

Применение таргетной терапии и выбор оптимальной последовательности лечения в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки. Результаты ретроспективного исследования

П.С. Борисов¹, М.И. Школьник², Р.В. Орлова³, П.А. Карлов¹

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

²ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;

Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199043, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7

Контакты: Павел Сергеевич Борисов dr.borisov@inbox.ru

Рак почки — одно из наиболее активно распространяющихся заболеваний в мире. Как известно, еще несколько лет назад показатели общей выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) разочаровывали: медиана общей выживаемости редко превышала 13 мес, а 5-летняя выживаемость составляла не более 5 %. Иммунотерапия препаратами группы интерферон альфа и интерлейкинами демонстрировала невысокую эффективность. Появление таргетных препаратов для лечения мПКР существенно увеличило продолжительность и качество жизни пациентов, получающих лекарственное лечение. На сегодняшний день благодаря данной методике и руководствуясь результатами рандомизированных клинических исследований мы можем выбирать оптимальную последовательность терапии и контролировать течение заболевания в 3 последовательных линиях на протяжении около 30 мес. В настоящей статье мы хотели бы поделиться опытом применения таргетных препаратов в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере у пациентов со светлоклеточным мПКР.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетные препараты, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

DOI: 10.17 650/1726-9776-2016-12-3-52-57

The use of targeted therapies and selection of the optimal treatment sequence in heterogeneous population of patients with metastatic kidney cancer. Results of retrospective study

P.S. Borisov¹, M.I. Shkol'nik², R.V. Orlova³, P.A. Karlov¹

¹Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Oncological Dispensary"; 3/5 2nd Berezovaya alleya, Saint Petersburg, 197022, Russia;

²Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies", Russian Ministry of Health; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Suttlement, Saint Petersburg, 197758, Russia;

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Saint-Petersburg State University"; 7 Universitetskaya Pr., Saint Petersburg, 199043, Russia

Renal cancer is one of the most rapidly spreading diseases in the world. As you know, a few years ago, overall survival of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) was disappointing: median overall survival rarely exceeded 13 months, while 5-year survival rate was less than 5 %. Immunotherapy with interferon- α and interleukins demonstrated low efficiency. Appearance of targeted therapies for the treatment of mRCC significantly increased the duration and quality of life of patients receiving drug treatment. Nowadays due to this methodology and guided by the results of randomized clinical trials we can choose an optimal sequence of therapy and control the disease in three consecutive lines for about 30 months. In this article we would like to share an experience of the use of targeted therapies in the Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary in patients with clear-cell mRCC.

Key words: metastatic renal cell cancer, targeted medications, progression-free survival, overall survival

Введение

Рак почки представляет собой одно из наиболее активно распространяющихся заболеваний в мире [1].

За последние четверть века уровень заболеваемости увеличился практически в 2 раза для локализованных форм — с 7,6 до 12,2 на 100 тыс. населения, заболева-

емость местно-распространенным и метастатическим раком почки сохраняется примерно на одном уровне: 3 на 100 тыс. населения.

В России в 2012 г. зарегистрировано 8265, а в 2013 г. уже 10 841 случай почечно-клеточного рака (ПКР) [2]. Уровень заболеваемости составляет 12,9 на 100 тыс. населения. Примерно у 25 % пациентов [3] рак почки диагностируется на этапе местно-распространенного или метастатического процесса, также у четверти пациентов наблюдается прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов. Летальность от рака почки составляет 5,2 %. Средний возраст заболевших — 61,6 года. В России отмечается рост заболеваемости при сохранении уровня смертности. В Санкт-Петербурге в 2014 г. зарегистрированы 220 больных метастатическим раком почки (данные МИАЦ).

