

Применение комбинации Авастина с низкими дозами интерферона α в первой линии лечения метастатического почечно-клеточного рака

А.С. Калпинский, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн

МНИОИ им. П.А. Герцена;

кафедра урологии с курсом онкоурологии, ФПК МР РУДН, Москва

Контакты: Алексей Сергеевич Калпинский dr.kalpinskiy@rambler.ru

Введение. В регистрационном исследовании III фазы (AVOREN) продемонстрирована эффективность комбинации бевацизумаба и интерферона α (ИФН- α) в качестве таргетной терапии первой линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПРК). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была достоверно выше в группе комбинации бевацизумаба и ИФН- α и составила 10,2 мес против 5,4 мес в группе ИФН- α ($p < 0,0001$). К наиболее часто наблюдавшимся побочным эффектам III и IV степени в исследовании AVOREN относили неблагоприятные явления, связанные с применением ИФН- α , в связи с чем в 2008 г. было инициировано проспективное мультицентровое исследование II фазы BEVLiN (Bevacizumab and Low-Dose Interferon) для оценки эффективности и переносимости комбинации бевацизумаба с низкими дозами ИФН- α у больных мПРК с целью снижения токсичности лечения.

Материалы и методы. В исследование включили 146 больных с хорошим и промежуточным прогнозом по шкале MSKCC. Больные получали Авастин в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед и ИФН- α в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю. В качестве группы контроля взяли историческую контрольную группу из исследования AVOREN. Основными целями исследования являлись оценка переносимости лечения (частота нежелательных явлений, связанных с ИФН- α , III и более степени токсичности) и ВБП. Дополнительными целями были оценка общей выживаемости (ОВ), частоты объективного ответа и частоты развития любых нежелательных явлений III–IV степени токсичности.

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 29,4 мес (1,5–35,4 мес). Частота объективных ответов составила 28,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 21,4–37,1). Медиана ВБП составила 15,3 мес (95 % ДИ 11,7–18,0), а ВБП – 58,2 и 28,9 % на 12-м и 24-м месяцах лечения соответственно. Медиана ОВ составила 30,7 мес (95 % ДИ 25,7 – не достигнута). Нежелательные явления всех степеней тяжести в группе больных, применявших ИФН- α , и III и выше степени тяжести зарегистрированы у 53,4 и 10,3 % пациентов соответственно. Нежелательные явления, ставшие причиной временной отмены ИФН- α , зарегистрированы у 24,0 % пациентов.

Заключение. Результаты исследования BEVLiN показали, что снижение дозы ИФН- α позволяет существенно уменьшить частоту возникновения побочных эффектов и не приводит к ухудшению показателей ВБП и ОВ.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы ангиогенеза, бевацизумаб, Авастин

Use of a combination of Avastin and low-dose interferon- α in the first-line treatment of metastatic renal-cell cancer

A.S. Kalpinsky, B.Ya. Alekseyev, A.D. Kaprin

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

Department of Urology with Course of Urologic Oncology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Background. The registered AVOREN Phase III trial demonstrated the efficacy of a combination of bevacizumab and interferon- α (IFN- α) as first-line targeted therapy in patients with metastatic renal-cell cancer (mRCC). The median progression-free survival (PFS) was significantly higher in the bevacizumab + IFN- α group, amounting to 10.2 months versus 5.4 months in the IFN- α group ($p < 0.0001$). The most common grade 3 and 4 side effects in the AVOREN study included the adverse events due to IFN- α use; this initiated a prospective multicenter BEVLiN (Bevacizumab and Low-Dose Interferon) Phase II trial in 2008 to evaluate the efficacy and tolerability of a combination of bevacizumab and low-dose IFN- α in patients with mRCC to diminish the toxicity of treatment.

