

# Интерферон $\alpha$ (ИФН- $\alpha$ ) в сравнении с ИФН- $\alpha$ + октреотид в лечении больных высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями различных локализаций

Г.С.Емельянова<sup>✉1</sup>, А.Е.Кузьминов<sup>2</sup>, Н.Ф.Орел<sup>2,3</sup>, А.А.Маркович<sup>2</sup>, А.А.Кузнецова<sup>2</sup>, В.А.Горбунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

<sup>✉</sup>docgalina@mail.ru

До настоящего времени нет достаточных данных, имеет ли преимущество комбинация аналогов соматостатина (АС) с интерфероном  $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) по сравнению с монотерапией АС в лечении больных высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями (НЭО). В нашем исследовании мы сравниваем токсичность и эффективность монотерапии АС и в сочетании с ИФН- $\alpha$  у больных высокодифференцированными НЭО различных локализаций. Выявлена тенденция к увеличению медианы времени до прогрессирования у больных с НЭО легких по сравнению с больными с НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Токсичность значимо не различалась.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, интерферон  $\alpha$ .

**Для цитирования:** Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Орел Н.Ф. и др. Интерферон  $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) в сравнении с ИФН- $\alpha$  + октреотид в лечении больных высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями различных локализаций. Современная Онкология. 2017; 19 (2): 61–65.

## Original article

## Interferon $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ) vs. the combination IFN- $\alpha$ and octreotide LAR in the treatment of patients with well differentiated neuroendocrine tumors (NET) of various localizations

G.S.Yemelyanova<sup>✉1</sup>, A.E.Kuzminov<sup>2</sup>, N.F.Orel<sup>2,3</sup>, A.A.Markovich<sup>2</sup>, A.A.Kuznetsova<sup>2</sup>, V.A.Gorbunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

<sup>✉</sup>docgalina@mail.ru

### Abstract

It is still unknown whether the combination of IFN- $\alpha$  with octreotide has benefit compared with IFN- $\alpha$  alone. We compared efficacy and toxicity of IFN- $\alpha$  and IFN- $\alpha$  plus octreotide in first line of therapy of patients with NETs. There was trend to longer TTP in lung NETs pts comparing with GEP NETs pts treated with IFN- $\alpha$ . IFN- $\alpha$  may be a therapy of choice in pts with well differentiated lung NETs as first line treatment. IFN- $\alpha$  have a similar toxicity profile comparing with IFN- $\alpha$  combined with octreotide.

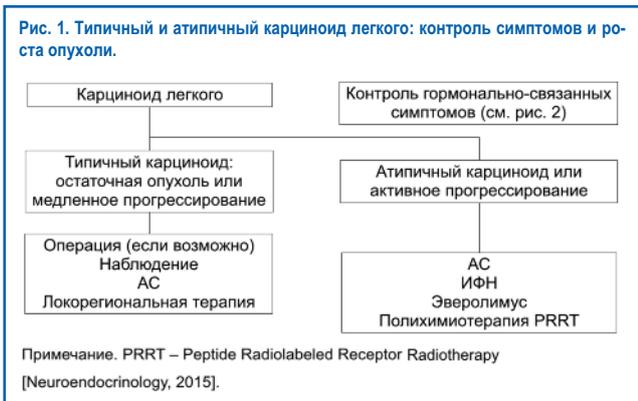
**Key words:** neuroendocrine tumors, interferon  $\alpha$ .

**For citation:** Yemelyanova G.S., Kuzminov A.E., Orel N.F. et al. Interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) vs. the combination IFN- $\alpha$  and octreotide LAR in the treatment of patients with well differentiated neuroendocrine tumors (NET) of various localizations. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (2): 61–65.

Интерфероны (ИФН) представляют большой класс агентов с противовирусной и противоопухолевой активностью [1]. Противоопухолевый эффект ИФН связан с их способностью замедлять или подавлять количественный рост клеток и активировать противоопухолевые механизмы иммунной системы. Это свойство ИФН было обнаружено давно и широко используется в терапевтических целях. Повод для проведения иммунной терапии

связан со способностью ИФН- $\alpha$  стимулировать естественные клетки-киллеры (НК-клетки), а также с прямым антиангиогенным эффектом. Исследования показали, что ИФН способны стимулировать функцию НК-клеток, вызывать интратуморальный фиброз, ингибировать синтез белков и гормонов, блокировать клеточное деление в G1- и S-фазах клеточного цикла, влиять на ангиогенез за счет ингибирования эндотелиального фактора роста (VEGF).