Как известно, еще несколько лет назад показатели общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим ПКР (мПКР) разочаровывали: медиана ОВ редко превышала 13 мес, а 5-летняя выживаемость составляла не более 5 % [4]. Иммунотерапия (ИМТ) препаратами группы интерферон альфа (ИНФ) и интерлейкинами демонстрировала невысокую эффективность. Некоторые авторы показывают скромное преимущество терапии цитокинами по сравнению с плацебо [5, 6]. У пациентов группы промежуточного прогноза по MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) преимущества в эффективности лечения по сравнению с плацебо получено не было [7]. Появление таргетных препаратов для лечения мПКР существенно увеличило продолжительность и качество жизни пациентов, получающих лекарственное лечение. С появления препарата сорафениб в 2005 г. начался отсчет новой эры в лечении мПКР. На сегодняшний день, благодаря данной методике лечения и руководствуясь результатами рандомизированных клинических исследований, мы можем выбирать оптимальную последовательность терапии и контролировать течение заболевания в 3 последовательных линиях лечения на протяжении около 30 мес. Каждый из препаратов таргетной терапии является оптимальным для больных мПКР с определенными характеристиками с учетом выбора лекарственного средства на предыдущей линии лечения. Выбор оптимальной тактики строится на основании стратификации пациентов по группам прогноза, которые были разработаны еще в эру цитокинов по прогностической модели MSKCC. На основании факторов риска, включенных в данную модель, были выделены 3 группы прогноза: благоприятного, промежуточного и плохого [8]. Возможность выбора препарата для таргетной терапии в зависимости от группы прогноза позволила создать оптимальные когорты пациентов для получения наилучшего ответа на лечение. Конечно, группы пациентов, получавших таргетную терапию

в рамках рандомизированных исследований, существенно отличаются от общего контингента пациентов с мПКР, и практикующих врачей, безусловно, интересует эффективность, переносимость и целесообразность применения этих лекарственных средств у всех больных мПКР [9].

В настоящей статье мы хотели бы поделиться опытом применения таргетных препаратов в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере у пациентов со светлоклеточным мПКР.

Материалы и методы

Проведен анализ данных 147 пациентов, которые получали лечение в связи с мПКР в клиниках СПб ГБУЗ ГКОД и ФГБУ РНЦРХТ с 2008 по 2015 г. Все пациенты получили как минимум 1 линию таргетной терапии в течение не менее 3 мес. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 61,7 (28–82) года. Мужчины заболевали вдвое чаще. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. У всех пациентов при гистологическом исследовании первичной опухоли был выявлен светлоклеточный ПКР.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов и виды выполненных им хирургических вмешательств

Показатель	Значение	%	p
Возраст (диапазон), лет	61,7 (28–82)		
Мужчины	98	66,7	0,028
Женщины	49	33,3	0,028
Радикальная нефрэктомия	99	67,3	0,78
Циторедуктивная нефрэктомия	48	32,7	0,78
Неполная циторедукция	47	32,0	0,09
Безрецидивный период (диапазон), мес	38,5 (1–187)		

Степень распространенности процесса и локализация метастазов представлены в табл. 2.

Лечение проводили согласно общео онкологическим принципам. Все пациенты при прогрессировании переходили на следующую линию терапии. Так, 1-я линию лечения получили все 147 (100 %) пациентов, 2-ю — 80 (54,4 %), 3-ю — 20 (13,6 %), 4-ю и 5-ю — 4 (2,7 %) и 3 (2,0 %) соответственно (табл. 3).

Первичной контрольной точкой для оценки считали медиану времени до прогрессирования (ВДП). Вторичными контрольными точками стали медиана ОВ в 1, 2 и 3-й линиях лечения и частота общих ответов (ОО + стабилизация) и объективных ответов (ОО = ПО + ЧО).

