

УДК 616.61-006.6-085.277.3:004

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-63-67

Персонализированный подход к лечению метастатического рака почки

Г.Н. Алексеева^{1, 2}, Л.И. Гурина^{1, 2}, Л.Ф. Писарева³, М.В. Волков², Н.В. Чердынцева³¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия;³ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Цель: разработать новую организационную форму персонализированного подхода к назначению таргетной терапии пациентам с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) с учетом ее клинической и экономической эффективности. **Материалы и методы.** Использованы данные ракового регистра Приморского края, из которого 446 пациентов включены в электронный регистр мПКР, позволивший на 88 наблюдениях оценить клинико-экономическую эффективность таргетной терапии. **Результаты.** Использовано пять препаратов: сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб, эверолимус и пазопаниб. Контроль за прогрессией заболевания и токсичностью осуществлен на 44,3 % пациентов. Токсичность 3–4-й степени регистрировалась при лечении ингибиторами тирозинкиназ. Включение последовательности линий таргетной терапии увеличивало расходы на 10 % и позволило повысить общую выживаемость при мПКР до 42 месяцев. **Заключение.** Электронный регистр пациентов обеспечивает мониторинг, оптимизирует расходы и повышает доступность таргетной терапии мПКР до 19,7 %. Последовательная терапия клинически и экономически обоснована и обеспечивает увеличение общей выживаемости пациентов с мПКР.

Ключевые слова: рак почки, электронный регистр, таргетная терапия, персонализированное лечение, выживаемость

Поступила в редакцию 18.12.2019 г. Принята к печати 01.09.2020 г.

Для цитирования: Алексеева Г.Н., Гурина Л.И., Писарева Л.Ф., Волков М.В., Чердынцева Н.В. Персонализированный подход к лечению метастатического рака почки. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020;4:63–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-63-67

Для корреспонденции: Алексеева Галина Николаевна – канд. мед. наук, доцент Института хирургии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0001-8253-2083; e-mail: algala@dns-shop.ru

Personalized approach to the treatment of metastatic kidney cancer

G.N. Alrkseeva^{1, 2}, L.I. Gurina^{1, 2}, L.F. Pisareva³, M.V. Volkov², N.V. Cherdyntseva³¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Primorsky Regional Cancer Center, Vladivostok, Russia;³ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Objective: Develop a new organizational form of a personalized approach to assign a target therapy to the patients with metastatic nephrocellular cancer concerning its clinical and economic effectiveness. **Methods:** The data by cancer register of the Primorsky region were used. 446 patients are included in the register, it allowed to estimate clinical-economic effectiveness of the target therapy by studying 88 cases. **Results:** 5 medicines were used: sunitrib, sorafenib, bevacizumab, everolimus and pazopanib. The control of the progress of the disease and the toxicity covered 44,3 % of the patients. The toxicity of the 3–4th levels were registered during the treatment by inhibitors tyrosinkinaz. The target line therapy increased expenditures by 10 % and allowed to increase overall survivability to 42 months. **Conclusion:** An electronic register of the patients provides monitoring, optimizes expenditures and increases the availability of the target therapy up to 19,7 %. Sequential therapy is reasonable and provides the increase of the overall patients' survivability.

Keywords: kidney cancer, electronic registry, targeted therapy, personalized treatment, survival

Received: 18 December 2020; Accepted: 1 September 2020

For citation: Alrkseeva GN, Gurina LI, Pisareva LF, Volkov MV, Cherdyntseva NV. Personalized approach to the treatment of metastatic kidney cancer. Pacific Medical Journal. 2020;4:63–7. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-63-67

Corresponding author: Galina N. Alekseeva, MD, PhD, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-8253-2083; e-mail: algala@dns-shop.ru

Рак почки – важная медико-социальная проблема современной онкологии – характеризуется высоким темпом прироста заболеваемости и высокой смертностью. В России рак почки за последнее десятилетие по темпам прироста заболеваемости занял второе место (38,8 %) после рака предстательной железы (135,5 %) у мужчин и третье место (47,7 %) – после рака головного мозга (54,9 %) и полости рта (49,2 %) у женщин. Лидерами по заболеваемости раком почки и смертности

от него стали Сибирский и Дальневосточный федеральные округа. Смертность от этого заболевания в России среди мужчин составляет 5,5, среди женщин – 1,8 на 100 тыс. человек, соответственно. В Сибири и на Дальнем Востоке этот показатель у мужчин в 1,2 раза, а у женщин в 1,3 раза выше, чем в целом по Российской Федерации [1]. Единственным радикальным методом лечения рака почки считается хирургический [2]. На его результаты влияет множество факторов, которые

