

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОСЛЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ НЕФРЭКТОМИИ

УДК 616.61—006—033.2:615.37

Поступила 16.05.2011 г.



З.В. Амоев, аспирант кафедры хирургии ФОИС¹; врач-уролог²;
В.А. Аткуев, д.м.н., профессор кафедры хирургии ФОИС¹; главный уролог²;
А.В. Алясова, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФПКВ¹;
В.Н. Дубровин, к.м.н., зав. урологическим отделением³

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

²Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Н. Новгород;

³Республиканская клиническая больница, Йошкар-Ола

Цель исследования — изучить эффективность применения интерферона альфа-2 в лечении больных диссеминированным почечно-клеточным раком (ПКР) после паллиативной нефрэктомии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 34 пациентов с метастатическим ПКР. Паллиативная нефрэктомия была выполнена 33 больным, одному — резекция единственной почки. Иммуноterapia проводилась препаратом Роферон в дозе 6–9 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю. С помощью КТ оценивали изменения размеров метастатических очагов или появление новых, что являлось критерием эффективности лечения.

Результаты. При терапии больных с метастатическим почечно-клеточным раком интерфероном альфа-2 средний период времени без прогрессирования составляет 18,2±2,24 мес (медиана — 9,0 мес), общая выживаемость — 21,9±2,4 мес (медиана — 18,0 мес). Вероятность выживания до трехлетнего рубежа больных, получавших иммуноterapia, не превышает 52%. Установлена статистически значимая зависимость между общей выживаемостью и степенью дифференцировки опухоли ($p=0,018$), трехлетней выживаемостью и критериями прогноза MSKCC ($p=0,0004$), общей ($p=0,001$) и беспрогрессивной ($p=0,014$) выживаемостью и локализацией метастатических очагов. Лечение интерфероном альфа-2 наиболее эффективно у пациентов с легочными метастазами почечно-клеточного рака, имеющими благоприятный прогноз по критериям MSKCC.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, ПКР, иммуноterapia.

English

Administration of interferon alfa-2 in the treatment of patients with disseminated renal cell carcinoma after palliative nephrectomy

Z.V. Amoev, Postgraduate, the Department of Surgery, FOA¹; Urologist²;

V.A. Atkuev, D.Med.Sc., Professor, the Department of Surgery, FOA¹; Chief Urologist²;

A.V. Alyasova, D.Med.Sc., Professor, the Department of Oncology, the Faculty of Doctors' Advanced Training¹;

V.N. Dubrovin, PhD, Head of the Urology Department³

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

²Volga Regional Medical Center of the FMBA of Russia, Nizhny Novgorod;

³Republic Clinical Hospital, Ioshkar-Ola

The aim of the investigation is to study the administration effectiveness of interferon alfa-2 in the treatment of patients with disseminated renal cell carcinoma (RCC) after palliative nephrectomy.

Materials and Methods. There were analyzed the treatment results of 34 patients with metastatic RCC. Palliative nephrectomy was performed in 33 patients, and 1 patient underwent nephrectomy of the solitary kidney. Immunotherapy was administered in the form of Roferon, in a dose of 6–9 million IU subcutaneously thrice a week. The change in size of metastatic foci or the new foci appearance was assessed by CT, it being the criterion of administered treatment efficacy.

Results. When the patients with metastatic renal cell carcinoma were treated by interferon alfa-2, an average period of time without progres-

Для контактов: Амоев Зураб Владимирович, тел. моб. +7 904-792-10-80; e-mail: Amoev_82@mail.ru

sion was 18.2±2.2 months (median value — 9.0 months), and the overall survival was 21.9±2.4 months (median value — 18.0 months). Survivability up to the three years' period in the patients, who was administered immunotherapy, did not exceed 52%. There was stated statistically significant relationship between overall survival and the degree of tumour differentiation (p=0.018), three years' survival and MSKCC prognosis criteria (p=0.0004), overall survival (p=0.001) and nonprogressive survival (p=0.014) and the tumour site. Administration of interferon alfa-2 was the most effective in patients with pulmonary metastases of RCC, having favourable prognosis according to MSKCC criteria.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, RCC, immunotherapy.

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет около 2–3% от всех злокачественных опухолей [1, 2], 20–30% случаев первично диагностированного ПКР выявляются с отдаленными метастазами. В 30–40% наблюдений после радикального лечения локального ПКР в дальнейшем развиваются метастазы [3, 4]. Показатели выживаемости больных метастатическим ПКР остаются низкими: медиана общей выживаемости не превышает 12 мес, 5-летняя выживаемость — менее 10% [5, 6].

