

Первые результаты таргетной терапии при раке почки в Москве

В.И. Широкопад¹, А.Н. Махсон¹, В.И. Борисов², Л.Р. Минакова², М.И. Попов¹, М.Ю. Щупак¹, Н.В. Кирдакова², С.В. Мишугин⁴, М.Р. Матуров³, А.Г. Виноградский³, С.Д. Шихов³, Е.В. Гайдамака³, Н.А. Апольская³, М. Шушаков³, Э.Р. Бабаев³, А.А. Воронцова³, А.М. Иванов³, Ф.Р. Амосов³, Г.П. Колесников¹

¹Московская городская онкологическая больница № 62;

²Онкологический клинический диспансер № 1 ДЗ г. Москвы;

³Окружные онкологические диспансеры ДЗ г. Москвы (ЗАО, ЮЗАО, ЮАО, ЮВАО, ВАО, СВАО, ЦАО, Зеленоград);

⁴Городская клиническая больница № 57 ДЗ г. Москвы.

Контакты: Валерий Иванович Широкопад Shirokorad@bk.ru

В статье представлен первый промежуточный анализ базы данных, включающий информацию о 427 больных метастатическим раком почки, получавших таргетную терапию в онкологических учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы. Показан сравнительный анализ сроков проведения первой линии таргетной терапии различными препаратами до установления прогрессирования.

Ключевые слова: рак почки, таргетная терапия, метастазы

The first results of targeted therapy for kidney cancer in Moscow

V.I. Shirokorad¹, A.N. Makhson¹, V.I. Borisov², L.R. Minakova², M.I. Popov¹, M.Yu. Shchupak¹, N.V. Kirdakova², S.V. Mishugin⁴, M.R. Maturov³, A.G. Vinogradsky³, S.D. Shikhov³, E.V. Gaidamaka³, N.A. Apolskaya³, M. Shushakov³, E.R. Babaev³, A.A. Vorontsova³, A.M. Ivanov³, F.R. Amosov³, G.P. Kolesnikov¹

¹Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two;

²Oncology Clinical Dispensary One, Moscow Healthcare Department;

³District Oncology Dispensaries, Moscow Healthcare Department (Western Administrative District, South-Western Administrative District, Southern Administrative District, South-Eastern Administrative District, Eastern Administrative District, North-Eastern Administrative District, Central Administrative District, Zelenograd);

⁴City Clinical Hospital Fifty-Seven, Moscow Healthcare Department

The paper provides the first interim analysis of a database including information on 427 metastatic kidney cancer patients receiving targeted therapy in the cancer facilities of the Moscow Healthcare Department. It shows a comparative analysis of the periods of first-line targeted therapy with different drugs until progression is established.

Key words: kidney cancer, targeted therapy, metastases

Введение

Одно из ведущих мест в онкоурологии занимает рак почки (РП). Ежегодно в мире РП заболевает около 210 тыс. человек (2 % в структуре онкологической заболеваемости) [1, 2]. В России в 2011 г. из 522 410 впервые выявленных онкологических больных диагноз РП поставлен 19 657, что составило 2,64 % от общего числа лиц с выявленными злокачественными новообразованиями (ЗНО). Из них 10 872 мужчины (4,5 % общей мужской популяции с ЗНО) и 8785 (3 %) женщин. Средний возраст заболевших РП составил 61,4 года (60,4 у мужчин и 62,7 у женщин).

По темпам прироста РП прочно удерживает 2-ю позицию после ЗНО центральной нервной системы со среднегодовым приростом 2,49 % у мужчин и 3,0 % у женщин (рис. 1). За этот же отчетный год от РП в России умер 8561 пациент [3].

