

Длительное применение бевацизумаба с интерфероном-альфа в качестве первой линии таргетной терапии распространенного рака почки

КЛИМЕНКО А. А., ИВАНОВ С. А., ДОБРОВОЛЬСКАЯ Н. Ю.

В данной статье приводятся результаты собственных наблюдений лечения больных метастатическим раком почки. В качестве первой линии терапии применяется бевацизумаб в комбинации с интерфероном-альфа (ИНФ-а). Препарат относится к группе препаратов нового поколения, блокирующих ангиогенез.

Цель: определить эффективность и возможные нежелательные явления при проведении лечения почечно-клеточного рака комбинацией бевацизумаба с интерфероном-а.

Материалы и методы: лечение проведено 22 пациентам, имеющим отдаленные метастазы почечно-клеточного рака. Больным проводилась терапия в режиме бевацизумаб 10 мг/кг внутривенно капельно каждые 14 дней и ИНФ-а-2А по 3 млн ед подкожно 3 раза в неделю. Каждые 2 недели проводился контроль общего анализа, биохимического анализа крови, коагулограмма и общего анализа мочи. Каждые 3 месяца проводилась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза.

Результаты: в ходе лечения выживаемость без прогрессирования составила 12 месяцев, общая выживаемость – 21 месяц (12–24). На фоне проводимого лечения нами были выявлены нежелательные явления, в связи с которыми части пациентов пришлось либо временно отменить проводимое лечение, либо модифицировать дозу (3 степень (G3) выявлена у 18% больных).

Заключение: через 24 месяца у 14 (63%) больных в ходе лечения отмечено прогрессирование заболевания, стабилизация у 5 (22%) и у 3 (15%) частичный ответ, наши результаты лечения соответствуют международным результатам лечения (цифры общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, частоту побочных эффектов). Побочные эффекты проводимого лечения связаны в основном с применением ИНФ-а в низких дозах и практически не вызывает побочных эффектов высоких степеней тяжести, требующих проведения специального лечения или отмены проводимого лечения, что позволяет рекомендовать проведение лечения в качестве первой линии терапии комбинацией бевацизумаба с интерфероном-а в малых дозах, профилактика нежелательных явлений лечения позволяет продолжать проводимую таргетную терапию.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ангиогенез, таргетная терапия, нежелательные явления

Adverse events and their prevention and treatment with bevacizumab + interferon- alfa as first-line treatment of advanced targeted kidney cancer

A. A. Klimenko, S. A. Ivanov, N. Y. Dobrovolskaya

Abstract: This article presents the results of our own observations in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. Bevacizumab has been applied as a first-line therapy in combination with interferon-alpha. This medicine belongs to a group of new generation drugs that stops angiogenesis. The therapy was held on 22 patients with distant metastases of renal cell cancer. The relapse-free survival during treatment During treatment counted 12 months and overall survival counted 21 months. The therapy we have revealed adverse events in connection with which some patients had to temporarily

suspend or to treatment, or modify dose. The results of the treatment and prevention of adverse events allowed to continue ongoing targeted therapy.

Key words: renal cell cancer, angiogenesis, targeted therapy, adverse events

Контактная информация

Иванов Сергей Анатольевич — д.м.н., зав урологическим отделением ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий России, Москва, onscourolog@gmail.com

Клименко Александр Анатольевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лаборатории урологии и андрологии хирургического отдела ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва, onscouro@gmail.com

Добровольская Наталья Юрьевна — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории химиотерапии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, dobrovolskayanat@rambler.ru

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) — наиболее распространенная разновидность рака почки. В структуре онкологических заболеваний на почечно-клеточный рак приходится 4%. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России ПКР устойчиво занимает третье место после рака предстательной и щитовидной железы (35,83%). Ежегодно в России от ПКР умирает более 8 тыс человек. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки — 8,09 на 100 тыс населения [1]. В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании. Частота почечно-клеточного рака постепенно увеличивается. 5-летняя выживаемость при этой патологии достигает 60%. Однако при наличии метастазов 2-летняя выживаемость колеблется от 0 до 20% [9, 11]. О том, насколько актуальна проблема лечения распространенных форм, говорят следующие факты: сосудистая инвазия отмечается у 5–10% больных раком почки, и одна треть из них также имеет отдаленные метастазы. От 25% до 50% больных имеют метастазы на момент установления диагноза. Более того, приблизительно у половины больных после радикальной нефрэктомии впоследствии появляются метастазы [10].