Большое значение в лечении метастатического ПКР отводится хирургическому методу [7, 8]. Предпосылками для выполнения паллиативной нефрэктомии перед началом системного лечения послужили данные о резистентности первичной опухоли к иммунотерапии, целесообразности уменьшения объема опухолевой массы и удаления источника дальнейшего метастазирования.

Использование различных цитотоксических и гормональных препаратов, также как и их сочетаний, оказалось малоэффективным, а общие принципы химиотерапии, которыми руководствуются при лечении опухолей других локализаций, — неприменимыми при метастатическом ПКР [9]. Кроме того, ПКР нечувствителен к лучевой терапии, и ее рекомендуют использовать лишь у пациентов по симптоматическим показаниям при неудаляемых метастатических поражениях головного мозга или костей [10].

С 1992 по 2005 г. стандартом лекарственной терапии метастатического ПКР являлась иммунотерапия с использованием интерферона альфа-2 и интерлейкина-2 в монорежиме или в сочетании друг с другом. Положительный эффект лечения интерфероном альфа-2 был наиболее значим лишь у пациентов с метастазирующим светлоклеточным раком, низкими критериями риска по Motzer и наличием только легочных метастазов. В исследовании [11] показано, что эффективность интерферона альфа-2 эквивалентна эффективности сочетанного использования его с интерлейкином-2 и 5-фторурацилом.

Новым перспективным направлением в лечении больных метастатическим ПКР является использование препаратов, влияющих на различные внутриклеточные мишени (таргет) канцерогенеза [1]. В недавно проведенных исследованиях продемонстрировано, что применение интерферона альфа-2 в сочетании с бевацизумабом в первой линии терапии способствует увеличению частоты достижения ответов и времени до прогрессирования по сравнению с показателями, полученными при проведении монотерапии интерфероном альфа-2 [12]. Во всех испытаниях таргетных пре-

паратов (сунитиниб, интерферон альфа-2 в сочетании с бевацизумабом, темсиролимус), использующихся в качестве терапии первой линии, продемонстрировано их преимущество по сравнению с монотерапией интерфероном альфа-2 [12, 13].

Однако в связи с ограниченным использованием таргетных препаратов (из-за их высокой стоимости) остается актуальным дальнейшее изучение возможностей применения иммунотерапии интерфероном альфа-2 для улучшения результатов лечения пациентов с метастатическим ПКР.

Цель исследования — изучить эффективность применения интерферона альфа-2 в лечении больных диссеминированным почечно-клеточным раком после паллиативной нефрэктомии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 34 пациентов с метастатическим ПКР, получавших иммунотерапию интерфероном альфа-2 в 2006–2008 гг., из них 23 мужчины (67,6%) и 11 женщин (32,4%) в возрасте 35–72 лет (56,1±1,5 года). 33 пациентам выполнена паллиативная нефрэктомия и одному — резекция единственной почки (табл. 1). У всех больных имелись отдаленные метастазы различной локализации. Минимальное время наблюдения за пациентами составило 6 мес, максимальное — 40 мес (медиана — 24,5 мес). Момент начала отсчета продолжительности жизни соответствовал моменту проведения оперативного вмешательства.

В исследование включены пациенты в основном со светлоклеточным вариантом ПКР (94,2%), с благоприятным или промежуточным прогнозом по шкале Motzer (табл. 2 и 3).

Иммунотерапия проводилась препаратом Роферон в дозе 6–9 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю. Больные с костными метастазами дополнительно получали препарат Бонифос в дозе 800 мг 2 раза в день. Интервал с

Таблица 1
Характер паллиативных хирургических вмешательств

Вид операции	Количество	
	Абс. число	%
Нефрэктомия	28	82,4
Нефрадrenaлэктомия с резекцией контрлатерального надпочечника	1	2,9
Нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены	4	11,8
Резекция единственной почки	1	2,9
Всего	34	100

Таблица 2
Характеристика пациентов с ПКР (абс. число/%)