Subjects and methods. The trial enrolled 146 patients having good and moderate prognosis according to the MSKCC scale. The patients received Avastin 10 mg/kg every 2 weeks and IFN- α 3,000,000 IU thrice weekly. The historical control group was taken from the AVOREN trial as a control group. The main purposes of the trial were to evaluate the tolerability of treatment (the frequency of adverse events due to IFN- α use, grade 3 or more toxicity) and PFS. The additional goals were to estimate overall survival (OS), objective response rates, and the incidence of any adverse events of grade 3–4 toxicity.

Results. The median follow-up was 29.4 months (range 1.5–35.4 months). The rate of objective responses was 28.8 % (95 % confidence interval (CI) 21.4–37.1). The median PFS was 15.3 months (95 % CI 11.7–18.0) and PFS was 58.2 and 28.9 % at 12 and 24 months of treatment, respectively. The median OS was 30.7 months (95 % CI 25.7 was unachieved). In the IFN- α group, all grades of adverse reactions and their grade 3 or more were recorded in 53.4 and 10.3 % of the patients, respectively. The adverse events that were a reason for IFN- α discontinuation were recorded in 24.0 % of the patients.

Conclusion. The BEVLiN trial has shown that IFN- α dose decrease can substantially reduce the frequency of side effects, without worsening PFS and OS rates.

Key words: metastatic renal-cell cancer, targeted therapy, angiogenesis inhibitors, bevacizumab, Avastin

Ежегодно в мире выявляют более 200 тыс. новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), что составляет 2–3 % в структуре онкологической заболеваемости [1]. ПКР занимает 3-е место по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы [2].

В России в 2011 г. выявлено 19 тыс. 657 больных со злокачественными новообразованиями почки, что в структуре злокачественных новообразований ПКР составило 4,5 % у мужчин и 3 % у женщин. По темпам прироста онкологической заболеваемости за период с 2001 по 2011 г. ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (31,81 %). Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки составил 9,06 на 100 тыс. населения [3].

Показатели заболеваемости и смертности ПКР остаются на высоком уровне, что связано как с улучшением выявляемости ПКР, так и с тенденцией к постарению популяции людей. В настоящее время показатели 5-летней выживаемости больных ПКР улучшились преимущественно из-за миграции стадии в сторону локализованного ПКР, встречающегося у 60 % первичных больных. Несмотря на этот сдвиг в сторону более ранней стадии ПКР, у 25 % первичных пациентов по-прежнему диагностируют местно-распространенный и метастатический ПКР (мПКР) с отдаленными и/или регионарными метастазами. У 20–40 % больных ПКР после радикально проведенного хирургического лечения впоследствии выявляют метастазы [1, 4]. В «цитокинную» эру медиана общей выживаемости (ОВ) больных мПКР редко превышала 1 год, а 5-летняя выживаемость составляла менее 20 % [4, 5].

С развитием молекулярной биологии и внедрением в клиническую практику препаратов, относящихся к классу ингибиторов ангиогенеза, в лечении мПКР удалось добиться значительных успехов. Появление группы таргетных препаратов значимо изменило в лучшую сторону прогноз течения заболевания и привело к увеличению выживаемости больных мПКР.

В настоящее время после получения результатов крупных многоцентровых клинических исследований в арсенале онкологов и урологов появились 7 препаратов для лечения мПКР, относящихся к группе ингибиторов ангиогенеза: бевацизумаб (Авастин), сунитиниб (Сутент), сорафениб (Нексавар), темсирилимус (Торисел), эверолимус (Афинитор), пазопаниб (Вотриент) и акситиниб (Инлита) [6–17].

Одним из наиболее изученных и эффективных препаратов, влияющих на неоангиогенез, является бевацизумаб (Авастин, Roche), представляющий собой рекомбинантное моноклональное антитело, ингибирующее биологическую активность сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), который играет одну из ключевых ролей в патогенетическом пути прогрессирования ПКР [17].

Бевацизумаб – первый антиангиогенный противоопухолевый препарат, зарегистрированный FDA (U.S. Food and Drug Administration) в 2004 г. Бевацизумаб продемонстрировал эффективность и безопасность в исследованиях, посвященных лечению солидных опухолей разных локализаций, после чего в комбинации с цитостатиками препарат зарегистрировали в США и странах Европы для лечения немелкоклеточного рака легкого, молочной железы, ободочной и прямой кишки [13].

