

*М.В. Терзійський
І.О. Клименко
В.М. Григоренко*

*Миколаївська міська
лікарня № 3, Миколаїв*

*Інститут урології
АМН України, Київ, Україна*

Ключові слова: рак нирки, місцево-поширений, генералізований, екстракорпоральна детоксикація, ендолімфатична імунотерапія, інтерферон альфа-2b.

ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНА ДЕТОКСИКАЦІЯ ТА ЕНДОЛІМФАТИЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ РАК НИРКИ

Резюме. Представлені результати лікування 21 хворого на місцево-поширений і генералізований рак нирки з використанням сполучення екстракорпоральної детоксикації (плазмаферезу) й ендолімфатичного введення рекомбінантного інтерферону альфа-2b. Показана висока ефективність і переносимість методу. Часткову регресію та стабілізацію процесу виявляли у понад 50% хворих, підвищувалась їх виживаність та якість життя.

Рак нирки (РН) становить близько 3% усіх злоякісних пухлин у дорослих і понад 90% — усіх новоутворень нирки [3, 5, 13, 14]. За останнє 10-річчя відзначають значне підвищення захворюваності на цю пухлину, про що свідчать статистичні дані. Так, в Україні з 1994 по 2004 р. захворюваність підвищилась з 6,6 до 9,4 (грубий показник) на 100 тис. населення, кількість зареєстрованих випадків РН становила 3459 у 1998 р., у 2004 р. — 4466 (зростання на 23%) [9, 12]. За даними РОНЦ ім. М.М. Блохіна, у Росії цей показник з 1989 по 1996 р. підвищився у 2 рази [2]. Тому проблема діагностики та раціонального лікування захворювання не тільки не втрачає своєї актуальності, але й набуває все більшого значення.

На сьогодні у клінічну практику широко впроваджують сучасні діагностичні методи, що дозволяють виявити пухлини навіть невеликих розмірів (до 2 см у діаметрі) при відсутності будь-яких проявів. Незважаючи на це, своєчасна рання діагностика РН ускладнена, що пов'язане з тривалим латентним перебігом захворювання у початкових стадіях та пізнім зверненням хворих до лікаря. Цим пояснюється факт, що значну кількість хворих госпіталізують з місцево-поширеним або метастазуючим раком (25–50% випадків), що створює суттєві проблеми стосовно лікування [3, 4, 6].

Традиційним методом лікування при РН завжди вважали нефректомію з післяопераційним опроміненням і/або хіміогормонотерапією. Проте результати численних рандомізованих досліджень у країнах СНГ і далекого зарубіжжя, проведені протягом останнього 10-річчя, свідчать, що променева терапія та хіміотерапія при місцево-поширеному раку нирки і при наявності метастазів — малоефективна [3, 4]. Разом з тим, результатами багатьох клінічних спостережень підтверджується роль циторедуктивної операції у таких хворих,

після якої знижується системна інтоксикація та покращуються результати лікування, особливо за умов використання ад'ювантної імунотерапії [1, 5]. Вірогідно встановлено, що РН чутливий до імунотерапії. Це зумовило останнім часом широке використання цитокінів, зокрема інтерферону (ІФН), інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) тощо у комплексному лікуванні при цьому захворюванні. За даними дослідників, клінічна та об'єктивна відповідь при застосуванні різних методів імунотерапії отримана у 25–30% пацієнтів з прогресуючим РН [13, 16].

З метою покращання результатів лікування, розглядають різні підходи та методики проведення імунотерапії. Один з підходів для досягнення цієї мети — використання плазмаімуноферезу [13]. Відомо, що при будь-якому пухлинному процесі, навіть не задовженому, після видалення основного новоутворення у плазмі крові залишається значна кількість циркулюючих імунних комплексів й аутоантитіл. Вилучення їх із організму сприяє стимуляції моноцитарно-макрофагальної системи і покращанню загального стану хворого [8]. Інший напрямок впливу на імунну відповідь організму — ендолімфатичне введення лікарських засобів, зокрема ІФН. Обґрунтуванням для вибору цього шляху введення препаратів були результати досліджень щодо розподілу гентаміцину, які засвідчили, що концентрація препарату у крові через 8 год після ендолімфатичного введення залишалася у 2 рази вищою, ніж після внутрішньом'язевого введення і зберігалася на високому рівні до 13 діб. Було також встановлено, що пахвинні та парааортальні лімфовузли — найближчий загальний фільтр лімфи, що відтікає від нижніх кінцівок та органів черевної порожнини і заочеревинного простору [3]. Можливість і доцільність застосування ІФН зумовлені його здатністю підвищувати імуногенність пухлин, індукувати імунну відповідь як прямою дією, так і шляхом за-