Возраст, лет	56,1 (35–72)
Пол, муж./жен.	23/11
Гистология:	
светлоклеточный ПКР	32/94,2
папиллярный ПКР	2/5,8
Степень дифференцировки опухоли:	
высокая (G1)	8/23,5
умеренная (G2)	18/52,9
низкая (G3)	8/23,5
Количество локализаций метастазов:	
1–2	12/35,3
3 и более	22/64,7
Локализация метастазов:	
легкие	18/52,9
нерегинарные лимфоузлы	16/47,1
надпочечник	5/14,7
печень	6/17,6
кости	6/17,6
Стадия ПКР:	
T _{1b} N ₀ M ₁	1/2,9
T _{2a} N ₀ M ₁	1/2,9
T _{2a} N ₁ M ₁	3/8,8
T _{2a} N ₂ M ₁	2/5,9
T _{3a} N ₀ M ₁	13/38,5
T _{3a} N ₁ M ₁	6/17,6
T _{3a} N ₂ M ₁	3/8,8
T _{3a} N ₀ M ₁	3/8,8
T _{3a} N ₂ M ₁	1/2,9
T _{4a} N ₂ M ₁	1/2,9
Статус по шкале Карновского:	
>90%	33/97,1
80%	1/2,9
Прогноз по критериям MSKCC:	
благоприятный	9/26,5
промежуточный	25/73,5
плохой	0

Таблица 3
Факторы риска по прогностической модели MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

Статус активности (по шкале Карновского)	<80%
Интервал с момента постановки диагноза до начала лекарственного лечения	<1 года
Уровень гемоглобина	<нижней границы нормы
Уровень лактатдегидрогеназы	>1,5×N
Скорригированный уровень кальция	>10 мг/дл

Примечание: прогноз благоприятный — 0 факторов риска; промежуточный — 1–2; неблагоприятный — ≥3.

момента постановки диагноза до начала лекарственного лечения составил 1–48 мес (5,9±1,6 мес).

Для оценки эффективности проводимого лечения один раз в два месяца больным выполняли спиральную компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости, малого таза с оценкой размеров имеющихся очагов поражения или появления новых очагов.

Выживаемость изучали с помощью метода Каплана–Майера. Для проведения многофакторного анализа строили таблицы сопряженности, вычисляли значимость связи с помощью коэффициента Пирсона, а также бисериального коэффициента корреляции. Статистический анализ проводился с использованием лицензионного пакета программ STADIA 4.5 и Statistica/W.

Результаты и обсуждение. Пациенты переносили иммунотерапию удовлетворительно. В 61,7% случаев наблюдался гриппоподобный синдром I–II степени выраженности. Развитие данного проявления при использовании терапии интерферонами альфа-2 является частой побочной реакцией, которая купируется медикаментозно и обычно не требует прерывания лечения. После 2–4 мес применения препарата частота появления побочной реакции значительно уменьшилась (до 14,7%). Значимых изменений лабораторных показателей не наблюдалось.

В результате проведенного лечения частичная регрессия очагов поражения была достигнута у 4 больных (11,8%). Во всех случаях установлен промежуточный прогноз заболевания, отдаленные метастазы были локализованы преимущественно в легочной ткани. Время от постановки диагноза до начала лечения составляло 4–8 мес (5,8±1,7 мес). Уменьшение размеров метастатических очагов зарегистрировано через 6–12 нед от начала лечения.

Стабилизация онкопроцесса достигнута у 10 больных (29,4%), причем 9 пациентов имели благоприятный прогноз по критериям MSKCC, 1 — промежуточный прогноз. Преимущественная локализация метастазов в данной группе — легочная ткань и надпочечник (57,1%), количество метастатических очагов — не более 2. Время от постановки диагноза до начала лечения — 1–12 мес (3,6±1,1 мес).

У 20 больных (58,8%) зарегистрировано прогрессирование рака почки. Отрицательная динамика заболевания в большинстве случаев (66,7%) была зафиксирована через 6 мес от начала иммунотерапии. При поражении костей период до прогрессирования заболевания оказался наименее продолжительным и не превышал 6 мес. В 44,1% случаев (15 больных) отмечен летальный исход в сроки 6–29 мес от начала иммунотерапии. У всех пациентов установлен промежуточный прогноз заболевания по критериям MSKCC, метастазы локализовались в трех и более органах. Время от постановки диагноза до начала лечения составило 3–40 мес (12,5±5,1 мес).

Средний период времени без прогрессирования во всей группе исследуемых — 18,2±2,2 мес (медиана — 9 мес за счет третьей подгруппы). Средний показатель общей выживаемости составил 21,9±2,4 мес (медиана — 18 мес). Вероятность выживания до трехлетнего рубежа у пациентов с метастатическим раком, получавших иммунотерапию, не превышала 52% (рис. 1). Наибольшую вероятность выживания имели пациенты, у которых выявлено прогрессирование заболевания через 12 мес и более после нефрэктомии.

