Emil Mukhtarov

Baku Health Center, Urological Center

Effectiveness of interferon therapy in time of in-situ primary renal cell carcinoma: first results

Background

Renal cell carcinoma (RCC) remains one of the most pressing problems of modern urological oncology, showing an annual increase worldwide, except in some Scandinavian countries. Despite significant advances in diagnosis and treatment in recent decades, the prognosis for metastatic RCC (mRCC) is often very poor. At the time of initial diagnosis, the median survival of patients with metastases did not exceed 12 months [1]. In order to increase the effectiveness of treatment, cytoreductive surgery has been considered in recent years as an acceptable method for such patients [2]. In particular, we reported that our experience has confirmed the promising results of combined cytoreductive surgery and targeted treatment [3,4]. However, there are limited and few studies on systemic therapy in patients with severe general conditions, who are unable to receive surgical treatment for various reasons and target drugs due to high cost of them, are still available in the world literature [5]

The purpose of the study

In view of the above, the aim of the study was to investigate the effect of interferon-alpha monotherapy in patients with in-situ primary renal tumor, that is without surgical intervention (nephrectomy, total or partial) after diagnosis of renal cell carcinoma.

Materials and methods

In 2009-2015, 9 patients, who were diagnosed with kidney disease as a result of examinations conducted at the Oncology Clinic of the Azerbaijan Medical University on complaints of kidney pain and hematuria in accordance with the European Urological Association's Renal Cancer Guideline, did not undergo surgery for various reasons. The average age of 3 (33.3%) women and 6 (66.7%) men was 67.3 ± 11.0 (36-77) years.

Percutaneous biopsy was performed to determine the histological type of mass, and classic clear cell carcinoma was detected in 8 patients, and cystic BHK in 1 patient. 6 (66.7%) patients had lung metastases and 1 had brain metastases.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status was 2 and above.

Interferon-alpha-2a was determined according to the following scheme. Starting dose: 3 million IU / day was gradually increased to 18 million IU / day over 8-12 weeks, when it was possible - up to 36 million IU / day: days 1-3 - 3 million IU / day, days 4-6 - 9 million IU / day, days 7-9 - 18 million IU / day, with increasing of tolerability: days 10-84 - 36 million IU / day. Basic dose: The maximum tolerated dose 3 times a week, but not more than 36 million IU / day. The duration of treatment was chosen to be at least 8 weeks, but generally not less than 12 weeks. When the treatment had an effect, the therapy was continued, otherwise it was stopped.

Blood tests were performed monthly, and imaging (computed tomography) was performed every three months.

Results

The average survival was 22.9 ± 34.1 (4-113) months. Disease stabilization was observed in 3 (three) (33.3%) patients. 6 (six) (66.7%) patients died from the underlying disease. 1 (one) (11.1%) patient had a stable disease for 113 months (currently living) (Table 1)

However, it should be noted that complete regression of lung metastases was observed in a patient diagnosed with cystic BHK. However, there was a reduction of about 10% in the size of the primary kidney, which we did not consider significant, which was considered stable.

Table 1.

Patient	Age (year)	Sex	Histologic subtype	Response to treatment	Metastase	Survival (month)	Cause of death
1	67	Male	Classic	Stabilisation	No	18	Comorbidity
2	73	Female	cystic RCC	Stabilisation	Lung	113	Alive
3	71	Male	Classic	Progression	Lung	15	Primary disease
4	67	Male	Classic	Stabilisation	No	16	Comorbidity
5	77	Female	Classic	Progression	Lung	8	Primary disease
6	71	Male	Classic	Progression	No	10	Primary disease
7	71	Male	Classic	Progression	Lung	9	Primary disease
8	70	Female	Classic	Progression	Lung	13	Primary disease
9	39	Male	Classic	Progression	Brain	4	Primary disease

Figure 1. Search results on PubMed on 11-06-2019 23:26 related to the topic

Conclusion

A total of 12 studies have been conducted since 1994 by searching PubMed resources for «renal cell carcinoma, in-situ, interferon» (Figure 1). But this does not mean that there is no such problem. In addition to selecting the right patient for this type of research, it is important that these studies should be standardized and adapted, especially by people with poor performance and unsatisfactory psycho-social status.

On the other hand, as shown in a recent Japanese study [5], these patients often do not undergo percutaneous biopsy before starting treatment: in some cases because

of the patient's general condition, and in some cases because the patient refuses this invasive intervention. This makes it difficult to properly standardize such patients and summarize and publish the results.

Our study confirms that interferon-alpha monotherapy has a limited effect in patients with in-situ primary BHK. Although progression of the disease was observed in most patients, we were able to significantly slow the progression of the disease, especially in patients without metastases and cystic BP.

At the same time, it should be noted that multicentric researches are needed.

