

- лимфаденэктомия не увеличивает количество осложнений, а также послеоперационную летальность;
- удаление возможных лимфогенных метастазов (в том числе микроскопических) значительно уменьшает вероятность возникновения регионарного рецидива.

Вероятность наличия микрометастазов во внешне неизмененных лимфатических узлах — один из основных аргументов в пользу лимфаденэктомии.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. При pT_{1a} , pT_{1b} и pT_{3a} стадии и размерах новообразования < 4 см резекция почки является не менее радикальной операцией, чем нефрэктомия.

2. При pT_{3a} стадии и размерах новообразования > 4 см целесообразнее проведение нефрэктомии.

3. Окончательно возможность осуществления органосохраняющей операции в некоторых наблюдениях может быть установлена только интраоперационно после проведения УЗИ.

4. Планирование органосохраняющей или органосохраняющей операции при локализованном или местно-распространенном раке почки базируется на анализе размеров, локализации, стадии процесса. Даже при кажущейся большой возможности для выполнения резекции почки интраоперационно могут возникнуть такие ситуации, при которых потребуются нефрэктомия. Поэтому «информированное» согласие пациента означает его осведомленность о возможных вариантах как самой операции, так и прогноза.

5. При локализованном и местно-распространенном раке почки, какой бы характер не носила операция (органосохраняющий или органосохраняющий), целесообразно осуществление систематической лимфаденэктомии.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. — М.: Медицина. — 2001. — 223 с.
2. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А., Аль-Агбар Н.И. Маленькая опухоль почки.

- //Урология. — 2002. — №2. — С. 3—7.
3. Григорьев Н.А. Диагностика урологических заболеваний с использованием магнитно-резонансной томографии. Дис. ... докт. мед. наук. —

М. — 2004.

4. Лопаткин Н.А., Козлов В.П., Гришин М.А. Рак почки: нефрэктомия или резекция? // Урол. и нефрол. — 1992. — № 4—6. — С. 3-5.

Рациональный отбор контрольной группы для рандомизированных исследований при диссеминированном почечно-клеточном раке

Д. Микич

Центр оперативной урологии, Академический госпиталь Links der Weser, Бремен, Германия

Около 2—3% злокачественных опухолей у взрослых развивается в почке. В 85% случаев новообразования исходят из клеток проксимальных канальцев и представляют собой так называемую опухоль Гравица, гипернефрому или почечно-клеточный рак. В Нидерландах рак почки занимает 2-место среди урологических опухолей; ежегодно регистрируется 11 случаев заболевания на 100 000 населения. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины, в основном в 5—7-м десятилетии жизни. Частота почечно-клеточного рака постепенно увеличивается. 5-летняя выживаемость при этой патологии достигает 60%. Однако при наличии метастазов 2-летняя выживаемость колеблется от 0 до 20% [1].

К моменту установления диагноза метастазы обнаруживаются уже у 20% пациентов, а в 25%

случаев опухоль имеет местно-распространенный характер. Кроме того, у 1/3 больных локализованным раком почки после хирургического лечения появляются метастазы. Таким образом, около 50% пациентов, страдающих почечно-клеточным раком, рано или поздно будут нуждаться в комплексном лечении. Появление современных иммунотерапевтических методов, а также циторедуктивных хирургических вмешательств в составе мультимодального лечения диктует необходимость пересмотра стандартных подходов к метастатической болезни.

Несмотря на увеличение числа больных с объективным ответом на иммунотерапию, отдаленная выживаемость пациентов этой группы обычно не превышает 4—5%. Создается впечатление, что отбор больных имеет большее значение

для прогноза, чем собственно лечебный подход. В больших рандомизированных протоколах продемонстрировано умеренное преимущество выживаемости при использовании интерферона α (ИФН α), при этом результаты исследований воспроизводимы [2,3]. Таким образом, в настоящее время необходимы более эффективные методы консервативного лечения при диссеминированном раке почки. В связи с этим встает вопрос: какие пациенты должны входить в группу сравнения, чтобы доказать реальное улучшение результатов лечения. Данной проблеме и посвящена настоящая статья.

В течение многих лет отсутствовала приемлемая и даже зарегистрированная терапия при диссеминированном раке почки. Около 10 лет назад, по мере появления публикаций о проспективных рандомизированных исследованиях, посвященных данной проблеме, ситуация стала медленно меняться.

ИФН α + винбластин против только ИФН α , исследование III фазы [4]

178 больных диссеминированным раком почки были распределены на группы в зависимости от назначаемого лечения — ИФН α 2а или ИФН α 2а в сочетании с винбластином. ИФН α 2а вводили внутримышечно в дозе 18 млн ЕД 3 раза в неделю, винбластин — внутривенно в дозе 0,1 мг/кг раз в 3 нед. Частота объективных ответов составила 11% у получавших монотерапию и 24% у пациентов, которым проводилось комбинированное лечение. 5-летняя выживаемость у 145 больных составила 9% независимо от вида терапии. Соматический статус оказывал достоверное влияние на отдаленный прогноз: 13% пациентов со статусом 0 пережили 5 лет, по сравнению с 6 и 0% в группах больных со статусом 1 и 2 соответственно по шкале ВОЗ. Наиболее распространенным побочным эффектом в обеих группах были гриппоподобное состояние (95%), слабость (70%) и желудочно-кишечные расстройства (68%). Лейкопения чаще регистрировалась у больных, получавших комбинированное лечение (53%), чем у пациентов, которым проводилась терапия только ИФН α 2а (30%). Сделано заключение, что монотерапия ИФН α 2а в указанных дозе и режиме обладает умеренной противоопухолевой активностью при диссеминированном почечно-клеточном раке. Комбинация ИФН α 2а с винбластином удваивала частоту объективных ответов, но не увеличивала выживаемость. Токсичность (исключая лейкопению) и толерантность были одинаковы в обеих группах.

