

Промежуточные результаты таргетной терапии больных метастатическим раком почки в Москве (за период с июня 2005 г. по июль 2015 г.)

В.И. Широкоград¹, А.Н. Махсон¹, И.Г. Русаков², Г.П. Колесников¹, С.В. Кострицкий¹, К.Ю. Кашинцев¹, В.И. Борисов³, М.И. Попов¹, М.Ю. Шчупак¹, Н.В. Кирдакова³, С.В. Мишугин², М.Р. Матуров⁴, А.Г. Виноградский⁴, С.Д. Шихов⁴, Е.В. Гайдамака⁴, Н.А. Апольская⁴, М.У. Шушаков⁴, Э.Р. Бабаев⁴, А.А. Воронцова⁴, А.М. Иванов⁴, Ф.Р. Амосов⁴

¹ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423, Московская область, пос. Истра, 27;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

³ГБУЗ г. Москвы «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005, Москва, ул. Бауманская, 17/1;

⁴Окружные онкологические диспансеры Департамента здравоохранения г. Москвы (ЗАО, ЮЗАО, ЮАО, ЮВАО, ВАО, СВАО, ЦАО, ЗелАО)

Контакты: Валерий Иванович Широкоград Shirokorad@bk.ru

В статье представлен первый промежуточный анализ базы данных, включающей информацию о 806 больных метастатическим раком почки, получавших таргетную терапию в онкологических учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы. Показан сравнительный анализ сроков проведения 1-й линии таргетной терапии различными препаратами до установления прогрессирующего.

Ключевые слова: рак почки, таргетная терапия, метастазы

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-14-17

Interim results of targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer in Moscow (for the period from June 2005 to July 2015)

V.I. Shirokorad¹, A.N. Makhson¹, I.G. Rusakov², G.P. Kolesnikov¹, S.V. Kostritskiy¹, K.Yu. Kashintsev¹, V.I. Borisov³, M.I. Popov¹, M.Yu. Shchupak¹, N.V. Kirdakova³, S.V. Mishugin², M.R. Maturlov⁴, A.G. Vinogradskiy⁴, S.D. Shikhov⁴, E.V. Gaydamaka⁴, N.A. Apol'skaya⁴, M.U. Shushakov⁴, E.R. Babaev⁴, A.A. Vorontsova⁴, A.M. Ivanov⁴, F.R. Amosov⁴

¹Moscow City Cancer Hospital № 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Settlement, Moscow Region, 143423, Russia;

²City Clinical Hospital № 57, Moscow Healthcare Department; 32 11st Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia;

³Oncology Clinical Dispensary № 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia;

⁴District 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 Administrative District)

The paper provides the first interim analysis of a database including information on 806 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

Рак почки (РП) является одним из широко распространенных онкологических заболеваний мочевыделительной системы. В мире выявляется около 250 тыс. случаев РП в год, распространенность в структуре онкологической заболеваемости составляет 4,3 % [1, 2].

В России в 2014 г. из 544 763 впервые выявленных онкологических больных диагноз РП установлен в 21 394

случаях, что составило 3,9 % от общего числа лиц с выявленными злокачественными новообразованиями. Распространенность РП в России в 2014 г. составила 96,9 на 100 тыс. населения, летальность — 5,0 % [3].

Средний возраст заболевших РП 60,55 (22–86) года. По темпам прироста РП прочно удерживает 2-е место после злокачественных новообразований центральной нервной системы.

Несмотря на стремительное развитие различных методов диагностики, по-прежнему более 20 % больных обращаются за медицинской помощью в онкологические учреждения уже при наличии отдаленных метастазов (20,4 % с впервые выявленным РП в 2014 г.) и еще 19,1 % имеют исходно III стадию заболевания. В 2014 г. зарегистрированы 20017 случаев РП, из них только 14,6 % выявлены активно [3].

Более того, у 50 % пациентов, подвергнутых радикальной нефрэктомии по поводу почечно-клеточного рака, в дальнейшем развивается диссеминация. Таким образом, более 50 % больных РП нуждаются исходно или будут нуждаться в дальнейшем в противоопухолевой лекарственной терапии [4].

Летальность в первый год после постановки диагноза РП в 2014 г. по России составила 17,6 %, по Москве — 9,7 % [1].