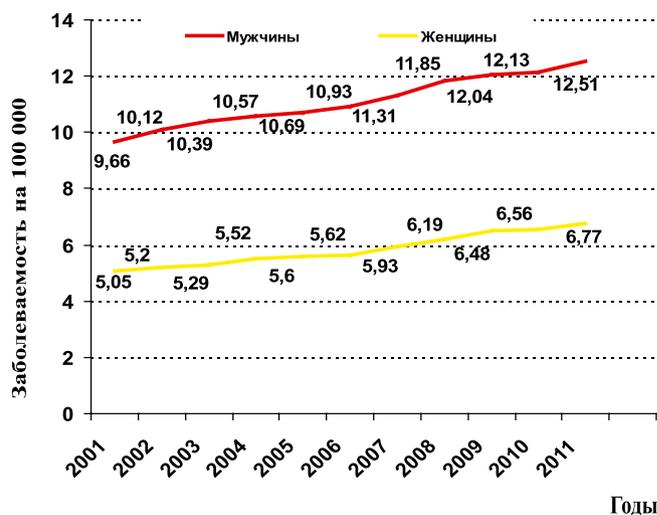


Рис. 1. Динамика заболеваемости РП в России за 10 лет

Несмотря на стремительное развитие различных методов диагностики, по-прежнему более 20 % больных обращаются в онкологические учреждения уже при наличии отдаленных метастазов (21,5 % за 2012 г. в России) и еще 20,1 % имеют исходно III стадию заболевания [4]. Более того, у 50 % пациентов, подвергнутых радикальной нефрэктомии (РНЭ) по поводу почечно-клеточного рака (ПКР) M0, в дальнейшем развивается диссеминация. Таким образом, более 50 % больных РП нуждаются исходно или будут нуждаться в последующем в противоопухолевой лекарственной терапии [5]. Результаты лечения больных РП в эру до таргетной терапии представлены в табл. 1.

В настоящее время в арсенале онкоурологов России имеется 6 таргетных препаратов, позволивших существенно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни. Безусловно, у каждого из этих препаратов имеются свои особенности, эффективность, побочные эффекты и средние сроки выживаемости без прогрессирования (в среднем от 5,7 до 11,5 мес).

В данной статье мы бы хотели поделиться первым опытом применения таргетных препаратов в Москве. История применения данной группы лекарственной терапии (вне протоколов) в столице началась с июня 2005 г.

Материалы и методы

По данным Московского канцер-регистра, на 01.01.2013 г. в структуре онкозаболеваемости москвичей РП находился на 9-й позиции (3,6 %). В 2012 г. диагноз РП поставлен 1352 пациентам (в 2011 г. – 1238). Локализованные формы (I–II стадии) были выявлены у 59,8 %, что выше российских показателей (55,8 %). У 18,6 % исходно уже имелись отдаленные метастазы (по России – 21,5 %) и у 17,2 % диагностирована III стадия заболевания (по России – 20,1 %).

При анализе контингентов установлено: на конец 2012 г. на учете в онкологических диспансерах столицы состояло 11 070 больных РП, что соответствует 6-му ранговому месту в структуре контингентов онкологических больных.

Именно применение таргетной терапии на сегодня позволило перевести РП в разряд хронических онкологических заболеваний, поскольку удалось добиться во многих случаях метастатического процесса увеличения продолжительности жизни на годы.

Хотим подчеркнуть, что данная статья не претендует на научную и является не более чем ретроспективным анализом.

На 01.01.2013 г. в онкологических диспансерах г. Москвы таргетную терапию получали 427 больных метастатическим РП (мРП), из них 301 (70,49 %) мужчина и 126 (29,51 %) женщины. Средний возраст составил 58,85 года (от 22 до 83 лет). Правая и левая почки поражались одинаково часто: правая – у 220 (51,5 %), левая – у 198 (46,4 %); обе почки исходно поражены у 9 (2,1 %) больных.

Синхронные метастазы (выявлены одновременно с первичной опухолью или в течение первых 6 мес) встретились у 269 (63 %), метакронные (после 6 мес от момента выявления первичной опухоли) – у 158 (37 %) пациентов. Средний срок до прогрессирования среди последних составил 18,3 мес.

