

## Малые дозы цитокинов и их комбинация с 5-фторурацилом при диссеминированном раке почки. Предварительные результаты рандомизированного исследования

Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев, И.Г. Маркина,  
В.Б. Матвеев, Н.А. Ветрова, Л.А. Костякова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ММА им. И.М. Сеченова

### SMALL-DOSE CYTOKINES AND THEIR COMBINATION WITH 5-FLUOROURACIL FOR DISSEMINATED RENAL-CELL CARCINOMA. PRELIMINARY RESULTS OF RANDOMIZED TRIAL

L.V. Demidov, G.Yu. Kharkevich, I.V. Timofeyev, I.G. Markina, V.B. Matveev, N.A. Vetrova, L.A. Kostyakova  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

*There is no standard care for metastatic renal cell carcinoma (MRCC). High and intermediate IL-2 regimens are difficult to recommend due to their high toxicity. A combination of low-dose cytokines is assumed to be effective and safe in MRCC patients. A prospective randomized study was started in 2003. Methods: The eligibility criteria included histopathologically confirmed MRCC, ECOG PS 0–2, no autoimmune diseases, no brain metastases, and normal organ function. All patients were randomized in three arms: IL-2 alone, 1.5 MIU, iv, t.i.w., weeks 1–3 or IL-2 1.0 MIU, iv, t.i.w., weeks 1–3 plus IFN 5 MIU, sc, t.i.w., weeks 1–3 or biochemotherapy group 5-FU, 500 mg/m<sup>2</sup>, iv, once a week, weeks 1–3 plus IL-2 1.0 MIU, iv, t.i.w., weeks 1–3 plus IFN 5 MIU, sc, t.i.w., weeks 1–3. Cycles were repeated every three weeks. A response was evaluated according to RECIST every 2 cycles. Results: 64 patients were enrolled of whom 63 were analyzed. The patients' median age was 55.4 years (range 16–74). 55.6% of the patients had a poor prognosis (as described by Motzer et al., 2002). Bone metastases were present in 52.4%. Sixteen patients treated with IL-2 alone showed no CR, no PRs, 2 SDs, and 14 PDs. Of the 23 patients in IL-2+IFN group, 5 PRs, 8 SDs, and 10 PDs were observed, with a response rate of 21.7%. Amongst the 24 patients in 5-FU+IL-2+IFN group, 1 CR, 3 PRs, 10 SDs, and 10 PDs were shown, with a response rate of 16.7%. One-year survival was 20.0%, 81.3% and 81.0%, respectively. Flu-like syndrome was the most common side effect in the patients receiving IFN (89.1%, grade 1, CTC). Hypotension associated with IL-2 (all groups) was seen in 56.3% (grade 1 in 50% and grade 2 in 6.3%). The other toxicities were 12.7% grade 1 neutropenia and vomiting in 4.7% (group 3). Conclusions: Small-dose IL-2 in combination with IFN and 5-FU in MRCC is feasible, tolerable, with the efficacy comparable to other more toxic therapeutic modalities.*

Метастатический почечно-клеточный рак (ПКР) традиционно характеризуется неблагоприятным прогнозом и высокой устойчивостью к стандартной химиотерапии (ХТ). Так, пятилетний рубеж переживают не более 4–10% больных с отдаленными метастазами ПКР, а эффективность ХТ (5-фторурацил, винбластин) не превышает 5%. В настоящее время в мире не существует общепринятых стандартов лечения этой категории больных. Первой линией лечения считается иммунотерапия с использованием препаратов рекомбинантных цитокинов – интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона-α и, возможно, их комбинация с химиотерапевтическими препаратами. По данным разных авторов [1], суммарная эффективность различных биотерапевтических режимов в лечении метастатического ПКР варьирует от 2 до 47%, что отражает неоднородность выборок больных и используемых схем лечения. Кроме того, нерешенным остается вопрос о комбинации цитокинов, а также о том, обладает ли биохимиотерапия преимуществами по сравнению с монотерапией. Данные различных проспективных исследований высокой степени надежности с участием более 400 больных противоречивы.

Ясно, что цитокиноterapia способна влиять на снижение объема опухолевой массы. Длительность эффекта, его зависимость от дозы и влияние на выживаемость – также вопросы спорные. Существует ли дозозависимость результатов лечения цитокинами при раке почки? Какие дозы более эффективны – малые или большие? Ряд проведенных лабораторных исследований указывает на снижение аффинности рецепторов лимфоцитов к ИЛ-2 при применении высоких доз этого белка. Малые дозы рекомбинантного ИЛ-2 не только менее токсичны, но и более физиологичны и именно поэтому могут демонстрировать большую эффективность.