В настоящее время в арсенале российских онкологов имеется 7 таргетных препаратов (авастин, нексавар, сутент, пазопаниб, эверолимус, темсиrolimus, акситиниб), позволяющих существенно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни [2]. Безусловно, каждый из этих препаратов обладает своими особенностями с точки зрения противоопухолевой активности, токсического профиля и переносимости [5–7].

В данной статье мы бы хотели поделиться опытом использования таргетных препаратов в Москве. Широкое применение данной группы лекарственной терапии (вне протоколов) в столице началось с июня 2005 г.

Материалы и методы

До 2010 г. статистика по РП в России велась без распределения больных по стадиям. С 2011 по 2014 г. в стране заболеваемость выросла с 78,5 до 96,9 на 100 тыс. человек. В Москве в 2014 г. диагноз РП установлен 1363 пациентам. Локализованные формы (I–II стадии) были выявлены у 62,6 %, что выше общероссийских показателей (57,9 %). У 19,6 % исходно уже имелись отдаленные метастазы (по России — 20,4 %) и у 16,5 % диагностирована III стадия заболевания (по России — 19,1 %). В Москве 30,4 % случаев РП выявлены активно [3].

При анализе установлено: на конец 2014 г. на учете в онкологических диспансерах столицы состоял 11981 больной РП, что соответствует 6-му ранговому месту в общей структуре онкологических больных.

Некоторые авторы считают, что применение таргетной терапии позволило перевести метастатический РП в разряд хронических онкологических заболеваний, поскольку во многих случаях метастатического процесса удалось добиться увеличения продолжительности жизни [2].

Данная статья является ретроспективным анализом применения таргетной терапии у больных РП.

На 01.07.2015 нами отслежены 806 больных метастатическим РП, получавших таргетную терапию в онкологических диспансерах г. Москвы. Среди них 580 (71,96 %) мужчин и 226 (28,04 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 60,55 (22–86) года. Правая и левая почки поражались одинаково часто: правая — у 396 (49,13 %), левая — у 391 (48,51 %); обе почки исходно были поражены у 19 (2,36 %) больных. Синхронные метастазы (выявлены одновременно с первичной опухолью или в течение первых 6 мес) наблюдались у 347 (43,05 %), метастазы (после 6 мес от момента выявления первичной опухоли) — у 459 (56,95 %) пациентов. Средние сроки возникновения метастазов после выявления первичной опухоли составили 54,01 мес.

Распределение больных в зависимости от локализации метастазов представлено в табл. 1.

Таким образом, наши данные не отличаются от мировых: на 1-м месте при метастатическом РП поражаются легкие, на 2-м — кости, реже выявляются висцеральные метастазы и метастазы в головной мозг.

У 726 (90,10 %) больных были известны гистологические характеристики опухоли почки. Распределение пациентов в зависимости от морфологической структуры опухоли представлено в табл. 2.

Таргетную терапию после лечения цитокинами проводили 157 (19,48 %) пациентам; после цитокинов и/или химиотерапии — 15 (1,86 %). Неоадьювантная таргетная терапия перед операцией на почке выполнена 21 (2,60 %) больному, из которых только 10 (47,61 %) удалось провести паллиативную нефрэктомию. Причина малого числа паллиативных вмешательств на почке заключалась в том, что показанием к неоадьювантному 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. Неоадьювантную таргетную терапию в случае исходной резектабельности опухоли почки мы не проводили.

Таргетная терапия перед метастазэктомией проведена 200 больным, из них после индукционной таргет-

Table 1. Stratification of patients according to the metastatic site

Metastatic site (total)	Number of patients, n (%)	World data, %
Lungs	516 (64,02)	50–60
Visceral metastases	268 (33,25)	28,64
Bones	245 (30,40)	30–40
Brain	42 (5,21)	5

Table 2. Stratification of patients who received targeted therapy according to the tumor histology (included 726 patients)

Histologic subtype	Number of patients	
	n	%
Clear cell	695	95,87
Papillary	10	1,38
Chromophobe	12	1,65
Sarcomatoid	7	0,83
Collecting duct carcinoma	2	0,28

ной терапии — 187 (93,50 %) пациентам. При этом оценивали эффект от предоперационного лекарственного лечения и старались удалять все определяемые с помощью компьютерной томографии очаги.

Комбинированную таргетную терапию получили 8 (0,99 %) больных: авастин в комбинации с сутентом ($n = 3$), в комбинации с нексаваром ($n = 2$), в комбинации с темсирилимусом ($n = 2$), в комбинации с эверолимусом ($n = 1$).