Учитывая различную прогностическую ценность метастазов в зависимости от локализации, мы разделили их на несколько групп (метастазы – на момент выявления диссеминированного процесса, а не в течение дальнейшего наблюдения):

- метастазы только в легкие, лимфатические узлы (ЛУ) и местные рецидивы ($n = 172$; 42,2 %);
- метастазы только висцеральные (кроме легких) ($n = 28$; 6,86 %);
- метастазы только в кости ($n = 44$; 10,78 %);

Таблица 1. Пятилетняя выживаемость больных в зависимости от диагноза и распространенности процесса*

Локализация	Все стадии, %	Локализованный (I–II стадии), %	Местно-распространенный (III стадия), %	Метастатический (IV стадия), %
Молочная железа	88,6	98,0	83,5	26,7
Прямая и ободочная кишка	64,0	89,8	67,7	10,3
Пищевод	15,6	33,7	16,9	2,9
Почка	65,5	89,6	60,8	9,5
Печень	10,8	22,3	7,3	2,8
Легкое и бронхи	15,0	49,1	15,2	3,0
Поджелудочная железа	5,0	20,3	8,0	1,7
Предстательная железа	98,4	100,0	–	31,9
Желудок	24,3	61,1	23,7	3,4
Мочевой пузырь	79,5	92,1	44,6	6,4

*Данные 1996–2003 гг., США.

– метастазы только в головной мозг ($n = 6$; 1,47 %).

Суммарно под наблюдением находились: с метастатическим поражением легких (на момент выявления мРП) 261 (63,97 %) пациент, с метастазами в кости – 132 (32,35 %), с висцеральными метастазами – 124 (30,39 %), с поражением головного мозга – 24 (5,88 %). Таким образом, наши данные не отличаются от мировых: на 1-м месте при мРП – метастазы в легкие, на 2-м – в кости, далее висцеральные метастазы и в головной мозг.

Распределение пациентов в зависимости от морфологической структуры опухоли представлено в табл. 2.

Таблица 2. Морфологическая структура опухоли у больных, получавших таргетную терапию

Морфологический вариант	Число пациентов, n (из 331 известного)	%
Светлоклеточный	303	91,1
Папиллярный	7	2,1
Хромофобный	9	2,7
Саркомоподобный	9	2,7
Из собирательных трубочек	2	0,6
Хромофобный + папиллярный + саркомоподобный	1	0,3

Таргетная терапия после лечения цитокинами проводилась 28,6 % ($n = 122$); после цитокинов и/или химиотерапии – 3,5 % ($n = 15$) пациентов.

Неoadьювантная таргетная терапия перед операцией на почке проведена 14 больным, из которых только 6 больным удалось выполнить паллиативную нефрэктомия (42,86 % пролеченных). Причина малого количества паллиативных операций на почке заключалась в том, что показанием к неoadьювантному лечению в наших случаях служили исходная местная распространенность опухоли (врастание в соседние органы и ткани, большие размеры), выраженная генерализация без ответа на предоперационную таргетную терапию, тяжелое исходное состояние пациента. Неoadьювантную таргетную терапию в случае исходной резектабельности опухоли почки мы не проводили.

Таргетная терапия перед метастазэктомией проведена 18 больным, и в 7 случаях (38,9 % пролеченных) в дальнейшем выполнено хирургическое удаление метастазов (прежде всего в легкие). При этом оценивали эффект от предоперационного лекарственного лечения и старались удалять все определяемые с помощью компьютерной томографии (КТ) очаги.

Отношение к хирургическому лечению метастазов на фоне таргетной терапии

Мы являемся сторонниками современной онкологической концепции, в соответствии с которой «если болезнь нельзя вылечить – ее можно контролировать», и прежде всего путем активной хирургической тактики в отношении метастазов. Поэтому во

всех возможных и целесообразных случаях старались выполнять метастазэктомию на фоне проводимой таргетной терапии – 32 % (137 из 427).

Различные операции на легких по поводу метастазов выполнены 30 больным. Целями хирургического лечения метастазов ПКР в легкие являлись:

- 1) морфологическая верификация очаговых образований в легких у пациентов с опухолью почки для назначения таргетной терапии;
- 2) «радикальное» удаление всех выявленных метастазов с целью продления жизни;
- 3) паллиативная резекция с целью предупреждения или устранения осложнений, угрожающих жизни: кровотечение, боли, стеноз бронха, распад опухоли, пневмоторакс;
- 4) оценка эффективности таргетной терапии.

