

Собственный опыт применения комбинации бевацизумаб + интерферон α -2A у больных диссеминированным почечно-клеточным раком

А.М. Попов, О.Б. Карякин, Н.А. Горбань
ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

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

Таргетная терапия является основным методом лечения больных диссеминированным раком почки. В настоящее время комбинацию бевацизумаба с интерфероном (ИФН) α -2A в качестве 1-й линии считают стандартом лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком с благоприятным и промежуточным прогнозом (по критериям MSKCC). Мы представили собственный опыт применения бевацизумаба с ИФН α -2A у больных метастатическим раком почки. Медиана времени до прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 10 и 22 мес соответственно.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, таргетная терапия, бевацизумаб, интерферон, ингибитор VEGF

The author's experience in using bevacizumab plus interferon alfa-2A in patients with disseminated renal cell carcinoma

A.M. Popov, O.B. Karyakin, N.A. Gorban

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Target therapy is a main approach to treating metastatic renal cell carcinoma. Bevacizumab plus interferon alfa-2A is now standard first-line options for patients with previously untreated, good or intermediate prognosis (using the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center criteria). We have presented our experience in using bevacizumab plus interferon alfa-2A in patients with metastatic renal cell carcinoma. Median progression-free survival and overall survival were 10 months and 22 months, respectively.

Key words: renal cell carcinoma, target therapy, bevacizumab, vascular endothelial growth factor inhibitor

Введение

За последние годы в лечении распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) произошли значительные изменения. Понимание некоторых механизмов патогенеза заболевания привело к разработке целой группы препаратов направленного действия, мишени для которых представляют собой различные этапы опухолевого ангиогенеза и клеточной пролиферации.

В настоящее время таргетные препараты считаются основным средством лечения для этой сложной группы пациентов. Одним из вариантов 1-й линии терапии больных распространенным светлоклеточным раком почки с благоприятным и промежуточным прогнозом по критериям MSKCC (прогностическая модель, разработанная в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; табл. 1) [1] является назначение бевацизумаба с интерфероном (ИФН) α . Использование этой комбинации было одобрено в Европе в 2007 г. после получения результатов многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования (AVOREN). В нашей стране применение бевацизумаба с ИФН α -2A у больных ра-

Таблица 1. Прогностическая модель MSKCC

Факторы риска	Значение
Статус активности (по шкале Карновского)	< 80%
Интервал с момента постановки диагноза до начала лекарственного лечения (ИФН)	< 1 года
Уровень гемоглобина	< нижней границы нормы
Уровень лактатдегидрогеназы	> $1,5 \times N$
Скорректированный уровень Ca^{2+}	> 10 мг/дл

Примечание. Прогноз: благоприятный — 0 факторов риска, промежуточный 1–2, неблагоприятный ≥ 3 .

ком почки одобрено в 2008 г. и в настоящее время эти препараты входят в список жизненно важных лекарственных средств.

В исследовании AVOREN [2, 3] изучалась эффективность комбинации бевацизумаб + ИФН α -2A (в сравнении с только интерферонотерапией у 649 больных светлоклеточным раком почки). Дизайн

протокола предполагал введение бевацизумаба/платцебо в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед, а ИФН — подкожно по 9 млн МЕ 3 раза в нед. В итоге получено 2-кратное преимущество в группе бевацизумаба по продолжительности медианы без прогрессирования заболевания (10,2 мес против 5,4 мес). Однако эти данные зарегистрированы только у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом по критериям MSKCC. Ретроспективное изучение результатов исследования выявило, что у 131 (40%) больного в группе комбинированной терапии потребовалось снижение дозы ИФН из-за развития нежелательных явлений, связанных с применением последнего. После уменьшения дозы ИФН в течение 6 нед переносимость терапии улучшилась за счет уменьшения частоты возникновения и степени выраженности характерных для иммунотерапии побочных эффектов — слабости, астении, депрессии, гриппоподобного синдрома, анорексии, тошноты, рвоты. В то же время эффективность лечения при редукции дозы цитокина не только не снижалась, а наоборот, медиана времени без прогрессирования в этой подгруппе достигала 12,4 мес [4].

