
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА АДЪЮВАНТНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ

Ю.А. Дыхно¹, Р.А. Зуков¹, Л.М. Куртасова¹, Е.А. Шкапова²

*ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия»¹
Краевой онкологический диспансер, г. Красноярск²*

Оптимизация режима адъювантной интерферонотерапии проведена у 55 больных местнораспространенным раком почки на основании результатов исследования клеточной чувствительности нейтрофильных гранулоцитов крови к реаферону *in vitro*. Сравнительный анализ показал, что указанный режим адъювантной реаферонотерапии позволяет провести более адекватную иммунореабилитацию пациентов, уменьшить токсичность проводимого лечения, а также повысить эффективность комбинированного лечения больных местнораспространенным раком почки.

OPTIMIZATION OF REGIMEN OF ADJUVANT INTERFERONOTHERAPY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

Yu.A. Dykhno¹, R.A. Zukov¹, L.M. Kurtasova¹, E.A. Shkapova²

Krasnoyarsk State Medical Academy, Health Ministry of RF Regional oncological clinic, Krasnoyarsk²

Optimization of regimen of adjuvant interferonotherapy in 55 patients with locally advanced renal cell carcinoma on the basis of results of cellular sensitivity analysis of neutrophils to reaferon *in vitro* was carried out. The comparative analysis showed, that the optimization of regimen of adjuvant reaferonotherapy allowed to carry out more adequate immunorehabilitation in patients, to reduce toxicity of treatment, and also to increase efficiency of the combined treatment in patients with renal cell carcinoma.

Почечно-клеточный рак (ПКР) относится к числу наиболее тяжелых онкоурологических заболеваний. На его долю приходится 90–97 % опухолей почек и 3,5 % всех злокачественных новообразований у взрослых [2, 4]. Рак почки обладает выраженной тенденцией к диссеминации. Уже при первом обращении у 25–30 % больных диагностируются отдаленные метастазы, у 25 % – местнораспространенный ПКР и только у 45 % пациентов выявляется локализованная опухоль [3, 6].

Резистентность ПКР к лучевой терапии, низкая эффективность гормоно- и химиотерапии определяют широкие показания к хирургическому лечению [5, 7]. Однако даже после оперативного лечения еще у 40–50 % больных ПКР появляются метастазы, причем у 80 % пациентов они возникают в течение первого года [6]. Эти факты свидетельствуют о необхо-

димости разработки новых комбинированных и комплексных схем лечения данного заболевания.

На сегодняшний день, по мнению многих авторов, стандартом лечения распространенного ПКР является адъювантная иммунотерапия с использованием интерферона-альфа (ИФН- α) [5, 9, 11]. Противоопухолевое действие ИФН- α опосредуется несколькими механизмами: антипролиферативным эффектом, регуляцией клеточной дифференцировки, ингибированием онкогенов и ангиогенеза, противовирусной и иммуномодулирующей активностью [1, 8].

Эффективность интерферонотерапии при раке почки, по сведениям разных авторов, составляет от 10 до 40 %, что определяется отсутствием единых подходов к оценке показаний к проведению адъювантной иммунотерапии и выбору доз, режимов и путей введения препарата [5, 8].

Учитывая вышесказанное, становится понятной необходимость поиска новых режимов использования ИФН- α с целью повышения эффективности лечения данной категории больных.

Целью работы явилось улучшение результатов комбинированного лечения больных местнораспространенным раком почки за счет оптимизации режима адъювантной интерферонотерапии.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 81 больной с гистологически верифицированным местнораспространенным ПКР, находившийся на лечении в урологическом отделении Красноярского краевого онкологического диспансера. Всем пациентам на первом этапе комбинированного лечения выполнялось хирургическое вмешательство в объеме радикальной нефрэктомии, затем на втором этапе, через 4 нед после операции, проводилась иммунотерапия. В зависимости от используемой методики интерферонотерапии больные были разделены на 2 группы. Первую (основную) составили 55 пациентов, получавшие реаферон с учетом индивидуальной клеточной чувствительности к препарату (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Дозы реаферона, используемые при проведении адъювантной терапии с учетом индивидуальной клеточной чувствительности

