

Прерывистый режим введения интерферона- α при метастазах рака почки

С.Л. Гуторов, Е.В. Черноглазова, Н.А. Ветрова

Отделение химиотерапии и комбинированных методов лечения
злокачественных опухолей ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

INTERMITTENT INTERFERON- α USE IN RENAL METASTASES

S.L. Gutorov, Ye.V. Chernoglazova, N.A. Vetrova

Department of Chemotherapy and Combined Treatments for Malignancies, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The immediate and late results of treating patients with renal metastases with a new intermittent interferon- α (IFN- α) use regimen are presented.

Subjects and methods. *The study included 131 patients receiving IFN- α as 3106 IU subcutaneously, days 1–10 at a further 2-week interval.*

Results. *Complete and partial effects were achieved in 11 (8.4%) and 18 (13.7%) patients, respectively; stable disease (≥ 6 months) was observed in 35 (26.7%). The median time to progression was 23.3 months. The sizes and number of lung metastases were found to have a great impact on survival: with metastases sizing ≤ 2 cm and their number of ≤ 10 , the median overall survival was 29.9 months. These patients are the most promising candidates for the effective first-line IFN- α therapy.*

Key words: renal cancer, metastases, interferon- α , intermittent interferon- α administration

Рак почки (РП) составляет около 1,9% всех злокачественных новообразований, регистрируемых ежегодно в мире. В развитых странах наблюдается постоянная тенденция к повышению заболеваемости, прирост которой составляет порядка 2% в год [1, 2]. Примерно у 25–33% больных к моменту установления диагноза выявляются отдаленные метастазы и у 30–40% возникает рецидив болезни после выполнения радикальной операции [3, 4]. Таким образом, как минимум 50% вновь диагностированных больных имеют перспективу системного лечения.

Назначение интерферона- α (ИФН- α) до последнего времени являлось основным методом лечения метастазов РП. Самостоятельное применение ИФН- α , по данным ряда исследований, позволяет достичь объективного эффекта (ОЭ) у 3–31% больных, в среднем — у 15%. Медианы длительности эффекта и общей выживаемости (ОВ) составляют 6 и 15 мес соответственно [5].

К настоящему времени не установлена связь величины дозы ИФН- α , клинической эффективности и выживаемости больных. Тем не менее в ряде исследований установлено, что высокие дозы ИФН- α индуцируют чаще ОЭ лечения. Показана прямая связь разовой дозы и частоты развития побочных эффектов, поэтому считаются предпочтительными дозы от 5 до 18×10^6 МЕ 3 раза в неделю [6].

Продолжительность лечения ИФН- α до сих пор не определена. Ряд авторов считают неоправданной длительность применения ИФН- α в высо-

ких дозах более 3 мес, так как основная когорта больных к этому времени имеет прогрессирование болезни или значимые побочные эффекты. Последнее является обоснованием назначения ИФН- α в более низких дозах при условии большей длительности лечения. Альтернативой могут служить прерывистые режимы лечения ИФН- α .

Рациональное самостоятельное применение ИФН- α нуждается в современном анализе. С учетом появления новых таргетных препаратов, дорогостоящих и обладающих значительными побочными эффектами, представляется актуальным выделить группы больных для назначения ИФН- α в терапии 1-й линии с высоким шансом достижения лечебного эффекта.

Материалы и методы

Работа выполнена в отделении химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей ГУ РОНЦ РАМН. В исследование включен 131 больной (47 женщин и 84 мужчины), средний возраст — 56,3 (от 24 до 78) года. Общее состояние до начала лечения составило 0–2 по критериям ВОЗ. Все пациенты имели морфологическое подтверждение диагноза, измеряемые и/или оцениваемые проявления болезни; адекватную функцию кроветворения, печени и почек по данным лабораторных исследований. Нефрэктомия выполнена 117 больным, у 14 — первичная опухоль не удалена; срок от нее до выявления метастазов составил в среднем $23,6 \pm 3,6$ мес. У 37 (31,6%) пациентов метастазы бы-

ли обнаружены до или к моменту проведения нефрэктомии, у 33 (28,2%) — в течение первого года с момента осуществления нефрэктомии, у 47 (40,2%) — в более отдаленные сроки. Информация о больных представлена в табл. 1.