После изучения эффективности и переносимости различных доз препарата, а также после оценки эффективности бевацизумаба как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, воздействующими на различные пути неоангиогенеза, бевацизумаб в комбинации с интерфероном (ИФН) был зарегистрирован FDA в 2009 г. как таргетный препарат 1-й линии для лечения больных мПКР (табл. 1) [18–20].

Регистрационным для бевацизумаба стало международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы (AVOREN), сравнивающее комбинацию бевацизумаба и ИФН- α с комбинацией плацебо и ИФН- α

Таблица 1. Результаты многоцентровых исследований II и III фазы у больных мПКР, получавших лечение бевацизумабом [12, 13, 18–20, 22, 24–25]

Автор	Дизайн/линия	Препарат	Больные, n	Объективный ответ, %	ВБП, мес	ОВ, мес
Bukowski, 2007	II фаза, рандом. / Первая	Бевацизумаб/плацебо	53	13	8,5	–
		Бевацизумаб/эрлотиниб	51	14	9,9	20
Escudier, 2007, 2009	III фаза, рандом. / Первая	Бевацизумаб/ИФН- α	327	31*	10,2	23,3
		ИФН- α /плацебо	322	12	5,4	21,3
Rini, 2008, 2010	III фаза, рандом. / Первая	Бевацизумаб/ИФН- α	369	25,5*	8,5	18,3
		ИФН- α /плацебо	363	13,1	5,2	17,4

* $p < 0,001$.

в качестве 1-й линии лечения у 649 больных мПКР. Согласно дизайну исследования вводили бевацизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед внутривенно и ИФН- α в дозе 9 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю. В группе комбинированной терапии бевацизумабом и ИФН- α отмечено достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП): медиана ВБП в группе комбинации бевацизумаба и ИФН- α составила 10,2 мес против 5,4 мес в группе ИФН- α ($p < 0,0001$). Объективный ответ на лечение (полная и частичная регрессия) составил 31 % при комбинированной терапии против 12 % при монотерапии ИФН- α ($p < 0,0001$) (см. табл. 1) [12, 18–20, 22].

При анализе ОВ пациентов, включенных в исследование AVOREN, исследователи выявили тенденцию к увеличению продолжительности жизни при проведении комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ИФН- α . При проведении мультивариантного регрессионного анализа по Коксу для оценки влияния различных прогностических факторов на ОВ больных (пол, возраст, группа прогноза по шкале Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [MSKCC], локализация метастазов, снижение веса, число органов, в которых выявлены метастазы, регион, уровень VEGF и некоторые лабораторные данные) выявили статистически достоверное влияние вида проводимой терапии на продолжительность жизни пациентов в пользу комбинации бевацизумаба и ИФН- α по сравнению с ИФН- α ($p = 0,0219$) [21–23].

B.I. Rini и соавт. в 2008 г. опубликовали результаты схожего по дизайну исследования. В международном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы CALGB 90206 (Cancer and Leukemia Group B) также сравнивали комбинацию бевацизумаба и ИФН- α с монотерапией ИФН- α при лечении мПКР. В исследование включили 732 больных, 620 (85 %) из которых выполнили предшествующую нефрэктомиию. В исследовании преобладали больные благоприятного и промежуточного прогноза по шкале MSKCC: группа благоприятного прогноза – 26 %, промежуточного – 64 % и неблагоприятного прогноза – 10 %. В группе больных, получавших комбинацию бевацизумаба с ИФН- α , наблюдали более продолжительную ВБП (8,5 мес против 5,2 мес) и более высокий уровень частоты объективных ответов по сравнению с группой монотерапии ИФН- α (25,5 % против 13,1 %). При стратификации и сравнении по группам прогноза статистических достоверных различий не выявлено. Побочные эффекты, связанные с приемом комбинации бевацизумаба + ИФН- α , включали утомляемость (35 %), протеинурию (13 %) и гипертензию (9 %) [24–25].