Использование ИФН α при диссеминированном раке почки обеспечивает объективный ответ в 10—20% случаев, что подтверждено результатами

лечения в группе, получавшей монотерапию в приведенном выше исследовании. Возможно, имеется зависимость доза—ответ при использовании интерферонов у больных метастатическим почечно-клеточным раком: меньшие дозы эффективны менее чем в 10% случаев, в то время как более высокие дозы — в 20%. Комбинация ИФН α с винбластином увеличивала частоту объективных ответов в нескольких исследованиях II фазы до 16—36%. Проспективное рандомизированное исследование подтвердило предварительные данные, продемонстрировав увеличение эффективности терапии до 24%. Более высокая частота ответов на комбинированное лечение обусловлена увеличением частоты неполных регрессий, в то время как полные регрессии зарегистрированы менее чем в 5% случаев. Это может объяснить, почему более высокая частота объективных ответов не приводила к увеличению медианы выживаемости по сравнению с таковой в группе больных, получавших монотерапию ИФН α [2а]. В то же время медиана выживаемости 12 мес в обеих группах больных выгодно отличает данное исследование от других опубликованных исследований, в которых только больные с благоприятным прогнозом (хороший соматический статус, время от установления диагноза >1 года, только одна локализация метастазов, без предварительного проведения химиотерапии и без снижения массы тела) имели аналогичную медиану выживаемости.

ИФН α + винбластин против только винбластина, исследование III фазы [2]

Комбинация ИФН α 2а с винбластином индуцирует объективный ответ у больных диссеминированным раком почки. Однако ни одно проспективное рандомизированное исследование не доказало, что такое лечение увеличивает общую выживаемость. В данной работе сравнивали общую выживаемость после лечения ИФН α 2а в сочетании с винбластином и после монотерапии винбластином у больных с распространенным почечно-клеточным раком.

Авторы проспективно разделили 160 больных местно-распространенным или метастатическим раком почки на группы в зависимости от терапии только винбластином или ИФН α 2а в сочетании с винбластином в течение 12 мес или до прогрессирования заболевания. В обеих группах винбластин назначали внутривенно 0,1 мг/кг каждые 3 нед. В группе, получавшей комбинированное лечение, ИФН α 2а вводили подкожно в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 1-й недели и в дозе 18 млн ЕД 3 раза в неделю со 2-й недели и все последующие недели. Пациентам, не способным переносить

ИФН α 2а в дозе 18 млн в 1 инъекции, дозу уменьшали до 9 млн ЕД.

Медиана выживаемости составила 67,6 нед у 79 больных, получавших ИФН α 2а в сочетании с винбластином, и 37,8 нед у 81 пациента, которому проводилось лечение винбластином ($p = 0,0049$). Частота общего ответа — 16,5% в группе, получавшей ИФН α 2а и винбластин, и 2,5% у больных, которым вводили только винбластин ($p = 0,0025$). Комбинированное лечение сопровождалось конституциональными симптомами и отклонениями лабораторных показателей, случаев смерти от токсичности не зарегистрировано.

Сделано заключение, что комбинация ИФН α 2а с винбластином эффективнее, чем только винбластин, при местно-распространенном или метастатическом почечно-клеточном раке. Это первое исследование, которое продемонстрировало, что выживаемость больных данной группы можно продлить с помощью ИФН α 2а.

Данное исследование показало, что использование ИФН α 2а в комбинации с паллиативным режимом введения винбластина достоверно увеличивает общую выживаемость при распространенном раке почки по сравнению с монотерапией винбластином. Увеличение медианы выживаемости с 37,8 до 67,6 нед было статистически и клинически значимым; при этом несколько больных, у которых достигнута ремиссия, пережили 4 и 5 лет. Продолжительность жизни возросла во всей популяции пациентов, в том числе и у тех больных, у кого не зарегистрировано регрессии опухоли. Аналогичное увеличение выживаемости отмечено в подгруппе больных, которым потребовалось уменьшение дозы ИФН α 2а с 18 до 9 млн ЕД. Комбинированная терапия также сопровождалась более высокой частотой объективных ответов, полных ремиссий и увеличением времени до прогрессирования. Увеличение выживаемости не было сопряжено с летальностью и тяжелыми проявлениями токсичности. Терапия удовлетворительно переносилась, была удобна для амбулаторного применения, хотя у большинства больных, получавших комбинированное лечение, развивались осложнения, типичные для использования ИФН α , — слабость, лихорадка, гриппоподобные симптомы или обратимая гранулоцитопения.

Таким образом, в отличие от винбластина ИФН α — эффективный компонент комбинированной терапии диссеминированного почечно-клеточного рака. Это исследование подтвердило предварительные данные II фазы исследования EORTC (протокол EORTC 30882), в котором не установлена эффективность винбластина при метастатическом раке почки [5].

ИФН α ± цис-ретиноевая кислота (13-CRA), исследование III фазы [6] *

Рандомизированное исследование III фазы было предпринято для выявления преимуществ комбинированной терапии 13-CRA и ИФН α 2а перед монотерапией ИФН α 2а у больных распространенным почечно-клеточным раком.

284 больных были распределены на группы для лечения ИФН α 2а в сочетании с 13-CRA или только ИФН α 2а. ИФН α 2а назначали ежедневно подкожно, начиная с дозы 3 млн ЕД. Каждые 7 дней дозу повышали на 3 млн ЕД, доводя ее до 9 млн ЕД. При развитии токсичности 2-й степени дозу более не увеличивали. Больным, получавшим комбинированное лечение, 13-CRA назначали перорально в дозе 1 мг/кг/сут в сочетании с ИФН α 2а. Оценивали качество жизни больных.