пуску цитокінного каскаду, регулювати активність моноцитів-макрофагів. Кінцеві мішені для фізіологічних та лікувальних доз ІФН — специфічні цитотоксичні Т-лімфоцити, що розпізнають та лізують чужорідні клітини. Застосування ІФН обґрунтоване ще і тому, що крім імуномодуючого ефекту він проявляє антипроліферативну активність, викликає прямий лізис пухлинних клітин, пригнічує ангиогенез у злоякісній тканині та експресію онкогенів, підсилює індукцію апоптозу і попереджає виникнення та прогресію метастазів [2]. Було зроблено припущення, що поєднання плазмаферезу і ендолімфатичного введення імунотропних препаратів при лікуванні пацієнтів з РН може покращити результати лікування, тривалість і якість їх життя.

Мета роботи — вивчення ефективності плазмаферезу у поєднанні з ендолімфатичним введенням інтерферону альфа-2b.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота ґрунтується на обстеженні та результатах лікування 21 пацієнта з РН, які лікувалися в онкоурологічному відділенні Миколаївської міської лікарні № 3. Вік хворих становив від 45 до 65 років, середній вік — 56,5 року. Чоловіків було 16, жінок — 5.

При надходженні у відділення 14 хворих скаржились на гематурію, 10 — на біль у поперековій ділянці, 5 — на зниження маси тіла на 5–12 кг, 4 — на підвищення температури. При клініко-лабораторному обстеженні у 13 осіб виявлена анемія I–II ст., у 18 — підвищення ШОЕ, у 6 — підвищення рівня лужної фосфатази та у 3 — лактатдегідрогенази. При обстеженні у 5 хворих пальпувалась пухлина, у 3 — виявлене варикоцеле. Усім пацієнтам виконане ультразвукове дослідження (УЗД), екскреторна урографія (ЕУ) та рентгенографічне обстеження органів грудної порожнини, 18 — комп'ютерна томографія (КТ). При обстеженні у всіх хворих за даними УЗД і КТ виявлено зміни у нирках, характерні для пухлини; у 7 — збільшення заочеревинних лімфатичних вузлів, у 3 — вогнищеві зміни у печінці, у 3 — поширення пухлини по ходу ниркових судин, у 2 — проростання пухлини у поперековий м'яз. При ЕУ встановлені порушення функції ураженої нирки різного ступеня, у 5 пацієнтів — функція відсутня. При рентгенологічному дослідженні у 4 хворих виявлені множинні метастази у легенях, майже у всіх хворих різні супутні захворювання: у 14 — артеріальна гіпертензія I–II стадії та ішемічна хвороба серця, у 2 — інфаркт міокарда в анамнезі, у 2 — цукровий діабет, у 1 — рак молочної залози, у 1 — рак тіла матки, у 1 — рак верхньої губи.

На підставі проведеного обстеження у всіх хворих встановлено діагноз РН та після відповідної передопераційної підготовки виконане оперативне втручання. У 12 хворих нефректомія проведена через торакофренолюмбальний доступ з резекцією 11–12 ребер, у 6 — через підреберний, у 3 — через

серединний верхньолапаратомний. Під час операції у 17 хворих виявлено метастази у лімфовузлах або візуальні зміни у них, з підозрою на метастатичні. Після морфологічного дослідження у всіх хворих діагноз було підтверджено, уточнено стадію захворювання та вставлено заключний діагноз: РН рТ2N1M0 — у 1, рТ3N0M0 — у 2, рТ3N1M0 — у 3, рТ3N2M0 — у 2, рТ3N0M1 — у 4, рТ3N1M1 — у 6, рТ4N1M0 — у 2, рТ4N1M1 — у 1.