По данным литературы, суммарный ответ на иммунотерапию составляет 10–20% [14], что ниже показателей, полученных в нашем исследовании. Медиана общей выживаемости для групп пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом, получавших иммунотерапию, соответствует 26, 12 и 6 мес [15, 16]. Разноречивость данных об эффективности иммунотерапии в первую очередь связана с тем, что больные диссеминированным ПКР представляют собой гетерогенную группу с различными исходными клиническими и лабораторными характеристиками, определяющими их продолжительность жизни [17].

Во многих исследованиях доказано влияние целого ряда прогностических параметров на результаты лечения и выживаемость больных ПКР [1, 5, 16]. В данной

работе также проведен анализ некоторых из этих показателей.

Установлена устойчивая зависимость между уровнем общей выживаемости и степенью дифференцировки опухоли: при G1 трехлетняя выживаемость составила 62%; G2 — 38%; G3 — 27% ($p=0,018$). Ни один из пациентов с низкодифференцированной опухолью (G3) не дожил до трехлетнего рубежа (рис. 2).

Кроме того, выявлена статистически значимая зависимость трехлетней выживаемости от критериев прогноза MSKCC: при благоприятном прогнозе выживаемость составила 60%, при промежуточном — 26% ($p=0,0004$) (рис. 3).

Анализ результатов исследования показал устойчивую зависимость общей ($p=0,001$) и беспрогрессивной

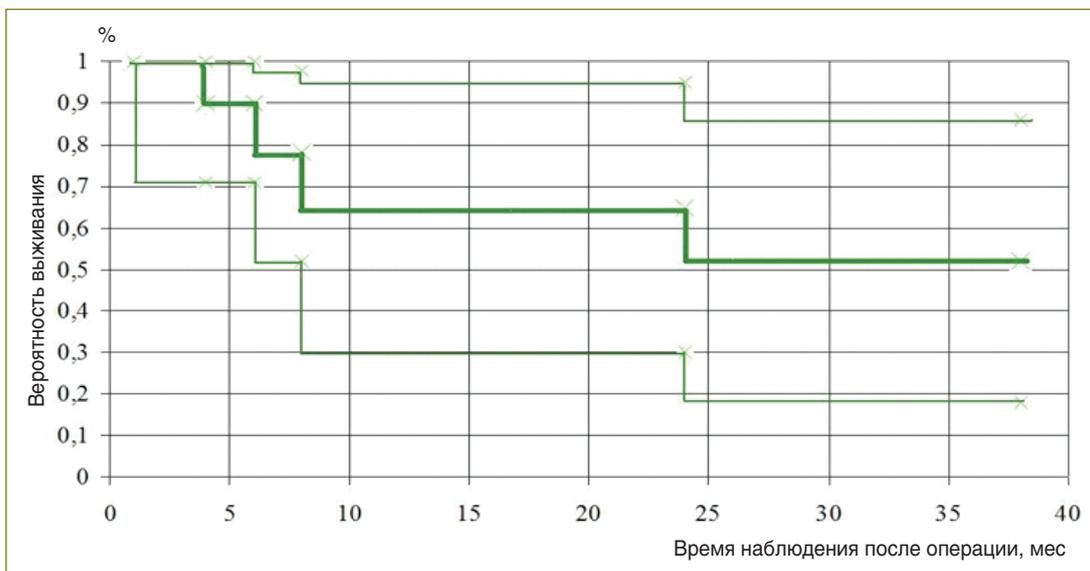


Рис. 1. Кривая выживания пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и ее доверительный интервал при $p < 0,05$

