

Оценка влияния назначения противоопухолевых препаратов в популяции больных метастатическим раком толстой кишки на уменьшение смертности

М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, О.В. Сехина, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinm@mail.ru

Введение. В мире рак толстой кишки (РТК) занимает 4-е место по смертности от злокачественных новообразований. По данным за 2012 г., в мире были диагностированы 1,3 млн новых случаев РТК, а погибли от него около 690 тыс. пациентов.

Цель исследования – оценка влияния пенетрации различными химиопрепаратами и моноклональными антителами в популяции больных метастатическим РТК на динамику смертности от данного заболевания в России.

Материалы и методы. Были объединены данные по смертности из канцер-регистра больных злокачественными опухолями в 2014 г. и регистра закупок химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, капецитабин) и моноклональных антител (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб) лечебными учреждениями в 82 регионах России. Проведены корреляционный и регрессионный анализы влияния пенетрации различными химиопрепаратами и моноклональными антителами на смертность от РТК и отдельно при раке прямой кишки и раке ободочной кишки.

Результаты. Для всей популяции больных метастатическим РТК выявлена корреляция между пенетрацией иринотеканом ($k = -0,324$, $p = 0,003$), капецитабином ($k = -0,223$, $p = 0,04$), бевацизумабом ($k = -0,229$, $p = 0,04$), панитумумабом ($k = -0,232$, $p = 0,04$), любым препаратом из группы анти-EGFR-моноклональных антител ($k = -0,201$, $p = 0,07$), суммарно всеми препаратами из группы моноклональных антител ($k = -0,256$, $p = 0,02$) и снижением смертности. По данным регрессионного анализа отмечено снижение смертности при назначении иринотекана ($\beta = -0,26$, $p = 0,02$), любых анти-EGFR-моноклональных антител ($\beta = -0,19$, $p = 0,09$) и пенетрации оксалиплатином или иринотеканом ($\beta = -0,2$, $p = 0,06$).

Выводы. По данным корреляционного и регрессионного анализов выявлена связь между назначением иринотекана и моноклональных антител и снижением смертности при метастатическом РТК.

Ключевые слова: рак толстой кишки, пенетрация химиопрепаратами, таргетные препараты, популяционное исследование

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-3-11-15

Effect of cancer drugs in patients with metastatic colorectal cancer in terms of mortality reduction

M. Yu. Fedyanin, I. A. Pokataev, O. V. Sekhina, A. A. Tryakin, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. Colorectal cancer (CRC) is the 4th most frequent cause of death among patients with malignant tumors worldwide. In 2012, approximately 1.3 million people were diagnosed with CRC, nearly 690 000 patients died.

Objective: to assess the impact of various chemotherapeutic drugs and monoclonal antibodies penetration on the dynamics of CRC-associated mortality in patients with metastatic CRC in Russia.

Materials and methods. We analyzed the mortality data for 2014 obtained from the National Cancer Register and the data from the Register of Chemotherapy Drugs (oxaliplatin, irinotecan, capecitabine) and Monoclonal Antibodies (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) Procurement for cancer centers from 82 regions of Russia. We performed correlation and regression analysis to estimate the impact of various chemotherapeutic drugs and monoclonal antibodies penetration on the CRC-associated mortality, as well as the mortality from colon cancer and rectal cancer.

Results. We observed a correlation between the mortality reduction in patients with metastatic CRC and penetration of irinotecan ($k = -0.324$, $p = 0.003$), capecitabine ($k = -0.223$, $p = 0.04$), bevacizumab ($k = -0.229$, $p = 0.04$), panitumumab ($k = -0.232$, $p = 0.04$), any anti-EGFR monoclonal antibody ($k = -0.201$, $p = 0.07$) and all monoclonal antibodies ($k = -0.256$, $p = 0.02$). Regression analysis demonstrated a decreased mortality rates in patients receiving irinotecan ($\beta = -0.26$, $p = 0.02$), anti-EGFR monoclonal antibodies ($\beta = -0.19$, $p = 0.09$) and oxaliplatin or irinotecan ($\beta = -0.2$, $p = 0.06$).