Цикл/ число больных	Доза реаферона		
	3 млн МЕ	5 млн МЕ	8 млн МЕ
I (n=55)	16	29	10
II (n=49)	20	22	7
III (n=42)	20	16	6
IV (n=36)	26	7	3

Во вторую (контрольную) вошли 26 больных, у которых клеточная чувствительность *in vitro* отсутствовала и лечение осуществлялось по стандартной схеме: 3 млн МЕ реаферона внутримышечно, ежедневно. Количество инъекций на цикл в исследуемых группах – 12, количество циклов – 4. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 2), характеру выполняемого оперативного вмешательства, стадиям опухолевого процесса (табл. 3), гистологическому варианту ПКР (табл. 4) и течению послеоперационного периода (без осложнений).

Т а б л и ц а 2

Распределение больных по полу и возрасту

Возраст	Пол	Количество больных, n (%)	
		Основная группа (n=55)	Группа контроля (n=26)
40-49 лет	Муж	10 (18,2)	3 (11,5)
	Жен	12 (21,8)	5 (19,2)
50-59 лет	Муж	9 (16,4)	3 (11,5)
	Жен	16 (29,1)	7 (27,0)
60-69 лет	Муж	3 (5,5)	4 (15,4)
	Жен	5 (9,0)	4 (15,4)

Т а б л и ц а 3

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса

Стадия		Количество больных, n (%)			
		Основная группа		Контрольная группа	
		n	%	n	%
III	T ₂ N ₁ M ₀	4	7,3		
	T ₂ N ₂ M ₀	33	60,0	16	61,6
	T ₂ N ₃ M ₀	6	10,9	3	11,5
IV	T ₂ N ₁ M ₀	4	7,3	3	11,5
	T ₂ N ₂ M ₀	5	9,1	2	7,7
	T ₂ N ₃ M ₀	3	5,4	2	7,7

Гистологическая характеристика опухолей у наблюдаемых больных

Гистологический вариант ПКР	Количество больных, n (%)			
	Основная группа (n=55)		Контрольная группа (n=26)	
	n	%	n	%
Светло-клеточный	39	70,9	17	65,4
Темно-клеточный	5	9,1	2	7,7
Смешанный	11	20,0	7	26,9

Оценку индивидуальной клеточной чувствительности к реаферону *in vitro* проводили, исследуя хемилюминесцентный ответ нейтрофильных гранулоцитов периферической крови по методу P. De Sole et al. (1983) [10].

Сравнительное исследование параметров иммунного статуса в ходе интерферонотерапии проведено у 28 пациентов основной и 20 больных контрольной группы. Популяционный и субпопуляционный со-

став лимфоцитов крови оценивали с помощью метода проточной цитофлюориметрии, используя FACS-Calibur (Becton Dickinson, USA) и реагенты Simul Test IMK-lymphocyte Kit (USA). Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке определяли турбидиметрическим методом. Клиническая оценка результатов лечения в сравниваемых группах проводилась с использованием шкалы токсичности (критерии CTC-NCIC) и показателей общей и безрецидивной выживаемости (метод Каплана – Мейера). Статистическую обработку данных проводили с помощью компь-

ютерной программы Statistica 6,0. О достоверности различий в группах судили на основании критериев Манна – Уитни, Пирсона, Гехана – Вилкоксона, Кокса – Ментела, Пето – Вилкоксона.