Интерфероны	Число больных	Частичный эффект	Стабилизация	Авторы
ИФН-α	14	-	9	C.Doberaner, 1991
ИФН-α	20	-	15	J.Tienss, 1992
ИФН-α	15	3	10	L.Dirix, 1996
г-ИФН-α	20	4	13	C.Moertel, 1989
г-ИФН-α	12	2	9	E.Janson, 1992
г-ИФН-α2в	17	-	16	K.Oberg, 1989
г-ИФН-α2в	14	-	10	D.Smith, 1987
г-ИФН-α2в	26	4	17	C.Schober, 1992
г-ИФН-α2в	25	-	16	M.Jacobsen, 1995
h-ИФН-α/r-ИФН-α	111	16	74	K.Oberg, 1991
Всего	274	11%	70%	



Противоопухолевые эффекты ИФН могут быть как прямыми (блокировка клеточного деления опухолевой клетки в G1/S фазе, ингибирование синтеза белков и гормонов, снижение ангиогенеза за счет ингибирования ангиогенных факторов β-FGF и VEGF), так и непрямыми (стимуляция иммунной системы, особенно Т- и NK-клеток) [2–4].

ИФН-α используется для лечения больных с карциноидным синдромом более 30 лет.

К.Oberg в 1982 г. впервые начал исследование эффективности ИФН-α при лечении нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и получил объективный положительный результат у 15% пациентов [5].

Анализ сводных данных лечения 274 больных ИФН-α показал, что симптоматический эффект наблюдался в 40–60% случаев, биохимический – 30–60%, стабилизация опухоли (более 36 мес) достигнута приблизительно у 70% больных, редукция – примерно у 11%. Доза ИФН-α колебалась от 3 до 9 млн МЕ 3 раза в неделю, в среднем – 5 млн МЕ в неделю. Корреляции между дозой и объективным эффектом не отмечено, использование высоких доз не привело к улучшению результатов, вызывая гораздо более серьезные побочные эффекты, требующие снижения дозы или даже отмены препарата. По данным К.Oberg, комбинация ИФН-α с химиотерапией не улучшила результатов лечения [6, 7].

Имеются немногочисленные исследования 1980–90-х годов по изучению эффективности ИФН-α при диссеминированных НЭО различных локализаций (табл. 1).

R.Arnold и соавт. в 2005 г. изучали эффективность октреотида с ИФН-α по сравнению с монотерапией октреотидом у больных с прогрессирующими метастатическими НЭО поджелудочной железы (ПЖ) и тонкой кишки. Были рандомизированы 109 пациентов. Эффективность лечения и время до прогрессирования (ВДП) не различались в обеих группах. Тенденция к более длительной выживаемости была показана для пациентов с медленным ростом опухоли до рандомизации. Пациенты, ответившие на терапию, жили дольше, чем не ответившие на лечение [8].

Другое многоцентровое проспективное исследование по сравнению монотерапии октреотидом LAR или в комбинации с ИФН-α среди 68 больных дало более обнадеживающие результаты. Показана тенденция к улучшению общей выживаемости у пациентов в группе комбинированного лечения. Так, 5-летняя выживаемость у больных, получавших только октреотид, составила 36,6%, а у получавших октреотид в сочетании с ИФН-α – 56,8% ( $p=0,132$ ). Кроме того, у пациентов, получавших ИФН-α, был значительно меньший риск развития опухоли в течение периода наблюдения ( $p=0,008$ ) [9].

В настоящее время продолжается изучение антипролиферативного действия ИФН-α на НЭО, в основном в исследовании включены больные с НЭО ЖКТ.

ИФН-α был изучен в сравнении с бевацизумабом в большом рандомизированном исследовании ( $n=400$ ) у больных с НЭО ЖКТ, которые одновременно получали октреотид LAR (исследование проводилось Southwest Oncology Group, SWOG). Медианы ВДП у ИФН-α и бевацизумаба не отличались [10]. Это исследование подтверждает антипролиферативную активность ИФН-α при распространенных НЭО G1/G2 с прогрессированием заболевания или другими плохими прогностическими признаками.