Conclusion. Our results suggest a correlation between the administration of irinotecan and monoclonal antibodies and mortality reduction in patients with metastatic CRC.

Key words: colorectal cancer, chemotherapeutic drug penetration, targeted drugs, population study

Введение

В мире рак толстой кишки (РТК) занимает 4-е место по смертности от злокачественных новообразований. По данным за 2012 г., в мире были диагностированы 1,3 млн новых случаев РТК, а погибли от него около 690 тыс. пациентов [1]. На смертность от РТК могут влиять многие факторы – от внедрения в стране скрининговых мероприятий до резекции метастазов в печени и качества морфологического исследования числа удаленных лимфатических узлов.

К настоящему времени проведено большое число рандомизированных исследований III фазы комбинации химиотерапии с бевацизумабом или анти-EGFR-моноклональными антителами при метастатическом РТК [2–6]. При этом не во всех из них получено значимое увеличение продолжительности жизни пациентов. Реальное влияние на выживаемость на популяционном уровне добавления к химиотерапии моноклональных антител в рамках независимого исследования до настоящего времени освещено не полностью.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния пенетрации различными химиопрепаратами и моноклональными антителами в популяции больных метастатическим РТК на динамику смертности от данного заболевания в России.

Материалы и методы

Для решения поставленного вопроса нами были объединены данные по смертности из канцер-регистра больных злокачественными опухолями в 2014 г. и регистра закупок химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, капецитабин) и моноклональных антител (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб) лечебными учреждениями в 82 регионах России. С учетом того, что медиана продолжительности жизни больных метастатическим РТК составляет от 18 до 29 мес, проведен анализ корреляции смертности в 2014 г. с пенетрацией химиопрепаратами и моноклональными антителами в 2013 г. для всей популяции больных и отдельно при раке ободочной кишки (РОК) и раке прямой кишки (РПК). Термином «пенетрация» обозначается расчетное отношение числа пациентов, получавших тот или иной препарат, к общему числу пациентов, которым он был показан.

В качестве оцениваемых факторов применялись следующие: пенетрация оксалиплатином, пенетрация иринотеканом, пенетрация обоими химиопрепаратами, пенетрация капецитабином, пенетрация цетуксимабом, пенетрация панитумумабом, пенетрация обоими анти-EGFR-моноклональными антителами, пенетрация бевацизумабом, пенетрация любым препаратом из группы моноклональных антител. Данные по смертности были представлены в виде средневзвешенного показателя по данным публикаций [7, 8].

С учетом неправильного распределения оцениваемых показателей при изучении пенетрации противо-

опухолевыми препаратами в популяции больных РТК, применялся корреляционный критерий Спирмена.

Результаты

На 1-м этапе проведен корреляционный анализ между пенетрацией указанными лекарственными препаратами и смертностью от РТК, РОК и РПК в 82 регионах России (табл. 1).

Для всей популяции больных метастатическим РТК выявлена корреляция между пенетрацией иринотеканом ($k = -0,324, p = 0,003$), капецитабином ($k = -0,223, p = 0,04$), бевацизумабом ($k = -0,229, p = 0,04$), панитумумабом ($k = -0,232, p = 0,04$), любым препаратом из группы анти-EGFR-моноклональных антител ($k = -0,201, p = 0,07$), суммарно всеми препаратами из группы моноклональных антител ($k = -0,256, p = 0,02$) и снижением смертности. Аналогичные показатели корреляции получены и в отношении РОК. При РПК отмечены статистически значимая корреляция в отношении бевацизумаба ($k = -0,256, p = 0,02$) и тенденция к статистически значимой корреляции между снижением смертности и пенетрацией иринотеканом ($k = -0,203, p = 0,07$). Также выявлено, что в случае повышения пенетрации иринотеканом увеличивалась пенетрация и анти-EGFR-моноклональными антителами ($k = 0,350, p = 0,01$), но не бевацизумабом ($k = 0,151, p = 0,2$), что говорит о большей частоте совместного назначения анти-EGFR-моноклональных антител с иринотеканом. Аналогично выявлена прямая взаимосвязь пенетрации капецитабином и бевацизумабом ($k = 0,443, p < 0,01$), что говорит о преимущественном назначении бевацизумаба в комбинации с режимом XELOX.