Следует отметить, что подавляющее большинство исследований проведено с использованием препаратов иностранного производства, отличающихся высокой стоимостью. Учитывая, что сегодня на фармацевтическом рынке присутствуют и отечественные рекомбинантные цитокины, представляется чрезвычайно актуальным изучение их эффективности при метастатическом ПКР в рамках проспективного кооперированного исследования. Дрожжевой рекомбинантный ИЛ-2 человека – Рон-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

|                                                         |                                        |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Включено в исследование                                 | 64 пациента                            |
| Оценено                                                 | 63 пациента                            |
| Мужчины                                                 | 44                                     |
| Женщины                                                 | 20                                     |
| Гистологический тип опухоли, %                          |                                        |
| светлоклеточный                                         | 87,5                                   |
| папиллярный                                             | 7,8                                    |
| хромофобный                                             | 4,7                                    |
| Нефрэктомия                                             | 89,06% (57 больных)                    |
| Неблагоприятный прогноз (по R. Motzer* и соавт.)        | 55,6% (35 больных)                     |
| Метастазы более чем в 1 орган + метастазы в печень      | 77,8% (49 больных)<br>27% (17 больных) |
| Метастазы в кости                                       | 52,4% (33 больных)                     |
| Предшествующее лекарственное лечение, % (число больных) |                                        |
| всего по выборке,                                       | 42,9 (27)                              |
| 1-я группа                                              | 50,0 (8)                               |
| 2-я группа                                              | 21,7 (5)                               |
| 3-я группа                                              | 58,3 (14)                              |

**Примечание.** \* 5 критериев неблагоприятного прогноза, выделенных R. Motzer: ECOG>1, Hb<N, ЛДГ>1,5×N, Ca<sup>++</sup>>10 мг/дл, отсутствие нефрэктомии (наличие более 2 критериев у пациента указывает на неблагоприятный прогноз).

колейкин — получен с использованием методов генной инженерии из клеток продуцента — рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого ИЛ-2. Ронколейкин — полный структурный аналог эндогенного ИЛ-2. За десятилетний период существования препарат прошел преclinical и клинические испытания, апробирован при лечении различных новообразований, в том числе и при метастатическом ПКР. Реаферон — отечественный препарат рекомбинантного интерферона-α<sub>2b</sub>.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности малых доз отечественного рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина) в лечении метастатического ПКР в виде монотерапии, комбинированной цитокино- и биохимиотерапии, а также их влияния на иммунные показатели.

#### Материалы и методы

С января 2003 г. по июнь 2005 г. в исследование включено 64 больных метастатическим раком почки в возрасте 18–70 лет (табл. 1). Критериями включения были гистологически подтвержденный ПКР, ECOG PS 0–2, наличие измеряемых очагов поражения, отсутствие хронических декомпенсированных заболеваний, а также заболеваний аутоиммунной природы. Удовлетворяющие критериям включения больные

были рандомизированы в 3 лечебные группы:

- 1-я — режим монотерапии. Ронколейкин вводился внутривенно в течение 3 ч в дозе 1,5 млн МЕ в 400 мл физиологического раствора с добавлением 5 мл 10% раствора альбумина 3 раза в неделю на протяжении 3 нед;

- 2-я — комбинация Ронколейкин + Реаферон (отечественный рекомбинантный интерферон-α<sub>2b</sub>). Ронколейкин вводился в виде 3-часовой инфузии 3 раза в неделю по 1 млн МЕ в 400 мл физиологического раствора с добавлением 5 мл 10% раствора альбумина, Реаферон — 5 млн МЕ — подкожно 3 раза в неделю, в дни, свободные от Ронколейкина, на протяжении 3 нед;

- 3-я — системная биохимиотерапия. Ронколейкин внутривенно в течение 3 ч капельно 3 раза в неделю по 1 млн МЕ в 400 мл физиологического раствора с добавлением 5 мл 10% раствора альбумина, Реаферон — 5 млн МЕ —

подкожно 3 раза в неделю, 5-фторурацил — 1000 мг внутривенно капельно медленно в первый день каждой недели — 3 нед.

Перерыв между курсами составлял 2–3 нед. Лечение проводили до прогрессирования. Эффективность терапии оценивали по критериям RECIST после каждых двух курсов.

Первичной точкой оценки эффективности являлось изучение частоты объективных ответов в каждой группе, переносимость терапии. Окончательное заключение о целесообразности использования настоящих режимов будет сделано после оценки медианы выживаемости, общей выживаемости и времени до прогрессирования.

