

Клинические примеры эффективности комбинации бевацизумаб + интерферон α в низких дозах у больных распространенным почечно-клеточным раком

А.М. Попов, О.Б. Карякин

ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск

Контакты: Александр Михайлович Попов apopov@mrrc.obninsk.ru

Приводятся клинические примеры эффективного применения бевацизумаба с низкими дозами интерферона α в лечении метастатического почечно-клеточного рака.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, комбинация бевацизумаба с интерфероном α .

Clinical examples of the efficacy of bevacizumab + interferon-alpha in low doses in patients with advanced renal cell carcinoma

A.M. Popov, O.B. Karyakin

Medical Radiology Research Center,

Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

We present clinical examples of effective use of bevacizumab with low doses of interferon alfa in the treatment of metastatic renal cell carcinoma.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, target therapy, the combination of bevacizumab with interferon-alpha.

В последние годы лекарственное лечение метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) претерпело значительные изменения. Появление в клинической практике таргетной терапии позволяет продлить жизнь больных этой группы. На сегодняшний день в России для лечения метастатического рака почки зарегистрировано 6 препаратов. Для пациентов с благоприятным и умеренным прогнозом (по шкале MSKCC) в качестве 1-й линии терапии согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов существует 3 варианта лекарственного лечения — сунитиниб, пазопаниб и комбинация бевацизумаба с интерфероном альфа (ИФН- α). По данным рандомизированных исследований, медиана выживаемости без прогрессирования при их применении в качестве первой линии терапии составляет 11; 11,1 и 10,2 мес соответственно [1–3]. В 2011 г. были опубликованы результаты сравнительного исследования, посвященного изучению эффективности бевацизумаба в комбинации с низкими дозами ИФН- α . Снижение дозы цитокина позволило улучшить переносимость лечения. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 15,6 мес [4]. Тем не менее четкие критерии выбора схемы лечения пока не разработаны.

Нами накоплен опыт таргетной терапии мПКР. Ниже мы приводим примеры эффективного применения комбинации бевацизумаба с низкими дозами ИФН- α [5].

Клинический пример 1. Больной В., 1943 года рождения, обратился за медицинской помощью в октябре 2010 г. по поводу макрогематурии. По результатам проведенного обследования установлен диагноз: рак правой почки T3bN0M0. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина выполнено оперативное вмешательство — лапаротомия, нефрэктомия справа, тромбэктомия (20.12.2010). Данные гистологического анализа (№ 43128/10): почечно-клеточный рак (ПКР), светлоклеточный вариант, степень III по Фурману, с обширными очагами некроза.

При обследовании в марте 2011 г. с применением спиральной компьютерной томографии (СКТ) выявлены множественные метастазы в легких (рис. 1). Прогноз по шкале MSKCC — промежуточный.

С апреля 2011 г. начата терапия бевацизумабом 10 мг/кг, внутривенно, каждые 14 дней + ИФН- α 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю. Контрольное обследование проводится каждые 3 мес.

В течение 6 мес лечения наблюдалась стабилизация заболевания без изменения размеров метастатических очагов. При очередной СКТ (28.12.2011) зарегистрирована полная регрессия метастазов в легких (рис. 1). Лечение переносит удовлетворительно. Побочные эффекты: артериальная гипертензия II степени тяжести (СТС. NCIS, версия 3.0).

Лечение по вышеуказанной схеме продолжается. Длительность наблюдения — 15 мес.

Клинический пример 2. Больной Г., 1951 года рождения, наблюдается с мая 2008 г., когда был поставлен диагноз: рак левой почки T1bN0M0. Проведено оперативное лечение — лапаротомия, нефрэктомия слева (15.05.2008).

По данным гистологического анализа: ПКР, светлоклеточный вариант, степень III по Фурману, без инвазии собственной капсулы; в удаленных лимфатических узлах опухолевого роста не выявлено.