К наиболее часто наблюдавшимся побочным эффектам III и IV степени, выявленным в ходе проведения международного многоцентрового исследования III фазы AVOREN, относили неблагоприятные явле-

ния, связанные с применением ИФН- α , такие как утомляемость (в группе бевацизумаб + ИФН- α – 13 %, в группе ИФН- α – 8 %) и астения (в группе бевацизумаб + ИФН- α – 11 %, в группе ИФН- α – 7 %). Побочные эффекты, ассоциированные с использованием бевацизумаба, включали протеинурию (8 %) и гипертензию (6 %). Среди больных, получавших бевацизумаб, у 4 пациентов выявили желудочно-кишечное кровотечение III–IV степени тяжести (у 3 больных – IV степени) и тромбоэмболические осложнения III–IV степени тяжести – у 10 больных (у 4 – IV степени). В целом комбинированная терапия переносилась хорошо, наблюдаемые побочные эффекты корректировались с помощью стандартных методов лечения и в большинстве случаев не требовали отмены препаратов. Лечение было прекращено из-за побочных эффектов в группе комбинации бевацизумаб + ИФН- α у 23 % больных и в группе ИФН- α – у 5 % [26–27].

Учитывая высокий уровень частоты встречаемости побочных эффектов, связанных с применением ИФН- α , авторы во главе с B. Melichar провели ретроспективный анализ результатов лечения подгрупп больных в исследовании AVOREN в зависимости от дозы ИФН- α . Дозу ИФН- α редуцировали в связи с развитием побочных эффектов у 131 больного в группе комбинации бевацизумаб + ИФН- α и у 97 пациентов в группе монотерапии ИФН- α . Авторы выявили, что у больных с редуцированной дозой ИФН- α показатели ВБП были сопоставимы с выживаемостью больных, получавших полную дозу ИФН- α (табл. 2), а переносимость была лучше, чем в группе применения полной дозы ИФН- α . По мнению авторов, при возникновении побочных эффектов в группе комбинации бевацизумаба и ИФН- α доза последнего может быть уменьшена при сохранении достаточной эффективности препарата [28].

В 2008 г. для оценки эффективности и переносимости комбинации бевацизумаба с низкими дозами ИФН- α у больных мПКР было инициировано проспективное мультицентровое исследование II фазы BEVLiN (Bevacizumab and Low-Dose Interferon). В период с декабря 2008 по февраль 2010 г. в исследование включили 147 больных из 39 исследовательских центров 12 стран. Указанное лечение получили 146 больных светлоклеточным мПКР с нефрэктомией в анамнезе, не получавших ранее лекарственного лечения. В протокол включали пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом по шкале MSKCC. В исследовании принимали участие 9 центров из России, включившие 65 пациентов. Больные получали Авастин в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед и ИФН- α в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Основными целями исследования являлись оценка переносимости лечения (частота нежелательных явлений, связанных с ИФН- α , III и более степени токсичности) и ВБП. Дополнительными

Таблица 2. Частота ответа и его продолжительность в группах с редуцированной и полной дозой ИФН-α [28]

Показатель	Редуцированная доза ИФН-α		Полная доза ИФН-α		Общая популяция	
	Бевацизумаб + ИФН-α (n = 124)	ИФН-α (n = 90)	Бевацизумаб + ИФН-α (n = 174)	ИФН-α (n = 186)	Бевацизумаб + ИФН-α (n = 298)	ИФН-α (n = 276)
Частота объективного ответа, n (%)	42 (34)	15 (17)	54 (31)	22 (12)	96 (32)	37 (13)
	p = 0,0181		p < 0,0001		p < 0,0001	
Полный ответ, n (%)	3 (2)	4 (4)	1 (1)	2 (1)	4 (1)	6 (2)
Частичный ответ, n (%)	39 (32)	11 (12)	53 (31)	20 (11)	92 (31)	31 (11)
	p = 0,0031		p < 0,0001		p < 0,0001	
Стабилизация, n (%)	70 (57)	57 (63)	71 (41)	87 (47)	141 (47)	144 (52)
Клиническая эффективность, n (%)	112 (90)	72 (80)	125 (72)	109 (59)	237 (79)	181 (65)
Прогрессирование заболевания, n (%)	12 (10)	18 (20)	49 (28)	77 (41)	61 (21)	95 (34)
Медиана продолжительности ответа, мес	13,6	8,3	13,5	14,0	13,5	11,1

