

# 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 ФОИС<sup>1</sup>; врач-уролог<sup>2</sup>;  
**В.А. Аткуев**, д.м.н., профессор кафедры хирургии ФОИС<sup>1</sup>; главный уролог<sup>2</sup>;  
**А.В. Алясова**, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФПКВ<sup>1</sup>;  
**В.Н. Дубровин**, к.м.н., зав. урологическим отделением<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

<sup>2</sup>Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Н. Новгород;

<sup>3</sup>Республиканская 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. Иммунотерапия 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 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. 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, иммунотерапия.

## 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, FOA<sup>1</sup>; Urologist<sup>2</sup>;

**V.A. Atkuev**, D.Med.Sc., Professor, the Department of Surgery, FOA<sup>1</sup>; Chief Urologist<sup>2</sup>;

**A.V. Alyasova**, D.Med.Sc., Professor, the Department of Oncology, the Faculty of Doctors' Advanced Training<sup>1</sup>;

**V.N. Dubrovin**, PhD, Head of the Urology Department<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Volga Regional Medical Center of the FMBA of Russia, Nizhny Novgorod;

<sup>3</sup>Republic 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 <sub>1b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>1</sub>	1/2,9
T <sub>2a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>1</sub>	1/2,9
T <sub>2a</sub> N <sub>1</sub> M <sub>1</sub>	3/8,8
T <sub>2a</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub>	2/5,9
T <sub>3a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>1</sub>	13/38,5
T <sub>3a</sub> N <sub>1</sub> M <sub>1</sub>	6/17,6
T <sub>3a</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub>	3/8,8
T <sub>3a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>1</sub>	3/8,8
T <sub>3a</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub>	1/2,9
T <sub>4a</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub>	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

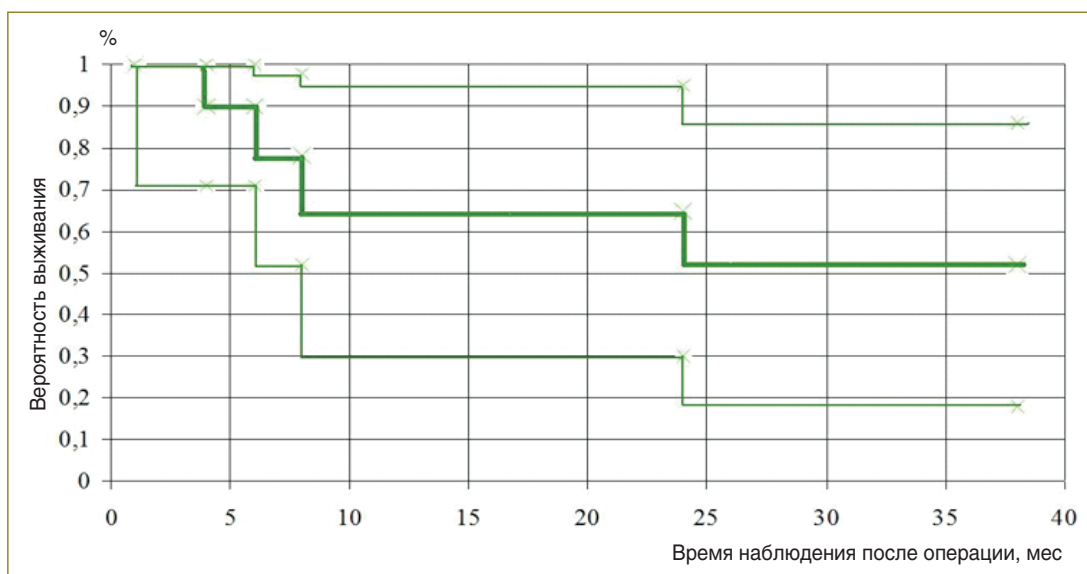


Рис. 1. Кривая выживания пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и ее доверительный интервал при  $p < 0,05$

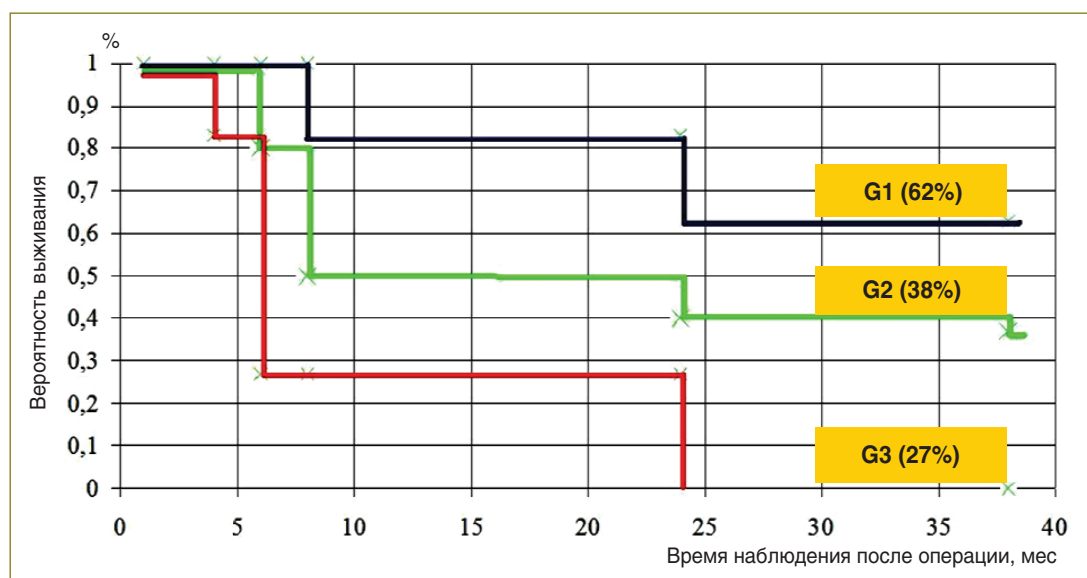


Рис. 2. Зависимость выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком от степени дифференцировки опухоли