Таргетную терапию с перерывом в лечении проводили 51 (6,33 %) пациенту. Показанием к данному виду лечения являлось отсутствие контролируемых метастатических очагов как полный ответ на таргетную терапию ($n = 9$), после хирургического лечения (метастазэктомия, $n = 15$) или дистанционной лучевой терапии на область метастазов ($n = 8$), а также при выраженных нежелательных явлениях (III–IV степени) от таргетной терапии ($n = 19$). Перерыв в лечении и возобновление приема таргетных препаратов определяли индивидуально у каждого пациента. Средняя продолжительность перерыва в лечении — 12 мес. Показанием к возобновлению таргетной терапии явилась активизация опухолевого процесса — появление новых метастатических очагов при регулярном динамическом наблюдении. По настоящее время 5 пациентов находятся в перерыве приема таргетных препаратов, медиана наблюдения — 23,6 (9–48) мес.

Лучевое лечение по поводу метастазов РП (прежде всего в кости и головной мозг) на фоне таргетной терапии проведено 83 (10,30 %) больным, в том числе 16 (1,98 %) пациентам с применением стереотаксиса или гамма-ножа по поводу метастазов в головной мозг.

Результаты и обсуждение

На 01.07.2015 по 806 больным, получавшим таргетную терапию, нами получена следующая информация:

- умерли от прогрессирования из получавших таргетную терапию 228 (28,29 %) человек;
- судьба 154 (19,10 %) пациентов не установлена; медиана времени наблюдения за ними составила 7,7 мес;

- из-за побочных эффектов таргетную терапию отменили у 38 (4,71 %) больных;
- из-за отсутствия препарата таргетную терапию прекратили 10 (1,24 %) больных;
- достоверно продолжают таргетную терапию 376 (46,65 %) пациентов.

Применение таргетных агентов требует жесткого соблюдения сроков контрольных обследований и определенного их перечня. Для метастатического РП необходимый минимум включает: компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным болюсным усилением; ультразвуковое исследование; развернутые клинические, биохимические анализы крови; остеосцинтиграфию; магнитно-резонансную томографию головного мозга [8].

В среднем контрольные обследования больных, получавших таргетную терапию, проводили каждые 2–3 мес. В некоторых случаях эти сроки увеличивались по объективным причинам. Поэтому результаты, представленные на рис. 1 и 2, нельзя воспринимать как научные данные (или данные протокольных исследований). Более того, в некоторых случаях даже при установленном прогрессировании пациенты продолжали получать ранее назначенную таргетную терапию (см. рис. 1).

Мы констатировали довольно хорошие сроки до установления прогрессирования при использовании препаратов в 1-й линии, даже лучше результатов протокольных исследований, что представлено на рис. 2. Причем медиана времени до прогрессирования между группами в зависимости от вида таргетной терапии статистически достоверно не отличалась (авастин, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб). Но сравнивать эти

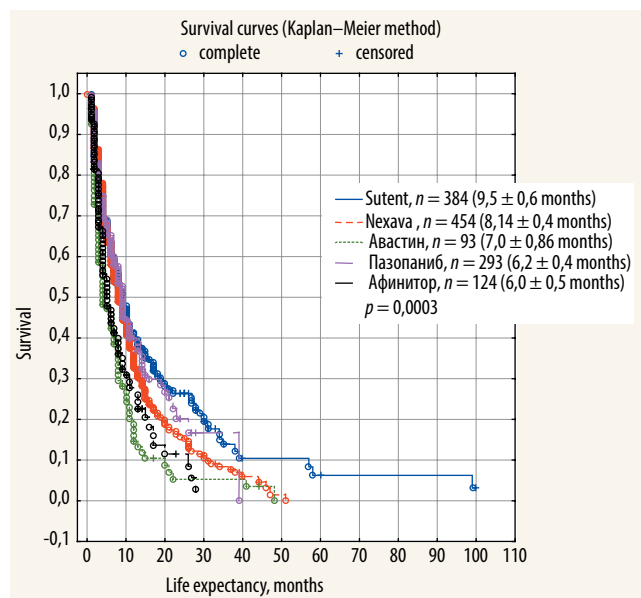


Fig. 1. Time to progression of patients with metastatic renal cell carcinoma who received different targeted therapy drugs, regardless of the line of therapy