Режим лечения: ИФН- α 3×10^6 МЕ подкожно, ежедневно, дни 1–10; интервал между курсами — 2 нед. Всего проведено 1065 курсов лечения, в среднем $8,4 \pm 0,6$ (от 1 до 34).

Результаты

Эффективность прерывистого режима назначения ИФН- α оценена у 131 больного. Полный эффект достигнут у 11 (8,4%) пациентов, частичный — у 18 (13,7%); ОЭ (полная + частичная ремиссии) составил 22,2%. Длительная стабилизация болезни (≥ 6 мес) отмечена у 35 (26,7%) больных. Общая частота лечебного эффекта (полная + частичная ремиссии + длительная стабилизация) — 48,8%.

Полный эффект лечения достигнут у 11 больных. Всем пациентам выполнена нефрэктомия.

Таблица 1. Характеристика больных, получивших терапию ИФН- α

Показатель	Число больных (%)
Возраст, годы	$56,3 \pm 0,9$
Нефрэктомия да нет	117 (89,3) 14 (10,7)
Гистология рака светлоклеточный почечно-клеточный смешанно-клеточный другие не уточнена	102 (77,9) 7 (5,3) 3 (2,3) 3 (2,3) 16 (12,2)
Время от нефрэктомии до выявления метастазов, мес	$23,6 \pm 3,6$
Зоны выявления метастазов легкие и другие органы только легкие	99 (75,6) 42 (32,1)
Число метастазов в легкие ≤ 10 ≥ 11	66 (66,7) 33 (33,3)
Размер метастазов в легкие, см > 2 ≤ 2	42 (42,4) 56 (56,6)
Локализация метастазов ложе удаленной почки печень опухолевый тромб в НПВ ЛУ средостения забрюшинные ЛУ кости скелета мягкие ткани надпочечники другие органы	21 (16,0) 11 (8,4) 6 (4,6) 13 (9,9) 16 (12,2) 29 (22,1) 24 (18,3) 9 (6,9) 4 (3,1)

Примечание. НПВ — нижняя полая вена; ЛУ — лимфоузлы.

До начала лечения ИФН- α у всех 11 были метастазы в легкие. У 1 больного, кроме метастазов в легкие зафиксировано наличие метастаза в ложе удаленной почки и у 1 — в надпочечнике. У 8 пациентов метастазы в легкие были размером ≤ 2 см, у 3 — больших размеров. У 9 больных число метастазов в легкие было не более 10, у 2 — 11 очагов и более. У 6 пациентов метастазы были выявлены до нефрэктомии или к моменту ее проведения, у 2 — в течение 1 года после нефрэктомии и у 3 — в более поздние сроки.

Всего больным было проведено 187 курсов лечения: от 7 до 34, в среднем — 17. У 3 пациентов наблюдалось прогрессирование болезни: у 1 больного через 4 мес после завершения лечения при сохранении эффекта в легких были выявлены метастазы в забрюшинные ЛУ; у 1 — через 34 мес после завершения лечения обнаружены метастазы в легкие и печень; у 1 — через 12 мес после завершения лечения диагностировано наличие новых метастазов в легкие.

На момент завершения исследования были живы 6 больных, умерли — 3 (все от прогрессирования болезни), выбыли из-под контроля — 2. Медианы времени до прогрессирования и ОВ не достигнуты при среднем сроке наблюдения 82,9 (от 15 до 166) мес.

Частичный эффект отмечен у 18 пациентов: у 16 выполнена нефрэктомия, у 2 первичная опухоль не удалена. Метастазы в легкие выявлены у 15 больных, из них только в легкие — у 6; в легкие и другие органы — у 9. У 1 пациента имели место метастазы в печень и забрюшинные ЛУ.