изучаемыми параметрами являлись ОВ, частота объективного ответа и частота развития любых нежелательных явлений III–IV степени токсичности [29].

На момент сбора данных, 5 февраля 2012 г., медиана периода наблюдения составила 29,4 (1,5–35,4) мес. Шестьдесят (41,1 %) пациентов были живы, 61 (41,8 %) – умерли, 4 (2,7 %) – не приходили на контрольное обследование до даты сбора данных, 7 (4,8 %) – вышли из-под наблюдения и 15 (10,3 %) – выбыли из исследования. Медиана полученных циклов бевацизумаба составила 22,5, медиана количества введения ИФН – 132, средняя продолжительность лечения – 10,0 (2,8–20,7) мес. Частота встречаемости нежелательных явлений всех степеней, ≥ III степени токсичности и серьезных побочных явлений составила соответственно 84,2; 42,5 и 17,8 %. Нежелательные явления всех степеней тяжести в группе больных, применявших ИФН-α, и степени тяжести ≥ III зарегистрированы у 53,4 и 10,3 % пациентов соответственно (табл. 3). Нежелательные явления, ставшие причиной временного прерывания применения ИФН, зарегистрированы у 24,0 % пациентов [21–23, 30].

Частота объективных ответов у пациентов с измеримыми очагами в исследовании BEVLiN (n = 139) составила 28,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 21,4–37,1). Медиана ВБП в популяции больных, получивших лечение, составила 15,3 мес (95 % ДИ 11,7–18,0), а частота ВБП – 58,2 и 28,9 % на 12-м и 24-м месяцах лечения соответственно (табл. 4). Медиана ОВ составила 30,7 мес (95 % ДИ 25,7 – не достигнута). В общей сложности 32,9% пациентов получили противоопухолевую терапию после прогрессирования заболевания [21–23, 30].

В исследовании BEVLiN в качестве группы контроля взяли историческую контрольную группу из

исследования AVOREN. Подгруппа больных, в которой изучали эффективность и безопасность в исследовании AVOREN, включала 272 и 283 пациентов соответственно. Средний период наблюдения для подгруппы AVOREN составил 38,9 (0,9–45,6) мес. Частота встречаемости нежелательных явлений всех степеней, степени токсичности ≥ III и серьезных побочных явлений составила 98,2; 60,4 и 30,0 % соответственно (см. табл. 3). Нежелательные явления всех степеней тяжести и степени тяжести ≥ III зарегистрированы у 89,0 и 26,9 % пациентов соответственно (см. табл. 3). Нежелательные явления, ставшие причиной временного прерывания применения ИФН, зарегистрированы у 47,3 % пациентов [21–23, 30].

Частота объективных ответов у пациентов в исследовании AVOREN (n = 256) составила 35,9 % (95 % ДИ 30,1–42,2). Медиана ВБП составила 10,5 мес (95 % ДИ 10,1–12,9) а частота ВБП – 47,6 и 11,0 % на 12-м и 24-м месяцах лечения соответственно (табл. 4). Медиана ОВ составила 25,8 мес (95 % ДИ 22,7–29,4) [21–23, 30].