Ангиогенез является ключевым патогенетическим механизмом роста злокачественного новообразования и диссеминации опухолевого процесса, в связи с чем одними из основных целей противоопухолевой таргетной терапии являются внутриклеточные мишени, вовлечен-

ные в процесс стимуляции ангиогенеза и опухолевого роста. Разработано несколько препаратов, влияющих на разные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией гена VHL (фон Хиппель-Линдау). Однако мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференцировку, репарацию и т.д.) [8, 11]. Таким образом, токсический спектр целенаправленной терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью его применения, а также временем полувыведения лекарственного средства.

Побочные реакции наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы (изменение артериального давления, тромбозы, нарушения в электрокардиограмме, аритмии, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая)); мочевыделительной системы (протеинурия); желудочно-кишечного тракта (диарея, мукозиты, перфорации); центральной нервной системы (синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии); кожи (ладонно-подошвенный синдром). Особенностью таргетных препаратов, учитывая механизм их действия, является то, что они могут перевести активно растущую злокачественную опухоль в хроническое заболевание. Поэтому раннее и, особенно, отсроченное (на фоне длительного приема препарата) развитие осложнений терапии представляет огромное значение [2, 14].

Бевацизумаб (Авастин) представляет собой рекомбинантное человеческое монокли-

нальное антитело, связывающееся с VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия) и ингибирующее его биологическую активность как *in vitro*, так и *in vivo*. Бевацизумаб (Авастин) вместе с интерфероном-альфа (ИНФ-а) одобрен в Европе с 2007 года в качестве первой линии лечения распространенного рака почки у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом по критериям MSKCC (Мемориальный Раковый Центр Слоун-Кеттеринг), а в России — с 2008 года после регистрации [4, 5, 9, 10].

Материалы и методы

В ФГБУ РНЦРР Минздрава России было проведено лечение у 22 больных с распространенным почечно-клеточным раком. Критериями включения являлись морфологически подтвержденный светлоклеточный нерезектабельный или метастатический рак почки, наличие измеряемого опухолевого образования, благоприятный или промежуточный прогноз по Motzer [3, 4]. Из них 5 (23%) женщин и 17 (77%) мужчин. Возраст от 47 до 79 лет, средний возраст — 56 лет (± 3). Первичной целью исследования являлась оценка общей выживаемости, вторичными целями — выживаемость без прогрессирования, частота объективного ответа на лечение, безопасность и переносимость терапии, наступление нежелательных явлений и борьба с ними.

У 20 (90%) больных на первом этапе была проведена нефрэктомия, 2 (9%) больным в связи с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, нарушением внешнего дыхания и распространенностью болезни хирургическое лечение не проводилось. У 8 (36%) больных выявлен распространенный процесс до хирургического этапа лечения, и операция носила циторедуктивный характер. У 12 (54%) больных прогрессия наступила в сроки от 1 года до 5 лет. У 3 больных имелись солидарные очаги, у 19 (86%) носили множественный характер. В 73% метастазы обнаружены в легких, в 39% — в лимфатических узлах, в 18% — в кости скелета и 24% — в другие органы (надпочечники, почку, печень и забрюшинное пространство). Больным проводилась терапия в режиме бевацизумаба 10 мг/кг внутривенно капельно каж-

дые 14 дней и ИНФ-а по 3 млн.ед подкожно 3 раза в неделю. Каждые 2 недели проводился контроль общего анализа, биохимического анализа крови, коагулограмма и общего анализа мочи. Каждые 3 месяца проводилась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза.

В случае наступления нежелательных явлений проводилась модификация дозы или временная отмена, до улучшения состояния больных. В случае стойких изменений таргетная терапия прекращалась.

Период наблюдения составил более 5 лет, медиана продолжительности терапии более 2-х лет (от одного года до трех лет).

Результаты

Через 24 месяца у 14 (63%) больных в ходе лечения отмечено прогрессирование заболевания, стабилизация у 5 (22%) и у 3 (15%) частичный ответ. Полного ответа не отмечено ни у одного пациента. Все больные из благоприятной группы прогноза имели единичные очаги в паренхиматозных органах. У 8 (36%) больных отмечена стабилизация в течение 15 месяцев, затем наступило прогрессирование заболевания. У 4 (18%) больных отмечена прогрессирование в ходе лечения в период до 6 месяцев лечения. Метастатические очаги у всех были множественные и у большинства присутствовали в костях. У 2 (9%) больных стабилизация в течение 9 месяцев, а затем отмечена прогрессия заболевания (Рис. 1).