Literature

1. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530–40.
2. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071–6.
3. Əmiraslanov Ə.T., Muxtarov E.H. Metastatik böyrək hüceyrəli karsinoma zamanı sunitinib tətbiqində ilk təcrübəmiz: ilkin nəticələr. *Sağlamlıq, Bakı* -2010, No 1, səh 18-21.
4. Амирасланов А.Т., Мухтаров Э.Г. Ингибиторы ангиогенеза в лечении метастатического почечно-клеточного рака // *Азербайджанский Медицинский Журнал*, 2011, №1, с.132-134.
5. Shinohara N, Abe T, Sazawa A, Maruyama S, Shindo J, Sato S, Suzuki S, Nonomura K. Interferon- α -based immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma patients with the primary tumor in situ. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Feb;42(2):113-9. doi: 10.1093/jjco/hyr176. Epub 2011 Nov 29.

Эффективность интерферона в терапии при первичной почечно-клеточной карциноме: первые результаты

Эмиль Мухтаров к.м.н., доктор философии, врач-уролог

Бакинский Центр Здоровья, Центр Урологии, Баку, Азербайджан

Несмотря на то, что целенаправленная терапия рака почек (ПКР) привела к замене интерферона (ИФН), ИФН до сих пор широко используется в метастатической ПКР. Однако до сих пор интерферон применялся после нефрэктомии. Представляем результаты применения интерферона у пациентов с первичным ПКР на месте. Материал и методы: 9 пациентов, не перенесших операции и не получивших по различным причинам целенаправленной терапии. Средний возраст - $67,1 \pm 10,9$ года (36-77 лет). Женщин - 3 (33,3%), мужчин - 6 (66,7%). У 1 пациента кистозный ПКР, у остальных - ПКР. У 6 (66,7%) больных были метастазы в легких, у 1 - метастазы в головном мозге. Интерферон-альфа-2а вводился следующим образом:

Начальная доза: 3 миллиона единиц в день с постепенным увеличением дозы в течение 8-12 недель до 18 миллионов ЕД/сутки, и по возможности - до 36 миллионов ЕД/сутки следующим образом: 1-3 дни - 3 млн. ЕД/сутки, 4-6 дни - 9 млн. ЕД/сутки, 7-9 дни - 18 млн. ЕД/сутки, при этом переносимость увеличивает дозу за 10-84 дней до 36 млн. ЕД/сутки. Поддерживающая доза: при максимально переносимой дозе 3 раза в неделю, но не более 36 миллионов ЕД/день. Продолжительность лечения: не менее 8 недель, желательно не менее 12 недель. При наличии эффекта лечение продолжалось, при отсутствии эффекта оно прекращалось. Максимальная продолжительность лечения составила 16 месяцев. Только 3 (33,3%) пациента имели стабильное заболевание (СЗ). 6 (66,7%) пациентов умерли в результате ПКР. Но у одного пациента СЗ длится 96 месяцев. Наши результаты подтверждают ограниченную активность ИФН-монотерапии при этом заболевании, но в исключительных случаях ее применение возможно.

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома, метастазы, интерферон.

Ефективність інтерферону в терапії при первинній нирково-клітинній карциномі: перші результати

Доктор філософії, к.м.н. Еміль Мухтаров

Бакинський Центр Здоров'я, Центр урології, Баку, Азербайджан

Незважаючи на те, що цілеспрямована терапія раку нирок (ПКР) привела до заміни інтерферону (ІФН), ІФН досі широко використовується в метастатической ПКР. Однак до сих пір інтерферон застосовувався після нефректомії. Представляємо результати застосування інтерферону у пацієнтів з первинним ПКР на місці. Матеріал і методи: 9 пацієнтів, що не перенесли операції і не отримали з різних причин цілеспрямованої терапії. Середній вік - $67,1 \pm 10,9$ року (36-77 років). Жінок - 3 (33,3%), чоловіків - 6 (66,7%). У 1 пацієнта кистозний ПКР, у решти - ПКР. У 6 (66,7%) хворих були метастази в легенях, у 1 - метастази в головному мозку. Інтерферон-альфа-2а вводився в такий спосіб: Початкова доза: 3 мільйони одиниць в день з поступовим збільшенням дози протягом 8-12 тижнів до 18 млн ОД / добу, і по можливості - до 36 млн ОД / добу в такий спосіб: 1-3 дні - 3 млн. ОД / добу, 4-6 дні - 9 млн. ОД / добу, 7-9 дні - 18 млн. ОД / добу, при цьому переносимість збільшує дозу за 10-84 днів до 36 млн. ОД / добу. Підтримуюча доза: при максимально переносимій дозі 3 рази на тиждень, але не більше 36 млн ОД / день. Тривалість лікування: не менше 8 тижнів, бажано не менше 12 тижнів. При наявності ефекту лікування тривало, при відсутності ефекту воно припинялося. Максимальна тривалість лікування склала 16 місяців. Тільки 3 (33,3%) пацієнта мали стабільне захворювання (СЗ). 6 (66,7%) пацієнтів померли в результаті ПКР. Але у одного пацієнта СЗ триває 96 місяців. Наші результати підтверджують обмежену активність ІФН-монотерапії при цьому захворюванні, але у виняткових випадках її застосування можливо.

Ключові слова: нирково-клітинна карцинома, метастази, інтерферон.

Контактна інформація: Еміль Мухтаров — кандидат медичних наук, доктор філософії, врач-уролог.

Стаття надійшла до редакції 08.07.2020 р.