clin Oncol.* 2015; 33(30): 3516.
2. Pham M., Joseph D., Fellman B. и др. Изучение роли молекулярных нарушений в прогнозировании ответа на эверолимус при лечении рака эндометрия. *Int J Gynecol Cancer.* 2022; 32(Suppl 3): A1–A274.
3. Ray-Coquard I., Favier L., Weber B. и др. Эверолимус во второй или третьей линии терапии распространённого рака эндометрия: исследование ENDORAD. *Br J Cancer.* 2013; 108(9): 1771–1777.
4. Ring K., Celestino J., Yates M. и др. RAD/LET/MET — доклиническая оценка комбинации эверолимуса, летрозол и метформина при рецидивирующем раке эндометрия. *Gynecol Oncol.* 2014; 134(2): 429–430.
5. Slomovitz B.M., Jiang Y., Yates M.S. и др. Эверолимус и летрозол у пациенток с рецидивирующим раком эндометрия: исследование II фазы. *J Clin Oncol.* 2015; 33(8): 930–936.