Модификация дозы ИФН-α в комбинации бевацизумаб + ИФН-α в исследовании BEVLiN позволяет увеличить продолжительность терапии комбинацией бевацизумаба и ИФН. Медиана количества циклов бевацизумаба (22,5 против 18,0) и введений ИФН-α (132 против 109) оказалась выше в исследовании BEVLiN, чем в AVOREN. Более того, режим применения комбинации бевацизумаб + ИФН-α в исследовании BEVLiN был связан с меньшим количеством прерывов в лечении и прекращения терапии из-за побочных эффектов. Применение ИФН-α зачастую ограничивается возникновением побочных эффектов, наиболее частые из которых – усталость и астения, а ИФН-α-ассоциированная токсичность может увеличиваться при сопутствующей терапии бевацизумабом [21–23, 30].

Таблица 3. Частота всех побочных эффектов и ИФН- α -ассоциированных побочных эффектов у больных в исследованиях BEVLiN и AVOREN [21–23, 30]

Показатель	Все побочные эффекты		Побочные эффекты III–V степени тяжести	
	BEVLiN (n = 146)	AVOREN (n = 283)	BEVLiN (n = 146)	AVOREN (n = 283)
Побочные эффекты, % (95 % ДИ)	84,2 (77,3–89,7)	98,2 (95,9–99,4)	42,5 (34,3–50,9)	60,4 (54,5–66,2)
Серьезные побочные эффекты, % (95 % ДИ)	17,8 (12,0–25,0)	30,0 (24,8–35,7)	—	—
Побочные эффекты, приведшие к смерти, % (95 % ДИ)	—	—	1,4 (0,2–4,9)	1,8 (0,6–4,1)
ИФН- α -ассоциированные побочные эффекты, % (95 % ДИ)	53,4 (45,0–61,7)	89,0 (84,8–92,4)	10,3 (5,9–16,4)	26,9 (21,8–32,4)
ИФН-α-ассоциированные побочные эффекты, % (95 % ДИ)				
Усталость или астения	37,0 (29,2–45,4)	62,5 (56,6–68,2)	9,6 (5,3–15,6)	20,8 (16,3–26,1)
Гриппоподобный синдром	4,1 (1,5–8,7)	26,5 (21,5–32,1)	0,0 (0,0–2,5)	2,1 (0,8–4,6)
Гипертермия	19,2 (13,1–26,5)	44,5 (38,6–50,5)	0,0 (0,0–2,5)	1,8 (0,6–4,1)
Озноб	8,9 (4,8–14,7)	16,6 (12,5–21,5)	0,7 (0,0–3,8)	0,4 (0,0–2,0)
Недомогание	0,0 (0,0–2,5)	2,8 (1,2–5,5)	0,0 (0,0–2,5)	0,4 (0,0–2,0)
Депрессия	3,4 (1,1–7,8)	12,4 (8,8–16,8)	0,0 (0,0–2,5)	2,8 (1,2–5,5)
Анорексия	0,0 (0,0–2,5)	35,7 (30,1–41,6)	0,0 (0,0–2,5)	2,5 (1,0–5,0)
Тошнота	8,9 (4,8–14,7)	28,6 (23,4–34,3)	0,7 (0,0–3,8)	0,7 (0,1–2,5)
Рвота	6,8 (3,3–12,2)	13,1 (9,38–17,6)	0,0 (0,0–2,5)	0,7 (0,1–2,5)
Побочные эффекты, приведшие к изменению режима применения ИФН-α, n (%)				
Временное прекращение	35 (24,0)	134 (47,3)	22 (15,1)	92 (32,5)
Полная отмена	22 (15,1)	63 (22,3)	12 (8,2)	39 (13,8)

В исследовании BEVLiN частота всех побочных эффектов и ИФН- α -ассоциированных побочных эффектов $\geq$ III степени тяжести были ниже примерно на 18 и 17 % соответственно по сравнению с подгруппой больных, принимавших участие в исследовании AVOREN. Частота выявления серьезных побочных эффектов в исследовании BEVLiN оказалась также гораздо ниже. Более того, несмотря на большую продолжительность лечения ИФН- α , частота регистрации таких побочных эффектов, как усталость/астения, гипертермия, гриппоподобный синдром, депрессия, анорексия и тошнота, была также ниже в исследовании BEVLiN, что еще раз подтвердило предположение, что ИФН- α -ассоциированные побочные эффекты дозозависимы, а снижение дозы ИФН- α существенно улучшает профиль безопасности комбинации бевацизумаб + ИФН- α [21–23, 30].