Полная и частичная ремиссии достигнуты у 12% пациентов, получавших ИФН α 2а в сочетании с 13-CRA, и у 6% больных, которым назначали только ИФН α 2а ($p = 0,14$). Средняя продолжительность ответа (полные и частичные ремиссии) в группе, получавшей комбинированное лечение, составила 33 мес (от 9 до 50 мес), у леченных только ИФН α 2а — 22 мес (от 5 до 38 мес; $p = 0,03$). 19% больных, получавших комбинацию ИФН α 2а и 13-CRA, пережили 24 мес без признаков прогрессирования по сравнению с 10% пациентов, которым проводилась монотерапия ИФН α 2а ($p = 0,05$). Медиана выживаемости в группе в целом — 15 мес, при этом различий в выживаемости между подгруппами не выявлено ($p = 0,26$). Качество жизни ухудшалось в первые 8 нед лечения, затем оно частично улучшалось. Более низкие оценки качества жизни были у получавших комбинированное лечение.

Сделано заключение, что увеличение частоты ремиссий и выживаемости при введении в схему лечения больных распространенным почечно-клеточным раком 13-CRA недостоверно. Частота ответов, в том числе полных, у получавших ИФН α 2а в сочетании с 13-CRA была выше, чем при монотерапии ИФН α 2а. Более того, продолжительность эффекта у пациентов с полной или частичной ремиссией была большей при использовании комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ИФН α 2а.

* В статье указывается на отсутствие преимуществ лечения ИФН α в сочетании с 13-CRA по сравнению с монотерапией ИФН α . Данное утверждение основано на данных Motzer R. et al. (Phase III Trial of Interferon Alfa-2a With or Without 13-cis-Retinoic Acid for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, 2000). Однако в 2005 г. было завершено исследование EORTC 30951, в котором выявлено преимущество общей и безрецидивной выживаемости больных диссеминированным раком почки, получавших ИФН α в комбинации с 13-CRA, по сравнению с пациентами, которым проводилась монотерапия ИФН α (Прим. ред.).

Однако общая частота объективных ответов у всех больных, включенных в исследование, оказалась низкой (9%) при отсутствии значимых различий между группами. 13-CRA способна увеличить продолжительность ответа на терапию ИФН α 2а у пациентов с опухолью, чувствительной к ИФН α 2а. Лечение, особенно комбинированное, сопровождалось ухудшением качества жизни.

Режимы лечения с использованием интерлейкина 2 (ИЛ2)

Хотя не разработано стандартных методов лечения диссеминированного рака почки, многие больные этой группы получают терапию интерлейкином 2 (ИЛ2) или ИФН α . Данные цитокины являются единственными препаратами, способными в отдельных случаях вызывать регрессию опухоли. Однако неясно, у каких больных такая терапия наиболее эффективна, и каков оптимальный режим введения цитокинов.

Частота объективных ответов у больных распространенным почечно-клеточным раком в исследованиях II фазы колебалась от 0 до 30% при монотерапии ИФН α , от 0 до 37% при комбинации ИФН α 2а и ИЛ2 и от 0 до 37% при трехкомпонентной комбинации ИФН α , ИЛ2 и фторурацила. Факторами, влияющими на эффективность, являлись различия в схемах лечения, размеры опухоли и критерии отбора больных. Влияние ИФН α 2а на выживаемость противоречиво, однако в двух больших исследованиях III фазы выявлено, что терапия ИФН(2а приводит к увеличению выживаемости по сравнению с лечением винбластином или медроксипрогестеронацетатом (МРА) [2,3]. Напротив, ни в одном рандомизированном исследовании III фазы не продемонстрировано преимуществ в выживаемости при использовании комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ИФН α 2а или ИЛ2 у больных распространенным почечно-клеточным раком. Комбинированное лечение увеличивало выживаемость в исследованиях II фазы, однако в рандомизированных исследованиях преимущества в выживаемости перед монотерапией не отмечено. Результаты данных работ подчеркнули необходимость проведения исследования III фазы для сравнительной оценки эффективности комбинированного лечения и монотерапии ИФН α 2а или ИЛ2 у больных диссеминированным почечно-клеточным раком.

ИФН α против ИЛ2 и против ИФН α + ИЛ2, исследование III фазы [7]

Рекомбинантный человеческий ИЛ2 и рекомбинантный человеческий ИФН α могут индуцировать значительную регрессию опухоли у ограничен-

ного числа пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком. Авторы провели рандомизированное многоцентровое исследование для оценки эффекта каждого цитокина и их комбинации, а также определения группы пациентов, которым показана такая терапия.

425 больных диссеминированным раком почки были распределены на группы для лечения длительными внутривенными инфузиями ИЛ2, подкожными инъекциями ИФН α 2а или комбинацией данных препаратов. Первичной целью исследования являлась оценка частоты объективных ответов, вторичной — оценка выживаемости без признаков прогрессирования и общей выживаемости. Факторы прогноза эффективности и быстрого прогрессирования были идентифицированы при мультивариантном анализе.

Частота объективных ответов составила 6,5; 7,5 и 18,6% ($p < 0,01$) в группах, получавших ИЛ2, ИФН α и комбинацию ИЛ2 и ИФН α 2а соответственно. Однолетняя выживаемость без признаков прогрессирования достигала 15; 12 и 20% соответственно ($p = 0,01$). Не выявлено достоверных различий в общей выживаемости между группами. Проявления токсичности чаще регистрировались у получавших ИЛ2, чем у тех, кому вводили ИФН α . Более высокая частота объективных ответов зарегистрирована у больных с метастазами в одном органе и при назначении комбинированного лечения. Вероятность быстрого прогрессирования не менее 70% была в группе больных с поражениями по крайней мере двух локализаций, метастазами в печень, временем между первичным диагнозом и диссеминацией опухоли < 1 года.