Цель исследования — изучение эффективности комбинации бевацизумаба с ИФН α -2A у больных диссеминированным раком почки в клинике МРНЦ РАМН (Обнинск).

Материалы и методы

Наш Центр располагает опытом лечения 23 пациентов (16 мужчин, 7 женщин). Средний возраст — 54

Таблица 2. Характеристика больных

Возраст, лет	54 (22–74)
Пол, м/ж, n	16/7
Нефрэктомия, n	17 (74%)
Гистология, n	23
Светлоклеточный рак	
Предшествующее лечение, n (%)	4 (17%)
Без лечения, n (%)	19 (83%)
Количество локализаций метастазов, n (%):	
1	6 (26%)
2	11 (48%)
3	6 (26%)
Локализация метастазов, n (%) :	
легкие	18 (78%)
ЛУ	11 (48%)
кости	3 (13%)
другая	10 (43%)
Прогноз (MSKCC), n (%) :	
благоприятный	5 (22%)
промежуточный	18 (78%)

Примечание. ЛУ — лимфатические узлы.

(22–74) года. Характеристика больных представлена в табл. 2. Во всех случаях болезнь носила распространенный характер. У всех больных был гистологически верифицирован светлоклеточный вариант ПКР. У 17 (74%) пациентов диагноз морфологически подтвержден после нефрэктомии, в 6 случаях удаление первичного очага не выполнялось, а гистологический материал получен при пункционной биопсии опухоли почки. Из 17 больных с предшествующей нефрэктомией у 9 операция носила паллиативный характер и в 8 случаях прогрессирование заболевания наступило в различные сроки после оперативного вмешательства. У 4 пациентов до включения в исследование проводилась иммунотерапия.

У всех больных имелись множественные метастатические очаги. Лишь у 6 пациентов была единственная локализация метастазов, а у 17 — болезнь имела более распространенный характер с наличием 2 и более локализаций поражения. В 78% случаев диагностированы метастазы в легкие, в 48% — лимфогенное поражение, в 13% — метастазы в кости скелета и в 43% — метастазы других локализаций (надпочечники, печень, плевра, контралатеральная почка, мягкие ткани).

По критериям MSKCC больные распределились следующим образом: в большинстве случаев (78%) — промежуточный прогноз и у 22% пациентов — благоприятный.

Всем больным проводилась терапия — бевацизумаб 10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед и ИФН α -2A в дозе от 3 до 9 млн МЕ подкожно 3 раза в нед. За 20 мин до инъекции ИФН с профилактической целью назначалось 0,5 г парацетамола. Контрольное обследование проводилось каждые 2–3 мес, включая спиральную компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием.

Результаты

Оценка результатов лечения выполнена у 23 пациентов. Из них у 4 (17%) больных зарегистрирована частичная регрессия (ЧР), у 16 (70%) — стабилизация и у 3 (13%) — прогрессирование заболевания.

Характеристика больных, достигших ЧР, представлена в табл. 3. Все пациенты имели промежуточный прогноз, и им была выполнена паллиативная нефрэктомия. Также во всех представленных случаях были диагностированы только «мягкотканые» метастазы с преимущественным поражением легочной ткани. Несмотря на то, что у этих 3 больных имелись 2 и более метастатических очага различной локализации, объем поражения представляется достаточно умеренным. Следует отметить, что у 3 больных уменьшение размеров метастатических очагов произошло через 8 нед после начала лекарственной терапии, а затем наблюдалась их стабилизация на достигнутом уровне. В 1 случае регрессия метастазов происходи-

ла постепенно, продолжаясь и после 1 года лечения. Трое пациентов продолжают лечение с периодом наблюдения 18, 18 и 15 мес соответственно. У 1 больного лечение прервано вследствие непереносимости терапии. Длительность ответа составила 15 мес, после чего отмечено прогрессирование заболевания.