Нет отдельных исследований по изучению ИФН-α только при НЭО легких. Вероятно, это связано с относительной редкостью данного заболевания.

В настоящее время ИФН-α относится к препаратам 2-й линии в лечении функционально активных НЭО ЖКТ, ПЖ и легких. Подтверждена эффективность ИФН-α в лечении карциноидного синдрома, что позволяет его использовать в первую очередь во 2-й линии терапии или в качестве дополнительного препарата при лечении анкилозирующего спондилита в случае недостаточного контроля карциноидного синдрома при НЭО ЖКТ и ПЖ. Кроме того, ИФН-α могут использоваться в качестве терапии 1-й линии при отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS, 2016).

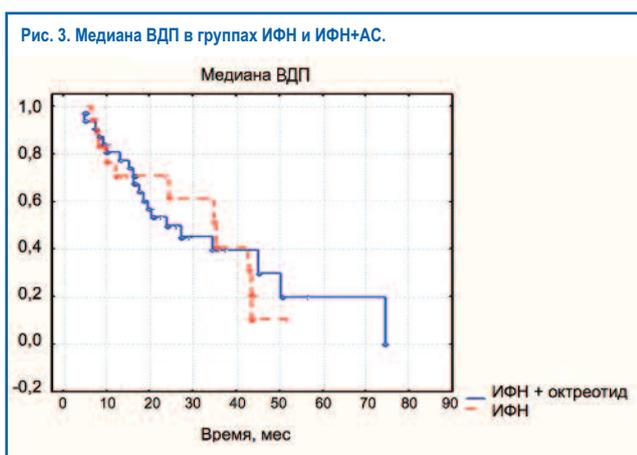
Также ИФН-α рекомендован для подавления роста опухоли в терапии НЭО легких (рис. 1, 2)

**Наши данные**

Цель: сравнить эффективность, токсичность и ВДП ИФН-α по сравнению с ИФН-α + октреотид LAR у больных с НЭО различных локализаций в 1-й линии терапии.

Параметры	ИФН (n=19)		ИФН+АС (n=31)	
Возраст, лет	55 (19–80)			
<b>Пол</b>				
	абс.		%	
Женщины	34		68	
Мужчины	16		32	
<b>Локализация первичного очага</b>				
	абс.		%	
Легкие	11		58	
ЖКТ+ПЖ	8		42	
<b>Степень дифференцировки</b>				
G1	8		42	
G2	11		58	

	Частичный эффект, %	Стабилизация, %	Прогрессирование, %	Медиана ВДП, мес
ИФН (n=19)	10	85	5	35
<i>p=0,11</i>				
ИФН + октреотид (n=31)	6	84	10	24



## Пациенты и методы

Исследовались 50 больных с морфологически подтвержденным диагнозом распространенных высокодифференцированных НЭО (G1/G2) различных локализаций. По полу распределение было в пользу женщин: 34 (68%) пациентов против 16 (32%) пациентов, медиана возраста 55 лет (от 19 до 80). По локализации первичного очага больные распределились неравномерно – в группе ИФН- $\alpha$  (n=19): карциномы легких – 11 (58%), гастроэнтеропанкреатические (ГЭП) НЭО – 8 (42%); в группе ИФН- $\alpha$  + октреотид LAR (n=31): карциномы легких – 6 (19%), ГЭП НЭО – 25 (81%). По степени дифференцировки опухоли распределение было более равномерным – в группе ИФН- $\alpha$  (n=19): G1 – 8 (42%), G2 – 11 (58%); в группе ИФН- $\alpha$  + октреотид LAR (n=31): G1 – 11 (35%), G2 – 20 (65%); табл. 2.

Учитывая данные зарубежных исследований о том, что повышение дозы ИФН- $\alpha$  не влияет на эффективность лечения и сопряжено с развитием нежелательных побочных явлений, мы всем пациентам назначали ИФН- $\alpha$  в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно. Использование этой дозы не привело к развитию токсичности 3–4-й степени, ни одному больному отмены препарата не потребовалось. Аналоги соматостатина (АС) назначались в дозе 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней больным с клиническими проявлениями карциноидного синдрома.

## Результаты

Эффективность в группе ИФН- $\alpha$ : частичный ответ (Partial Response – PR) – 2 (10%); стабилизация заболевания (Stable Disease – SD) – 16 (85%), прогрессирование заболевания (Progressive Disease – PD) – 1 (5%).