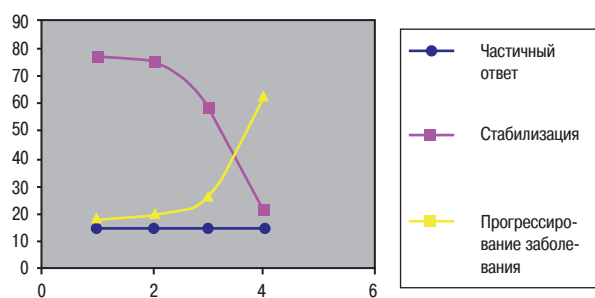


Рисунок 1.

При анализе нежелательных явлений двое (9%) больных отказались от проводимого лечения в период 3 месяцев терапии в связи с плохой переносимостью лечения (слабость, тошнота, рвота на фоне терапии), нежелательные явления у них составили 3 степень (G3).

Слабость на фоне проводимого лечения отмечалась у всех больных, у 19 (86%) не превышала 2 ст. и не требовала дополнительных действий и отмены таргетного препарата. Наличие слабости нами расценивалось как побочный эффект применения ИНФ-а.

Артериальная гипертензия наблюдалась у большинства больных, из которых 4 больных (18%, по данным международного обследования AVOREN — 26%) уже принимали гипотензивные препараты до начала лечения бевацизумабом. Всем больным назначался ежедневный мониторинг артериального давления. При превышении артериального давления выше 130/100 мм рт. ст. пациентам начиналась гипотензивная терапия после консультации кардиолога. Назначались блокаторы кальциевых каналов, при превышении артериального давления выше 160/100 мм рт. ст. назначались нитраты длительного действия. В случае некупируемости повышенного артериального давления проводилась временная отмена таргетной терапии.

Кожные проявления не характерны для приема бевацизумаба, однако нами было выявлено у 6 (27%) пациентов в виде локализованной эритемы (1 степень), которые проходили после назначения антигистаминных препаратов и локального применения витаминных кремов. Мы считаем, что это связано с длительным периодом лечения больных, который превышал период международных исследований.

Со стороны желудочно-кишечного тракта у 11 (50%) больных отмечалась тошнота, которая не превышала 1 степени. Периодическая рвота выявлена у 7 (31%) больных и тоже не превышала 1–2 степени выраженности и не потребовала дополнительного лечения.

Диарея отмечалась у 12 (54%, в исследовании AVOREN — 20%) больных и соответствовала 1 степени выраженности.

При наступлении нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта боль-

ным назначалась щадящая диета, ферментативные препараты, обволакивающие средства. Отмена таргетной терапии по поводу этих нежелательных явлений не проводилась ни одному пациенту.

При проведении лабораторных исследований перемежающаяся протеинурия в ходе лечения выявлена была у 14 пациентов (63%) и не превышала 1–2 ст. выраженности у 10 (45%) пациентов, 3 ст. — у 4 (18%, в исследовании AVOREN — 18%).

Печеночные ферменты и билирубин незначительно повышались у 17 (77%) больных при длительном периоде лечения и наблюдения и также не требовали лекарственной коррекции (1 степень нежелательного явления — G1).

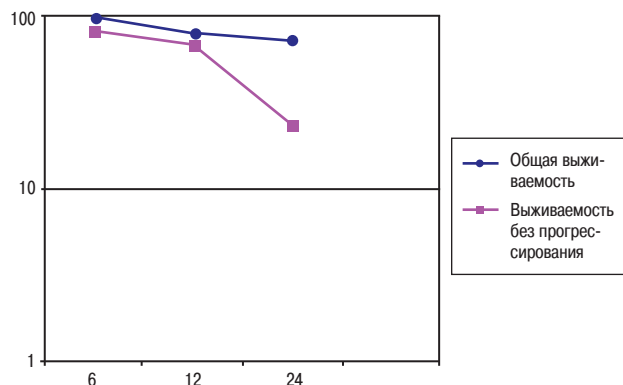
Нежелательные явления у остальных пациентов не превышали 1 степени и купировались симптоматической терапией. Основным побочным действием было повышение артериального давления и повышения температуры. У 14 (63%) пациентов появлялась протеинурия, которая не потребовала дополнительного лечения и снижения дозы бевацизумаба.

Обсуждение результатов

В процессе применения бевацизумаба в комбинации с ИНФ-а в качестве первой линии терапии почечно-клеточного рака нами было выявлено, что медиана выживаемости без прогрессии у больных ПКР составила 12 месяцев, общая выживаемость 21 месяц (8–36 месяцев). Эффективность проводимой терапии составила через 6 месяцев 82%, а через 12 месяцев 71% и через 24 месяца 36%, выживаемость на фоне проводимой терапии в 6 месяцев составила 100%, 12 месяцев — 82%, 24 месяца — 72%.