Среди 16 больных со стабилизацией заболевания длительный (12 мес и более) ответ отмечен у 4 пациентов. Все они имели благоприятный прогноз по шкале MSKCC, и всем 4 была выполнена паллиативная нефрэктомия. У 2 из них прогрессирование наступило после 43 и 26 мес лечения соответственно. В 1 случае по истечении 12 мес лечение было прервано вследствие отсутствия в клинике бевацизумаба, последующая иммунотерапия оказалась неэффективна. И 1 больная продолжает лечение в течение 12 мес. У 2 из 4 пациентов метастазы локализовались в легких, у 2 оставшихся, помимо легочных очагов, имелось лимфогенное поражение.

У 12 больных стабилизация длилась не более 12 мес. Только у 1 из них прогноз определен как благоприятный, у остальных — промежуточный. При поражении костей период до прогрессирования оказался наименее продолжительным и не превышал 6 мес.

Прогрессирование болезни при первом же контрольном обследовании выявлено только в 3 случаях. Следует отметить, что у этих больных имелось обширное лимфогенное метастазирование с конгломератами лимфатических узлов (ЛУ) размерами до 6–7 см. В 1 случае такое распространение заболевания, а также опухолевый тромбоз нижней полой вены послужили причинами отказа от выполнения паллиативной нефрэктомии.

Интересным представляется тот факт, что у 5 из 6 больных с неудаленной первичной опухолью зарегистрирована стабилизация и у 1 — прогрессирование заболевания. Только в 1 случае отмечено уменьшение размеров «мишеней», их регрессия составила 20%. При этом, помимо уменьшения размеров метастазов, также произошло уменьшение размеров первичной опухоли.

Шести пациентам в связи с прогрессированием болезни после применения комбинации бевацизумаб + ИФН были назначены ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, сорафениб, акситиниб). У 3 из них это лечение назначено в качестве 3-й линии терапии: им-

мунотерапия → (бевацизумаб + ИФН) → ингибитор тирозинкиназ. Во всех 6 случаях удалось добиться стабилизации заболевания на срок от 4 до 8 мес.

Средний период времени без прогрессирования во всей группе больных составил 10 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) — 22 мес.

Переносимость комбинации бевацизумаба с ИФН α-2А была удовлетворительной. Наиболее часто (18%) развивалась артериальная гипертензия I–II степени тяжести. Повышение АД успешно контролировалось назначением гипотензивных препаратов. Только у 2 больных лечение было прекращено, вследствие развившегося нефротического синдрома (IV степень тяжести). После отмены терапии степень выраженности неблагоприятного явления уменьшилась, однако сохраняющаяся протеинурия не позволила возобновить лечение.

Обсуждение результатов

В этом исследовании мы не назначали комбинацию бевацизумаб + ИФН больным диссеминированным раком почки с неблагоприятным прогнозом. В то же время большая часть пациентов имела промежуточный прогноз и только 26% больных — благоприятный. Интересно отметить, что все пациенты с синхронным метастатическим поражением автоматически попадают в группу промежуточного или неблагоприятного прогноза в зависимости от других 4 критериев. Благоприятный прогноз, как правило, имеют больные, у которых выявлено прогрессирование заболевания через 12 мес и более после хирургического лечения. На наш взгляд, данный прогностический фактор (интервал с момента установления диагноза до начала лекарственной терапии) отражает биологические свойства опухоли, ее агрессивность. На другие прогностические критерии в большей мере оказывают влияние локализация метастатических очагов, их количество и общий объем поражения. В наше исследование были включены только 5 больных с благоприятным прогнозом, у всех зарегистрирована стабилизация заболевания, у 4 из них длительность стабилизации колебалась от 12 до 43 мес, причем у 1 пациента (длительность стабилизации 12 мес) лечение было прекращено вследствие отсутствия бевацизумаба. Можно полагать, что период до прогрессирования в данном случае мог быть значи-

Таблица 3. Характеристика больных с частичным ответом опухоли на терапию (n=4)

Прогноз (MSKCC)	Нефрэктомия	Локализация метастазов	Сумма наибольших размеров измеряемых очагов, мм	Интервал до ЧР, нед
Промежуточный	Да	Легкие	74	8
Промежуточный	Да	Легкие, ЛУ	126	8
Промежуточный	Да	Легкие, ЛУ	132	8
Промежуточный	Да	Правый надпочечник, ЛУ	64	68