Побочные эффекты всех степеней тяжести, ассоциированные с бевацизумабом, регистрировали у 60 % пациентов в обоих исследованиях; наиболее частыми из них были гипертензия, протеинурия и кровотечение. Бевацизумаб-ассоциированные побочные

эффекты $\geq$ III степени тяжести были схожи в обоих исследованиях, однако более высокую частоту гипертензии $\geq$ III степени тяжести (15,8 % против 6,4 %) наблюдали у больных в исследовании BEVLiN. По мнению исследователей, более продолжительное лечение с применением бевацизумаба, возможно, способствует более высокой частоте возникновения некоторых побочных эффектов, в том числе $\geq$ III степени тяжести, таких как гипертензия и протеинурия всех степеней тяжести [21–23, 30].

Важно отметить, что ни ВБП, ни ОВ пациентов в исследовании BEVLiN не были ниже, чем аналогичные показатели в группе сравнения в исследовании AVOREN. ВБП и ОВ, достигнутые в исследовании BEVLiN, оказались более продолжительными, чем таковые в исследовании AVOREN: 15,3 мес (95 % ДИ 11,7–18,0) и 30,7 мес (95 % ДИ 25,7 – не достигнута) по сравнению с 10,5 мес (95 % ДИ 10,1–12,9) и 25,8 мес (95 % ДИ 22,7–29,4). Медиана ВБП и ОВ пациентов в исследовании BEVLiN была сопоставима с данными показателями при применении других таргетных препаратов 1-й линии лечения больных мПКР благопри-

Таблица 4. Показатели эффективности и выживаемости в исследованиях BEVLiN и AVOREN [21–23, 30]

Показатель	BEVLiN (n = 146)	AVOREN (n = 272)
Объективный ответ, n (%)		
Полный ответ	3 (2,2)	5 (2,0)
Частичный ответ	37 (26,6)	87 (34,0)
Стабилизация	71 (51,1)	117 (45,7)
Прогрессирование	23 (16,5)	40 (15,6)
ВБП		
Завершенные случаи, n (%)	101 (69,2)	250 (91,9)
Медиана ВБП, мес (95 % ДИ)	15,3 (11,7–18,0)	10,5 (10,1–12,9)
ВБП, % (95 % ДИ)		
6 мес	71,4 (63,9–78,9)	65,4 (59,7–71,0)
12 мес	58,2 (49,9–66,6)	47,6 (41,7–53,6)
18 мес	41,9 (33,4–50,5)	24,6 (19,3–29,8)
24 мес	28,9 (20,8–36,9)	11,0 (7,1–14,9)
30 мес	21,8(13,9–29,7)	7,5 (4,2–10,8)
ОВ		
Завершенные случаи, n (%)	61 (41,8)	177 (62,5)
Медиана ОВ, мес (95 % ДИ)	30,7 (25,7 – не достигнута)	25,8 (22,7–29,4)
ОВ, % (95 % ДИ)		
6 мес	91,5 (86,9–96,1)	90,1 (86,5–93,6)
12 мес	84,1 (78,0–90,2)	79,7 (74,9–84,5)
18 мес	71,4 (63,7–79,1)	65,5 (59,8–71,2)
24 мес	59,6 (51,0–68,2)	53,6 (47,6–59,6)
30 мес	50,9 (41,7–60,2)	43,4 (37,5–49,3)

ятного и промежуточного прогноза по шкале MSKCC. Тот факт, что 30 % пациентов были живы без прогрессирования после 2 лет лечения, продемонстрировал,

что существенное число пациентов получили продолжительную клиническую пользу от применения модифицированного режима комбинации бевацизумаб + ИФН-α [21–23, 30].

