

Эффективность применения комбинации Авастина с интерфероном α -2a в низкой дозе в лечении метастатического почечно-клеточного рака

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский
МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

В связи с внедрением в клиническую практику лечения метастатического почечно-клеточного рака ингибиторов ангиогенеза представляются актуальными исследования, посвященные применению группы препаратов этого класса. Приводятся результаты исследований эффективности бевацизумаба в комбинации с интерфероном α -2a в низких дозах.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, ингибиторы ангиогенеза, бевацизумаб, интерферон α

Efficiency of using a combination of Avastin and low-dose interferon- α 2a in the treatment of metastatic renal cell carcinoma

B. Ya. Alekseev, A.S. Kalpinsky
P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

Due to the introduction of angiogenesis inhibitors into clinical practice to treat metastatic renal cell carcinoma, the trials dealing with the use of this class of medications are urgent. The paper gives the results of studies of the efficacy of bevacizumab in combination with low-dose interferon- α 2a.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, angiogenesis inhibitors, bevacizumab, interferon α

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].

Заболеваемость ПКР неуклонно растет и, несмотря на улучшение ранней диагностики и высокий процент первично диагностируемого локализованного ПКР (50–60%), у 20–40% больных впоследствии выявляют метастазы [1, 3]. В «цитотиновую» эру медиана общей выживаемости (ОВ) больных диссеминированным ПКР редко превышала 1 год, а 5-летняя выживаемость составляла <20% [3, 4].

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

В настоящее время после получения результатов крупных рандомизированных клинических исследований в арсенале онкологов и урологов появилось 6 препаратов для лечения мПКР, относящихся к группе ингибиторов ангиогенеза: бевацизумаб (Авастин), сунитиниб (Сутент), сорафениб (Нексавар), темсиро-

лимус (Торизел), эверолимус (Афинитор), пазопаниб (Вотриент) [5–16].

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

Бевацизумаб — первый антиангиогенный противоопухолевый препарат, который был зарегистрирован FDA в качестве нового экспериментального лекарственного средства в 1994 г. С 1997 г. начались первые клинические исследования бевацизумаба. После подтверждения эффективности и безопасности в исследованиях, посвященных лечению солидных опухолей других локализаций, бевацизумаб в комбинации с цитостатиками был зарегистрирован в США и странах Европы для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, ободочной и прямой кишки [17].

В одном из первых исследований применения бевацизумаба у больных мПКР изучали эффективность и переносимость 2 доз препарата [18]. В исследованиях II фазы также сопоставляли эффективность монотерапии бевацизумабом и комбинации с другими антиан-

гиогенными препаратами, воздействующими на различные пути неоангиогенеза [19—20].

Получив обнадеживающие результаты в исследованиях II фазы, инициировали международное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование III фазы (AVOREN) по сравнению комбинации бевацизумаба и интерферона α -2a (ИФН- α) с комбинацией плацебо и ИФН- α в качестве первой линии лечения у 649 больных мПКР. Согласно дизайну исследования бевацизумаб вводили в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед внутривенно (в/в) и ИФН- α в дозе 9 млн МЕ подкожно (п/к) 3 раза в нед. 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 монотерапии ИФН- α ($p = 0,0001$). Частота объективного ответа (ЧОО) на лечение (полный и частичный регресс опухоли) составила 31% при комбинированной терапии и 13% при монотерапии ИФН- α ($p = 0,0001$) (табл. 1) [11].

При оценке эффективности в различных подгруппах больных выявлено преимущество в ВБП независимо от возраста пациентов и клиренса креатинина в группе комбинации препаратов. У больных со смешанным гистологическим типом опухоли также показано увеличение ВБП при лечении бевацизумабом и ИФН- α по сравнению с монотерапией ИФН- α [21].