Сделан вывод, что цитокины эффективны у малого числа больных диссеминированным раком почки. Более высокая частота объективных ответов и длительной выживаемости без признаков прогрессирования при использовании комбинации цитокинов должны быть соотнесены с токсичностью лечения.

Полученные результаты подтверждают, что клинически значимая регрессия опухоли имеет место лишь у небольшого процента пациентов. Более того, монотерапия ИФН α или ИЛ2 приводит к низкой частоте объективных ответов (7,5 и 6,5% соответственно на 10 нед). В группе, в которой лечение проводили обоими цитокинами, эффект получен в 18,6% наблюдений. Выживаемость без признаков прогрессирования у этих пациентов была достоверно большей. Однако отсутствие достоверного увеличения общей выживаемости между тремя группами больных не позволяет сделать вывод о том, что комбинированное лечение имеет серьезные преимущества.

Таблица 1. Мультивариантный анализ независимых факторов прогноза выживаемости при диссеминированном почечно-клеточном раке

Лечение	Число больных	Год	Фактор прогноза	Источник
ИЛ2	327	1992	Соматический статус по шкале Карновского, время от момента установления первичного диагноза, число локализаций метастазов	[15]
ИЛ2	387	1993	То же	[9]*
ИФН α + винбластин	295	1994	Соматический статус по шкале Карновского, скорость оседания эритроцитов, снижение массы тела	[4]*
ИЛ2 + ИФН α $\pm$ 5-фторурацил	215	1996	Скорость оседания эритроцитов, концентрация лактатдегидрогеназы, число нейтрофилов, уровень гемоглобина, наличие экстрапульмонарных метастазов	[11]*
ИФН α , ИЛ2, химиотерапия	670	1998	Нефрэктомия, уровень гемоглобина, расчетный уровень кальция, уровень лактатдегидрогеназы	[14]*

Примечание. Звездочка — учитывали другие публикации тех же авторов о той же группе пациентов.

В данном исследовании токсичность режимов с использованием ИЛ2 была значительно выше, чем режимов, включавших только ИФН α . Действительно, тяжелые побочные эффекты ИЛ2 сдерживают его применение. Токсичность, часто наблюдающаяся при комбинированном лечении, подчеркивает необходимость тщательного отбора больных. Обычно цитокины используются у больных с хорошим соматическим статусом.

ИФН α + ИЛ2 $\pm$ 5-фторурацил, исследование III фазы [8]

В лечении диссеминированного рака почки широко использовались подкожные инъекции комбинации ИЛ2 и рекомбинантного ИФН α . Эффективность лечения в большинстве неконтролируемых исследований II фазы была невысока. Недавно высказано предположение о возможном увеличении эффективности этих режимов путем введения 5-фторурацила.

Изучена роль комбинации подкожных инъекций ИЛ2 и ИФН α 2а с фторурацилом или без него. Больных разделили на группы для лечения комбинацией ИЛ2 и ИФН α 2а на 1-й, 3-й, 5-й и 7-й недели или аналогичной комбинацией в сочетании с длительной инфузией фторурацила на 1-й и 5-й неделях. Основной целью этого мультицентрового рандомизированного исследования была оценка выживаемости без признаков прогрессирования, частоты объективных ответов и токсичности. Кроме того, определяли общую выживаемость. Ответ опухоли на лечение оценивал независимый комитет.

В исследование был включен 131 больной. Различий в токсичности между режимами не выявлено, летальности, ассоциированной с токсичностью не зарегистрировано. В группе леченных ИЛ2 и ИФН α 2а получен 1 частичный ответ, в группе получавших ту же терапию, но с фторурацилом — 5. Выживаемость без признаков прогрессирования не за-

висела от режима лечения и составила 12% в первой группе и 15% во второй В. Не выявлено статистических различий всех оцениваемых параметров между группами.

Авторы пришли к заключению, что комбинация подкожных инъекций ИЛ2 и ИФН α 2а с фторурацилом или без него неэффективна у больных диссеминированным почечно-клеточным раком. Ни один из данных режимов не может быть рекомендован как стандарт лечения. Результаты подкожного введения цитокинов неудовлетворительные.

При детализации результатов нескольких исследований было выявлено достоверное влияние на исход лечения таких факторов, как соматический статус до лечения, число органов, пораженных метастазами, локализация метастазов, предшествующее удаление первичной опухоли, а также ряд лабораторных параметров. Эти факторы важно учитывать при формировании дизайна исследования (табл. 1).

Анализ преимуществ выживаемости

Многофакторный анализ продемонстрировал, что монотерапия ИЛ2 может увеличивать продолжительность жизни [9]. Более доказательные данные недавно получены относительно ИФН α . Было установлено [2], что ИФН α обеспечивает умеренное, но достоверное преимущество по такому показателю, как выживаемость, по сравнению с винбластином.

ИФН α против МРА, исследование III фазы [3]

При диссеминированном почечно-клеточном раке 2-летняя выживаемость едва достигает 20%, такие больные в основном резистентны к химиотерапии. Нерешенным остается вопрос об использовании интерферонов у таких пациентов. Хотя нерандомизированные исследования подтвердили, что биологическая терапия интерферонами инду-

цирует небольшое количество объективных ответов, большинство клиницистов считают данный вид лечения неэффективным. Авторы изучили влияние ИФН α на выживаемость больных диссеминированным раком почки.

В мультицентровом рандомизированном исследовании пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком, разделили на группы: подкожные инъекции ИФН α (3 дозы — 5 млн ЕД; 10 млн ЕД — в течение 1 нед, затем — 10 млн ЕД 3 раза в неделю в течение следующих 11 нед; $n=174$) или пероральный прием МРА (300 мг 1 раз в день в течение 12 нед; $n=176$). Первичной целью исследования являлась оценка выживаемости. Исследование завершено в ноябре 1997 г. после получения данных о 335 больных (167 — ИФН α , 168 — МРА).