Потенциальные факторы, влияющие на эффективность терапии в исследовании BEVLiN, включали продолжительность терапии бевацизумабом и ИФН-α, что, вероятно, было связано с синергетическим анти-ангиогенным эффектом низких доз ИФН-α. Полный ответ зарегистрировали у 2 % больных в ходе обоих исследований (BEVLiN, AVOREN). Меньшая доля пациентов, получивших последующую терапию (32,9 % в BEVLiN против 46,0 % в AVOREN), отражает тот факт, что у 30,8 % пациентов не отмечено прогрессирования на момент проведения анализа, а также факт ограниченной доступности таргетных препаратов в некоторых странах-участниках [21–23, 30].

Таким образом, при сравнении результатов лечения больных в исследовании BEVLiN и подгруппы пациентов в исследовании AVOREN можно констатировать, что снижение дозы ИФН-α приводит к существенному снижению токсичности терапии при сохранении ее высокой эффективности.

Заключение

На основании полученных результатов крупных рандомизированных исследований комбинация Авастина и ИФН-α в настоящее время рекомендована к применению в качестве терапии 1-й линии у больных светлоклеточным мПРК благоприятного и промежуточного прогноза, ранее не получавших лечения. Опубликованные в 2013 г. результаты исследования BEVLiN продемонстрировали, что снижение дозы ИФН-α не приводит к ухудшению показателей ВБП и ОВ, но в то же время позволяет существенно уменьшить частоту возникновения побочных эффектов. Кроме того, одной из положительных характеристик бевацизумаба является внутривенное введение, позволяющее врачу каждые 2 нед контролировать наличие побочных эффектов и исключать влияние функции желудочно-кишечного тракта и приема пищи на биодоступность препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- Keane T., Gillatt D., Evans C.P., Tubaro A. Current and future trends in treatment of renal cancer. *Eur Urol* 2007;Suppl 6:374–84.
- Cohen H., McGovern F. Renal Cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:3477–90.
- Злокачественные новообразования в России в 2011 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013.
- Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoablative nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071–6.
- De Mulder P.H.M., Patard J.J., Szczylik C. et al. Current status of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;Suppl 6:665–71.
- Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology 2013.
- Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601–9.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
- Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.

10. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
11. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
12. 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;370:2103–11.
13. Avastin prescribing information. Available at <http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/avastin/insert.jsp>. Accessed 7 Dec. 2006.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.1.2009]. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf.
15. Patard J.-J. New Treatment Options for Renal Cell Cancer – Critical Evaluation. *Eur. Urol.* 2008;Suppl 7:443–6.
16. Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol* 2008;Suppl 7:579584.
17. Patard J.-J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:633–43.
18. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–34.
19. Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spigel D.R. et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:7889–96.
20. Bukowski R.M., Kabbavar 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.
21. Escudier B.J., Ravaud A., Bracarda S. Efficacy and safety of first-line bevacizumab (BEV) plus interferon- α 2a (IFN) in subgroups of patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2008 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract № 358.
22. Escudier B.J., Bellmunt J., Negrier S. et al. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- α 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2009 (suppl);27:15 (abstr 5020).
23. Escudier B., Bellmunt J., Négrier S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival. *J Clin Oncol* 2010;1;28(13):2144–50.
24. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422–8.
25. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28:2137–43.
26. Hutson T.E., Figlin R.A., Kuhn J.G., Motzer R.J. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *The Oncologist* 2008;13(10):1084–96.
27. Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. *The Oncologist* 2011;16 (suppl 2):32–44.
28. Melichar B., Koralewski P., Ravaud A., Pluzanska A. et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:1470–6.
29. Melichar B., Bracarda S., Matveev V. 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: A 4546.
30. Melichar B., Bracarda S., Matveev V. et al. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon- α 2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLiN. *Ann Oncol* 2013;24(9):2396–402.