Анализ общей выживаемости (ОВ) больных, включенных в исследование AVOREN, выявил тенденцию к увеличению продолжительности жизни при проведении комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ИФН- α (см. табл. 1). При проведении мультивариантного регрессионного анализа по Коксу для оценки влияния различных прогностических факторов на ОВ больных выявили статистически достоверное влияние вида проводимой терапии на продолжительность жизни пациентов в пользу комбинации бевацизумаба и ИФН- α по сравнению с монотерапией ИФН- α ($p = 0,0219$) [22].

Результаты схожего по дизайну исследования опубликовали в 2008 г. В. I. Rini и соавт. В ходе междуна-

родного, многоцентрового, рандомизированного исследования III фазы (CALGB 90206) также сравнивали комбинацию бевацизумаба и ИФН- α с монотерапией ИФН- α при лечении мПКР. Из 732 больных, включенных в исследование, 85% выполнили предшествующую нефрэктомии. По группам прогноза MSKCC больных распределяли следующим образом: с благоприятным прогнозом — 26%, промежуточным — 64% и неблагоприятным — 10%. В группе больных, получавших комбинацию бевацизумаба с ИФН- α , наблюдали увеличение ВБП (8,5 мес против 5,2 мес, $p < 0,0001$) и более высокий уровень ЧОО по сравнению с группой монотерапии ИФН- α (25,5% против 13,1%, $p < 0,0001$). При стратификации и сравнении по группам прогноза статистических достоверных различий медианы ОВ не выявлено (табл. 1). Побочные эффекты \geq III степени тяжести, связанные с применением комбинации бевацизумаб + ИФН- α , включали утомляемость (37%), протеинурию (15%) и гипертензию (11%) [23—24].

К наиболее часто наблюдавшимся побочным эффектам III и IV степени тяжести, выявленным в ходе исследования AVOREN, относили нежелательные явления, связанные с применением ИФН- α : утомляемость (комбинация бевацизумаб + ИФН- α — 13%, ИФН- α — 8%), астения (11 и 7% соответственно). Побочные эффекты, ассоциируемые с использованием бевацизумаба, включали протеинурию (8%) и гипертензию (6%). Среди больных, получавших бевацизумаб, у 4 выявили перфорацию ЖКТ \geq III степени тяжести (у 3 больных — IV степени) и тромбоэмболические осложнения \geq III степени тяжести только у 10 (у 4 пациентов — 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. ИФН- α из-за побочных эффектов в группе комбинации бевацизумаб + ИФН- α был отменен у 22% больных и в группе ИФН- α — у 12% [22, 25, 26].

Учитывая высокую частоту встречаемости побочных эффектов, связанных с применением ИФН- α

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований III фазы у больных мПКР, получавших лечение бевацизумабом [11, 22—24]

Автор	Дизайн/Линия	Препарат	Число больных	ЧОО, %	ВБП, мес	ОВ, мес
Escudier, 2007, 2010	III фаза / Первая линия	Бевацизумаб/ ИФН- α	327	31*	10,2*	23,3
		ИФН- α / плацебо	322	13	5,4	21,3
Rini, 2008, 2010	III фаза/ Первая линия	Бевацизумаб/ ИФН- α	369	25,5*	8,5*	18,3
		ИФН- α	363	13,1	5,2	17,4

* $p < 0,001$.

Таблица 2. Частота объективного ответа и его продолжительность в группах применения редуцированной и полной дозы ИФН-α [27]

Показатель	Редуцированная доза ИФН-α		Полная доза ИФН-α		Общая популяция	
	Бевацизумаб + ИФН-α (n = 124)	ИФН-α + плацебо (n = 90)	Бевацизумаб + ИФН-α (n = 174)	ИФН-α + плацебо (n = 186)	Бевацизумаб + ИФН-α (n = 298)	ИФН-α + плацебо (n = 276)
ЧОО, 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 заболевания, n (%)	70 (56)	57 (63)	71 (41)	87 (47)	141 (47)	144 (52)
Клиническая эффективность ¹ , 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 ² , мес	13,6	8,3	13,5	14,0	13,5	11,1

¹ Клиническая эффективность = частота объективного ответа + стабилизация заболевания.