могут инициировать прогрессирование заболевания (например, распространение опухолевого тромба в нижнюю полую вену) [3]. Результаты лекарственного лечения метастатического почечнопочечного рака (мПКР) все еще неудовлетворительны, медиана общей выживаемости составляет около 13 месяцев, а пятилетняя выживаемость не превышает 5–12 % [2–4]. Сегодня активно развивается молекулярная биология, регистрируются новые таргетные препараты для лечения мПКР [5, 6]. Однако высокая стоимость терапии, несовершенство методов учета, отсутствие стандартов последовательности линий лекарственного воздействия, контроля качества лечения и низкая доступность таргетной терапии (14,3 %) требуют новых форм учета и мониторинга мПКР [7, 8].

Цель исследования: разработать новую организационную форму персонализированного подхода к назначению таргетной терапии пациентам с мПКР с учетом ее клинической и экономической эффективности.

Материал и методы

Материалом для исследования послужила база данных популяционного ракового регистра Приморского края, из которого 446 пациентов вошли в электронный регистр мПКР, позволивший осуществить исследование клинко-экономической эффективности таргетной терапии и проследить судьбу 88 больных.

У 36 пациентов (40,9 %) рак почки диагностирован в IV стадии ($T_4N_0M_1$, $T_{1-3}N_{0-1}M_1$) с метастазами в кости, легкие, лимфатические узлы и печень. Остальные пациенты включались в исследование после регистрации прогрессирования заболевания. Средний возраст больных составил 55,5 года, из них 71,6 % случаев приходилось на мужчин, 28,4 % – на женщин. Наиболее часто (87,5 %) регистрировался светлоклеточный рак почки. При планировании лекарственной терапии и выборе препарата учитывались факторы прогноза заболевания в соответствии с критериями модели MSKCC/IMDC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center/International Metastatic Renal Cell Carcinoma). В 42 % наблюдений определен благоприятный, в 52,3 % – промежуточный и в 5,7 % – неблагоприятный прогноз. Первая линия таргетной терапии проведена 88, вторая – 26, третья – 7 пациентам. Нежелательные эффекты оценены по шкале токсичности NCI CTC (National Cancer Institute common toxicity criteria), эффективность лечения – в соответствии с критериями ответа солидных опухолей – RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors). Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана–Майера. Фармакоэкономический анализ таргетной терапии проведен методом «затраты–эффективность» (cost-effectiveness/efficacy ratio, CER) на основе марковского моделирования, демонстрирующего удельную стоимость единицы эффективности рассматриваемой технологии, в данном случае – года жизни пациента. Для оценки эффективности расходов на лекарственную

терапию выполнен инкрементальный анализ затрат (incremental cost-effectiveness/efficacy ratio, ICER) [9].

Результаты исследования

Препаратами выбора при таргетной терапии были ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб), моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов (бевацизумаб) и ингибитор сигнального пути mTOR (эверолимус). В 1-й линии лечения у 88 пациентов использовано пять вариантов таргетной терапии: сунитиниб – 55,7 %, сорафениб – 26,1 %, бевацизумаб – 14,8 %, эверолимус – 2,3 %, пазопаниб – 1,1 % наблюдений. Стабилизация патологического процесса и частичный объективный ответ получены у 28 пациентов (31,8 %). В остальных наблюдениях зарегистрировано прогрессирование опухоли, и в 34 случаях (38,6 %) – летальный исход из-за прогрессирования основного заболевания. Оставшиеся 26 человек переведены на 2-ю линию лечения. Выбор препарата для этой линии зависел от того, какие лекарственные средства использовались на предыдущих линиях таргетной терапии. На 2-й линии лечения стабилизация и частичный регресс получены в 7, прогрессирование заболевания с летальным исходом – в 12 случаях. Переход на 3-ю линию терапии потребовался 7 пациентам.

Токсичность 3–4-й степени регистрировалась только при лечении ингибиторами тирозинкиназ. Так, на фоне применения сунитиниба у четырех человек развилась неконтролируемая гипертензия, потребовавшая госпитализации. У 13 пациентов отмечены симптомы токсичности 2-й степени: артериальная гипертензия, тошнота, астенизация, ладонно-подошвенный синдром. Это потребовало изменения режима лечения и снижения дозы сунитиниба до 25 мг в сутки. У двух пациентов, принимавших сорафениб, возникли легочное кровотечение, кровохарканье и выраженный болевой синдром, что привело к госпитализации с последующей редукцией дозы до 400 мг в сутки. Частота регистрации второго уровня токсичности была сопоставима при лечении сунитинибом (26,5 %), сорафенибом (34,8 %) и бевацизумабом (30,8 %).