Переносимость лечения и качество жизни больных изучались в зависимости от частоты и степени выраженности основных побочных эффектов согласно критериям NCI CTC.

#### Результаты

За отчетный период из 63 оцененных пациентов более 4 курсов терапии получили 54 (85,7%) человека. Общее количество проведенных курсов составило 224. Частота объективных ответов на лечение представлена в табл. 2.

Учитывая неэффективность ИЛ-2 в монорежиме, набор пациентов в группу был завершен при n=16. Дальнейшая рандомизация проходила во 2 и 3-ю группы.

1-летняя выживаемость (специфическая) в 1, 2 и 3-й группах составила 20,0; 81,3 и 81,0% соответственно.

Все пациенты переносили лечение хорошо. Наиболее частыми побочными эффектами были гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, миалгии, слабость) и гипотензия. Выраженность реакций не была существенной, не требовала отмены препаратов. Для купирования гриппоподобного синдрома использовались нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол, диклофенак, кетонал, целебрекс) с полным эффектом. Гипотензия, связанная с инфузиями ИЛ-2, только в 6,3% случаев (у 4 больных) требовала реинфузионной терапии. Из других нежелательных эффектов наблюдались эритема в месте инъекции ИФН, лейкопения, тошнота/рвота, аллергические реакции (крапивница, аллергический ринит). Все перечисленные осложнения не носили угрожающий жизни пациента характер и легко регрессировали при назначении патогенетической терапии. Редукция доз не проводилась. Частота и степень выраженности всех побочных реакций представлены в табл. 3.

В одном случае развилась аллергическая реакция на альбумин, добавляемый в раствор ИЛ-2 для инфузии. В дальнейшем у пациента инфузия цитокина выполнялась без включения альбумина.

Мы не наблюдали токсичности III и IV степени. Токсичность V степени (смерть), частота которой при использовании высоких доз ИЛ-2 составляет 0,1%, также не зарегистрирована в проводимом нами исследовании. Пациенты переносили лечение удовлетворительно, отказов от него не было.

#### Обсуждение

Изучая эффективность малых доз отечественного ИЛ-2 в различных комбинациях, мы пришли к тем же выводам, что и зарубежные коллеги, использующие высокие дозы. Так, ИЛ-2 (Ронколейкин) в монорежиме в дозе 1,5 млн МЕ не оказался высокоэффективным средством и не влиял существенно на выживаемость больных.

Таблица 2. Частота объективных ответов (в %) в группах

| Ответ        | 1-я группа (n=16) | 2-я группа (n=23) | 3-я группа (n=24) |
|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Полный       | 0                 | 0                 | 4,2 (1)           |
| Частичный    | 0                 | 21,7 (5)          | 12,5 (3)          |
| Общий        | 0                 | 21,7              | 16,7              |
| Стабилизация | 12,5 (2)          | 34,8 (8)          | 41,7 (10)         |

Примечание. В скобках — число больных.

Таблица 3. Токсичность режимов био/биохимиотерапии

| Побочный эффект                       | Частота встречаемости, % | Степень выраженности |
|---------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Гриппоподобный синдром                | 89,1                     | I                    |
| Гипотензия                            | 56,3                     | I — 50%<br>II — 6,3% |
| Эритема в месте введения Реаферона    | 40,4 <sup>3</sup>        | I                    |
| Лейкопения                            | 12,7                     | I                    |
| Повышение уровня печеночных ферментов | 12,7                     | I                    |
| Тошнота, рвота                        | 4,7                      | I                    |
| Аллергические реакции                 | 3,2                      | I                    |
| Миокардит <sup>1</sup>                | 1,6                      | -                    |
| Гиперкоагуляция <sup>2</sup>          | 31,3                     | -                    |
| Депрессия <sup>2</sup>                | 18,8                     | -                    |

Примечание. <sup>1</sup> Связать развитие миокардита, который был в анамнезе у больной, только с проводимым лечением не представляется возможным. Тем не менее лечение было остановлено.

<sup>2</sup> Данные состояния можно рассматривать как паранеопластические, а не как побочные эффекты лечения.

<sup>3</sup> Из 47 пациентов 2 и 3-й групп.

Применение ИЛ-2 в комбинации с ИФН не сопровождалось высокой частотой ответов на лечение в виде полных и частичных ремиссий и по данному параметру соответствовало известной цифре  $20 \pm 5\%$ , но в совокупности с достигнутой стабилизацией ответ на лечение составил около 60%. Это, по нашему мнению, привело к положительному значению показателей 1-летней выживаемости — 80%. Таким образом, мы заключаем, что комбинация двух цитокинов, использующихся в малых дозах, может изучаться в лечении рака почки.