² Пациенты с исходно измеряемым очагом.

в исследовании AVOREN, авторы во главе с V. Melichar провели ретроспективный анализ в подгруппах больных 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 ВВП были сопоставимы с выживаемостью больных, получавших полную дозу ИФН-α (табл. 2), а переносимость была лучше, чем в группе применения полной дозы ИФН-α (табл. 3). Таким образом, при возникновении побочных эффектов в группе комбинации бевацизумаба и ИФН-α доза ИФН-α может быть уменьшена при сохранении достаточной эффективности препарата [27].

Для более основательного изучения эффективности и переносимости комбинации бевацизумаба с низкими дозами ИФН-α было инициировано проспективное мультицентровое исследование II фазы BEVLiN [28]. В период с декабря 2008 по февраль 2010 г. в исследование были включены 147 больных светлоклеточным мПКР, которым была выполнена нефрэктомия и которые не получали лекарственного лечения, с благоприятным или промежуточным прогнозом по шкале MSKCC. В исследовании принимают участие 9 центров в России, включившие 65 пациентов. Больные получали Авастин в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед в/в и ИФН-α в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед п/к. Основными целями исследования являлись оценка переносимости лечения

(частота нежелательных явлений, связанных с ИФН-α, ≥III степени тяжести) и ВВП. Дополнительные параметры: ОВ, ЧОО и частота развития любых нежелательных явлений ≥III степени.

Дизайн исследования BEVLiN был разработан с учетом возможного сравнения показателей эффективности и безопасности с данными исследования AVOREN, полученными в подгруппе пациентов с благоприятным или промежуточным прогнозом, получавших комбинацию Авастин + ИФН-α в дозе 9 млн МЕ. По своим основным характеристикам больные, включенные в исследование BEVLiN, не отличались от пациентов, участвовавших в исследовании AVOREN. При промежуточном анализе медиана ВВП при применении комбинации бевацизумаба с низкой дозой ИФН-α (BEVLiN) оказалась даже больше, чем в подгруппе пациентов из AVOREN: 15,6 мес (95% ДИ:10,1 — не достигнут) и 10,5 мес (95% ДИ:10,1 — 12,9) соответственно. ЧОО на лечение в исследовании BEVLiN составила 22%. В то же время нежелательные явления, ассоциированные с действием ИФН-α, в данном протоколе регистрировались гораздо реже, чем в исследовании AVOREN (табл. 4). Таким образом, при сравнении результатов лечения больных в исследовании BEVLiN и пациентов в подгруппе AVOREN можно констатировать, что уменьшение дозы ИФН-α приводит к существенному снижению количества побочных действий терапии при сохранении ее высокой эффективности.

Таблица 3. Частота нежелательных явлений в группе комбинированной терапии при снижении дозы ИФН- α или его отмене* [27]

Нежелательные явления	Бевацизумаб + ИФН- α		
	Полная доза ИФН- α , до редукции (n = 136)	Редуцированная доза ИФН- α (n = 136)	После прекращения приема ИФН- α (n = 87)
ИФН-ассоциированные, n (%)			
Утомляемость	28 (21)	11 (8)	1 (1)
Гипертермия	24 (18)	6 (4)	1 (1)
Анорексия	21 (15)	9 (7)	3 (3)
Тошнота	17 (13)	10 (7)	3 (3)
Гриппоподобный синдром	14 (10)	5 (4)	4 (5)
Астения	16 (12)	2 (1)	1 (1)
Нейтропения	12 (9)	5 (4)	2 (2)
Рвота	9 (7)	8 (6)	3 (3)
Депрессия	9 (7)	5 (4)	1 (1)
Одышка	7 (5)	3 (2)	2 (2)
Тромбоцитопения	6 (4)	1 (<1)	1 (1)
Диарея	6 (4)	7 (5)	7 (8)
Головная боль	6 (4)	5 (4)	1 (1)
Анемия	3 (2)	2 (1)	1 (1)
Бевацизумаб-ассоциированные, n (%)			
Гипертензия	10 (7)	5 (4)	13 (15)
Кровотечение	11 (8)	15 (11)	6 (7)
Протеинурия	4 (3)	2 (1)	13 (15)
Венозный тромбоз	1 (<1)	0 (0)	1 (1)
Артериальный тромбоз	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Перфорация ЖКТ	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Осложнения заживления ран	0 (0)	0 (0)	1 (1)