Размер метастазов в легких у 11 больных был ≤ 2 см, у 4 — > 2 см. У 12 пациентов число метастазов в легкие было не более 10, у 3 больных — 11 очагов и более.

Метастазы до нефрэктомии или к моменту ее проведения выявлены у 5 больных, в течение 1 года — у 6 и в более поздние сроки — у 5.

Всего проведено 253 курса лечения — от 4 до 28. Максимальный эффект достигался в среднем после 5 курсов. У 17

больных установлено прогрессирование болезни, из них у 16 — на фоне лечения. При этом у 11 пациентов отмечено сохранение частичного эффекта со стороны оцениваемых проявлений болезни. На момент завершения исследования 2 больных живы, 16 — умерли. Медиана времени до прогрессирования составила 14,7 мес, медиана выживаемости — 27,5 мес.

Из 35 больных с **длительной стабилизацией болезни** нефрэктомия была выполнена у 32 и у 3 первичная опухоль не удалена. Развитие метастазов в легкие зафиксировано у 21 больного, из них только в легкие — у 9. Размер метастазов в легкие у 12 больных был ≤ 2 см и у 9 — > 2 см. У 16 пациентов число метастазов в легких было не более 10, у 5 — 11 очагов и более.

Метастазы до или к моменту проведения нефрэктомии выявлены у 4 больных, в течение первого года — у 9 и в более поздние сроки — у 19.

В общей сложности проведено 396 курсов лечения — от 4 до 28. У 32 больных зарегистрировано прогрессирование болезни, из них у 25 — на фоне лечения и у 7 — более чем через 4 мес по завершении терапии. Длительность эффекта составила 11 (от 4 до 33) мес, медиана времени до прогрессирования — 12,0 мес, медиана выживаемости — 25,1 мес. На момент завершения исследования 8 больных живы, 26 — умерли, 1 — не прослежен.

Анализ влияния ряда характеристик на частоту достижения лечебного эффекта

Влияние размеров метастазов в легкие на частоту достижения лечебного эффекта. При анализе всех случаев достижения ОЭ (полная и частичная регрессия) установлено, что метастазы в легкие размером ≤ 2 см имели место у 73,1% больных, а метастазы диаметром > 2 см — у 26,9%. При стабилизации болезни соотношение было 76,2% против 23,8%. Лечебный эффект (полный + частичный эффект + длительная стабилизация) при метастазах в легкие ≤ 2 см достигнут у 66% больных, а при их больших размерах — у 34%.

Влияние числа метастазов в легкие на частоту достижения эффекта. При выявлении не более 10 метастазов ОЭ был достигнут в 80,1% случаев, при более чем 10 метастазах — в 19,2%, лечебный эффект — 78,7 и 21,3% соответственно, разница достоверна ($p=0,02$).

Зависимость частоты достижения лечебного эффекта от наличия метастазов только в легкие и их размера. При метастазах только в легкие ОЭ и стабилизация болезни установлены у 62,8% больных, достоверно реже было прогрессирование болезни — 37,2% ($p<0,05$).

При метастазах только в легкое размером ≤ 2 см лечебный эффект достигнут у 77,3% больных, случаев прогрессирования было достоверно меньше — 22,7% ($p<0,05$). В свою очередь, при размере метастазов > 2 см лечебный эффект отмечен только в 45% наблюдений.

При анализе **сроков выявления метастазов** за точку отсчета был принят момент выполнения нефрэктомии. При выявлении метастазов до или к моменту проведения нефрэктомии ОЭ (полный + частичный) наблюдался у 40,8% пациентов, а длительная стабилизация — у 15,4%; соответственно лечебный эффект составил 56,2%. При выявлении метастазов в течение 1 года после выполнения нефрэктомии ОЭ был достигнут у 25,9% больных, стабилизация — у 28,2%, лечебный эффект составил 54,1%. При установлении метастазов в более поздние сроки ОЭ получен у 33,3%, а стабилизация — у 56,4% больных, таким образом, лечебный эффект достигнут в 89,7% случаев.