тельно большим. Все больные, достигшие ЧР заболевания, имели промежуточный прогноз, поскольку у всех был первично диагностирован диссеминированный рак почки. Остальные критерии прогноза имели благоприятный характер. У всех больных, достигших ЧР, и у пациентов с длительным периодом стабилизации заболевания метастазы чаще локализовались в легочной ткани, в ряде случаев в сочетании с поражением внутригрудных ЛУ, надпочечников. Пациенты с опухолями именно этих локализаций метастазов хорошо отвечают на лекарственное лечение и имеют благоприятное течение болезни. У больных с костными метастазами мы также добились стабилизации болезни, однако ее продолжительность была невелика и составляла не более 6 мес. Также неблагоприятное течение заболевания с отсутствием эффекта лечения отмечено у больных с обширным объемом поражения. Все 3 больных, у которых выявлено прогрессирование через 2 мес после начала лечения, имели конгломераты ЛУ размером 6–7 см, в 1 случае в сочетании с неудаленной первичной опухолью.

Таким образом, отбор больных для лечения бевацизумабом с ИНФ следует основывать на критериях прогноза MSKCC, а также учитывать локализацию метастатических очагов, количество вовлеченных органов и систем и объем поражения.

У 6 больных с неудаленной первичной опухолью комбинация бевацизумаб + ИНФ также обладала эффективностью. В 5 случаях была достигнута стабилизация заболевания. Необходимость паллиативной нефрэктомии была доказана в рандомизированных исследованиях в эру иммунотерапии. Проводилось сравнение эффективности ИНФ и комбинации нефрэктомии + ИНФ [5, 6]. Было показано, что эффективность ИНФ после удаления первичного очага выше. Но подобных данных относительно таргетной терапии пока нет.

В настоящее время онкологические заболевания следует рассматривать как хронические болезни, требующие проведения поддерживающих курсов. Лю-

бопытным представляется факт последовательного назначения лекарственных средств. В исследованиях А. Dham и соавт. [7], М. Sablin и соавт. [8], В. Rini и соавт. [9] продемонстрировано эффективное поочередное использование таргетных препаратов. В нашей работе 6 больным с прогрессированием болезни после комбинации бевацизумаба с ИНФ назначались ингибиторы тирозинкиназы. Во всех случаях удалось добиться стабилизации заболевания. Исследования, посвященные вопросу применения таргетных препаратов, продолжаются. Оптимальную последовательность их назначения еще предстоит определить.

Результаты представленного исследования сопоставимы с данными полученными в исследовании AVOREN. Медиана времени до прогрессирования в нашей работе составила 10 мес, ОВ — 22 мес, а в международном исследовании — 10,2 мес и 23,3 мес соответственно [1, 2].

Выводы

Согласно полученным данным медиана времени до прогрессирования при использовании комбинации бевацизумаб + ИНФ α -2А у больных диссеминированным раком почки с благоприятным и промежуточным прогнозом составляет 10 мес, ОВ — 22 мес.

На эффективность данного вида лечения влияет локализация метастазов и объем поражения. Прогностически благоприятным является поражение легких, группу неблагоприятного прогноза составили больные с метастазами в кости, а также с обширным объемом поражения.

Терапия комбинацией бевацизумаб + ИНФ имеет благоприятный профиль безопасности. Назначение ИНФ в низких дозах позволяет минимизировать его побочные эффекты. Наиболее часто встречающимся из них является артериальная гипертензия, которая успешно контролируется назначением гипотензивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96.
2. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon α -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
3. Escudier B., Bellmunt J., Negrier S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon α -2A in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144–50.
4. Melichar B., Koralewski P., Ravaud A. et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann of Oncol* 2008;19(8):1470–6.
5. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon α -2b compared with interferon α -2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9.
6. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. et al. Radical nephrectomy plus interferon- α -based immunotherapy compared with interferon α alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;22:358 (9286):966–70.
7. Dham A., Dudek A. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *ASCO* 2007;abstr 5106.
8. Sablin M., Bouaita L., Balleyguier C. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients. *ASCO* 2007;abstr 5038.
9. Rini B.I., Michaelson M.D., Rosenberg J.E. et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3743–8.