* Нежелательные явления, развившиеся в течение 6 нед до и после редукции дозы ИФН- α и продолжения терапии бевацизумабом > 30 дней после отмены ИФН- α .

Таблица 4. Частота развития нежелательных явлений, связанных с ИФН- α , в исследованиях BEVLiN и AVOREN

Нежелательные явления, n (%)	BEVLiN, n = 146		AVOREN (подгруппа пациентов с благоприятным/промежуточным прогнозом, получавших Авастин + ИФН- α 9 млн МЕ), n = 283	
	Все степени	≥ III степени	Все степени	≥ III степени
Лихорадка	19	< 1	45	2
Утомляемость	27	4	35	12
Астения	8	3	31	9
Гриппоподобный синдром	4	0	27	2
Недомогание	0	0	3	< 1

Заключение. В ходе крупных рандомизированных исследований продемонстрирована высокая эффективность комбинации Авастина и ИФН- α , выражающаяся в увеличении показателей ВБП больных мПКР. Авастин в комбинации с ИФН- α в настоящее время рекомендован к применению в качестве терапии первой линии у больных светлоклеточным мПКР групп благоприятного и промежуточного прогноза. Одной из положительных характеристик бевацизумаба является в/в введение, позволяющее врачу

каждые 2 нед контролировать наличие побочных эффектов и исключать влияние функции ЖКТ и приема пищи на биодоступность препарата. Опубликованные в 2011 г. предварительные результаты исследования BEVLiN показали, что снижение дозы ИФН- α не приводит к ухудшению безрецидивной выживаемости (медиана ВБП 15,6 мес), но в то же время позволяет существенно уменьшить частоту возникновения интерферон-ассоциированных побочных эффектов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Keane T., Gillatt D., Evans C.P. et al. 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.
- Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive 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: 665–671.
- Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D.C. et al. Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology 2010.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.1.2011] Доступны на <http://www.nccn.org>
- Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol* 2008; Suppl 7:601–9.
- Patard J.-J. New treatment options for renal cell cancer – critical evaluation. *Eur Urol* 2008; Suppl 7:443–6.
- Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol* 2008; Suppl 7:579–84.
- Patard J.-J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49:633–43.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370:2103–11.
- 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.
- Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125–34.
- 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.
- 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.
- Cora N., Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010 28:1061–68.
- Бевацизумаб (Авастин). Инструкция по медицинскому применению.
- 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.
- 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.
- 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.
- Escudier B.J., Ravaud A., Bracarda S. et al. 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. Abstr № 358. www.asco.org
- Escudier B.J., Bellmunt J., Negrier 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; 28:2144–50.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab Plus Interferon Alpha Compared with Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26:5422–8.
- Rini B. I., Halabi S., Rosenberg J. E. 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.
- Hutson T.E., Figlin R.A., Kuhn J.G. et al. Targeted Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Overview of Toxicity and Dosing Strategies. *The Oncologist* 2008; 13:1084–96.
- Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. *The Oncologist* 2011; 16:32–44.
- 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. *Annals of Oncology* 2008; 19:1470–6.
- 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). *J Clin Oncol* 2011; 29(15):suppl:abstr 4546.