Наличие неудаленной первичной опухоли ($n=14$) значимо негативно влияло на частоту достижения лечебного эффекта ИФН- α . Частичный эффект имел место только у 2 больных, стабилизация — у 4.

Анализ выживаемости

Средний срок наблюдения за 131 больным, получавшим лечение ИФН- α , составил $30,7 \pm 2,8$ мес.

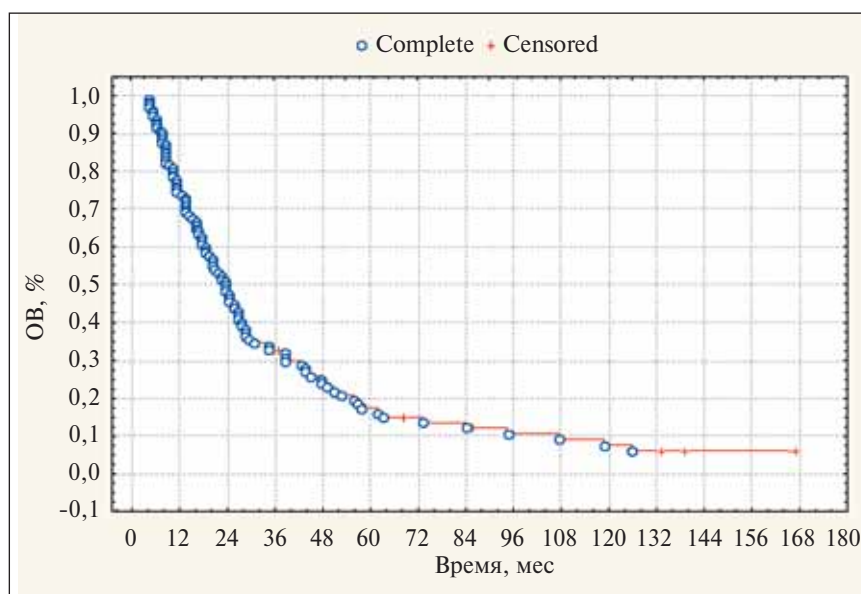


Рис. 1. Кривая ОВ больных

На момент завершения исследования были живы 24 (18,3%), умерли 105 (80,2%) пациентов, не прослежены — 2 (1,5%). Медиана времени до прогрессирования составила 6,1 мес, а ОВ — 23,3 мес (рис. 1).

Достижение лечебного эффекта прямо коррелировало с выживаемостью больных. Так, при достижении полного эффекта медиана времени до прогрессирования не была достигнута; при частичном эффекте и стабилизации болезни она составила 13,2 и 12 мес соответственно, а при прогрессировании — 2,9 мес.

Медиана ОВ при достижении полного эффекта не была достигнута, при частичном эффекте она составила 27,5 мес, при стабилизации болезни — 25,1 мес и при прогрессировании — 11,5 мес (рис. 2).

Влияние нефрэктомии на выживаемость больных. Удаление первичной опухоли значимо улучшало прогноз лечения. Так, у больных с не удаленной первичной опухолью медиана ОВ составила 12,3 мес, у пациентов, подвергшихся нефрэктомии, — 25,6 мес, разница достоверна ($p < 0,05$).

Влияние срока выявления метастазов на выживаемость больных. При обнаружении метастазов до или к моменту проведения нефрэктомии медиана времени до прогрессирования составила 6,0 мес, при выявлении метастазов в течение первого года после операции — 4,0 мес, в более поздние сроки — 8,2 мес. Медиана ОВ при выявлении ме-

тастазов до или на момент выполнения нефрэктомии — 24,2 мес, в течение первого года после нефрэктомии — 18 мес, при более поздних сроках — 26 мес. Таким образом, при развитии метастазов в течение первого года после нефрэктомии отмечена наименьшая выживаемость по сравнению с другими группами. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$).

