

Цитирование: Волкова М. И. Взгляд онколога на результаты исследования CARMENA. Письмо в редакцию // Злокачественные опухоли 2018; 8(4):26-29

Взгляд онколога на результаты исследования CARMENA. Письмо в редакцию

М. И. Волкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме: Недавно опубликованные результаты исследования CARMENA ставят под сомнение целесообразность выполнения циторедуктивной нефрэктомии больным диссеминированным раком почки, являющимся кандидатами для таргетной антиангиогенной терапии. Статья посвящена критическому анализу протокола CARMENA и сопоставлению полученных результатов с ранее опубликованными данными. На основании имеющихся сведений сделан вывод о сохранении необходимости выполнения циторедуктивных операций тщательно отобранным больным.

Ключевые слова: диссеминированный почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, исследование CARMENA

В течение двух десятилетий циторедуктивная нефрэктомия (цНЭ) в комбинации с лекарственной терапией оставалась стандартом лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР), обеспечивая преимущество общей выживаемости (ОВ) по сравнению с системной цитокиновой и таргетной терапией, по данным двух рандомизированных [1, 2] и нескольких крупных ретроспективных исследований [3, 4]. Недавно опубликованные результаты рандомизированного исследования III фазы CARMENA подвергли серьезному сомнению необходимость выполнения цНЭ больным мПКР, являющимся кандидатами для системной терапии антиангиогенными препаратами, и способны повлиять на существующие рекомендации относительно тактики лечения данной категории пациентов [5].

В исследование CARMENA было включено 450 больных светлоклеточным мПКР групп промежуточного и плохого прогноза по шкале Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), рандомизированных на выполнение цНЭ с последующей терапией сунитинибом ($n=226$) или терапией сунитинибом в стандартном режиме ($n=224$). При медиане наблюдения 50,9 мес. медианы ОВ в группах составили 13,9 и 18,4 мес. соответственно (отношение рисков смерти (HR) 0,89; 95% доверительные интервалы (CI) 0,71–1,10). Значимых различий беспрогрессивной (БПВ) выживаемости и частоты объективных ответов (ЧОО) между оперированными и неоперированными пациентами не выявлено [5].

Полученные данные кардинально противоречат результатам ретроспективного исследования National Cancer Data Base Study, включившего данные 15 390 больных мПКР, получавших таргетную терапию, в том числе 5 374 (35%) пациентов, подвергнутых цНЭ. Медиана ОВ в группе комбинированного лечения оказалась достоверно выше, чем у больных, получавших только системное ле-

чение (17,1 и 7,7 мес. соответственно, $p<0,001$) [3]. Ретроспективный анализ данных 1 658 больных с синхронными метастазами ПКР, выполненный International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), продемонстрировал преимущество медианы ОВ 982 пациентов, подвергнутых цНЭ с последующей таргетной терапией, по сравнению с 676 больными, получавшими только таргетную терапию (20,6 и 9,5 мес. соответственно, $p<0,0001$). При этом цНЭ достоверно увеличивала ОВ только у пациентов, имевших ≤ 4 факторов риска IMDC [4].

Чем же вызван столь серьезный дисбаланс результатов проспективного и ретроспективных исследований? Статистическая гипотеза исследования CARMENA рассчитывалась исходя из дизайна non-inferiority и предполагала получение доказательств, что терапия сунитинибом обеспечивает ОВ, не уступающую результатам цНЭ с последующим назначением сунитиниба, с очень высокой верхней границей CI для HR смерти в группах, составляющей 1,2. Для стратификации пациентов по группам риска в протоколе использовалась единственная существовавшая на тот момент шкала MSKCC, разработанная для больных мПКР, получающих цитокины [6], и отличающаяся от валидированной классификации IMDC, применимой для пациентов, получающих таргетную терапию [4]. В когорте исследования CARMENA 43% больных относились к группе плохого прогноза MSKCC, для которой на момент инициации исследования препаратом выбора являлся темсиролимус [4]. Однако авторами протокола в качестве таргетного агента был выбран сунитиниб.

Набор пациентов в клинический протокол вызывает недоумение: за 8 лет 79 центров включили в исследование только 450 из 576 запланированных больных (0,7 пациента в год) [5]. При этом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за тот же период времени цНЭ была выполнена 201 боль-

ному (25 пациентов в год). Медленный набор больных может являться косвенным свидетельством отказа от включения в исследование CARMENA «идеальных» кандидатов для хирургического лечения, что могло повлиять на полученные результаты.