Среди получавших интерферон умерли 111 больных, МРА — 125. Среди пациентов, которым назначали ИФН α , риск смерти снизился на 28% (hazard ratio — 0,72; 95% ДИ 0,55–0,94; $p=0,017$). ИФН α обеспечивал увеличение годичной выживаемости на 12% (выживаемость в группе МРА — 31%, в группе ИФН α — 43%) и повышение медианы выживаемости на 2,5 мес (медиана выживаемости в группе МРА — 6 мес, ИФН α — 8,5 мес).

Сделан вывод, что преимущества лечения ИФН α , следует тщательно взвесить и сопоставить с токсическими эффектами терапии. Комбинированные режимы биологической терапии и химиотерапии нуждаются в сравнении с монотерапией ИФН в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Анализ не продемонстрировал удовлетворительных результатов в какой-либо группе больных. Однако число больных в группах было невелико и установить достоверные взаимосвязи в них невозможно. В частности, некоторые больные имели соматический статус 0 и солитарные метастазы. Однако в данном исследовании не удалось установить достоверную связь этих факторов. Дальнейшее наблюдение может дать больше информации и повысить достоверность результатов работы.

Ретроспективный анализ MSKCC [10]

У 670 пациентов с распространенным почечно-клеточным раком проанализированы влияние терапии цитокинами на выживаемость, а также значение нефрэктомии; выделена группа больных с длительной выживаемостью.

В рамках 24 клинических исследований больные получали системную химиотерапию (цитотоксическую или гормональную; $n=274$) или терапию цитокинами (ИФН α и/или ИЛ2; $n=396$). Пациенты, пережившие 5 лет и более, считались длительно жи-

вущими.

В случае терапии цитокинами выживаемость была большей, чем при химиотерапии, независимо от года лечения и категории риска, определенной до лечения. Медиана выживаемости в группах низкого, умеренного и высокого риска составила 27; 12 и 6 мес при лечении цитокинами и 15; 7 и 3 мес при химиотерапии. Достоверность различий медианы выживаемости была больше в группах с умеренным и низким риском. Медиана выживаемости в группе высокого риска была менее 6 мес при обоих видах лечения. Медиана выживаемости у пациентов, подвергнутых нефрэктомии, у которых от момента установления диагноза до начала лечения прошло более 1 года, составила 14 мес по сравнению с 8 мес у больных, также перенесших операцию, но у которых со времени установления диагноза до лечения прошло менее 1 года. 30 (4,5%) из 670 пациентов пережили длительные промежутки времени; 12 из них, подвергнутых нефрэктомии с последующей терапией ИФН α , ИЛ2 или хирургическим удалением метастазов, — без признаков болезни.

Итак, лишь немногие больные распространенным почечно-клеточным раком имеют длительную продолжительность жизни, что требует проведения исследований, направленных на выявление более эффективных видов терапии.

Вопрос о возможности увеличения продолжительности жизни больных диссеминированным почечно-клеточным раком с помощью терапии цитокинами ИЛ2 и/или ИФН α остается нерешенным. На результаты лечения влияют факторы отбора больных. Для сравнения программ лечения требуется проведение рандомизированных исследований III фазы. В нескольких рандомизированных исследованиях не удалось продемонстрировать преимуществ терапии цитокинами, однако в двух самых крупных исследованиях доказано, что лечение ИФН α приводит к умеренному увеличению выживаемости по сравнению с МРА или винбластином [2,3]. Факторы, которые могли повлиять на результаты этих исследований, — размер опухоли, клинические и лабораторные показатели, а также режимы лечения.

В данном ретроспективном исследовании терапия цитокинами ассоциировалась с большей продолжительностью жизни по сравнению с химиотерапией. При сравнительной оценке выживаемости в группах с учетом прогностических факторов различия оказались более значимыми среди пациентов с более благоприятным прогностическим статусом, т.е. с минимальным числом факторов риска. Напротив, выживаемость больных группы высокого риска была непродолжительной — менее 6 мес независимо от вида лечения. Это наблюдение подтверждает, что пациенты

Таблица 2. *Выживаемость (дни) больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших разные виды лечения [4, 9, 15] в соответствии с моделью MSKCC [14]*

Группа прогноза	Число прогностических факторов	ИЛ2 (n = 327)	ИФН α (n = 231)	Химиотерапия (n = 350)
Хороший	0 или 1	570	652	352
Умеренный	2	320	315	202
Плохой	3	177	193	158

Примечание. Группы прогноза определяются по числу прогностических факторов: соматический статус по шкале ВОЗ, время от постановки первичного диагноза до лечения (DTI) — 0 > 24 мес, 1 < 24 мес; число локализация метастазов (MS) — 0 — 1, 1 > 1.

с благоприятным прогнозом имеют преимущество при терапии цитокинами. Характеристика больных, включенных в анализ MSKCC, представлена в табл. 2.

Трехкомпонентная терапия (ИФН α , ИЛ2 и 5-фторурацил) против тамоксифена, исследование III фазы [11]