На 2-м этапе проведен регрессионный анализ влияния пенетрации химиопрепаратами и таргетными препаратами на смертность при метастатическом РТК (табл. 2).

Как видно из табл. 2, единственным фактором, ассоциированным со снижением смертности при метастатическом РТК, являлось назначение иринотекана ($\beta = -0,26, p = 0,02$), некоторая тенденция отмечена в ассоциации назначения анти-EGFR-моноклональных антител и снижения смертности ($\beta = -0,19, p = 0,09$), пенетрации оксалиплатином или иринотеканом ($\beta = -0,2, p = 0,06$).

Таким образом, по данным корреляционного и регрессионного анализов выявлена связь между назначением иринотекана и моноклональных антител и снижением смертности.

Обсуждение

Мы проанализировали влияние различных факторов, отражающих организацию оказания медицинской помощи больным РТК, на смертность в регионах при данной нозологии. По причине неадекватного характера канцер-регистра в России невозможно провести анализ наиболее приемлемых критериев эффективности терапии больных метастатическим РТК, таких

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа между пенетрацией химиопрепаратами и таргетными препаратами и смертностью от рака толстой, прямой и ободочной кишки в 82 регионах России

Table 1. The results of correlation analysis between chemotherapeutic and targeted drugs penetration and mortality from colon cancer, rectal cancer and colorectal cancer in 82 regions of Russia

Препарат Drug	Показатель Parameter	Смертность в 2014 г. Mortality in 2014		
		Рак ободочной кишки Colon cancer	Рак прямой кишки Rectal cancer	Рак толстой кишки Colorectal cancer
Бевацизумаб Bevacizumab	<i>k</i>	-0,207	-0,256	-0,229
	<i>p</i>	0,06	0,02	0,03
	<i>n</i>	82	82	82
Цетуксимаб Cetuximab	<i>k</i>	-0,15	-0,11	-0,15
	<i>p</i>	0,17	0,3	0,16
	<i>n</i>	82	82	82
Панитумумаб Panitumumab	<i>k</i>	-0,245	-0,152	-0,232
	<i>p</i>	0,02	0,17	0,03
	<i>n</i>	82	82	82
Любой препарат из группы анти-EGFR- моноклональных антител Any anti-EGFR monoclonal antibody	<i>k</i>	-0,213	-0,127	-0,201
	<i>p</i>	0,055	0,25	0,07
	<i>n</i>	82	82	82
Суммарно все препараты из группы моноклональных антител All monoclonal antibodies in total	<i>k</i>	-0,246	-0,252	-0,256
	<i>p</i>	0,02	0,02	0,02
	<i>n</i>	82	82	82
Оксалиплатин Oxaliplatin	<i>k</i>	-0,168	-0,147	-0,172
	<i>p</i>	0,13	0,18	0,12
	<i>n</i>	82	82	82
Иринотекан Irinotecan	<i>k</i>	-0,343	-0,203	-0,324
	<i>p</i>	0,002	0,06	0,003
	<i>n</i>	82	82	82
Оксалиплатин и иринотекан Oxaliplatin and irinotecan	<i>k</i>	-0,193	-0,16	-0,195
	<i>p</i>	0,08	0,15	0,08
	<i>n</i>	82	82	82
Капецитабин Capecitabine	<i>k</i>	-0,239	-0,188	-0,223
	<i>p</i>	0,03	0,09	0,04
	<i>n</i>	82	82	82

как выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Исходя из этого, был выбран такой критерий оценки эффективности лечения, как смертность. На смертность при РТК могут влиять множество факторов. Так, РТК – одна из немногих онкологических

нозологий, при которых смертность значительно снижается при проведении скрининговых мероприятий. Однако в пользу возможности использования критерия смертности для оценки эффективности терапии говорят результаты ряда исследований, в которых отражены

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа по изучению влияния пенетрации химиопрепаратами и таргетными препаратами на смертность при метастатическом раке толстой кишки

Table 2. The results of regression analysis evaluating the impact of chemotherapeutic and targeted drugs penetration and mortality in patients with metastatic colorectal cancer