В исследовании CARMENA, так же как и в абсолютном большинстве лекарственных протоколов, пациенты группируются по шкалам, разработанным для прогноза эффекта медикаментозного лечения, в то время как в хирургических протоколах должна производиться стратификация больных по хирургическим критериям, информация о которых в публикации практически отсутствует (инвазия соседних органов опухолью, опухолевый венозный тромбоз). Однако обращает на себя внимание существенно более высокая частота категорий Т3–4 в группе комбинированного лечения по сравнению с пациентами, получавшими только сунитиниб (70,1 и 51,0% соответственно) [5]. В связи с этим невозможно утверждать, что выборка пациентов являлась истинно однородной.

В исследовании не была предусмотрена унификация объема и оценка качества хирургического вмешательства. В связи с этим отсутствуют данные относительно выполнения лимфодиссекций, а также доли циторедукции во время цНЭ. Тем не менее очевидно, что различия качества циторедуктивных операций в центрах с разным опытом выполнения цНЭ могут быть глобальными и способны влиять на прогноз. В исследовании Cleveland Clinic было показано, что чем больше объем удаляемой опухоли, тем выше БПВ больных мПКР, получающих антиангиогенную таргетную терапию [7]. По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина ($n=1333$), полное удаление первичной опухоли с забрюшинными метастазами является независимым фактором благоприятного прогноза общей выживаемости больных мПКР, подвергнутых цНЭ перед системным лечением [неопубликованные данные].

В исследовании CARMENA лечебный протокол согласно группе рандомизации не был соблюден в 23,3% случаев: в группе комбинированного лечения 16 (7,1%) пациентов не были оперированы и 40 (17,7%) больных не получили сунитиниб; в группе таргетной терапии 38 (17%) пациентов были подвергнуты цНЭ и 11 (4,9%) больных не получили терапию сунитинибом. Однако запланированный промежуточный анализ ОВ проводился «по намерению лечить», т.е. согласно группе рандомизации, а не в соответствии с реальной лечебной тактикой. При этом 95% CI для HR смерти включали единицу как во всей когорте пациентов (HR 0,89 (95% CI: 0,71–1,10)), так и в подгруппах промежуточного (HR 0,92 (95% CI: 0,68–1,24)) и плохого прогноза MSKCC (HR 0,86 (95% CI: 0,62–1,17)) [5].

В недавних рандомизированных исследованиях эффективности новых лекарственных препаратов при мПКР с использованием сунитиниба в группах контроля у больных групп промежуточного и плохого ($\approx 20\%$) прогноза после цНЭ у $\approx 75\%$ пациентов результаты терапии сунитинибом

оказались намного лучше, чем в протоколе CARMENA; медиана ОВ у больных, получавших сунитиниб, колебалась от 21,8 до 26 мес. [8, 9]. Показатели ОВ в группе комбинированного лечения CARMENA (13,9 мес.) гораздо ближе к результатам, полученным в исследовании IMDC для пациентов с 3–5 факторами риска, подвергнутых цНЭ с последующей таргетной терапией (15,9–2,8 мес.) [4]. В связи с этим можно предположить, что результаты CARMENA скорее отражают характеристику пациентов, включенных в группы комбинированного лечения и сунитиниба, чем несостоятельность цНЭ как метода лечения мПКР.

Клинические преимущества цНЭ очевидны и включают уменьшение интенсивности клинических проявлений заболевания (боль, гематурия, паранеопластические синдромы), профилактику осложнений, угрожающих жизни (кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии фрагментами опухолевого тромба), улучшение условий для проведения системной терапии, а также возможность спонтанной регрессии метастазов в легкие у 1% пациентов.

При отборе кандидатов для цНЭ необходимо принимать во внимание факторы риска операционных осложнений, летальности и ОВ. В серии наблюдений НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина факторами риска развития осложнений цНЭ 3–4 степеней тяжести по шкале Клавье-Диндо являлись опухолевый венозный тромбоз, категория cN+ и множественные метастазы, факторами риска госпитальной летальности – возраст старше 60 лет, опухолевый венозный тромбоз и категория cN+ [неопубликованные данные]. Прогностические шкалы ОВ, разработанные разными исследовательскими группами, существенно различаются. Так, неблагоприятные прогностические факторы ОВ, выделенные MSKCC, включают симптомы метастазов, концентрации лактатдегидрогеназы и альбумина, категории cT>T3a и cN+, метастазы в печень и медиастинальные лимфоузлы [10]. Факторами риска IMDC являются соматический статус, время до лечения, уровень гемоглобина, концентрация скорректированного по альбумину кальция, количество нейтрофилов и тромбоцитов [4]. В нашей серии наблюдений в качестве независимых факторов риска смерти выделены соматический статус, метастазы в кости и нерегионарные лимфоузлы [11]. Выраженные различия прогностических шкал свидетельствуют о необходимости их валидации и приведения в соответствие с характеристиками популяции пациентов в каждом клиническом центре.