Результаты и обсуждения

Результаты проведенного исследования показали, что изменения параметров иммунного статуса у пациентов основной группы после первого цикла лечения реафероном характеризовались увеличением количества лейкоцитов, а также абсолютного содержания зрелых Т-лимфоцитов и цитотоксических

Т а б л и ц а 5

Параметры клеточного и гуморального иммунитета больных основной группы в ходе адъювантной реаферонотерапии ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	До лечения (n=28)	После I цикла (n=28)	После II цикла (n=25)	После III цикла (n=21)	После IV цикла (n=20)
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	4,55±0,81	6,00±0,29 $p_1<0,05$	3,89±0,78 $p_2<0,05$	5,04±1,09	4,72±1,54
Лимфоциты (%)	24,02±3,13	26,74±3,51	24,97±3,68	28,44±3,56 $p_1<0,05$	29,64±2,86 $p_1<0,05$
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	0,92±0,15	1,47±0,28	0,84±0,31	1,75±0,29 $p_1<0,05$	1,50±0,33 $p_1<0,05$
CD3 ⁺ (%)	44,57±2,38	50,07±1,88	48,39±3,67	61,23±4,49 $p_1<0,05$	55,23±3,18 $p_1<0,05$
CD3 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	0,40±0,07	0,93±0,08 $p_1<0,05$	0,78±0,20	1,24±0,19 $p_{1,2}<0,05$	1,12±0,09 $p_1<0,05$
CD4 ⁺ (%)	24,83±1,56	27,68±1,24	25,52±1,69	32,50±1,78	35,87±1,59 $p_1<0,05$
CD4 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	0,25±0,06	0,38±0,04	0,30±0,06	0,64±0,09 $p_1<0,05$	0,45±0,05 $p_1<0,05$
CD8 ⁺ (%)	21,86±1,89	28,66±0,76	26,58±1,09	26,63±2,04	22,75±2,17
CD8 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	0,28±0,05	0,52±0,04 $p_1<0,05$	0,34±0,13	0,39±0,09 $p_{1,2}<0,05$	0,36±0,07
CD16 ⁺ (%)	30,12±1,85	25,33±1,09	37,04±5,78	25,18±2,87	25,57±3,76
CD16 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	0,24±0,05	0,25±0,05	0,30±0,07	0,39±0,09 $p_1<0,05$	0,40±0,13 $p_1<0,05$
CD19 ⁺ (%)	22,38±2,77	20,44±4,12	18,85±2,71	12,98±2,96 $p_1<0,05$	19,36±1,22 $p_4<0,05$
CD19 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	0,25±0,06	0,36±0,08	0,31±0,05	0,28±0,07	0,32±0,06
HLA-DR ⁺ (%)	40,79±2,95	45,19±1,86	47,12±5,03	49,18±2,48 $p_1<0,05$	45,02±1,27 $p_4<0,05$
HLA-DR ⁺ ($10^9/\text{л}$)	0,42±0,08	0,54±0,06	0,48±0,05	0,68±0,08 $p_1<0,05$	0,65±0,08 $p_1<0,05$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,14±0,21	0,90±0,05 $p_1<0,05$	1,01±0,15	1,38±0,11 $p_{1,2,3}<0,05$	1,46±0,15 $p_{1,2,3}<0,05$
IgA (г/л)	2,84±0,22	4,50±0,63	8,96±2,08 $p_1<0,05$	3,67±0,56	3,17±0,78 $p_3<0,05$
IgM (г/л)	1,35±0,23	1,63±0,78	3,54±0,31 $p_1<0,05$	1,80±0,72	1,45±0,69 $p_3<0,05$
IgG (г/л)	14,66±0,74	15,14±1,32	9,60±1,13 $p_1<0,05$	12,54±1,28	13,76±0,99

Примечание: p_1 – статистически значимые различия с показателями больных ПКР до начала иммунотерапии, p_2 – статистически значимые различия с показателями больных ПКР после 1-го цикла иммунотерапии, p_3 – статистически значимые различия с показателями больных ПКР после 2-го цикла иммунотерапии, p_4 – статистически значимые различия с показателями больных ПКР после 3-го цикла иммунотерапии.