Авторы провели проспективное рандомизированное исследование эффективности и переносимости комбинации подкожных инъекций ИФН α 2а, ИЛ2 и внутривенных инфузий 5-фторурацила в качестве амбулаторного режима в сравнении с пероральным приемом тамоксифена у 78 больных прогрессирующим диссеминированным почечно-клеточным раком. Одна группа больных получала: ИФН α 2а — 5 млн ЕД/м² в 1-й день 1-й и 4-й недели; в 1, 3, 5-й дни 2-й и 3-й недели; 10 млн ЕД/м² в 1, 3, 5-й дни 5—8-й недели; ИЛ2 — 10 млн ЕД/м² 2 раза в сутки в 3—5-й дни 1-й и 4-й недели; 5 млн ЕД/м² в 1, 3, 5-й дни 2-й и 3-й недели; 5-фторурацил 1000 мг/м² в 1-й день 5—8-й недели. Другой группе пациентов назначали тамоксифен 80 мг 2 раза в день в течение 8 нед. У 41 больного, получавшего ИЛ2, ИФН α 2а и 5-фторурацил, зарегистрированы 7 (17,1%) полных и 9 (21,9%) частичных ремиссий при общей эффективности 39,1% (95% ДИ 24,2—55,5). Кроме того, у 15 (36,6%) больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса на фоне лечения. Общая выживаемость — 24 мес (от 5 до 76+ мес). У 37 больных, получавших тамоксифен, не было ни одной объективной ремиссии. Стабилизация процесса зарегистрирована в 13 (35,1%) случаев, прогрессирование — в 24 (64,9%). Общая выживаемость — 13 мес (от 3 до 73+ мес). Сделано заключение о высокой эффективности амбулаторного режима, включающего ИФН α 2а, ИЛ2 и 5-фторурацил, по сравнению с гормонотерапией.

Однако к результатам данного исследования следует подходить с осторожностью из-за малого числа наблюдений, разного количества больных

в группах (41 против 37 больных), а также необычайно высокой частоты объективных ответов (39,1%) и впечатляющей выживаемости, достигшей 24 мес. Несомненно, эти данные следовало бы уточнить, но, несмотря на это, трехкомпонентная лекарственная терапия, вероятно, действительно эффективнее, чем лечение тамоксифеном.

Хирургическое лечение + ИФН α против монотерапии ИФН α , исследование EORTC III фазы [12]

Хирургическое лечение — единственный эффективный метод при локализованном почечно-клеточном раке, однако роль нефрэктомии у больных диссеминированным раком почки до недавнего времени являлась спорной. Первичной целью исследования было выявление преимущества выживаемости без признаков прогрессирования и общей выживаемости при выполнении радикальной нефрэктомии перед иммунотерапией, основанной на ИФН α , по сравнению с монотерапией ИФН α .

С июня 1995 г. по июль 1998 г. в исследовании EORTC участвовало 85 больных, 2 из которых (по одному в каждой группе) исключены из протокола. 85 больных были разделены на группы: 42 пациента получали комбинированное лечение (основная группа) и 43 — только иммунотерапию (контроль). Почечно-клеточный рак был подтвержден гистологически у всех больных. Во всех наблюдениях на момент включения в протокол было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Нефрэктомия в основной группе выполнена в течение 4 нед после распределения больных по группам, иммунотерапия (5×10^6 ЕД/м² подкожно, 3 раза в сутки) начиналась на 2—4 недели позже. В группе контроля иммунотерапию начинали на следующий день после рандомизации. Контрольное обследование проводили 1 раз в месяц.

40 (47,1%) из 85 больных получали ИФН α в течение по крайней мере 16 нед (медиана длительности лечения). Время до прогрессирования болезни (5 и 3 мес соответственно, hazard ratio — 0,60; 95% ДИ 0,36—0,97) и средняя продолжительность жизни были достоверно больше в основной, чем в контрольной группе (17 и 7 мес; 0,54; 0,31—0,94 соответственно). Полная регрессия после комбинированного лечения зарегистрирована в 5 случаях, после монотерапии ИФН α — в 1. Модификация доз потребовалась в 32% наблюдений, наиболее часто причиной уменьшения доз являлась негематологическая токсичность.

Таким образом, радикальная нефрэктомия до иммунотерапии, основанной на интерфероне, может существенно отсрочить время прогрессирования болезни и улучшить выживаемость больных диссеминированным почечно-клеточным раком с хорошим соматическим статусом.

На основании результатов данного исследования, а также предшествующего исследования SWOG 8949 EORTC признала нефрэктомию, выполняемую перед иммунотерапией, стандартом лечения диссеминированного почечно-клеточного рака у больных, у которых возможно такое лечение.

Хирургическое лечение + ИФНа против монотерапии ИФНа, исследование SWOG III фазы [13]

Значение нефрэктомии при диссеминированном почечно-клеточном раке долгие годы являлось предметом острых дискуссий. Несколько нерандомизированных исследований подтвердили высокую частоту эффектов системной терапии и большую продолжительность жизни у больных, подвергнутых нефрэктомии.

Авторы распределили больных диссеминированным почечно-клеточным раком, у которых возможно хирургическое лечение, на группы: радикальная нефрэктомия с последующей терапией ИФНа2b или монотерапия ИФНа. Первичной целью исследования являлась оценка выживаемости, которая составила 11,1 мес в группе из 120 оперированных больных, получавших ИФНа после нефрэктомии, и 8,1 мес у 121 пациента, которому назначали только ИФНа ($p=0,05$). Разница медианы выживаемости между группами не зависела от соматического статуса, локализации метастазов, наличия или отсутствия измеряемого метастатического очага.

Таким образом, нефрэктомия с последующей терапией ИФНа увеличивает выживаемость у больных метастатическим раком почки по сравнению с монотерапией ИФНа.

Большинство больных раком, погибают от проявлений метастатической болезни, поэтому удаление первичной опухоли при наличии метастазов кажется нелогичным. Многие онкологи полагают, что инкурабельные больные не должны подвергаться хирургическому вмешательству.

Эта позиция пошатнулась после получения результатов рандомизированных исследований EORTC и SWOG, подтвердивших важное значение нефрэктомии у больных диссеминированным почечно-клеточным раком. Авторы отобрали 246 больных с хорошим соматическим статусом и обнаружили, что выживаемость была лучше в группе, подвергнутой удалению почки до терапии ИФНа, по сравнению с больными, леченными только ИФНа.