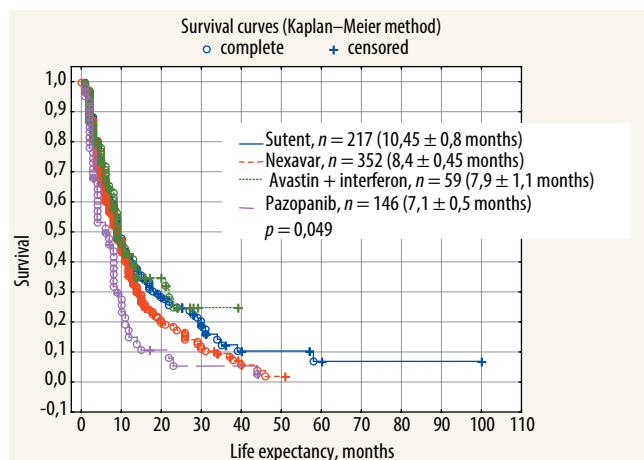


Fig. 2. Time to progression of patients with metastatic renal cell carcinoma who received first line targeted therapies

показатели между собой не совсем корректно в связи с отсутствием данных о прогностических характеристиках больных в каждой лечебной группе.

К сожалению, констатируется крупный недостаток в организации онкологической помощи — отсутствие учета прогностических факторов при выборе лекарственного агента для 1-й линии таргетной терапии на уровне районного онкологического диспансера, в обязанности которого входит амбулаторное назначение таргетных препаратов и смена линий таргетной терапии.

Заключение

Таким образом, мы представили свой опыт практического применения таргетных препаратов в г. Москве на материале 806 пациентов. Мы сделали вывод, что данной категорией пациентов необходимо заниматься персонализированно и комплексно. На основании анализа лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком таргетными препаратами, по нашим данным, не выявлено принципиальной разницы в продолжительности приема препаратов в 1-й линии терапии: средние сроки составили от 7,1 (пазопаниб) до 10,45 мес (сунитиниб). Полученные сроки применения таргетных препаратов в г. Москве оказались большими, чем по данным протокольных исследований, что, по нашему мнению, обусловлено, прежде всего, несоблюдением сроков контрольных обследований, а соответственно, несвоевременным подтверждением факта прогрессирования.

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

- выбор таргетного препарата в зависимости от локализации метастазов;
- выбор таргетного препарата при опухолях различной морфологической структуры;
- необходимость активизации в отношении хирургической тактики при метастазах;
- необходимость неoadъювантной таргетной терапии при III и IV стадиях заболевания;
- необходимость таргетной терапии перед операцией по поводу метастазов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2010;(2):48–9. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Morbidity and fatality, caused by malignant neoplasms to the population of CIS countries in 2008. Herald of N.N. Blokhin RCRC 2010;(2):48–9. (In Russ.)].
2. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В. и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. Онкоурология 2012;(3):24–31. [Alekseev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Lykov A.V. et al. Peculiarities of the diagnostics and treatment of the kidney cancer in Russia: preliminary results of the multicenter cooperated studies. Onkourologiya =

- Cancer Urology 2012;(3):24–31. (In Russ.)].
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М., 2015. 236 с. [Kaprין A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Status of oncologic assistance to the population of Russia in 2014. Moscow, 2015. 236 p. (In Russ.)].
4. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология 2013;(1):28–33. [Matveev V.B., Volkova M.I. Consecutive target therapy at the disseminated kidney cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;(1):28–33. (In Russ.)].
5. Широкоград В.И., Махсон А.Н. Первые результаты таргетной терапии при раке почки в Москве. Онкоурология 2013;(3):24–9. [Shirokorad V.I., Makhson A.N. First results of target therapy at the kidney cancer

- in Moscow. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;(3):24–9. (In Russ.)].
6. Motzer R.J., Hutson T., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27(22):3584–90.
7. Hass N.B., Manola J., Uzzo R.G. et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. J Clin Oncol 2015; 33 Suppl 7:abstr 403.
8. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Применение таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки: последовательное назначение или комбинация. Онкоурология 2010;(4):16–22. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Application of target substances in the treatment of the metastatic kidney cancer: consecutive administration or combination. Onkourologiya = Cancer Urology 2010;(4):16–22. (In Russ.)].