Влияние размера метастазов в легкие на выживаемость больных. Размер метастазов в легкие не оказал достоверного влияния на медиану времени до прогрессирования. Она составила 5,6 мес при диаметре их ≤ 2 см и 3,5 мес — при размере > 2 см.

В свою очередь, ОВ пациентов была связана с размерами метастазов в легкие. Так, при их диаметре ≤ 2 см медиана ОВ была 24,2 мес, > 2 см — 16,0 мес, $p = 0,07$.

Влияние числа метастазов в легкие на выживаемость больных. Не установлено достоверной связи медианы времени до прогрессирования и количества метастазов в легкие. При числе метастазов не более 10 она составила 7,1 мес, при их большем количестве — 3,1 мес.

Число метастазов в легкие оказало существенное влияние на ОВ больных. Медиана ОВ у пациентов, имевших не более 10 метастазов, составила 27,5 мес, при их большем количестве — 12,0 мес. Разница была статистически достоверна ($p = 0,005$).

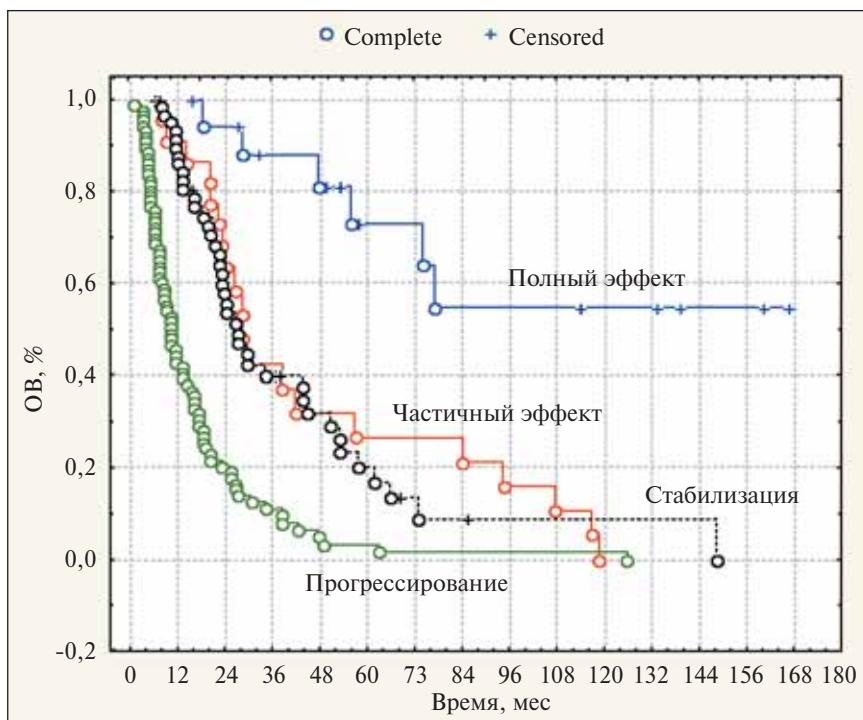


Рис. 2. Кривые ОВ в зависимости от эффекта лечения ИФН-α

Побочные эффекты лечения ИФН-α приведены в табл. 2. Чаще всего наблюдали гриппоподобный синдром. Основным его проявлением было повышение температуры тела, зафиксированное у 92,4% больных, из них I степени выраженности — у 69,5%, с ее пиком через 2—5 ч после введения ИФН-α.

Озноб отмечался у 74,0% пациентов, из них I степени — у 63,4%. Головная боль наблюдалась у 16,8% больных, из них II степени — у 2,3%. Следует отметить, что повышение температуры тела и озноб обычно имели место только в первые дни курса. Астения была у 20,6% больных, из них II степени выраженности — у 4,6%. Снижение аппетита отмечали 17,6% пациентов, из них существенное (II степени) — 3 (2,3%) больных.