Через 10 днів після операції усім хворим проведено курс лікування з використанням плазмоімуносорбції та ендолімфатичного введення рекомбінантного інтерферону альфа-2b.

Методика плазмаферезу: після безперервного забору 500–1000 мл цільної крові, послідовно проводять циклічний плазмаферез із поверненням формених елементів у кров'яне русло з подальшою плазмofільтрацією через сорбційну колонку, оброблену стафілококовим білком А, отриманим на сефарозі 4В. Імобілізований на сорбенті білок А селективно зв'язував імунні комплекси та імуноглобуліни класу G, ємність сорбенту (для імуноглобуліну G людини) становила 7 нг/мл при об'ємі колонки 100 мл. Після очищення плазма поверталась у кров'яне русло.

Методика ендолімфатичної інтерферонотерапії: після сеансу плазмоімуносорбції проводили за загальноприйнятою методикою катетеризацію лімфатичного протока на стегні у ділянці Скарпівського трикутника для ендолімфатичного введення препарату. Хворим ендолімфатично разово вводили від 10 до 25 млн МО рекомбінантного інтерферону альфа-2b (лаферону): 8 пацієнтів отримували разово 10 млн МО, 4 — 12 млн МО, 3 — 18 млн МО, 3 — 20 млн МО, 3 — 25 млн МО.

Курс лікування становили 3–4 сеанси плазмоімуносорбції з подальшим ендолімфатичним введенням ІФН, курсова доза препарату — 40–100 млн МО залежно від разової дози препарату. Інтервал між сеансами — 4–6 діб. При виборі високих разових і сумарних доз ІФН враховували, що препарат вводиться ендолімфатично та припускали, що з підвищенням дози препарату посилиться його протипухлинна дія.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінку результатів лікування проводили безпосередньо після кожного сеансу плазмоімуносорбції та ендолімфатичної терапії. Після проведення сеансу особливих побічних реакцій, крім помірної гіпертермії, не відзначали. Вже після другого сеансу лікування у всіх пацієнтів відзначено суб'єктивне покращання загального стану. Для вивчення імунологічних показників робили забір крові з вени. При імунологічному аналізі виявлене значне зменшення кількості імунних комплексів після кожного наступного сеансу (до нормалізації). Рівень Т- та В-лімфоцитів нормалізувався на 3–5-й день після проведеного лікування. Аналіз отриманих результатів показав, що ендолімфатичне введення разової дози ІФН

понад 10 млн МО недоцільне, тому що ефективність лікування при цьому не підвищується, але частіше виникають побічні ефекти. Крім того, як відомо з літератури [1], ІФН при його системному введенні у високих дозах поряд із стимуляцією імунної системи може виявляти і супресивний ефект, зокрема знижувати активності природних кілерів. При введенні високих доз ІФН ми відзначали зменшення кількості Т-лімфоцитів після другого і третього введення і збільшення коефіцієнту супресії у 2 рази; підвищення рівня ЦІК, сироваткових IgG, титру компліменту. Високі показники IgG знижувались і нормалізувались у кінці курсу. У 15 пацієнтів (83,3%), у результаті проведеного лікування знизилась ШОЕ на 60–80%, нормалізувалась кількість еритроцитів. Рівень лужної фосфатази та лактатдегідрогенази дещо знижувався, проте залишався підвищеним у 3 хворих з метастазами у печінці.

При контрольному рентгенологічному обстеженні органів грудної порожнини не виявили позитивної динаміки метастазів у легенях. Частковий регрес пухлини відзначали у 2 хворих, тривалу стабілізацію (від 6 до 18 міс) — у 10. За час спостереження з 1998 до 2004 р. померли 18 пацієнтів (85,7%); при цьому до 3 років прожили 6 хворих (28,5%), понад 5 років — 2 (9,5%).

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження показали задовільну ефективність методу екстракорпоральної детоксикації у поєднанні з ендолімфатичною терапією ІФН та його хорошу переносимість у комплексному лікуванні при місцево-поширеному та метастазуючому РН.