Т-лимфоцитов (CD8⁺-клеток), что объясняет снижение величины иммунорегуляторного индекса (ИРИ), который рассчитывается как отношение CD4⁺/CD8⁺, относительно соответствующего параметра до начала интерферонотерапии (табл. 5). После второго цикла лечения рекомбинантным ИФН- α 2а у пациентов наблюдаются значительные изменения в гуморальном звене иммунной системы на фоне стабильных параметров, характеризующих состояние клеточного иммунитета. Установлена повышенная концентрация IgA и IgM и сниженный уровень IgG в сыворотке крови больных по сравнению с показателями до начала иммунотерапии. У больных, получивших третий цикл интерферонотерапии, установлено повышение содержания лимфоцитов и Т-лимфоцитов (CD3⁺-клеток) в периферической крови. Следует отметить увеличение абсолютного количества хелперно-индукторной субпопуляции (CD4⁺) лимфоцитов

на фоне снижения абсолютного содержания CD8⁺-клеток и повышение показателя ИРИ. Обнаружена тенденция к повышению абсолютного количества клеток, экспрессирующих антиген CD16⁺ (естественные киллерные клетки), и клеток, несущих на своей поверхности активационный маркер HLA-DR. Количество В-лимфоцитов значительно снижено относительно показателей в группе больных ПКР до начала иммунотерапии, однако концентрация иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови сохраняется на таком же уровне, как до начала интерферонотерапии. Состояние параметров иммунной системы через 3 нед после четвертого цикла иммунотерапии в целом остается таким же, как после третьего. В то же время необходимо отметить повышение содержания в периферической крови В-лимфоцитов и снижение количества клеток, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR.

Т а б л и ц а 6

Параметры клеточного и гуморального иммунитета больных контрольной группы в ходе адъювантной реиферонотерапии ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	До лечения (n=20)	После I цикла (n=20)	После II цикла (n=20)	После III цикла (n=18)	После IV цикла (n=18)
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	4,02±0,74	3,84±0,52	3,65±0,58	4,23±0,57	4,65±0,80
Лимфоциты (%)	26,12±2,51	28,90±4,18	29,15±3,65	26,65±2,67	29,72±2,04 p ₁ <0,05
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,07±0,11	1,16±0,18	1,10±0,28	1,24±0,21 p ₁ <0,05	1,21±0,37 p ₁ <0,05
CD3 ⁺ (%)	38,74±2,45	40,36±2,39	45,19±3,61	50,08±4,13 p ₁ <0,05	51,75±3,80 p ₁ <0,05
CD3 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,48±0,06	0,83±0,14	0,57±0,09	0,90±0,12 p ₁ <0,05	1,02±0,16 p ₁ <0,05
CD4 ⁺ (%)	24,86±1,34	28,56±1,12	23,63±2,20	29,17±2,30	25,44±1,95
CD4 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,28±0,08	0,36±0,06	0,36±0,10	0,41±0,07	0,33±0,05
CD8 ⁺ (%)	24,13±1,66	26,12±0,94	25,29±0,70	31,17±1,54 p ₁ <0,05	35,23±2,50 p ₁ <0,05
CD8 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,27±0,03	0,31±0,09	0,32±0,04	0,51±0,05 p ₁ <0,05	0,46±0,10 p ₁ <0,05
CD16 ⁺ (%)	29,06±1,02	27,47±0,93	37,04±3,86	30,81±2,54	31,29±2,67
CD16 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,37±0,05	0,27±0,08	0,34±0,10	0,29±0,05	0,35±0,09
CD19 ⁺ (%)	25,15±1,44	22,16±2,07	22,43±1,70	20,65±2,36	19,84±3,01
CD19 ⁺ (10 ⁹ /л)	0,31±0,06	0,28±0,09	0,31±0,04	0,29±0,08	0,32±0,07
HLA-DR ⁺ (%)	38,22±1,08	40,94±1,28	42,08±1,88	56,14±1,67 p ₁ <0,05	54,38±1,22 p ₁ <0,05
HLA-DR ⁺ (10 ⁹ /л)	0,42±0,08	0,45±0,09	0,52±0,09	0,66±0,07 p ₁ <0,05	0,69±0,05 p ₁ <0,05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,10±0,25	0,92±0,06	1,04±0,13	0,85±0,09 p ₁ <0,05	0,83±0,12 p ₁ <0,05
IgA (г/л)	3,17±0,40	2,93±0,87	7,34±0,99 p ₁ <0,05	7,69±0,82 p ₁ <0,05	6,03±1,12 p ₁ <0,05
IgM (г/л)	1,24±0,15	1,60±0,13	2,43±0,76 p ₁ <0,05	3,96±1,07 p ₁ <0,05	4,24±1,01 p ₁ <0,05
IgG (г/л)	13,56±0,98	12,81±0,82	9,06±1,14 p ₁ <0,05	10,20±1,46 p ₁ <0,05	9,42±1,36 p ₁ <0,05