Анемия выявлена у 19,1% пациентов, из них II степени — в 1,5% случаев. Как правило, развитие анемии на фоне лечения предшествовало прогрессированию болезни. Нейтропения осложняла лечение у 16,0% больных, из них у 1,5% — II степени и у 1% — III степени. Тромбоцитопения на фоне проводимого лечения установлена у 8,4% пациентов, из них у 6,1% — I степени, во всех случаях она была клинически незначимой.

При продолжительном лечении (как правило, более 6 курсов) больные предъявляли жалобы на постепенно нарастающую слабость, увеличение частоты головной боли после инъекций ИФН-α и снижение аппетита.

Необходимо отметить, что побочные эффекты лечения ИФН-α были незначительными и не ухудшали качество жизни больных. Развитие гриппоподобного синдрома в подавляющем большинстве случаев успешно контролировалось приемом парацетамола.

Заключение

Режим прерывистого применения ИФН-α высокоэффективен при метастазах РП. Полный + частичный эффект + длительная стабилизация (≥6 мес) достигнуты в 48,9% случаев. Медиана времени до прогрессирования составила 6,1 мес, медиана ОВ — 23,3 мес.

Проведенный анализ показал значение числа и размеров метастазов в легкие для достижения эффекта. При метастазах в легкие размером

Таблица 2. Побочные эффекты лечения 131 больного ИФН-α в прерывистом режиме

Осложнение	I	II	III	все
Гриппоподобный синдром				
озноб	83 (63,4)	14 (10,7)	—	97 (74,0)
повышение температуры тела	91 (69,5)	30 (22,9)	—	121 (92,4)
головная боль	8 (13,7)	3 (2,3)	—	22 (16,8)
артралгия/миалгия	20 (15,2)	4 (3,1)	—	24 (18,3)
Астения	21 (16,0)	6 (4,6)	—	27 (20,6)
Снижение аппетита	20 (15,2)	3 (2,3)	—	23 (17,6)
Тошнота	9 (6,9)	2 (1,5)	—	11 (8,4)
Диарея	3 (2,3)	—	—	3 (2,3)
Повышение давления	6 (4,6)	1 (0,8)	—	7 (5,3)
Боли за грудиной	2 (1,5)	—	—	2 (1,5)
Нарушение ритма сердца	—	2 (1,5)	—	2 (1,5)
Аллергия	2 (1,5)	—	—	2 (1,5)
Анемия	22 (16,8)	2 (1,5)	1 (0,8)	25 (19,1)
Нейтропения	19 (14,5)	2 (1,5)	1 (0,8)	22 (16,8)
Лейкопения	20 (15,2)	3 (2,3)	—	23 (17,6)
Тромбоцитопения	8 (6,1)	3 (2,3)	—	11 (8,4)
Повышение АЛТ/АСТ	15 (11,5)	3 (2,3)	—18 (13,7)	
Повышение билирубина	2 (1,5)	—	—	2 (1,5)
Повышение креатинина	2 (1,5)	—	—	2 (1,5)

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент). АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

≤2 см и их числе ≤10 полный + частичный эффект + длительная стабилизация (≥6 мес) отмечены в 62,5% случаев. Медиана ОВ — 29,9 мес. Через 5 лет и больше 24% больных этой группы не имели признаков болезни, т.е. считались излеченными. Эти пациенты наиболее перспективны для эффективного лечения ИФН-α в терапии 1-й линии.

Литература

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74—108.
2. Parton M., Gore M., Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2006;24:5584—92.
3. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell

- carcinoma. N Engl J Med 2005;353:2477—90.
4. Glaspy J.A. Therapeutic options in the management of renal cell carcinoma. Semin Oncol 2002;29:41—6.
5. Small E.J., Motzer R.J. Interferon for renal cell carcinoma. In: Belldgrun A., Ritchie A.W.S., Figlin R.A. et al.

- (eds). Renal and adrenal tumors. New York: Oxford University Press, 2003. p. 381—7.
6. Saitoh H., Hida M., Nakamura K. et al. Metastatic processes and a potential indication of treatment for metastatic lesions of renal adenocarcinoma. J Urol 1982;128(5):916—8.