Варианты метастазирования ПКР в легкие: в стенку бронха; в ЛУ корней легких и средостения; в ткань легкого.

По данным отделения торакальной онкологии МГОБ № 62, 43 пациентам с РП выполнены хирургические вмешательства на легких в связи с очаговыми образованиями. При этом только у 53 % (9 из 17 больных) с солитарными (один) очагами в легких были подтверждены метастазы; у 43 % (6 из 14) с единичными (до 3) очагами и у 100 % ($n = 12$) с множественными поражениями. Таким образом, только в 63 % случаев (27 из 43) при очаговых образованиях в легких были метастазы. У 6 больных из 27 параллельно имелись морфологически подтвержденные при операции метастазы в ЛУ средостения.

Исследование влияния размеров единичных и одиночных опухолевых очагов в легких показало, что только у 44 % больных (7 из 16) при размерах очага до 10 мм в них обнаружены метастазы, а при очагах более 10 мм – у 53 % (8 из 15). Морфология неопухолевого процесса была представлена внутрилегочным ЛУ, интерстициальной пневмонией, очаговым пневмофиброзом, туберкулезом, очаговым гиалинозом плевры.

Наши результаты лишней раз подтверждают необходимость доказывать наличие метастазов в легкие морфологически, особенно при солитарных и единичных очаговых поражениях. Иначе около 40 % больных будут получать дорогостоящую таргетную терапию без показаний, не говоря о наличии большого количества побочных эффектов. Кроме того, метастазэктомия (в том числе из легких) позволяет улучшить результаты лечения больных мПКР (табл. 3).

В качестве наглядного примера можно привести еще 1 случай из группы больных, получавших таргетную терапию в г. Москве. Пациенту в 1998 г. выполнили нефрэктомия по поводу «гипернефроидного» РП. При контроле через полгода рентгенологически выявлен очаг в легком, по поводу которого более 10 лет получал терапию тамоксифеном с эффектом «стабилизации». В 2010 г. при томографии легких констатировано про-

Таблица 3. Результаты хирургического лечения легочных метастазов РП (данные литературы)

Автор	Год	Число больных	5-летняя выживаемость, %	Благоприятные факторы прогноза
J. Pfannschmidt	2002	191	36,9	1. Безрецидивный период > 23 мес. 2. «Радикальность» операции. 3. Отсутствие поражения внутригрудных ЛУ 4. Количество метастазов ≤ 7
В.Б. Матвеев	2002	38	28,9	1. Безрецидивный период > 48 мес. 2. «Радикальность» операции. 3. Количество метастазов ≤ 3
H.S. Hofmann	2005	64	33,4	1. Метахронность метастазов. 2. «Радикальность» операции. 3. Количество метастазов ≤ 6
О.И. Коновнин	2005		30,9	
О.В. Пикин	2009	83	40,5	1. Безрецидивный период > 36 мес. 2. Количество метастазов ≤ 3. 3. Отсутствие поражения внутригрудных ЛУ 4. «Радикальность» операции
В.И. Чиссов	2009	Солитарные Единичные Множественные	40,5 37,2 15	
Л.М. Амиралиев	2011	90	45	1. Безрецидивный период > 36 мес. 2. Количество метастазов ≤ 6. 3. Отсутствие поражения внутригрудных ЛУ 4. «Радикальность» операции
В.Л. Ганул	2012	40	31,5	

грессирование в виде появления множественных метастатических очагов в легких. С 2010 г. начал получать таргетную терапию. Был ли метастаз в легкое в 1999 г.? Или это такой хороший эффект в течение 11 лет от терапии тамоксифеном? И таких случаев – далеко не один.

Операции при метастазах РП в кости выполнены 57 (13,35 %) пациентам из числа получавших таргетную терапию. Из них декомпрессионная ламинэктомия – 12 больным, вертебро(остео)пластика – 21, металлоостеосинтез – 6, ампутация конечностей – 3, резекция кости – 12, эндопротезирование – 13. По данным отделения костной онкологии МГОБ № 62, факторами, влияющими на выживаемость больных, оперированных по поводу костных метастазов РП, явились «радикальность» операции, отсутствие внекостных метастазов, солитарность оперированного метастаза, нефрэктомия в анамнезе.