Персонализированный подход к назначению таргетных препаратов позволил достичь 20-месячной безпрогрессивной выживаемости при одной или нескольких линиях терапии и 30-месячной общей выживаемости после одной линии терапии, а также 42-месячной общей выживаемости – при назначении нескольких линий (рис. 1).

Анализ прямых затрат на лечение одного больного мПКР, включая издержки на 1-ю и 2-ю линии таргетной терапии, паллиативную помощь, диагностические процедуры и компенсацию побочных эффектов, позволил установить, что наименее затратной была схема лечения с минимальной продолжительностью жизни пациента: «сорафениб–сунитиниб». И напротив, наиболее дорогостоящей оказалась альтернативная схема

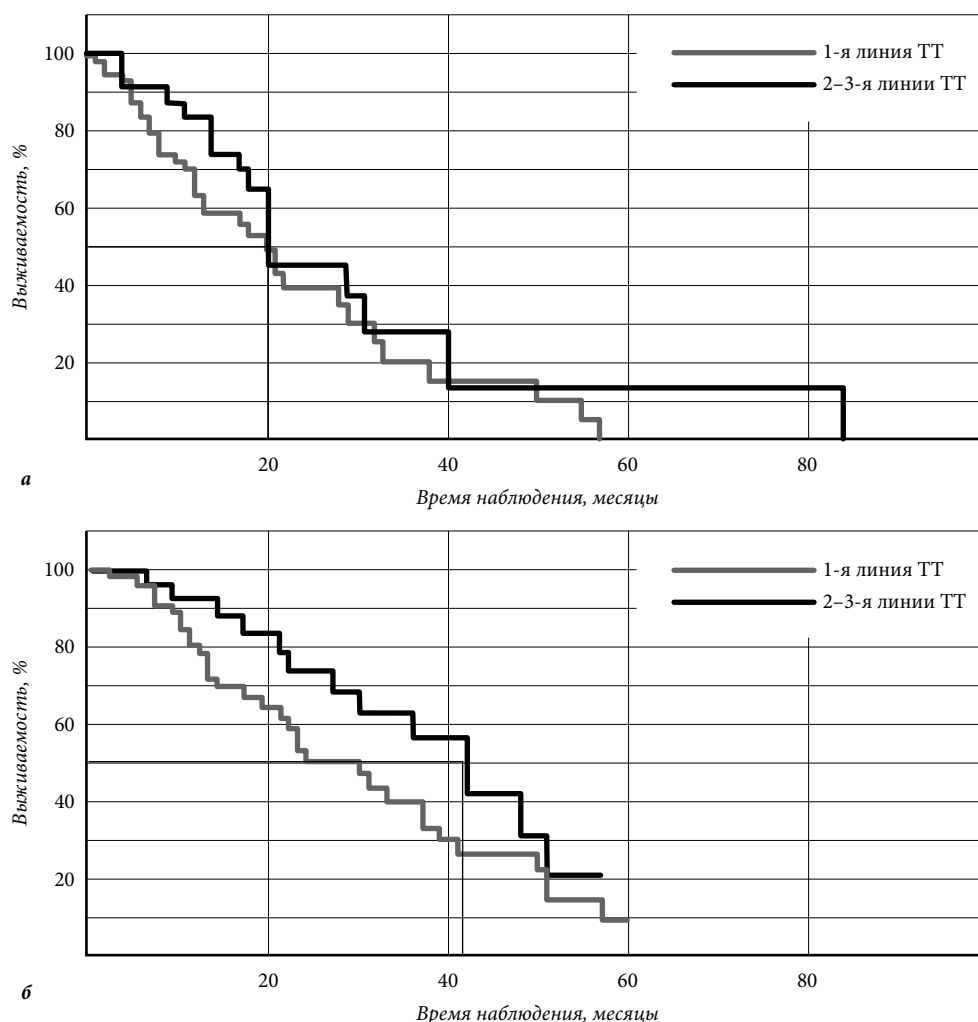


Рис. 1. Беспрогрессивная (а) и общая (б) выживаемость пациентов с мПКР на фоне таргетной терапии (ТТ):

а – критерий Гехана: $z=3,90$, поправка Йейтса: $z=3,89$, $p=0,001$; б – критерий Гехана: $z=4,79$, поправка Йейтса: $z=4,78$, $p=0,001$.