Эффективность в группе ИФН- $\alpha$  + АС: PR – 2 (6%); SD – 26 (84%); PD – 3 (10%).

Медиана ВДП – 35 и 24 мес ( $p=0,11$ ) соответственно (табл. 3; рис. 3).

Притом что эффективность в группе существенно не различалась, разница в медиане ВДП была ощутимой: 35 мес против 24 мес. С учетом того, что в группе с ИФН легкие как первичный очаг составляли в процентном соотношении более 1/2 случаев (58%), а в группе ИФН+АС – лишь 19% (рис. 4). Учитывая неравномерность этих групп по локализации первичного очага, мы сравнили медианы ВДП в зависимости от локализации первичного очага – в легких и ЖКТ – и установили, что больные с НЭО легких (n=17) при лечении ИФН имели медиану ВДП 35 мес, тогда как пациенты с локализацией первичного очага в ЖКТ (n=33) – 23 мес (рис. 5).

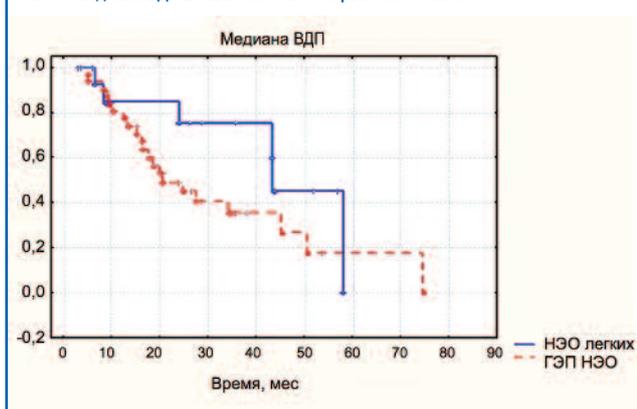
Однако статистически значимая достоверность достигнута не была ( $p=0,2$ ), что, возможно, связано с неравномерным распределением больных в группах. Ввиду создающегося впечатления о большей эффективности ИФН при локализации первичного очага в легких целесообразно продолжить изучение применения ИФН при НЭО легких, увеличив численность групп.

Токсичность значимо не различалась. Не было ни одного случая токсичности 3–4-й степени, потребовавшего отмены препарата (табл. 4).

Таблица 4. Токсичность в группе ИФН и ИФН+АС

Степень токсичности по Common Toxicity Criteria – CTC	ИФН, %	ИФН+АС, %
Диарея 1–2-й степени	0	2
Тромбоцитопения 1–2-й степени	1	2
Тошнота	6	7
Слабость 1–2-й степени	3	5
Гриппоподобный синдром	4	5

Рис. 5. Медиана ВДП в зависимости от первичного очага.



### Выводы

При применении ИФН-α медиана ВДП была выше у больных карциноидами легких в сравнении с больными ГЭП НЭО. ИФН-α являются терапией выбора в 1-й линии лечения больных карциноидами легких. Переносимость ИФН-α в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю является приемлемой и не вызывает токсичности 3–4-й степени. Целесообразно продолжить изучение применения ИФН-α при НЭО легких, увеличив численность групп.

### Справка

В 2004 г. Всемирная организация здравоохранения на основании сочетания морфологических признаков классифицировала НЭО легких в 4 различные группы – начиная от высокодифференцированного типичного карциноида к низкодифференцированным нейроэндокринным крупноклеточному раку и мелкоклеточному раку. Между этими видами рака в данной классификации опухоль умеренной дифференцировки – атипичный карциноид [11].

В последнее время, по сообщениям разных авторов, заболеваемость НЭО легких возросла до 1,57 случая на 1 млн человек в год [12, 13].

Вероятно, это связано с улучшением морфологической диагностики, а также распространением программ скрининга рака легких во всем мире. Растущая распространенность составляла около 6% в год, независимо от демогра-

фических факторов, таких как возраст, пол, раса и распределения стадий. Мелкоклеточный рак легких является наиболее частой разновидностью НЭО легких, что составляет около 15% всех онкологических заболеваний легких [14], в то время как на крупноклеточный рак приходится около 3% всех первичных хирургически удаленных опухолей легких [15].