Таблица 2. Характеристика пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от степени распространенности процесса

Характеристика	Подгруппа	Абс.	%	<i>p</i>
Прогноз по MSKCC	Всего	147	100	0,07
	Благоприятный	30	20,4	
	Промежуточный	85	57,8	
	Плохой	32	21,8	
Соматический статус по шкале ECOG	Всего	147	100	0,48
	0	31	21,1	
	1	86	58,5	
	2	30	20,4	
Число пораженных органов	Всего	147	100	0,098
	1	54	36,7	
	2	44	29,9	
	3	30	20,4	
	4 и более	19	12,9	
Максимальное число метастазов в 1 органе	Всего	147	100	0,42
	1	34	23,1	
	1 < <i>n</i> < 3	37	25,2	
	> 3	76	51,7	
Локализация метастатических очагов перед 1-й линией терапии	Всего	147	100	0,09
	Легкие	103	70,1	
	Регионарные лимфатические узлы	26	17,6	0,92
	Рецидив в ложе Контралатеральная почка	26	17,6	0,17
	Отдаленные лимфатические узлы	33	22,4	0,42
	Печень	20	13,6	0,1
	Надпочечник	21	14,3	0,06
	Кости	41	27,9	0,5
	Головной мозг	7	4,8	—
	Другая локализация (щитовидная железа, яичник, кожа)	19	12,9	0,0007

Для определения и построения графиков выживаемости использовали метод Каплана–Майера, различия в выживаемости сравнивали с помощью *log-rank*-теста. Статистически достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при уровне значимости $p < 0,05$. Математическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ Statistica и MedCalc 15.6.1.

Результаты

Средняя продолжительность лечения мПКР составила 28,0 (4,0–30,9) мес. Эффективность и частота общих ответов в зависимости от препарата и линии лечения представлены в табл. 4.

Только при применении сунитиниба зафиксирован полный регресс у 2 пациентов. Кроме того, сунитиниб (25,0 %) и бевацизумаб (30,0 %) продемонстрировали наибольшую долю объективных ответов.

Наименьшее количество объективных ответов было получено у больных, получавших ИМТ (9,1 %). У каждого 3-го пациента на фоне проведения ИМТ (29,1 %) максимальным ответом на лечение было прогрессирование, в то время как на других препаратах он не превышал 11,2 %. Тем не менее частота общих ответов, достигнутых на ИМТ, составила 70,9 %. У 8 больных зарегистрирована длительная стабилизация процесса (более 5 лет).

Более половины пациентов (54,5 %), получивших 1-ю линию, после диагностированного прогрессирования стали получать 2-ю линию терапии. Для лечения мПКР применяли следующие препараты: сорафениб ($n = 27$), сунитиниб ($n = 21$), эверолимус ($n = 18$) и акситиниб ($n = 11$). Наибольшее число объективных ответов (ЧОО) выявлено в группах акситиниба и сорафениба: 18,2 и 14,9 % соответственно. ЧОО препарата эверолимус достигло 6,7 %. Сунитиниб объективного ответа на лечение не продемонстрировал. Чаще всего прогрессирование наблюдалось на сунитинибе (28,6 %), в то время как сорафениб и эверолимус не достигли порога 15,0 %, а у акситиниба он отсутствовал (см. табл. 4).

Таблица 3. Общие характеристики видов системного лечения у больных метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от линии терапии

Линия терапии	Подгруппа	Абс.	%	<i>p</i>
1-я	Всего	147	100	0,008
	Интерферон альфа	55	37,4	
	Бевацизумаб + интерферон-альфа	10	6,8	
	Пазопаниб	12	8,2	
	Сорафениб	42	28,6	
	Сунитиниб	28	19,0	
2-я	Всего	80	100	
	Интерферон альфа	1	1,3	
	Бевацизумаб + интерферон альфа	1	1,3	
	Пазопаниб	4	5,0	
	Сорафениб	27	33,8	
	Сунитиниб	21	26,3	
	Акситиниб	11	13,8	
3-я	Всего	20	100	
	Пазопаниб	5	25,0	
	Сорафениб	4	20,0	
	Сунитиниб	4	20,0	
	Эверолимус	7	35,0	
4-я	Всего	4	100	
	Пазопаниб	1	25,0	
	Сорафениб	2	50,0	
	Сунитиниб	1	25,0	
5-я	Всего	3	100	
	Сунитиниб	1	33,3	
	Эверолимус	2	66,7	