Таблица

Результаты марковского моделирования: сравнительная средняя стоимость одного года жизни пациента с мПКР

Схема лечения	СПЖ ^а , лет	Сумма затрат, руб.	CER ^б , руб.
Сунитиниб–сорафениб	1,86	2 164 309	1 163 210
Сунитиниб–эверолимус	1,81	2 208 827	1 217 091
Сорафениб–сунитиниб	1,63	1 901 488	1 170 099
Сунитиниб–акситиниб	1,90	2 427 875	1 280 743

^а Средняя продолжительность жизни.

^б Cost-effectiveness ratio – средняя стоимость одного года жизни.

«сунитиниб–акситиниб», обеспечивающая максимальную продолжительность жизни (табл.).

Обсуждение полученных данных

Таргетная терапия сегодня – единственная возможность повысить выживаемость онкологических больных и поддержать качество их жизни, в том числе за счет хорошего профиля безопасности. Однако

стоимость данной терапии высока. На фармацевтическом рынке представлено множество лекарственных средств, различающихся по клинической эффективности, профилю безопасности и курсовой стоимости. Расходуя значительный бюджет, необходимо обеспечивать пациентам максимальную продолжительность жизни. Оправдано ли возрастание расходов на таргетную терапию с точки зрения ожидаемого прироста выживаемости? Чтобы соотнести расходы с получаемым эффектом, применяется метод эффективности затрат. При этом рассчитывается коэффициент «затраты/эффективность», демонстрирующий стоимость единицы эффективности – года жизни пациента. Сравнив средние расходы за год жизни больного можно сделать вывод о более предпочтительной схеме лечения. Чем меньше расходы за единицу эффективности, тем более предпочтительна схема лечения. При оценке дорогостоящих препаратов, применяемых в онкологии, более эффективна альтернатива, позволяющая продлить жизнь пациента. Для оценки приемлемости дополнительных расходов на увеличение продолжительности жизни проводится инкрементальный анализ

эффективности затрат. Приемлемость расходов за дополнительный год жизни оценивается относительно порога готовности общества платить (ПГП) – условный уровень, демонстрирующий, сколько наше государство готово заплатить за год жизни гражданина. ПГП определяется как 3-кратный валовый внутренний продукт (ВВП) на душу населения. Так, численность населения России в 2014 г. составила 143,7 млн человек, а ВВП достиг 71 406,4 млрд руб. Таким образом, доля ВВП на душу населения в год равнялась почти 496,9 тыс. руб., а ПГП – 1,497 млн руб., соответственно. Когда дополнительный год жизни пациента оценивается менее ВВП на душу населения, схема лечения считается экономически эффективной и должна быть внедрена в клиническую практику. В мировой практике принято считать, что ПГП при лечении онкологических заболеваний, где применяются наиболее дорогостоящие препараты, значительно выше.

В клинической практике таргетной терапии рака почки в Приморском крае можно выделить три наиболее часто используемые схемы лечения: сунитиниб и сорафениб, сунитиниб и эверолимус, сорафениб и сунитиниб. Назначение акситиниба после сунитиниба считалось очень дорогим и экономически неоправданным. Сопоставление результатов клинических исследований показывает, что наиболее эффективным и изученным препаратом первой линии оказался сунитиниб: по медиане безрецидивной выживаемости он в два раза превосшел сорафениб, а в качестве препарата второй линии – акситиниб [10–13]. На первый взгляд, сунитиниб – самый дорогой из сравниваемых препаратов по стоимости упаковки. Однако одна его упаковка рассчитана на 4-недельный курс с последующим 2-недельным перерывом. За счет этого с точки зрения курсовой стоимости лечения сунитиниб становится наиболее экономичным лекарственным средством. Лекарства второй линии – эверолимус и акситиниб – по стоимости курса значимо не различаются.

При сравнении таргетных препаратов не менее важны данные о профиле безопасности. Нежелательные реакции 3-й и 4-й степени тяжести требует не только расходов на терапию побочного эффекта, но и связаны с визитами к врачу и госпитализацией. Для оценки экономической эффективности таргетной терапии, сравнительной оценки эффективности ее схем была построена марковская модель, описывающая динамику прогрессирования и гибели пациентов. В результате была определена средняя продолжительность жизни пациентов. Установлено, что три схемы таргетной терапии, включающие сунитиниб в первой линии, достаточно близки по клинической эффективности, в то время как последовательность «сорафениб–сунитиниб» им заметно уступает (табл.).