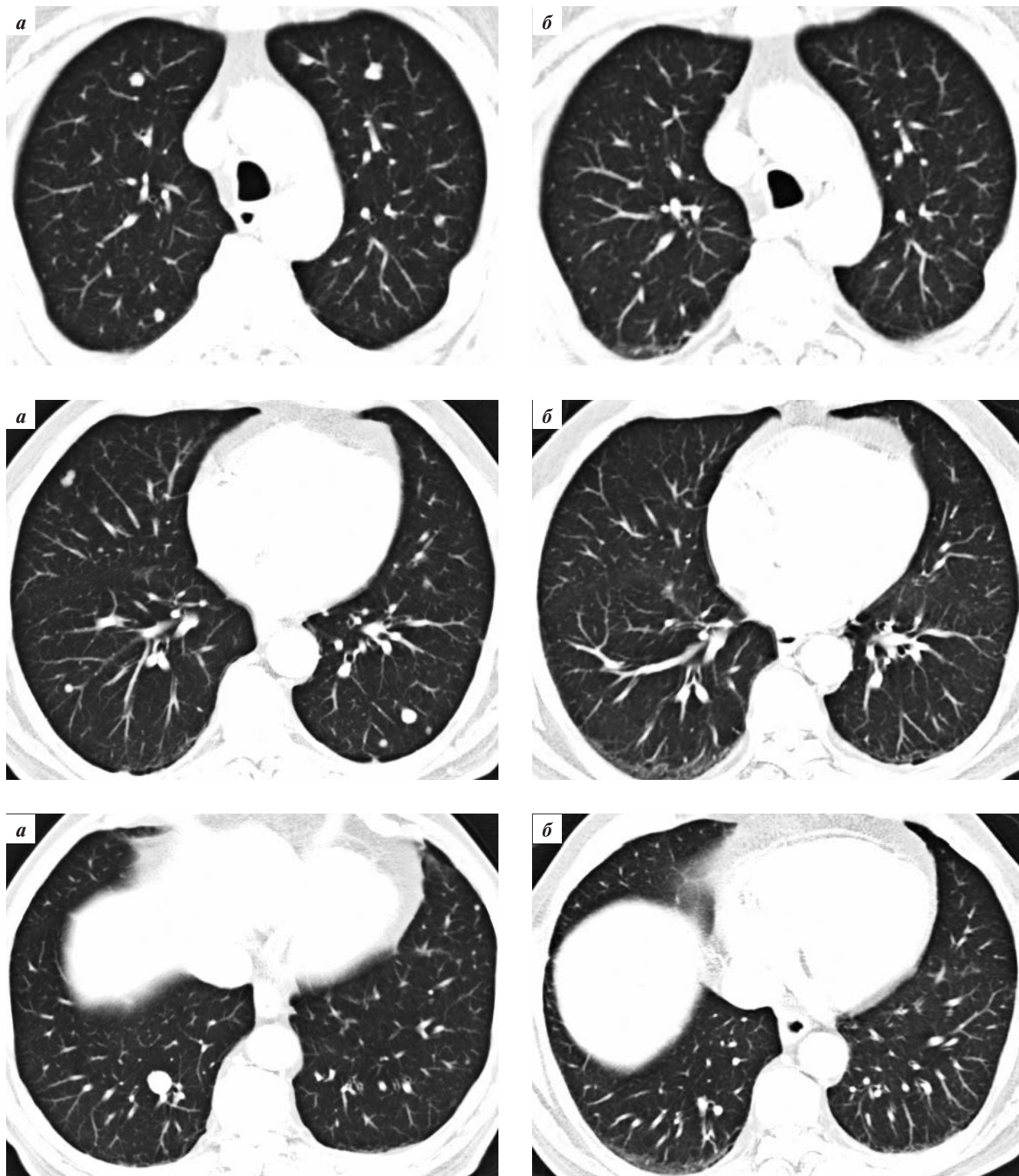


Рис. 1. Больной В., СКТ грудной клетки: а — до лечения, б — через 9 мес после начала терапии

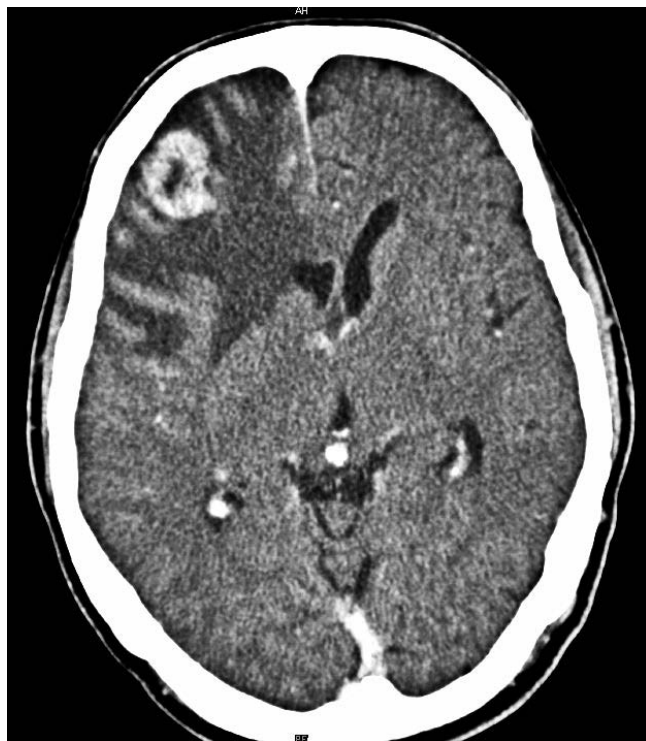


Рис. 2. Больной Г., СКТ головного мозга до начала терапии

С апреля 2011 г. появились постоянные головные боли. Проведено обследование. СКТ головного мозга с внутривенным контрастированием (31.05.2011): в передних отделах левой лобной доли определяется образование наибольшим размером 41 мм, интенсивно накапливающее контраст, с выраженной зоной перифокального отека; аналогичное образование наибольшим размером 25 мм определяется справа парасагитально в области базальных структур с прорастанием в полость бокового желудочка; СКТ грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием (06.06.2011): множественные метастазы в легких, местный рецидив в ложе удаленной левой почки.

