

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

В.И. Широкоград<sup>1</sup>, А.Н. Махсон<sup>1</sup>, И.Г. Русаков<sup>2</sup>, Г.П. Колесников<sup>1</sup>, С.В. Кострицкий<sup>1</sup>, К.Ю. Кашинцев<sup>1</sup>, В.И. Борисов<sup>3</sup>, М.И. Попов<sup>1</sup>, М.Ю. Щупак<sup>1</sup>, Н.В. Кирдакова<sup>3</sup>, С.В. Мишугин<sup>2</sup>, М.Р. Матуров<sup>4</sup>, А.Г. Виноградский<sup>4</sup>, С.Д. Шихов<sup>4</sup>, Е.В. Гайдамака<sup>4</sup>, Н.А. Апольская<sup>4</sup>, М.У. Шушаков<sup>4</sup>, Э.Р. Бабаев<sup>4</sup>, А.А. Воронцова<sup>4</sup>, А.М. Иванов<sup>4</sup>, Ф.Р. Амосов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423, Московская область, пос. Истра, 27;

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

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

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

**Контакты:** Валерий Иванович Широкоград [Shirokorad@bk.ru](mailto: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 прогрессирования.

**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. Shirokorad<sup>1</sup>, A.N. Makhson<sup>1</sup>, I.G. Rusakov<sup>2</sup>, G.P. Kolesnikov<sup>1</sup>, S.V. Kostritskiy<sup>1</sup>, K.Yu. Kashintsev<sup>1</sup>, V.I. Borisov<sup>3</sup>, M.I. Popov<sup>1</sup>, M.Yu. Shchupak<sup>1</sup>, N.V. Kirdakova<sup>3</sup>, S.V. Mishugin<sup>2</sup>, M.R. Maturov<sup>4</sup>, A.G. Vinogradskiy<sup>4</sup>, S.D. Shikhov<sup>4</sup>, E.V. Gaydamaka<sup>4</sup>, N.A. Apol'skaya<sup>4</sup>, M.U. Shushakov<sup>4</sup>, E.R. Babaev<sup>4</sup>, A.A. Vorontsova<sup>4</sup>, A.M. Ivanov<sup>4</sup>, F.R. Amosov<sup>4</sup>

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

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

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

<sup>4</sup>District 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, темсиролимус, 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 %), метакронные (после 6 мес от момента выявления первичной опухоли) – у 459 (56,95 %) пациентов. Средние сроки возникновения метакронных 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 %). Неoadьювантная 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 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 200 больным, из них после индукционной таргет-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации метастазов

Локализация первичных метастазов (суммарно)	Число пациентов, n (%)	Мировые данные, %
Легкие	516 (64,02)	50–60
Висцеральные метастазы	268 (33,25)	28,64
Кости	245 (30,40)	30–40
Головной мозг	42 (5,21)	5

**Таблица 2.** Морфологическая структура опухоли у пациентов, получавших таргетную терапию (из 726 известных)

Морфологический вариант	Число пациентов	
	n	%
Светлоклеточный рак	695	95,87
Папиллярный рак	10	1,38
Хромобланный рак	12	1,65
Саркомоподобный рак	7	0,83
Из собирающих трубочек	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 темсиролимусом ( $n = 2$ ), 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:

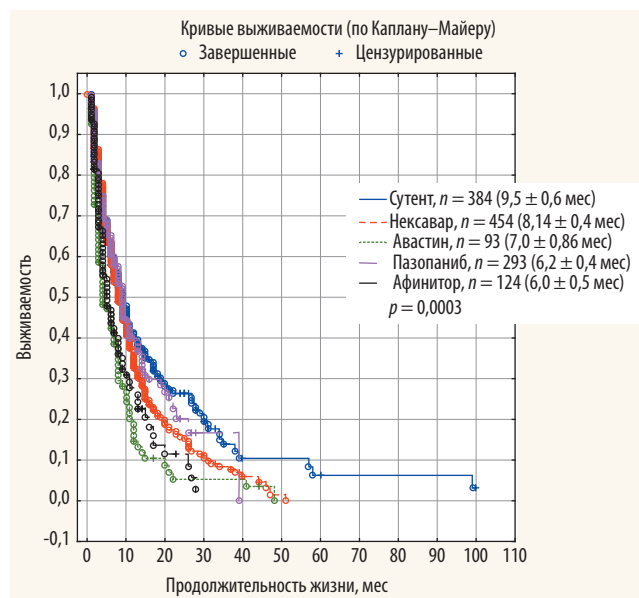
- умерли от прогрессирования из получавших таргетную терапию 228 (28,29 %) человек;
- судьба 154 (19,10 %) пациентов не установлена; медиана времени наблюдения за ними составила 7,7 мес;

- 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



**Рис. 1.** Время до прогрессирования у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, получавших различные виды таргетной терапии вне зависимости от линии

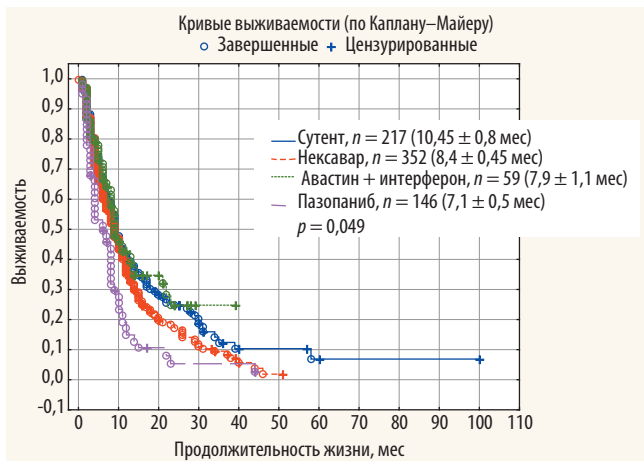


Рис. 2. Время до прогрессирования при применении таргетных препаратов в 1-й линии терапии при метастатическом почечно-клеточном раке

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

К сожалению, констатирован 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 неoadьювантной 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. [Kaprin 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. Широкопад 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.)].