Максимальная продолжительность жизни отмечена на фоне схемы «сунитиниб–акситиниб». Оценка экономической целесообразности внедрения в практику схем лечения с большей клинической эффективностью в сравнении с уже имеющимися альтернативами

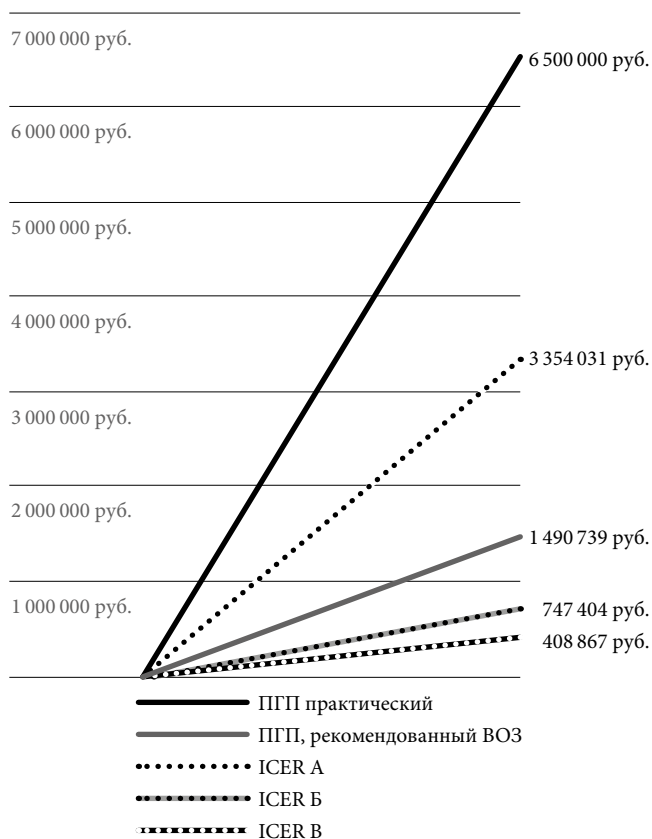


Рис. 2. Стоимость дополнительного года жизни пациента с мПКР (инкрементальный анализ затрат – ICER):

А – сунитиниб–акситиниб против сунитиниб–сорафениб; Б – сунитиниб–акситиниб против сунитиниб–эверолимус; В – сунитиниб–акситиниб против сорафениб–сунитиниб.

крайне важна для принятия обоснованных решений в здравоохранении.

Анализ эффективности затрат, подразумевающий расчет стоимости дополнительного года жизни пациента показал, что сравниваемые схемы достаточно близки по данному показателю – разница в стоимости года жизни достигала не более 10%, и наиболее эффективная схема «сунитиниб–акситиниб» оказалась самой дорогой. При инкрементальном анализе эффективности затрат (оценена стоимость дополнительного года жизни больного) установлено, что дополнительные расходы на схему лечения «сунитиниб–акситиниб» в сравнении со схемой «сорафениб–сунитиниб» позволят достичь дополнительного года жизни стоимостью менее ВВП на душу населения – 408,9 тыс. руб. (что говорит о высокой экономической эффективности данных затрат). Та же схема в сравнении со схемой «сунитиниб–эверолимус» снижает стоимость дополнительного года жизни в два раза по сравнению с порогом, рекомендованным ВОЗ. Это подтверждает целесообразность дополнительных затрат и позволяет рекомендовать замену эверолимуса на акситиниб во 2-й линии таргетной терапии. При сравнении замены сорафениба на акситиниб в этой линии установлено, что стоимость дополнительного года жизни достигнет 3,3 млн руб., что выше, чем ПГП, рекомендованный ВОЗ, но в два раза ниже, чем практический ПГП в России (рис. 2).

Анализируя текущую клиническую практику, можно отметить, что 43 % пациентов получают терапию сорафенибом в 1-й линии – это самая дешевая, но наименее эффективная схема. При этом дополнительные расходы при переходе на схему «сунитиниб-акситиниб» будут экономически оправданы и позволят достичь значимого прироста выживаемости. Дополнительные расходы при переводе больных на рекомендованные и клинически эффективные схемы экономически оправданы, если учитывать реальный уровень ППП в России.