Карциноидные опухоли составляют примерно 1–2% опухолей легких, что в целом составляет от 0,1 до 0,2% всех случаев рака легких, и приблизительно 6 тыс. новых случаев в год регистрируется в США [6]; представляют собой от 20 до 25% всех НЭО в человеческом организме [16].

Курение тесно связано с мелкоклеточным и крупноклеточным раком легких. Последние данные подтверждают его роль также в развитии атипичного карциноида легких [17, 18].

Интерес к этой теме неуклонно растет. В 2012 г. Европейское общество торакальных хирургов (European Society of Thoracic Surgeons – ESTS) создало рабочую группу по изучению НЭО, собирая экспертов по всему миру с целью накопления знаний о таких редких новообразованиях и распространению информации в научном сообществе. После разработки базы данных начался сбор ретроспективных сведений, и до июня 2014 г. в нее был включен 2051 пациент европейских и североамериканских учреждений. Несколько научных публикаций по этой теме сделано в ходе ежегодных совещаний ESTS 2013 и 2014 гг.

Из-за редкости этих опухолей, а также отсутствия перспективных рандомизированных клинических исследований подходы к лечению базируются на опыте отдельных центров. Безусловно, лечение этих больных должно основываться на междисциплинарном подходе.

Учитывая рост заболеваемости НЭО в целом и НЭО легких в частности, трудности регистрации пациентов, в настоящее время необходимы рандомизированные клинические испытания для этой группы больных.

Прогноз в основном зависит от степени дифференцировки опухоли и ее распространенности. Основным методом лечения является хирургический, когда это возможно, даже в случае поздних стадий заболевания; другие терапевтические возможности в основном призваны контролировать симптомы, так как результаты системной химиотерапии по-прежнему ограничены. Новые противоопухолевые биологические препараты кажутся обнадеживающими, но их реальная эффективность должна быть доказана в ходе клинических исследований.

### Литература/References

- Hofland IJ, de Herder WW, Lamberts SWJ. Mechanism of action of somatostatin and interferon in gastroenteropancreatic tumours. In *The expanding role of octreotide I: advances in oncology*. SWJ Lamberts & Dogliotti (eds) 2002; p. 89–102.
- Funa K, Alm GV, Rönnblom L, Oberg K. Evaluation of the natural killer cell-interferon system in patients with mid-gut carcinoid tumours treated with leucocyte interferon. *Clin Exp Immunol* 1983; 53 (3): 716–24.
- Aparicio-Pagés MN, Verspaget HW, Peña AS et al. Natural killer cell activity in patients with neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract; relation with circulating gastrointestinal hormones. *Neuropeptides* 1991; 20 (1): 1–7.
- Rosewicz S, Detjen K, Scholz A, von Marschall Z. Interferon-α: regulatory effects on cell cycle and angiogenesis. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (1): 85–93.
- Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 (S1): 111–4.
- Eriksson B, Oberg K. Interferon therapy of malignant endocrine pancreatic tumors. *Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management*, 1995; p. 451–60.
- Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP\_tumors. *Digest* 2000; 62 (Suppl. 1): 92–7.
- Arnold R, Rinke A, Klose KJ et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-α in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (8): 761–71.
- Kolby L, Persson G, Franzen S, Abren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 687–93.

10. Yao J, Guthrie K, Moran C et al. SWOG S0518: Phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha 2b versus depot octreotide plus bevacizumab (NSC #704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl.; abstr 4004).
11. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK et al (eds). *Pathology & Genetics tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press, 2004.
12. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–59.
13. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–72.
14. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Lung Cancer histologically confirmed SEER 18 registries research data plus Hurricane Katrina impacted Louisiana cases 1973–2010, November 2012.*
15. Sakurai H, Asamura H. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: surgical management. *Thorac Surg Clin* 2014; 24: 305–11.
16. Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v220–2.
17. Fink G, Krelbaum T, Yellin A et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119: 1647–51.
18. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1282–8.

#### Сведения об авторах

**Емельянова Галина Сергеевна** – ассистент каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: docgalina@mail.ru

**Кузьминов Александр Евгеньевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. хирургического отд-ния №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

**Орел Надежда Федоровна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф., вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

**Маркович Алла Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

**Кузнецова Анна Алексеевна** – аспирант отд-ния химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

**Горбунова Вера Андреевна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»