Примечание: p₁ – статистически значимые различия с показателями больных ПКР до начала иммунотерапии.

Что же касается состояния иммунной системы больных в контрольной группе, то наиболее выраженные изменения в клеточном звене иммунитета, так же как и в основной группе, наблюдались после третьего цикла реаферонотерапии (табл. 6). Установлено увеличение абсолютного числа лимфоцитов, процентного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов (CD3+) в периферической крови относительно соответствующих параметров до начала иммунотерапии. Кроме того, выявлено повышение количества CD8+-клеток и понижение величины ИРИ в этой группе обследуемых пациентов. При анализе показателей гуморального звена иммунитета больных ПКР контрольной группы, получивших два цикла реаферонотерапии, отмечены однонаправленные с основной группой изменения: повышенная концентрация IgA и IgM и сниженный уровень IgG в сыворотке крови обследуемых по сравнению с показателями перед первым циклом иммунотерапии. Однако если в основной группе пациентов после третьего цикла иммунотерапии показатели концентраций IgA, IgM и IgG в сыворотке крови восстанавливаются до нормативных параметров, то в контрольной группе они

остаются на прежнем уровне даже после четвертого цикла терапии реафероном. Необходимо также отметить, что после четвертого цикла у больных контрольной группы повышается относительное содержание лимфоцитов и снижается процентное количество активированных клеток относительно соответствующих параметров после третьего цикла интерферонотерапии.

Из показателей негематологической токсичности наиболее значимым в обеих группах была лекарственная лихорадка (табл. 7). Частота и степень выраженности гипертермии в ходе первых двух циклов лечения в основной группе были ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$).

Гематологическая токсичность реаферона проявлялась лейкопенией (табл. 8), влияния препарата на эритро- и тромбоцитопоз не выявлено. При этом III степень лейкопении встречалась чаще в контрольной группе в ходе первых двух циклов лечения ($p < 0,05$). В то же время частота лейкопении была ниже в основной группе при проведении III и IV циклов иммунотерапии ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 7

Частота гипертермии в исследуемых группах (%)

Степень лихорадки	Основная группа				Контрольная группа			
	I цикл	II цикл	III цикл	IV цикл	I цикл	II цикл	III цикл	IV цикл
I	9,1	14,3	23,8	22,2	3,8	3,8*	15,4	20,8
II	63,6	55,1	50,0	47,2	76,9*	73,1*	57,6	54,2
III	3,6	—	—	—	15,4*	7,7	3,8	—
Всего	76,4	69,4	73,8	69,4	96,1*	84,6*	76,9	75,0

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями основной группы ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 8

Частота лейкопении в исследуемых группах (%)

Степень лейкопении	Основная группа				Контрольная группа			
	I цикл	II цикл	III цикл	IV цикл	I цикл	II цикл	III цикл	IV цикл
I	58,2	57,2	52,4	44,4	42,4*	42,4*	53,8	50,0
II	29,1	30,6	23,8	22,2	38,4	34,6	30,8	29,2
III	1,8	2,1	—	—	11,5*	11,5*	3,8	4,2
Всего	89,1	89,9	76,2	66,6	92,3	88,5	88,4*	83,4*

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями основной группы ($p < 0,05$).