Добавление 5-ФУ к схеме «ИЛ-2+ИФН» не влияет на ее эффективность и представляется нецелесообразным.

Токсичность настоящих режимов расценена как минимальная. Удовлетворительная переносимость — важнейший критерий, отражающий целесообразность использования малых доз при соответствующей эффективности.

Стоит отметить, что исследование проводилось на выборке больных, в которой вероятность возможного неблагоприятного исхода была чрезвычайно высокой. Тем не менее первые результаты использования малых доз ИЛ-2 в комбинации с ИФН в этой группе пациентов оказались положительными.

Окончательное заключение об эффективности режимов будет сделано позже. Кроме того, с 1 января 2006 г. проводится набор (рандомизация) в дополнительную группу «ИФН в монорежиме», эффективность которой будет сопоставлена с эффективностью комбинации ИЛ-2 и ИФН.

#### Рекомендуемая литература

1. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. Interleukin-2 and interferon- $\alpha_2$  based immunotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol 2004;22:7.  
2. Calugiuri M.A. Low-dose recombinant interleukin-2 therapy: rationale and poten-

tial clinical applications. Am J Clin Oncol 1994;17:199.  
3. Gitlitz B., Figlin R. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell cancer. Urol Clin North Am 2003;30(3):589–600.  
4. Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. et al. A randomized study of low-dose interleukin-2 plus interferon-alpha first line therapy for metastatic RCC. Tumor 1993;79:397–400.

5. Margolin K. Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. Semin Oncol 2000; 27(2): 194–203.  
6. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 1998;338:1272.

## Оценка течения инцидентального и симптомного почечно-клеточного рака после радикального оперативного лечения

А.А. Гусев, В.Л. Медведев, А.В. Шангичев, Д.Г. Пасечник, М.И. Коган

Ростовский государственный медицинский университет

### EVALUATION OF THE NATURAL HISTORY OF INCIDENTAL AND SYMPTOMATIC RENAL-CELL CARCINOMA AFTER RADICAL SURGERY

A.A. Gusev, V.L. Medvedev, A.V. Shangichev, D.G. Pasechnik, M.I. Kogan

Rostov State Medical University

*This retrospective study assessed the prognostic value of different clinical and morphological factors of renal-cell carcinoma (RCC) in patients undergoing radical surgery. The paper describes a clinical study of 149 patients operated on in 1997 to 2003. The patients were divided into two groups: a) those with incidental carcinoma and b) those with symptomatic carcinoma. Cancer-specific survival determined by the Kaplan-Meier method. Patients with incidental RCC show a higher cancer-specific survival than those with symptomatic RCC. The asymptomatic course of renal tumor (incidental RCC) has a better prognosis of cancer-specific and relapse-free survival rate.*

Органосохраняющая хирургия почечно-клеточного рака (ПКР) по избирательным (элективным) показаниям привлекает большое внимание исследователей. Отбор пациентов для такого вмешательства должен быть основан на определении прогноза течения опухолевого процесса [1–7]. В связи с этим исследование факторов прогноза течения ПКР — важная задача для дальнейшего развития органосохраняющей хирургии рака почки. Однако большинство известных факторов, достоверно влияющих на прогноз течения ПКР, таких как стадия, степень дифференцировки и морфологический тип опухоли [8–10], верифицируются только после выполнения оперативного вмешательства, поэтому актуальной задачей является определение и «дооперационных» факторов прогноза течения ПКР. Установлено, что наиболее благоприятное течение, в том числе и при выполнении органосохраняющих операций, имеют локальные опухоли, особенно размером до 4 см, т.е. так называемые малые опухоли [1, 2, 5, 6, 11]. Количество таких опухолей неуклонно увеличивается (до 6% в год)

[4], что напрямую связано с расширением ультразвукового скрининга и обнаружением опухолей почек при их бессимптомном течении, что принято определять как инцидентальный рак почки [7, 11–17], частота которого, по данным литературы, составляет от 20 до 61% [2, 3, 5, 11, 12, 18] от всех случаев ПКР. По нашим данным, количество «малых» опухолей при инцидентальном ПКР составляет 39,34%, тогда как при симптомном ПКР их количество значительно меньше — 12,5%. Кроме того, в ранее проведенном нами исследовании были определены и другие клиничко-морфологические особенности инцидентального ПКР, которые, возможно, влияют на прогноз течения ПКР [19].

Целью работы явилось определение особенностей инцидентального ПКР на основе оценки его течения после радикального оперативного лечения.

#### Материалы и методы

В основу ретроспективного анализа положены результаты исследования и лечения 149 пациентов с ПКР в период с 1997 по 2003 г.