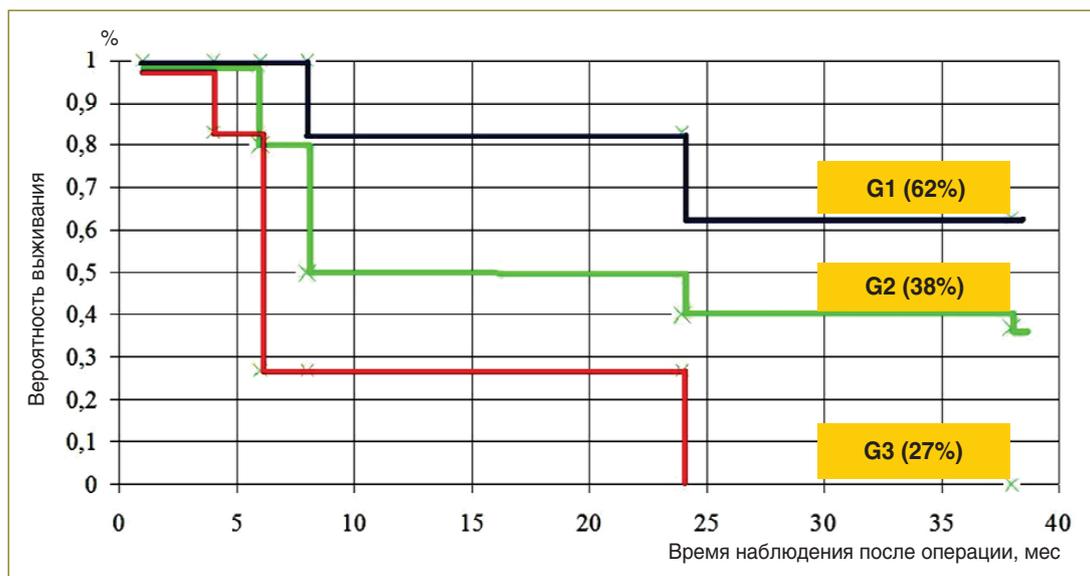


Рис. 2. Зависимость выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком от степени дифференцировки опухоли



Рис. 3. Зависимость выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком от критериев прогноза MSKCC



Рис. 4. Зависимость беспрогрессивной выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком от локализации метастазов

($p=0,014$) выживаемости от локализации метастатических очагов: при преимущественном поражении легких — 54 и 49% соответственно; при поражении костей, печени — 26 и 20% (рис. 4). В то же время беспрогрессивная выживаемость не зависела от степени дифференцировки опухоли ($p=0,858$) и от критериев прогноза MSKCC ($p=0,238$).

Таким образом, проведение терапии интерфероном альфа-2 у больных диссеминированным почечно-клеточным раком после паллиативной нефрэктомии оказалось наиболее эффективным для пациентов с легочными метастазами почечно-клеточного рака, имеющими благоприятный прогноз по критериям MSKCC. Выживаемость больных, получавших интерферонотерапию, зависит от критериев прогноза

MSKCC, локализации очагов поражения и степени дифференцировки опухоли.

Заключение. При терапии больных с метастатическим почечно-клеточным раком интерфероном альфа-2 средний период времени без прогрессирования составляет $18,2 \pm 2,2$ мес (медиана — 9 мес), общая выживаемость — $21,9 \pm 2,4$ мес (медиана — 18 мес). Вероятность выживания до трехлетнего рубежа больных, получавших иммунотерапию, не превышает 52%. Установлена статистически значимая зависимость между общей выживаемостью и степенью дифференцировки опухоли ($p=0,018$), трехлетней выживаемостью и критериями прогноза MSKCC ($p=0,0004$), общей ($p=0,001$) и беспрогрессивной ($p=0,014$) выживаемостью и локализацией метастатических очагов. Лече-

ние интерфероном альфа-2 наиболее эффективно у пациентов с легочными метастазами почечно-клеточного рака, имеющими благоприятный прогноз по критериям MSKCC.

References

1. Ljungberg B. et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *EAU Guidelines* 2011; p. 1–44.
2. Rich D.P., D' Amiko E.V. *Onkourologiya*. Perevod s angl. [Oncology. Translated from English]. O.B. Loran (editor). Moscow: Izdatel'stvo BINOM; 2011; 896 p.
3. Kroog G.S., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 687–701.
4. References National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer*. 2009. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
5. Motzer R.J., Masumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2530–2540.
6. Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119–1132.
7. Davydov M.I., Matveev I.B. *Khirurgicheskoe lechenie mestnorasprostranennogo i metastaticheskogo raka pochki* [Surgical treatment of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma]. Moscow: RONTs RAMN; 2002; 267 p.
8. Ljungberg B., Landberg G., Alamdari F.I. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000 Aug; 34(4): 246–251.
9. Nosov D.A. *Prakticheskaya onkologiya* 2005; 6(3): 178–185.
10. Gez E., Libes M., Bar-Deroma R. et al. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumor* 2002; 88(6): 500–502.
11. Gore M.E., Griffin C.L., Hancock B. et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomized trial. *Lancet* 2010 Feb 2; 375(9715): 641–648.
12. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2 for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec; 370(9605): 2103–2111.
13. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584–3590.
14. Alekseev B.Ya., Shegay P.V. *Onkourologiya* 2007; 4: 6–11.
15. 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 Jan; 20(1): 289–296.
16. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; 171: 1071–1076.
17. Pyrhonen S., Salminen E., Ruutu M. et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859–2867.