Препарат Drug	β	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Бевацизумаб Bevacizumab	-0,10	-0,02 ... 0,07	0,40
Цетуксимаб Cetuximab	-0,20	-0,04 ... 0,002	0,07
Панитумумаб Panitumumab	-0,17	-0,015 ... 0,002	0,10
Любой препарат из группы анти-EGFR-моноклональных антител Any anti-EGFR monoclonal antibody	-0,19	-0,011 ... 0,001	0,09
Суммарно все препараты из группы моноклональных антител All monoclonal antibodies in total	-0,16	-0,014 ... 0,002	0,10
Оксалиплатин Oxaliplatin	-0,15	-0,02 ... 0,004	0,20
Иринотекан Irinotecan	-0,26	-0,07 ... -0,008	0,02
Оксалиплатин и иринотекан Oxaliplatin and irinotecan	-0,20	-0,02 ... 0,001	0,06
Капецитабин Capecitabine	-0,14	-0,02 ... 0,005	0,20

факты снижения смертности от рака молочной железы не в результате скрининговых процедур, а в результате включения новых препаратов в схемы лечения больных [9]. Ситуацию упрощал и тот факт, что в России полноценного скрининга РТК нет. Таким образом, нами выявлены факторы, которые в данной ситуации, возможно, ассоциированы с уменьшением или увеличением смертности от данного заболевания.

На данном этапе было выявлено, что пенетрация иринотеканом и таргетными препаратами ассоциирована с более низкими показателями смертности в регионе. Это может говорить о том, что назначение 2-й линии терапии (иринотекан в России чаще применяется во 2-й линии) и определяет уменьшение смертности. Это подтверждается результатами исследования A. Grothy, который еще в 2005 г. показал, что наибольшая выживаемость больных метастатическим РТК достигается в том случае, если пациенты получают все зарегистрированные химиопрепараты [10]. Другими словами, чем хуже в регионе организовано обеспечение химиопрепаратами и в случае, если больным не проводится 2-я линия терапии

или в меньшей степени назначаются комбинации с таргетными препаратами, тем выше в этом регионе смертность пациентов.

Однако мы понимаем, что нужно с крайней осторожностью использовать показатель смертности как критерий оценки эффективности лечения, так как, повторимся, на этот параметр оказывают влияние различные факторы даже в отсутствии скрининга. Может быть, в регионах, где чаще назначается адъювантная химиотерапия или выполняется резекция органов по поводу метастазов, чаще назначают 2-ю линию терапии или моноклональные антитела. В связи с этим мы решили провести дополнительное анкетирование онкологических клиник регионов для оценки качества оказания противоопухолевого лечения в 2013 г. больным РТК [11].

Заключение

По данным корреляционного и регрессионного анализов выявлена связь между назначением иринотекана и моноклональных антител и снижением смертности при метастатическом РТК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GLOBOSCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and 5-year prevalence worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42. DOI: 10.1056/NEJMoa032691.
3. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4: efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the 1st line of treatment of metastatic colorectal cancer. ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2007. Abstr. 238.
4. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539–44. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
5. Van Cutsem E., Lenz H.J., Kohne C.H. et al. Fluorouracil, leucovorin and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(7):692–700. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4812.
6. Douillard J.Y., Siena S., Taberno J. et al. Overall survival and tumor shrinkage outcomes in patients with symptomatic/asymptomatic metastatic colorectal cancer: data from the PRIME study. *Ann Oncol* 2013;24(4):iv25–50. DOI: 10.1093/annonc/mdt202.23.
7. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Situation with cancer care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
9. Narod S.A., Iqbal J., Miller A.B. et al. Why have breast cancer mortality rates declined? *J Cancer Policy* 2015;6(5):8–17. DOI: 10.1016/j.jcpo.2015.03.002.
10. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M. et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil–leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209–14. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.037.
11. Fedyanin M., Aliyeva S., Vladimirova L.Y. et al. Evaluation of the quality of cancer treatment in a population of patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in different regions of Russia. *J Clin Oncol* 2017;(35 Suppl 15):e18022. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e18022.