

А.Д. Каприн, А.Ю. Павлов, С.А. Иванов, А.А. Клименко
**ПРИМЕНЕНИЕ БЕВАЦИЗУМАБА С ИНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА
В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПОЧКИ**

*Городская клиническая больница №20, ФПК МР РУДН, г. Москва
ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий, г. Москва*

В данной статье приводятся результаты собственных наблюдений лечения больных метастатическим раком почки. В качестве первой линии терапии применяется бевацизумаб в комбинации с интерфероном-альфа. Препарат относится к группе препаратов нового поколения, блокирующих ангиогенез. Терапия проведена 22 пациентам, имеющим отдаленные метастазы рака почки. В ходе лечения безрецидивная выживаемость составила 12 месяцев, общая выживаемость – 21 месяц. Результаты лечения позволяют рекомендовать данную терапию для лечения этой категории больных.

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

A.D. Kaprin, A.Yu. Pavlov, S.A. Ivanov, A.A. Klimenko
**BEVACIZUMAB PLUS INTERFERON ALFA AS FIRST-LINE TARGET THERAPY
FOR ADVANCED KIDNEY CANCER**

The article presents the results of our experience 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 administered in 22 patients with distant metastases of renal cell cancer. The relapse-free survival during treatment was 12 months and overall survival rated 21 months. The results of treatment allow us to recommend this therapy for patients with metastatic renal cell cancer.

Key words: renal cell cancer, angiogenesis, targeted therapy.

Почечно-клеточный рак – наиболее распространенная разновидность рака почки. В структуре онкологических заболеваний на рак почки приходится 4%. По данным экспертов, в России только в 2006 году было зарегистрировано 16 032 новых случаев заболевания. Прирост заболеваемости в РФ в 1996–2006 гг. составил 33,8%. В 2007 году в России выявлено 16770 больных со злокачественными новообразованиями почки, что составило 4,13% у мужчин и 2,87% у женщин среди всех злокачественных новообразований. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России рак почки устойчиво занимает третье место после рака предстательной и щитовидной железы (35,83 %). Ежегодно в России от рака почки умирает более 8 тыс. человек. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки – 8,09 на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости раком почки частично обусловлен как улучшением диагностики на основе современных инструментальных исследований, таких как трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), так и ростом истинной заболеваемости раком почки. В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании. В Нидерландах рак почки занимает 2-место среди урологических опухолей; ежегодно регистрируется 11 случаев заболевания на 100 000 населения. Мужчины

болеют в 2 раза чаще, чем женщины, в основном в 5–7-м десятилетии жизни. 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%. 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. Появление современных лекарственных препаратов, новых методик лечения, а также циторедуктивных хирургических вмешательств в составе мультимодального лечения диктует необходимость пересмотра стандартных подходов к метастатической болезни рака почки.

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, вовлеченные в процесс стимуляции ангиогенеза и опухолевого роста. Разработано несколько препаратов, влияющих на разные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией гена VHL.

Бевацизумаб (Авастин) представляет собой рекомбинантное человеческое моноклиальное антитело, связывающееся с VEGF и ингибирующее его биологическую активность как *in vitro*, так и *in vivo*. Бевацизумаб (Авастин) вместе с интерфероном одобрен в Европе с 2007 года в качестве первой линии лечения распространенного рака почки у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом по критериям MSKCC (табл.).

Материал и методы

В ФГУ РНЦПР Минздравсоцразвития 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. Из них 5 (23%) женщин и 17 (77%) мужчин. Возраст от 47 до 79 лет, средний возраст – 56 лет. Первичной целью исследования являлась оценка общей выживаемости, вторичными целями – безрецидивная выживаемость, частота объективного ответа на лечение, безопасность и переносимость терапии.

Таблица

Критерии MSKCC	
ФАКТОР РИСКА	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
Низкий индекс Карнофского	< 80%
Низкий гемоглобин сыворотки	< нижней границы нормы
Высокий уровень лактатдегидрогеназы	> 1,5 раз больше верхней границы нормы
Высокий уровень стандартизованного кальция сыворотки	> 10 мг/дл
Время с момента диагностирования до начала лечения	< 1 года
Оценивается на основе перечисленных факторов риска, Motzer и др. stratифицировали пациентов на три группы риска.	
ГРУППА РИСКА	ЧИСЛО ФАКТОРОВ РИСКА
Благоприятный прогноз	0
Неопределенный прогноз	1–2
Неблагоприятный прогноз	>3

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 прогрессирование наступило 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 лимфатические узлы, в 18% в кости скелета и 24% в другие органы (надпочечники, почку, печень и забрюшинное пространство). Больным проводилась терапия в режиме бевацизумаб 10 мг/кг внутривенно капельно каждые