Таблица 4. Основные характеристики полученного системного лечения у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Препарат	Всего, абс. (%)	Полный ответ + частичный ответ, абс. (%)	Стабилизация, абс. (%)	Прогрессирование, абс. (%)
1-я линия, n = 147				
Иммунотерапия	55 (37,4)	5 (9,1)	34 (61,8)	16 (29,1)
Бевацизумаб + интерферон	10 (6,8)	3 (30,0)	7 (70,0)	—
Пазопаниб	12 (8,2)	2 (16,7)	9 (75,0)	1 (8,3)
Сорафениб	42 (28,6)	8 (19,4)	29 (69,0)	5 (11,2)
Сунитиниб	28 (19,0)	7 (2/5) (25,0)	20 (71,4)	1 (3,6)
2-я линия, n = 80				
Иммунотерапия	1 (1,3)	—	1 (100,0)	—
Бевацизумаб + интерферон	1 (1,3)	1 (25,0)	1 (100,0)	—
Пазопаниб	4 (5,0)	4 (14,9)	3 (75,0)	—
Сорафениб	27 (33,8)	—	19 (70,2)	4 (14,9)
Сунитиниб	21 (26,3)	2 (18,2)	15 (71,4)	6 (28,6)
Акситиниб	11 (13,8)	1 (6,7)	9 (81,8)	—
Эверолимус	15 (18,8)	—	12 (80,0)	2 (13,3)
3-я линия, n = 20				
Пазопаниб	5 (25,0)	—	3 (60,0)	2 (40,0)
Сорафениб	4 (20,0)	—	3 (75,0)	1 (25,0)
Сунитиниб	4 (20,0)	—	4 (100,0)	—
Эверолимус	7 (35,0)	—	4 (57,1)	3 (42,9)
4-я линия, n = 4				
Пазопаниб	1 (25,0)	—	1 (100,0)	—
Сорафениб	2 (50,0)	—	1 (50,0)	1 (50,0)
Сунитиниб	1 (25,0)	—	—	1 (50,0)
5-я линия, n = 3				
Сунитиниб	1 (33,4)	—	—	1 (100,0)
Эверолимус	2 (66,7)	—	1 (50,0)	1 (50,0)

Третью линию терапии получили 20 пациентов. Больным назначали эверолимус, пазопаниб, сорафениб и сунитиниб: 7, 5, 4 и 4 соответственно. В 14 (70 %) случаях достигнут эффект стабилизации и в 6 (30 %) отмечено прогрессирование.

Также в табл. 4 представлены сведения о пролеченных 4 больных в 4-й и 3 в 5-й линии терапии.

Для оценки показателей медианы ВДП и медианы ОВ в 1-й линии лечения исследовано 3 препарата, представленных наибольшей выборкой: интерферон 2β ($n = 55$), сорафениб ($n = 42$) и сунитиниб ($n = 28$). Медиана ВДП составила 11 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 8–12). Длительность лечения составила от 1 до 62 мес. Таргетная терапия продемонстрировала достоверно значимое превосходство в ВДП ($p < 0,0001$) над ИМТ: 14 мес (95 % ДИ 10–21) и 12 мес (95 % ДИ 10–16) у сунитиниба и сорафениба соответственно по сравнению с 7 мес (95 % ДИ 5–9) на ИМТ (рис. 1).

Медиана ОВ в группе сунитиниба была выше и составила 37,4 мес (95 % ДИ 28,6–46,2). В группе ИНФ и сорафениба данный показатель соответствовал 37,2 мес (95 % ДИ 31,6–42,7) и 29,0 мес (95 % ДИ 23,3–36,0). Статистическая значимость достигнута не была ($p = 0,43$) (рис. 2).