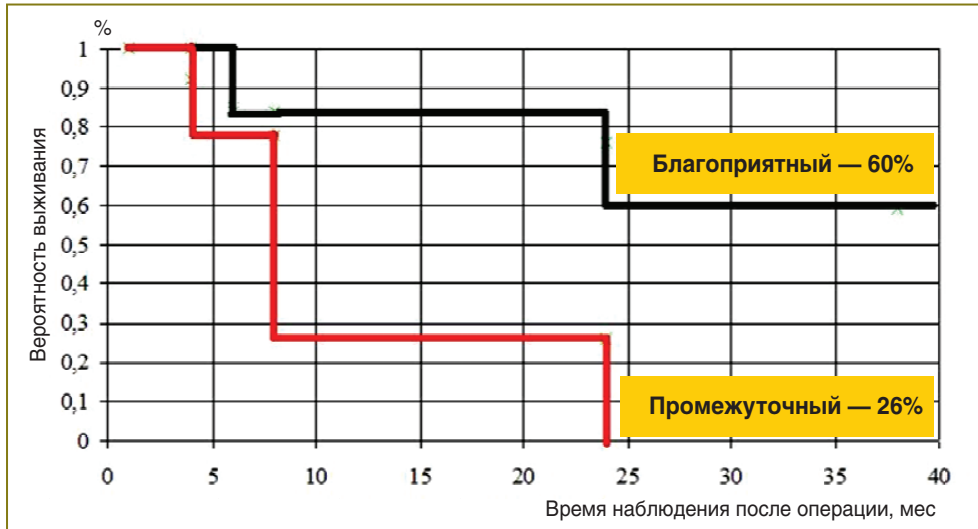


Рис. 3. Зависимость выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком от критериев прогноза MSKCC

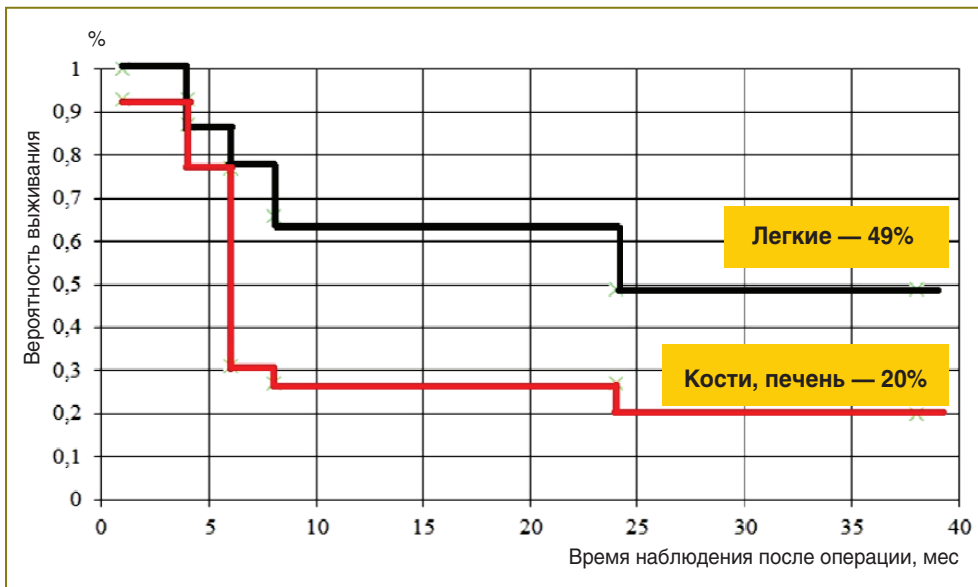


Рис. 4. Зависимость беспрогрессивной выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком от локализации метастазов

( $p=0,014$ ) 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 МСКСС.

### Литература

1. *Ljungberg B. et al.* Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines 2011; p. 1–44.
2. Рич Д.П., Д'Амико Э.В. Онкоурология. Пер. с англ. Под ред. проф. О.Б. Лорана. М: Издательство БИНОМ; 2011; 896 с.
3. *Kroog G.S., Motzer R.J.* Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 687–701.
4. Referenses 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](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) [accessed June 2009].
5. *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): 2530–2540.
6. *Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B.* Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119–1132.
7. *Давыдов М.И., Матвеев И.Б.* Хирургическое лечение местнораспространенного и метастатического рака почки. М: РОНЦ РАМН; 2002; 267 с.
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. *Носов Д.А.* Лекарственное лечение диссеминированного рака почки: достижения и перспективы. *Практическая онкология* 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. *Алексеев Б.Я., Шерай П.В.* Таргетная терапия распространенного рака почки. *Онкоурология* 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.