Статистически корреляция между нефрэктомией и улучшением выживаемости в данных исследованиях не очень строгая. Однако факт независимого получения аналогичных данных разными исследовательскими группами является весомым подтверждением достигнутых результатов.

Сравнительный ретроспективный анализ терапии ИФНа, MSKCC [14]

463 больных распространенным почечно-клеточным раком, получавших ИФНа в качестве первой линии системной терапии в рамках 6 проспективных клинических исследований, включены в ретроспективный анализ. Путем стратификации в модели Сох были выделены 3 категории риска, основанные на 5 признаках, оцененных до лечения и предсказывающих выживаемость.

Медиана общей выживаемости — 13 мес, среднее время до прогрессирования — 4,7 мес. 5 признаков были расценены как факторы риска краткосрочной выживаемости: низкий балл по шкале Карновского; высокий уровень лактатдегидрогеназы; низкий уровень гемоглобина; высокий уровень скорректированного кальция сыворотки крови; время от установления диагноза почечно-клеточного рака до начала терапии ИФНа <1 года. Больные были распределены на три группы риска: ни одного фактора риска (группа низкого риска); с 1-2 факторами риска (группа умеренного риска); с 3 и более факторами риска (группа высокого риска). Медиана выживаемости в группе с хорошим прогнозом составила 30 мес, с умеренным — 14 мес, с плохим — 5 мес.

Сделано заключение, что выживаемость без признаков прогрессирования и общая выживаемость при лечении ИФНа сравнимы с таковыми при использовании новых терапевтических подходов в клинических исследованиях II и III фазы. Прогностическая модель подходит для стратификации в исследованиях II и III фазы, в которых ИФНа служит препаратом сравнения.

ИФНа и ИЛ2 продемонстрировали низкий противоопухолевый эффект при почечно-клеточном раке. Опубликованы данные, свидетельствующие о более продолжительном эффекте при болюсном введении ИЛ2 в высоких дозах. Однако тяжелые проявления токсичности, наблюдаемой при лечении, требуют более жесткого отбора пациентов и проведения интенсивной поддерживающей терапии в специализированных центрах, что ограничивает применение данной методики в сравнительных исследованиях III фазы для лечения больных контрольной группы. Кроме того, требования, предъявляемые к больным (те, кто способен перенести интенсивное лечение), могут отличаться от таковых, предъявляемых к пациентам, которым планируется

Таблица 3. Рандомизированные исследования диссеминированного почечно-клеточного рака, посвященные изучению выживаемости больных

Дизайн исследования	Число больных	Частота объективных ответов (ПЭ, ЧЭ), %	Преимущество в выживаемости, мес	Источник
ИФН α + винбластин против винбластина	79/81	16,5/2,5	4,5	[2]
ИФН α против МРА	174/176	14/2	2,5	[3]
Хирургическое лечение + ИФН α против ИФН α	42/43	19/12	10	[12]
Хирургическое лечение + ИФН α против ИФН α	120/121	*	3,0	[13]
ИФН α , ИЛ2, 5-фторурацил против тамоксифена	41/37	39,1/0	11,0	[11]

Примечание. ПЭ — полный, ЧЭ — частичный эффект. Звездочка — у минимального числа больных.

проведение исследуемого режима. Напротив, ИФН α назначается как амбулаторная терапия и может быть использован более широко. В нескольких недавних исследованиях III фазы при распространенном почечно-клеточном раке ИФН α применялся в качестве лечебного режима в группе сравнения [2,3,12,13].

Итак, малое число больных распространенным почечно-клеточным раком с длительной отдаленной выживаемостью подчеркивает необходимость проведения клинических исследований, направленных на выявление более эффективных методов лечения. Выживаемость без признаков прогрессирования и общая выживаемость пациентов, получавших ИФН α , могут быть использованы как стандарт для оценки и сравнения результатов новых лечебных подходов в клинических исследованиях II и III фазы. Разработанная прогностическая модель может быть рекомендована для стратификации риска в исследованиях III фазы, в которых ИФН α используется как метод сравнения, а также в исследованиях II фазы, в которых изучается один лечебный режим.

Данные всех рандомизированных исследований, в которых конечной целью являлась выживаемость при диссеминированном почечно-клеточном раке, представлены в табл. 3.

При выборе контрольной группы в рандомизированном исследовании, в котором оцениваются новые препараты, следует принимать во внимание действующее законодательство, научное обоснование и практические стороны использования препарата.

1. Официально зарегистрированным является применение ИФН α в дозе 18×10^6 ЕД 3 раза в неделю в сочетании с винбластином 0,1 мг/кг 1 раз каждые 3 нед [4]. В настоящее время комбинация ИФН α с винбластином практически не ис-

пользуется, так как данное сочетание не получило научного обоснования. Таким образом, зарегистрированный и обоснованный в исследованиях режимы различаются.

2. Собственно исследование [4] не продемонстрировало преимущества в выживаемости при комбинированном лечении, несмотря на увеличение частоты эффектов. Исследование EORTC 30888 показало неэффективность монотерапии винбластином [5] при диссеминированном раке почки. Рандомизированное исследование подтвердило, что ИФН α — эффективный компонент комбинированного режима и доказало отсутствие результата при применении винбластина у больных метастатическим почечно-клеточным раком [2]. В дальнейшем от использования винбластина при диссеминированном раке почки отказались, по крайней мере в рандомизированных исследованиях. Введение в схемы лечения, основанные на ИФН α , других агентов (13-CRA) также не продемонстрировало преимущества ИФН α перед монотерапией при диссеминированном почечно-клеточном раке [6].

Эффективность зарегистрированных цитокинов — ИФН α , ИЛ2 или их комбинации — в рандомизированных исследованиях оказалась одинаковой. Комбинация цитокинов была более эффективной, но не увеличивала выживаемость больных [7].