Оценка медианы ВДП продемонстрировала преимущества препарата акситиниб перед другими исследуемыми лекарственными средствами (рис. 3). Она составила 16 мес (95 % ДИ 6–18). Несколько меньшая

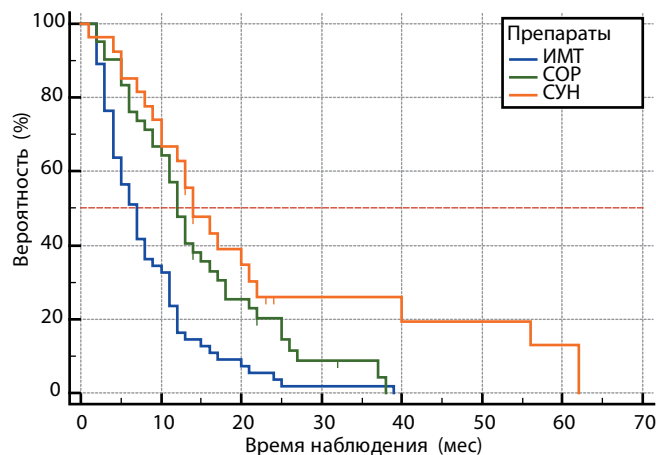


Рис. 1. Показатель медианы выживаемости до прогрессирования при лечении метастатического почечно-клеточного рака в 1-й линии системной терапии. Эффективность применения таргетной терапии в сравнении с иммунотерапией. Здесь и в рис. 2–4: АКСИ — акситиниб, ИМТ — иммунотерапия, СОР — сорафениб, СУН — сунитиниб, ЭВЕ — эверолимус

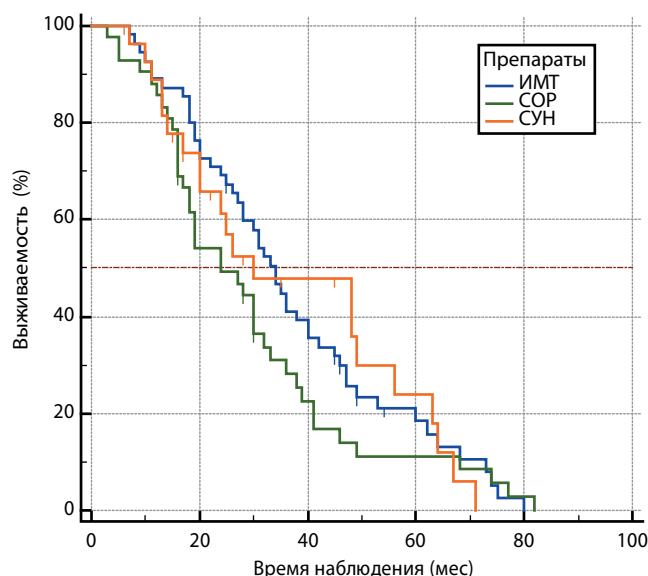


Рис. 2. Показатели общей выживаемости в зависимости от метода выбора лекарственного средства в 1-й линии терапии

продолжительность эффекта лечения была у сорафениба — 12 мес (95 % ДИ 6–20). Сунитиниб и эверолимус значительно уступили по данному показателю: 8 и 6 мес соответственно. Статистическая значимость в показателе ВДП во 2-й линии терапии достигнута не была ($p = 0,14$).

При оценке показателей медианы ОВ во 2-й линии также выявили преимущества акситиниба и сорафениба, которые составили 25,3 мес в обеих группах (95 % ДИ 18,9–31,6 и 14,4–36,2 соответственно). Сунитиниб и эверолимус продемонстрировали результаты 12,4 и 11,9 мес соответственно (95 % ДИ 8,4–16,5 и 8,4–15,4 соответственно). Однако в отличие от медианы ВДП показатель медианы ОВ достиг статистической значимости ($p = 0,008$) (рис. 4).