Операции по поводу метастазов в головной мозг выполнены 15 пациентам, по поводу метастазов в другие органы – 18; удаление локорегиональных рецидивов – 30; аблации (опухоли единственной почки, печени, легкого) – 4.

Последовательная таргетная терапия проводилась 184 (43,1 %) пациентам. Комбинированную таргетную терапию получили 10 (2,34 %) больных.

Прерывистую таргетную терапию получал 51 (11,9 %) пациент. Показанием к ней являлись отсутствие контролируемых активных метастатических очагов после хирургического лечения или облучения на область метастазов.

Лучевое лечение по поводу метастазов РП (прежде всего в кости и головной мозг) на фоне таргетной терапии проведено 54 (12,6 %) больным, в том числе 8 пациентам с применением стереотаксиса или гамма-ножа по поводу метастазов в головной мозг.

Результаты и обсуждение

Данные на 01.01.2013 г. по 427 больным, получавшим таргетную терапию:

- достоверно 80 (18,7 %) случаев летального исхода;
- судьба 51 (11,9 %) пациента неизвестна;
- отмена таргетной терапии из-за побочных эффектов у 28 (6,56 %) больных;
- прекращение таргетной терапии из-за отсутствия препарата у 7 (1,6 %) больных;
- достоверно продолжают таргетную терапию 294 (68,9 %) пациента.

Число пациентов, получавших таргетную терапию различными препаратами, независимо от линии терапии представлено в табл. 4. Сюда же включены больные, получавшие 2 и более линий таргетной терапии.

Применение таргетных агентов требует жесткого соблюдения сроков контрольных обследований и определенного их перечня. Для РП это компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным болюсным усилением; УЗИ; развернутые анализы крови, биохимия крови; остеосцинтиграфия; магнитно-резонансная томография головного мозга. На практике в лечебных учреждениях города (в том числе онкологических) выполнение данных видов исследования каждые 2–3 мес вызывает большие проблемы. Поэтому результаты, представленные на рис. 2, нельзя воспринимать как научные данные (или данные протокольных исследований).

В силу объективных причин больные выполняют контрольные исследования не в срок, вследствие этого прогрессирование на фоне проводимой линии таргетной терапии фиксируется позже, а переход на последующую линию также требует времени в плане оформления документации. Более того, в некоторых случаях даже при

Таблица 4. Таргетная терапия в онкологических учреждениях г. Москвы по данным на 01.01.2013 г. (окружные диспансеры, ОКД № 1, ГКБ № 57, МГОВ № 62)

Вид терапии	Число больных (n = 427)	%
Авастин + цитокины + кселода + другие таргетные агенты	61 10 11	19,2
Сутент + в комбинации	191 5	45,9
Нексавар + в комбинации	252 4	59,95
Пазопаниб	75	17,6
Афинитор	39	9,1
Темсиролимус	4	0,94

установленном прогрессировании пациенты продолжают получать ранее назначенную таргетную терапию.

Оценка сроков применения таргетных препаратов в 1-й линии терапии при мПКР представлена на рис. 3.

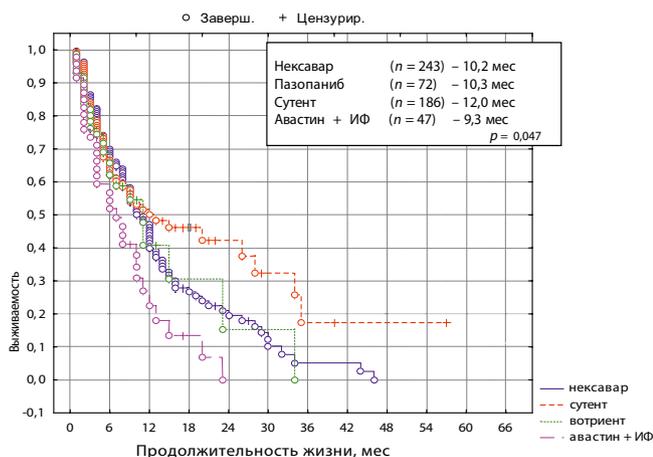


Рис. 2. Сроки получения таргетных препаратов при РП до установления прогрессирования независимо от линии терапии