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

Результаты: через 24 месяца у 8 (36%) больных в ходе лечения отмечена стабилизация состояния у 5(22%) и у 3 (15%) пациентов регрессия. Все пациенты из благоприятной группы прогноза и имели единичные очаги в паренхиматозных органах. У 6 (27%) больных отмечена стабилизация в течении 15 месяцев, затем наступило прогрессирование заболевания. Пациенты из благоприятной группы прогноза с множественными очагами в легких и паренхиматозных органах. У 4 (18%) больных отмечено наступление смерти в ходе лечения в период до 6 месяцев лечения. Все больные из промежуточной группы. Метастатические очаги у всех были множественные и у большинства присутствовали в костях. У 2 (9%) больных стабилизация в течении 9 месяцев, а затем отмечена прогрессия заболевания, пациенты из групп благоприятного и промежуточного прогноза со множественными метастазами. 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 не превышали 2-3 степени. 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 пациентов появлялась перемежающаяся протеинурия, которая не потребовала дополнительного лечения и снижения дозы бевацизумаба.

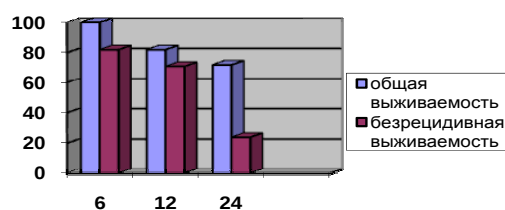


Рис. Эффективность лечения.

Обсуждение

В процессе применения бевацизумаба в комбинации с ИФН в качестве первой линии терапии почечно-клеточного рака нами было выявлено что, безрецидивная выживаемость у больных почечно-клеточным раком составила 12 месяцев, общая выживаемость 21 месяц. 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% (рис.).

Следует отметить что лечение получали, только пациенты из групп благоприятного и промежуточного прогноза. Худшие результаты лечения отмечены у больных с костными

метастазами и имеющих больше двух очагов метастазов, а лучшие, у пациентов имеющих единичные очаги в паренхиматозных органах. Полученные клинические данные сходны с данными других авторов и международных исследований.

Выводы

Применение бевацизумаб 10 мг\кг внутривенно капельно каждые 14 дней и ИФН а-2А по 3 млн.ед подкожно 3 раза в неделю в качестве первой линии терапии у больных почечно-клеточным раком повышает общую и безрецидивную выживаемость. Применение ИФН а -2А в низких дозах не вызывает побочных эффектов высоких степеней тяжести, требующих проведения специального лечения и отмены проводимого лечения.

Сведения об авторах статьи:

А.Д. Каприн, ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий, г. Москва

А.Ю. Павлов, Городская клиническая больница №20, ФПК МР РУДН, г. Москва

С.А. Иванов, ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий, г. Москва

А.А. Клименко ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий, г. Москва

ЛИТЕРАТУРА

1. И.Чиссов, В.В.Старинский, Г.В.Петрова, Злокачественные новообразования в России в 2007 году, Москва, 2008 год.]
2. 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.
3. Motzer R.J., Bacic 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.
4. Bukowski R.M., Kabbinavar F.F., Figlin R.A. et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2007;25:4536-41.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.1.2009]. Available at physician_gls/PDF/kidney.pdf
6. 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.

УДК 616.637-006.66-089.87-08

© М.И. Катибов, О.И. Аполихин, 2011

М.И. Катибов, О.И. Аполихин КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ И БРАХИТЕРАПИИ ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Проведено сравнение результатов и стоимости лечения открытой радикальной простатэктомии и брахитерапии с помощью йода-125 у 300 больных раком предстательной железы. При брахитерапии отмечены лучшие показатели по периоперационным результатам и сексуальной функции после операции, а по всем остальным клиническим результатам получены практически одинаковые данные. Но расходы на лечение при брахитерапии превышали в 5 раз, поэтому более выгодным по соотношению «цена-эффективность» методом признана радикальная простатэктомия.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, брахитерапия, клинические результаты, стоимость лечения.

М.И. Katibov, O.I. Apolikhin CLINICAL AND COST EFFECTIVENESS OF RADICAL PROSTATECTOMY AND BRACHYTHERAPY

A comparative study of clinical results and the cost of treatment by open radical prostatectomy and brachytherapy with iodine-125 in prostate cancer 300 patients was carried out. Brachytherapy showed the best indicators of perioperative results and postoperative sexual function, practically identical data were obtained by all the other clinical outcome parameters concerning both methods. Treatment cost of brachytherapy was 5 times more, thus, radical prostatectomy is a more favourable method in terms of "cost-effectiveness".

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, brachytherapy, clinical results, cost effectiveness.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) и брахитерапия (БТ) относятся к основным методам лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ). К настоящему време-