Добавление к комбинации ИФН α + ИЛ2 5-фторурацила также не улучшило результаты лечения [8]. В дальнейшем в рандомизированных исследованиях в качестве препаратов сравнения использовали общепринятые режимы монотерапии ИФН α или ИЛ2.

Любое увеличение продолжительности жизни, достигнутое при применении цитокинов в монорежиме, становилось предметом серьезного изучения.

Проведен ретроспективный мультивариантный анализ результатов лечения ИЛ2 [9]. В двух крупных рандомизированных исследованиях [2,3], доказано, что ИФН α обеспечивает умеренное, но воспроизводимое преимущество в выживаемости по сравнению с винбластином и МРА.

В рандомизированных исследованиях III фазы EORTC [12] и SWOG [13] наблюдалось дополнительное достоверное увеличение выживаемости при диссеминированном почечно-клеточном раке после циторедуктивной нефрэктомии в комбинации с монотерапией ИФН α в отличие от монотерапии ИФН α у больных с хорошим соматическим статусом. Полученные результаты позволили признать нефрэктомию в сочетании с ИФН α стандартом лечения при диссеминированном почечно-клеточном раке. Мочеполовая группа The Memorial Sloan Kettering Cancer Centre присоединилась к данным рекомендациям [14].

3. По многим причинам монотерапия ИФН α (подкожные инъекции) нашла широкое распространение при диссеминированном почечно-кле-

точном раке. Этот режим хорошо переносится больными и может использоваться амбулаторно. Однако дозы и интервалы между введениями ИФН α в настоящее время отличаются от таковых в оригинальном исследовании [4]. В крупных современных исследованиях [3,6,12–14] используются дозы 9×10^6 или 5×10^6 ЕД/м², количество инъекций варьирует от 3 до 5–7 раз в неделю, что обычно переносится больными лучше, чем доза 18×10^6 ЕД 3 раза в неделю, как в оригинальном исследовании. Предполагается, что эффективность адаптированных доз и интервалов, обеспечивающих суммарную дозу от 25 до 45×10^6 ЕД/м², аналогична. Пока не определены оптимальные разовые дозы и режимы лечения.

Таким образом, необходимы рандомизированные исследования для выработки более эффективных режимов лечения диссеминированного почечно-клеточного рака. В качестве режима сравнения должна использоваться нефрэктомия с последующей монотерапией ИФН α . Дозы и интервалы монотерапии ИФН α также требуют дальнейшего изучения с целью определения минимальной эффективной дозы.

Литература

1. Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J., Metzner B., Ukena D., Schott H., Funke P.J., Gramatzki M., Jurgenson S., Wandert T., Patzelt T., Reitz M.: IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. // Br. J. Cancer. — 2001;85:1130–1136.
2. Flanigan R., Salmon S., Blumenstein B., Bearman I.S., Roy V., MacGrath P., Caton J., Munshi N., Crawford E.: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. // New Engl. J. Med. — 2001;345: 1655–1659.
3. Fossa S., Droz J.P., Pavone-Macaluso M., Debruyne F., Vermeylen K., Sylvester R. and members of the EORTC-GU group: Vinblastine in Metastatic Renal Cell Carcinoma: EORTC Phase III Trial 30882. // Eur. J. Cancer. — 1992;28a: 878–880.
4. Fossa S., Martinelli G., Otto U., Schneider G., Wander H., Oberling F., Bauer H., Achtnicht U., Holdener E.: Recombinant interferon alfa-2(with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: Results of a European multicenter phase III study. // An. Oncol. — 1992;3: 301–305.
5. Jones M., Selby P., Frances C.: The impact of Interleukine-2 on survival in renal cancer: a multivariate analysis. // Canc. Bioth. — 1993; 8: 275–282.
6. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-(and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. // The Lancet. — 1999;353:14–17.
7. Mickisch G., Carballido J., Hellsten S., Schulze H., Mensink H.: Guidelines on Renal CellCancer. // Eur. Urol.- 2001;140: 252–255.
8. Mickisch G., Garin A., Van Poppel H., De Prijck L., Sylvester R.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial. // The Lancet. — 2001;358: 966–970.
9. Motzer R., Bacik J., Murphy B., Russo P., Mazumdar M.: Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 2002;20:289–296.
10. Motzer R., Mazumdar M., Bacik J., Russo P., Berg W., Metz E.: Effect of Cytokine Therapy on Survival for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 2000;18: 1928–1935.
11. Motzer R., Murphy B., Bacik J., Schwartz L., Nanus D., Mariani T., Loehrer P., Wilding G., Fairclough D., Cella D., Mazumdar M.: Phase III Trial of Interferon Alfa-2(With of Without 13-cis-Retinoic Acid for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 2000; 18: 2972–2980.
12. Negrier S., Caty A., Lesimple T., Douillard J., Escudier B., Rossi J.: Treatment of Patients With Metastatic Renal Carcinoma With a Combination of Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon Alfa With or Without Fluorouracil.// J. Clin. Oncol. — 2000;18: 4009–4015.
13. Negrier S., Escudier B., Lasset C., Douillard J.Y., Savary J., Chevreau C., Ravoud A., Mercatello A., Peny J., Mousseau M., Philip T., Tursz T.: Recombinant Human Interleukin-2, Recombinant Human Interferon Alfa-2(, or Both in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. // New Engl. J. Med. — 2000;338:1272–1278.
14. Palmer P.A., Vinke J., Philip T., Evers P.: Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. // Ann. Oncol. — 1992;3: 475–480.
15. Pyrhonen S., Salminen E., Ruutu M., Lehtonen T., Nurmi M., Tammela T., Juusela H., Rintala E., Hietanen P., Kellokumpu-Lehtinen P.L.: Prospective Randomized Trial of Interferon Alfa-(2a Plus Vinblastine Versus Vinblastine Alone in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 1999;17: 2859–2870.