В 3-ю линию терапии мПКР вошли 20 пациентов: из них 7 (35 %) получили эверолимус, остальным 13 (65 %) проводили терапию препаратами группы ингибиторов тирозинкиназ (пазопаниб, сорафениб, сунитиниб). Медиана ВДП составила 5 мес (95 % ДИ 2–6) (рис. 5а). При исследовании 3-й линии лечения показатель медианы ОВ для всех препаратов таргетной терапии составил 8 мес (95 % ДИ 5–14) (рис. 5б).

Заключение

При анализе результатов исследования мы установили, что показатели эффективности лечения больных, получавших таргетную терапию во всех линиях, существенно не отличались от данных рандомизированных клинических исследований. Таргетная терапия продемонстрировала достоверно значимое превосходство ВДП ($p < 0,0001$) над ИМТ: ВДП у пациентов в группах сунитиниба и сорафениба достигла 14 и 12 мес

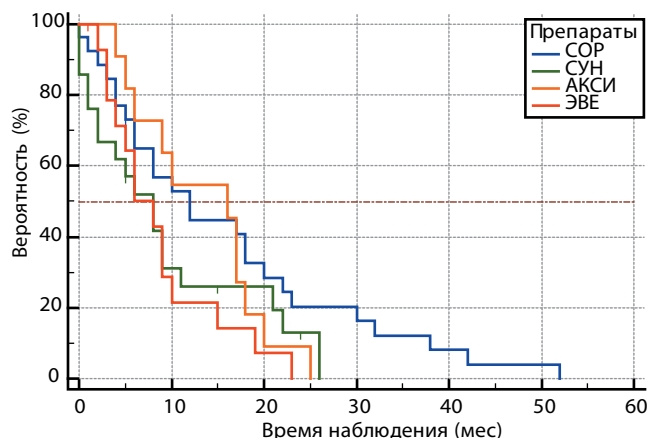


Рис. 3. Время до прогрессирования во 2-й линии системного лечения в зависимости от выбора лекарственного средства в лечении метастатического почечно-клеточного рака

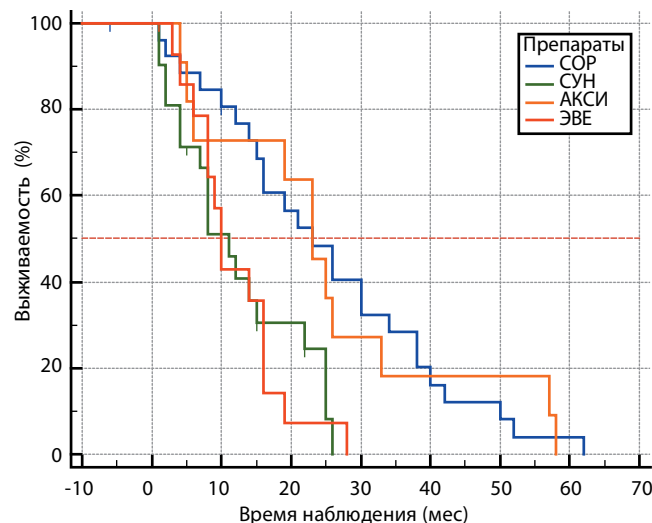


Рис. 4. Общая выживаемость при проведении системного лечения во 2-й линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком ($p = 0,008$)

соответственно, тогда как в группе ИМТ — только 7 мес. При этом достоверной разницы в ОВ между препаратами в 1-й линии терапии выявлено не было. ЧОО у пациентов, принимавших сунитиниб, было несколько выше и составило 25 %, при этом в 2 случаях был зарегистрирован полный регресс. Ожидаемым результатом стало 2-кратное превосходство сунитиниба над ИМТ. Тем не менее 3/4 больных, получивших ИМТ, реагировали на лечение, более того, у каждого 10-го зафиксирован частичный регресс.