Количество проанализированных пациентов к концу наблюдения составило 6 больных (27%) со стабилизацией и частичным ответом, у 16 (73%) больных отмечено прогрессирование заболевания, 9 (40%) пациентов были переведены на 2 линию терапии, 7 (33%) пациентов умерли в процессе наблюдения.

Рисунок 1. Кумулятивная выживаемость (%)



Следует отметить, что лечение получали только пациенты из групп благоприятного

и промежуточного прогноза. Худшие результаты лечения отмечены у больных с костными метастазами и имеющие больше двух очагов метастазов, а лучшие — имеющие единичные очаги в паренхиматозных органах. Полученные клинические данные сходны с данными других авторов и международных исследований [5, 8].

Анализ нежелательных явлений также показал, что при проведении таргетной терапии препаратом бевацизумаб с низкими дозами ИНФ-а отмечалась неплохая переносимость лечения, основными побочными эффектами были слабость и повышение артериального давления, что требовало дополнительного лечения и в некоторых случаях временной отмены препарата.

Структура нежелательных явлений представлена в таблице 1.

Таблица 1. Нежелательные явления при проведении терапии бевацизумабом и интерфероном -а

Нежелательные явления	1–2 степень тяжести (%) ФГБУ РНЦПР n=22	3–4 степень тяжести (%)	
		ФГБУ РНЦПР n=22	Е/Badjetta (2008 г.) n=121
Слабость	19 (86)	31 (4)	22 (18)
Артериальная гипертензия	16 (72)	3 (13)	4 (3)
Тошнота, рвота	11 (50)	0	17 (14)
Диарея	12 (54)	2 (0.9)	–
Кожные проявления	6 (27)	0	–
Протеинурия	10 (45)	4 (18)	8 (7)

Выводы

Применение бевацизумаба 10 мг/кг внутривенно капельно каждые 14 дней и ИНФ-а-2А по 3 млн ед подкожно 3 раза в неделю в качестве первой линии терапии у больных почечно-клеточным раком повышает общую и выживаемость без прогрессии и является эффективным лечением. Побочные эффекты проводимого лечения связаны в основном с применением ИНФ-а-2А в низких дозах и практически не вызывает побочных эффектов высоких степеней тяжести, требующих проведения специального лечения или отмены проводимого лечения.

Вовремя проведенные превентивные меры позволяют уменьшить побочные эффекты таргетных препаратов и улучшить качество жизни данной категории больных. Полученные данные соответствуют данным других исследователей и международных многоцентровых исследований [1, 3, 4, 7, 12].

Полученные результаты соответствуют литературным данным мирового опыта проведения данной терапии, а побочные эффекты не превышают международных данных [1, 3, 4, 7, 8, 12].

Литература

1. Б. Я. Алексеев, А. С. Калпинский, К. М. Ньюшко, А. А. Клименко, Ю. В. Анжиганова, С. А. Варламов, С. А. Бичурина, Л. А. Васильев, А. В. Архипов, Л. И. Гурина, О. В. Леонов. Определение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим почечно-клеточным раком, Онкоурология, выпуск N 3, 2013, стр.17.
2. В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова, Злокачественные новообразования в России в 2010 году, Москва, 2012 год.
3. В. А. Чубенко, Осложнения таргетной терапии RUSSCO, выпуск 9, 2012 г., стр. 3.
4. А. С. Калпинский, Б. Я. Алексеев, А. Д. Каприн. Применение комбинации Авастина с низкими дозами интерферона-а в первой линии лечения метастатического почечно-клеточного рака, Онкоурология, выпуск № 3, 2013, стр. 3.
5. Motzer R. J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17 (8):2530–40.
6. J Clin Oncol. 999;17 (8):2530–40.
7. Motzer R. J., Bacik J., Murphy B. A. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20 (1):289–96.
8. Bukowski R. M., Kabbinavar F. F., Figlin R. A. et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab lone in metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2007;25:4536–41.
9. Bui M. H., Seligson D., Han K. R. et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy // Clin. Cancer Res. 2003. N 9. P. 802–811.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.1.2009]. Available at physician_gls/PDF/kidney.pdf.
11. Feldman D. R., Kondagunta G. V., Ronnen E. A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Proc ASCO J Clin Oncol 2007;25:5099.
12. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol. 2008;26 (Suppl.):256s. Abstr.5024.
13. Farrell M. A., Di Marco D. C. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors // AJR Amer. J. Roentgenol.— 2003.— Vol.180.— P.1509.
14. Giberti C., Oneto F., Martorana G. et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases // Eur. Urol. 1997. Vol. 31. № 1. P. 40–48.
15. Randall, L. M. and Monk, B. J. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 117. 3. p. 497–504. 2010.