С целью оптимизации расходов, планирования объемов и контроля качества лечения, эффективности таргетной терапии и повышения доступности лекарственных средств нами разработан и использован многомодульный электронный регистр пациентов с мПКР (свидетельство о государственной регистрации «Базы данных злокачественных новообразований почки населения Приморского края с учетом таргетной терапии» № 2 018 620 551). Организация и ведение регистра, мониторинг пациентов с мПКР, своевременная оценка результатов лечения улучшили планирование, контроль за качеством лечения и обеспечили персонализированный подход, что способствовало повышению доступности таргетной терапии до 19,7 % и увеличению общей выживаемости больных с 30 до 42 месяцев.

Заключение

Включение клинически и экономически обоснованной последовательности таргетной терапии пациентов мПКР позволяет увеличить общую выживаемость до 42 месяцев. Суммарные расходы на год жизни пациента в Приморском крае на фоне внедрения эффективных схем лечения возрастут не более чем на 10 % и экономически оправданы. Ведение электронного регистра пациентов обеспечивает персонализированный подход к лечению, способствует совершенствованию организации противоопухолевой лекарственной терапии, оптимизации расходов и повышению до 19,7 % доступности таргетной терапии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ГНА, ЛИГ
Сбор и обработка материала – ГНА, ЛИГ, МВВ, НВЧ
Статистическая обработка – ГНА, ЛИГ, ЛФП
Написание текста – ГНА
Редактирование – ЛИГ, ЛФП

Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017. 250 с. [Kaprin AD,

- Starinsky VV, Petrova GV, eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2017 (In Russ).]
2. Ferlay J. *GLOBOCAN 2018 v1. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base No. 11*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. URL: <http://globocan.iarc.fr> (Accessed: 10 December 2020).
3. Тимофеев И.В. Почечно-клеточный рак. *Новости симпозиума GU ASCO*, 2018 [Timofeev IV. Renal cell carcinoma. *News of the symposium GU ASCO*, 2018 (In Russ).] URL: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2018/03/05-1> (Accessed: 10 December 2020).
4. Сафина С.З., Варламов С.А., Снеговой А.В. Пятилетняя общая выживаемость больных метастатическим раком почки, получавших эверолимус при прогрессировании на фоне лечения бевацизумабом: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T. *Онкоурология*. 2017;13(4):40–4. [Safina SZ, Varlamov SA, Snegovoi AV. Five-year overall survival of patients with metastatic kidney cancer treated with everolimus with progression during treatment with bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. *Oncourology*. 2017;13(4):40–4 (In Russ).]
5. Матвеев В.Б. Ниволумаб – новый стандарт в лечении метастатического рака почки. *Онкоурология*. 2017;3:18–26. [Matveev VB. Nivolumab – a new standard in the treatment of metastatic kidney cancer. *Oncourology*. 2017;3:18–26 (In Russ).]
6. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Karpin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931–9.
7. О проблеме отказа в лекарственных препаратах онкологическим пациентам в России. Отчет за 2014 год. М.: МОД «Движение против рака», 2015. [On the problem of refusal of drugs to cancer patients in Russia. Report for 2014. Moscow: MOD “Movement against cancer”; 2015 (In Russ).] URL: http://www.rakpobedim.ru/fileadmin/user_upload/pdf/wb2015_1-56 (Accessed: 10 December 2020).
8. Алексеев Б.Я. Шевчук И.М., Каприн А.Д. Возможности индивидуального подхода в выборе 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке. *Онкоурология*. 2018;14(2):68–78. [Alekseev BYa, Shevchuk IM, Kaprin AD. Possibilities of an individual approach in choosing the 2nd line of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Oncourology*. 2018;14(2):68–78 (In Russ).]
9. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методологические основы фармакоэкономического моделирования. *Фармаэкономика: теория и практика*. 2016;4(1):7–12. [Yagudina RI, Serpik VG. Methodological foundations of pharmacoeconomic modeling. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2016;4(1):7–12 (In Russ).]
10. Motzer RJ. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *J Lancet Oncol*. 2013;14:552–62.
11. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. IMmotion151: A randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2018;36(6S):578.
12. Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, Fishman MN, McDermott DF, Cho DC, et al. Safety and efficacy of axitinib (axi) in combination with pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with advanced renal cell cancer (aRCC). *J Clin Oncol*. 2018;36(6S):579.
13. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Мухомедьярова А.А., Нюшко К.М., Каприн А.Д. Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза. *Онкоурология*. 2017;2:49–55. [Alekseev BYa, Kalpinskiy AS, Mukhomedyarova AA, Nyushko KM, Kaprin AD. Targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer of a poor prognosis. *Oncourology*. 2017;2:49–55 (In Russ).]