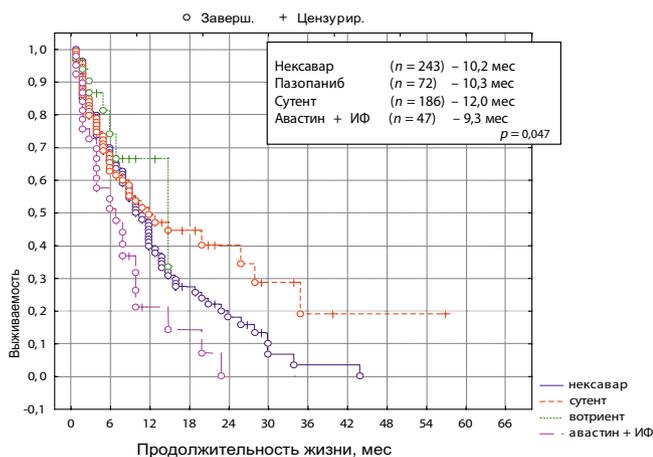


Рис. 3. Сроки получения таргетных препаратов при РП до установления прогрессирования на фоне терапии 1-й линии

Мы констатировали также довольно хорошие сроки до установления прогрессирования, даже лучше результатов протокольных исследований. Причем статистически достоверной разницы, какой из препаратов действует лучше в 1-й линии таргетной терапии (авастин, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб), не отмечено. Все ингибиторы тирозинкиназ имеют в 1-й линии примерно одинаковую эффективность.

По тем же объективным причинам эти данные нужны больше для того, чтобы выявить «слабые места» в организации оказания помощи больным мПКР и упорядочить назначение дорогостоящих лекарственных препаратов. Нельзя не сказать и о выборе препаратов для назначения 1-й линии таргетной терапии. Зачастую при заведомо известных метастазах в головной мозг (без проведения лучевой терапии) выбор падает на препараты, которые имеют минимальную эффективность.

Заключение

Таким образом, мы представили первый опыт применения таргетных препаратов в Москве на довольно большом материале. И можно сказать, что данной категорией пациентов необходимо заниматься персонализированно, комплексно и профессионально. Только сочетание современной лекарственной терапии с лучевыми (стереотаксис, гамма-нож) и хирургическими методами (расширение показаний к паллиативной резекции почек, метастазэктомии) позволяет добиться значительного увеличения выживаемости данной категории больных. Решая первую проблему, мы неизбежно сталкиваемся со второй – качество жизни, которая длится теперь годы. И здесь опять приходит на помощь комплексный подход. Ляминэктомия, вертебропластика, лучевая терапия на позвонки и метастазы в головной мозг позволяют снизить количество неврологических осложнений заболевания (больному не все равно, будет он несколько лет лежать, нуждаясь в постороннем уходе, или будет жить обычной жизнью с некоторыми ограничениями). Различные виды протезирования суставов и костей позволяют сохранить во многих случаях конечности, а значит и качество жизни.

С внедрением таргетной терапии в России появляется все больше вопросов, включая:

- отношение к последовательной таргетной терапии;
- нужна ли прерывистая таргетная терапия;
- выбор таргетного препарата в зависимости от локализации метастазов;
- выбор таргетного препарата при опухолях различной морфологической структуры;
- нужна ли активизация в отношении хирургической тактики при метастазах;
- нужна ли неoadъювантная таргетная терапия при III и IV стадиях;
- нужна ли предоперационная таргетная терапия перед операцией по поводу метастазов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Эффективность применения таргетной терапии в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки. Онкоурология 2012;3:37–42.
2. Parkin D.M., Bray F, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74–108.
3. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. С. 33, 35, 37, 39, 41, 43.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. С. 4, 128, 132, 136.
5. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология 2013;1:28–33.