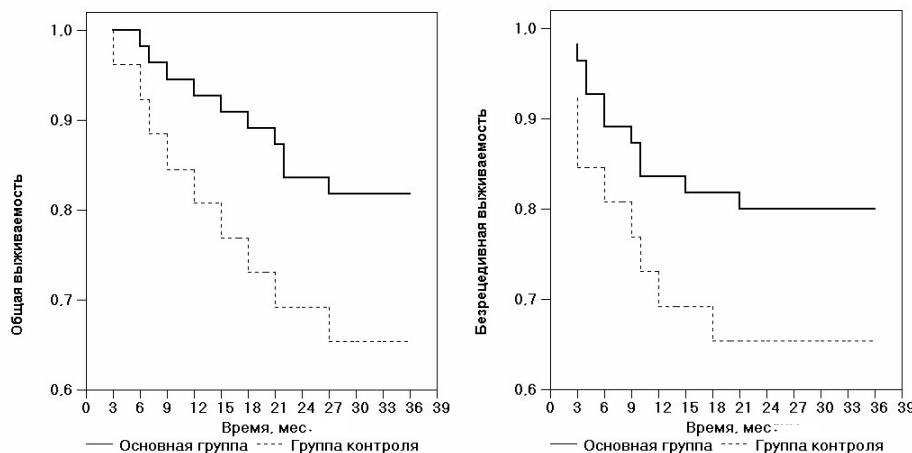


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость в исследуемых группах

Наиболее четко эффективность используемых иммунотерапевтических подходов демонстрируют кривые общей и безрецидивной выживаемости (рис. 1). По результатам проведенного анализа 3-летней общей выживаемость в основной группе составила $81,8 \pm 4,13\%$, в контрольной – $65,4 \pm 8,6\%$ (различия между показателями $0,05 < p < 0,1$); безрецидивная – $80,0 \pm 3,2\%$ и $65,4 \pm 8,6\%$ соответственно, $0,05 < p < 0,1$.

Таким образом, указанный режим адъювантной реаферонотерапии позволяет провести более адекватную иммунореабилитацию пациентов, уменьшить токсичность проводимого лечения, а также повысить эффективность комбинированного лечения больных местнораспространенным раком почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Основные представления об интерферонах // Гематология и трансфузиология. 1999. Т. 44, № 4. С. 32–36.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М.: РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2002. 281 с.
3. Денисов Д.Е., Николаев А.П., Виноградова Н.Н. и др. Раннее выявление рака предстательной железы и рака поч-

ки в условиях диспансеризации // Русский медицинский журнал [Электронный ресурс]. Электронный журнал. 1999. Т. 1, № 1. Режим доступа: <http://www.rmj.ru/klonco/t1/n1/4.htm>.

4. Заридзе Д.Г., Мень Т.Х. Приоритетные направления противораковой борьбы в России // Российский онкологический журнал. 2001. № 5. С. 5–14.

5. Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2003. С. 24–175.

6. Мавричев А.С. Почечно-клеточный рак. Минск: Бел ЦНМИ, 1996. 334 с.

7. Переверзев А.С. Хирургия опухоли почки и верхних мочевых путей. Харьков: Lora Medpharm, 1997. 392 с.

8. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона: Справочное пособие. Смоленск: СГМА, «Русич-принт», 1997. 240 с.

9. Aulitzky W.E., Kaufmann M. Immunotherapy for advanced renal cell carcinoma // Urologe. 2004. Vol. 43, № 1. P. 85–92.

10. De Sole P., Lipa S., Littarru G.P. Chemiluminescence of phagocytic cells // J. Clin. Lab. Automat. 1983. Vol. 3. P. 391–400.

11. Ravaut A., Dilhuydy M.S. Interferon alpha for the treatment of advanced renal cancer // Expert. Opin. Biol. Ther. 2005. Vol. 5, № 6. P. 749–762.

Поступила 7.12.05