Кандидатами для цНЭ должны являться больные мПКР с минимальным количеством факторов риска (меньше 4 факторов риска IMDC или меньше пограничного количества факторов риска по внутренней номограмме), удовлетворительными соматическим статусом и органами функциями, отсутствием бурного прогрессирования и ограниченной распространенностью опухолевого процесса, т.е. с технически удалимой первичной опухолью и отсутствием метастазов, приводящих к органной недо-

статочности III–IV степени. Больным, не соответствующим этим критериям, но способным перенести операцию, цНЭ может быть предложена только в случае наличия симптомов и/или высокого риска осложнений со стороны первичной опухоли. Количество факторов риска выше пограничного значения по локальным шкалам или более 3 факторов риска IMDC, неудаляемые метастазы, угрожающие жизни или приводящие к тяжелой органной недостаточности, бурное прогрессирование опухолевого процесса и высокий операционный риск должны рассматриваться как противопоказание к цНЭ.

Таким образом, цНЭ не сдает позиций в лечении мПКР. На наш взгляд, результаты протокола CARMENA свидетельствуют о том, что цНЭ не ухудшает БПВ и ОВ

при проведении терапии сунитинибом, и подтверждают отсутствие увеличения выживаемости у больных группы плохого прогноза. Исследование показало, что 17% больных является кандидатами для цНЭ по жизненным показаниям. Ретроспективные данные свидетельствуют об увеличении ОВ отобранных для цНЭ больных. Адекватная селекция кандидатов для хирургического лечения позволяет избежать ассоциированных с ним рисков. Это подчеркивает необходимость разработки и использования прогностических шкал для отбора пациентов. Хирургическое лечение должно выполняться качественно, при этом во время операции следует стремиться полностью удалить первичную опухоль и регионарные метастазы.

Информация об авторах

Мария И. Волкова, д. м. н., в. н. с. урологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, email: mivolkova@rambler.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-26-29

For citation: Volkova M.I. Oncourologist's opinion on the results of the CARMENA study. Letter to the editors. *Malignant Tumours* 2018; 8(4):26-29 (In Russ.)

Oncourologist's opinion on the results of the CARMENA study. Letter to the editors

M.I. Volkova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Abstract: Recently published results of CARMENA study seem to eliminate cytoreductive nephrectomy from current recommendations on the treatment of metastatic renal cell carcinoma patients who are candidates for targeted antiangiogenic therapy. The article is devoted to the critical analysis of the CARMENA trial and review of previously published data. Taking into account available data cytoreductive nephrectomy should be still performed in carefully selected patients.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, CARMENA study

Information about the authors

Maria I. Volkova, MD, PhD Med, Leading Researcher, Urological Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, email: mivolkova@rambler.ru

Литература • References

1. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1655–1659.
2. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., de Prijck L., Sylvester R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001. Vol. 358. P. 966–970.

3. Hanna N., Sun M., Meyer C.P. et al. Survival Analyses of Patients With Metastatic Renal Cancer Treated With Targeted Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34(27). P. 3267–75.
4. Heng D.Y., Wells J.C., Rini B. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. Urol.* 2014. Vol. 66(4). P. 704–710.
5. Mejean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. P. 417–427.
6. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2530–40.
7. Barbastefano J., Garcia J.A., Elson P. et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor targeted therapy. *BJU International.* 2010. Vol. 106. Issue 9. P. 1266–1269.
8. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378(14). P. 1277–1290.
9. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35(6). P. 591–597.
10. Manley B., Tennenbaum D.M., Vertosick E.A. et al. The Difficulty in Selecting Patients for Cytoreductive Nephrectomy: An Evaluation of Previously Described Predictive Models. *J. Urol. Oncol.* 2017. Vol. 35(1). P. 35.e1–35.e5.
11. Климов А.В., Волкова М.И., Широкопад В.И., Калинин С.А., Петерс М.В., Матвеев В.Б. Паллиативная нефрэктомия до таргетной терапии у больных диссеминированным раком почки // Онкоурология. 2015. Т. 11(3). С. 24–33. [Klimov A.V., Volkova M.I., Shirokorad V.I., Kalinin S.A., Peters M.V., Matveev V.B. Palliativnaya nefrektomiya do targetnoi terapii u bol'nykh disseminirovannym rakom pochki (Palliative nephrectomy before targeted therapy in patients with disseminated kidney cancer). *Onkourologiya.* Vol. 11(3). P. 24–33 (In Russ.).]