Выбор эверолимуса как препарата 2-й линии становится сомнительным, что также нашло подтверждение по результатам нашего исследования. Препаратами выбора в данной линии лечения являются сорафениб и акситиниб, продемонстрировавшие высокие показатели медианы как ВДП, так и ОВ; результаты были признаны статистически значимыми.

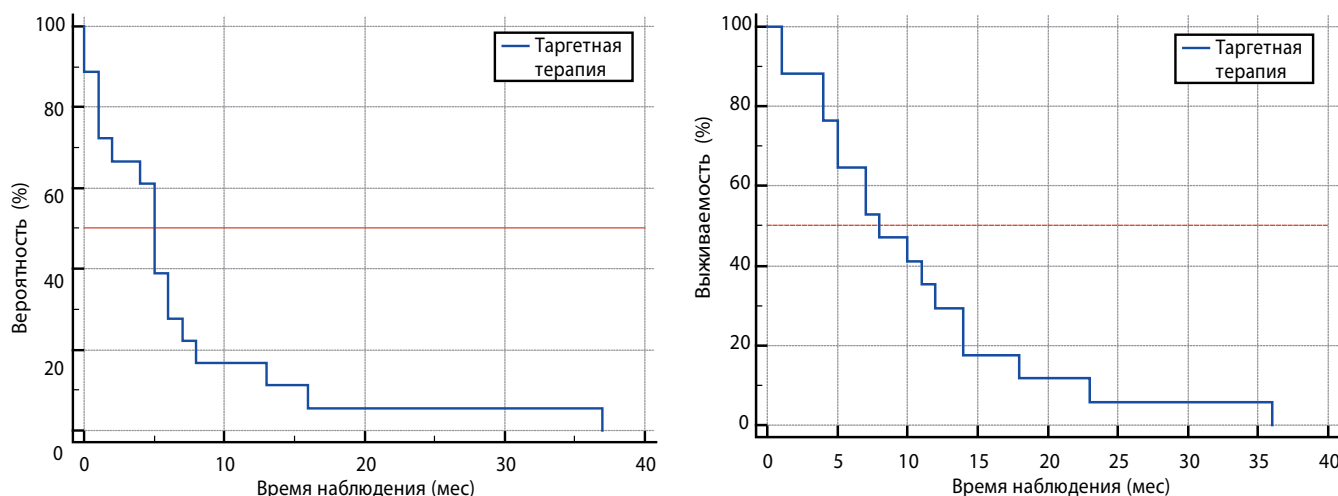


Рис. 5. Показатели выживаемости до прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) в 3-й линии системной терапии метастатического почечно-клеточного рака

В 3-й линии лечения ввиду недостаточности выборки не был выявлен оптимальный препарат. Тем не менее был получен ответ на лечение в виде 5 мес медианы ВДП.

Факт применения таргетных препаратов в 4-й и 5-й линиях терапии говорит о наличии огромного нераскрытого потенциала в лечении мПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simard E.P., Ward E.M., Siegel R., Jemal A. Cancers with Increasing Incidence Trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 2012;62(2): 118–28. I.DOI: 10.3322/caac.20141.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and fatality). Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.)].
3. Keane T., Gilliat D. Current and future trends in treatment of renal cancer. *Eur Urol* 2007;(Suppl 6):374–84.
4. Cohen H.T., McCovern F.J. Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl J Med* 2005;353(23):2477–90.
5. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96.
6. Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001425.
7. Negrier S., Perol D., Ravaud A. et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007;110(11):2468–77.
8. Motzer R.J., Masumdar M., Murphy B.A. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40.
9. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Эффективность применения таргетной терапии в гетерогенной популяции больных метастатическим раком почки. *Онкоурология* 2012;8(3): 37–42. [Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Target therapy efficiency in the heterogenous population of patients with metastatic kidney cancer. *Onkourologiya = Oncouriology* 2012;8(3):37–42. (In Russ.)].