Больной консультирован в НИИ им. Н.Н. Бурденко. В связи с высоким риском оперативного вмешательства рекомендовано проведение лекарственной терапии.

С июня 2011 г. проводится терапия бевацизумабом 10 мг/кг, внутривенно, каждые 14 дней + ИФН-α 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю.

При контрольном обследовании зарегистрирована стабилизация заболевания. Размеры метастазов в головном мозге уменьшились в 2 раза. Больной переносит лечение удовлетворительно. Длительность наблюдения — 37 мес, с момента прогрессирования прошло 12 мес. Лечение продолжается.

Обсуждение

ПКР может метастазировать в любые органы и ткани, но «излюбленная» локализация — легочная

ткань. В то же время больные с метастазами рака почки только в легкие имеют наиболее благоприятный прогноз. Назначение таргетной терапии в этой ситуации позволяет значительно увеличить продолжительность жизни. На основании данных литературы и собственного опыта сделано заключение: таргетные препараты чаще позволяют достичь частичной регрессии или длительной стабилизации заболевания [5]. Полная регрессия метастатических очагов встречается в 0–1% случаев [1–3]. Тактика лечения после подтверждения полной регрессии не определена. Отмена лечения в такой ситуации может привести к рецидиву заболевания и появлению новых метастатических очагов. В ходе ряда исследований больным, достигшим полной регрессии, лекарственное лечение прерывали. По данным L. Albiges и соавт., из 28 больных с полной регрессией, у которых таргетная терапия была прекращена, у 17 (61%) признаки прогрессирования отсутствуют при среднем периоде наблюдения 255 дней [6]. Как сообщают M. Johannsen и соавт., у 7 из 12 больных, достигших полной регрессии, сохраняется ремиссия после прекращения лечения с медианой наблюдения 8,5 мес [7]. У 5 пациентов констатировано прогрессирование заболевания. При возобновлении той же схемы таргетной терапии эффект отмечен у всех.

В нашем случае лечение больного продолжается.

Для подтверждения гипотезы и выработки четкой тактики ведения больных ПКР с полной регрессией

метастатических очагов требуются дальнейшие исследования с участием большой когорты пациентов.

Больные мПКР с метастазами в головной мозг имеют неблагоприятный прогноз. При синхронном развитии метастазов от выполнения паллиативной нефрэктомии воздерживаются. Лечение начинается с хирургического удаления метастаза (-ов) в головном мозге и/или лучевой терапии (предпочтительно методом стереотаксической радиохирургии). Дальнейшая тактика определяется распространенностью заболевания и чаще (при наличии метастазов других локализаций) заключается в назначении лекарственной терапии. В нашем случае после выявления про-

грессирования заболевания была сразу начата таргетная терапия. В исследовании, посвященном изучению эффективности комбинации бевацизумаба с ИФН- α , метастазы в головной мозг являлись противопоказанием для данного вида лечения вследствие угрозы развития геморрагических инсультов. Впоследствии эти опасения не оправдались, и, таким образом, наличие метастатического поражения головного мозга не является противопоказанием для назначения бевацизумаба. Приведенный выше клинический пример демонстрирует эффективность комбинации бевацизумаба с ИФН- α у больных мПКР с метастазами в головной мозг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):115–24.
2. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8.
3. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103–11.
4. Melichar B. et al. BEVLiN: Prospective study of the safety and efficacy of first-line bevacizumab (BEV) plus low-dose interferon- α 2a (IFN) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2011 ASCO Annual Meeting, abstr. 4546
5. Попов А.М., Карякин О.Б., Горбань Н.А. Собственный опыт применения комбинации бевацизумаб + интерферон α -2A у больных диссеминированным почечно-клеточным раком. *Онкоурология* 2010;4:32–5.
6. Albiges L., Oudard S., Negrier S. et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30(5):482–7.
7. Johannsen M., Flörcken A., Bex A. et al. Can tyrosine kinase inhibitors be discontinued in patients with metastatic renal cell carcinoma and a complete response to treatment? A multicentre, retrospective analysis. *Eur Urol* 2009;55(6):1430–8.