2. Попередні дані свідчать про досить високі показники виживаності та якості життя хворих названої категорії, яким звичайно проводять тільки симптоматичну терапію. На жаль, використання запропонованої схеми на сучасному етапі обмежене через її високу вартість.

3. Методика потребує подальшого вивчення і удосконалення, залучення сучасної апаратури та широкого впровадження у клінічну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев: Наукова думка, 1998. 316 с.
2. Воронцова АЛ, Кудрявец ЮИ, Жильчук ВЕ. Интерфероны и их применение в клинической онкологии. Здоровье женщины 2003; 4 (16, Ч. 2): 8–12.
3. Давыдов МИ, Матвеев БП, Матвеев ВВ. Хирургические возможности в лечении рака почки и его метастазов. Матер 3-й Всерос науч конфер с участием стран СНГ. Москва, 1999: 142–6.
4. Карякин ОВ, Хнычов СС, Сафиуллин КН, Дмитренко ЮО. Комбинированное лечение местнораспространенного и распространенного рака почки. Матер 3-й Всерос науч конфер с участием стран СНГ. Москва, 1999: 191–3.
5. Клименко ИА, Сакало ВС, Григоренко ВН и др. Адьювантная иммунохимиотерапия в комплексном лечении по-

чечно-клеточного рака. Матер 3-й Всерос науч конфер с участием стран СНГ. Москва, 1999: 165–6.

6. Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ, Гумин ЛМ, Дьяков ВВ. Наш опыт хирургического лечения злокачественных опухолей почек. Матер 3-й Всерос науч конфер с участием стран СНГ. Москва, 1999: 198–9.

7. Матвеев ВВ, Волкова МИ. Лечение диссеминированного рака почки. Матер III съезда онкол и радиол стран СНГ. Минск, 2004: 237–8.

8. Ненов Д, Клиникман Х, Добрева А и др. Клиническое применение плазмофореза. Новосибирск: Наука Сиб. Отделение, 1991: 15–36.

9. Павлова ЛП, Сайдакова НО, Старцева ЛМ. Основные показания урологической та нефрологической помощи в Украине за 1999 рік. Київ, 2000. 128 с.

10. Паниев СЮ, Серняк ЮП, Дьяченко АМ и др. Оценка эффективности различных вариантов лечения рака почки. Матер X з'їзду онкол України. Київ, 2001: 250.

11. Панченков РТ, Виренков ЮЕ, Ярема ИВ, Щербаков ЭГ. Эндолімфатическая антибиотикотерапия. 1984: 87–91.

12. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Горох ЄЛ та ін. Рак в Україні, 2003–2004. Захворюваність, смертність, виживання, показники діяльності онкологічної службию Бюл націон канцерреестру України 2005; (6): 97 с.

13. Чучалин АГ, Коновалов ГА, Переводчикова НИ и др. Первый опыт использования экстракорпоральной плазмоиммуносорбции с белком А в комплексном лечении больных мелкоклеточным раком легкого. Терапевт архив 1998; 70 (3): 52–6.

14. Юшко ДЕ, Суконко ОГ. Ограниченная лимфаденэктомия при почечно-клеточном раке. Матер. III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Минск, 2004: 253.

15. Atkins MB. Interleukin-2 based chemoimmunotherapy for metastatic renal carcinoma: the united states experience. Chiron. Symp. Chemoimmunother of cancer. Paris, 1995: 1–4.

16. Wirth MP. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Urol Clin North Amer 1993; 20: 283–9.

EXTRACORPORAL DETOXICATION AND ENDOLYMPHATIC IMMUNOTHERAPY IN TREATMENT OF LOCALLY DISSEMINATED AND GENERALIZED KIDNEY CANCER

M.V. Terzijsky, I.O. Klymenko, V.M. Grygorenko

Summary. Reported are results of treatment of 21 patients with locally disseminated and generalized kidney cancer. The therapy applied included a combination of extracorporeal detoxication (plasmapheresis) and endolymphatic administration of recombinant alpha-2b interferon. This therapy proved to be very efficient and well tolerated. Partial regression and stabilization of the process was observed in more than 50% patients, their survival rates and life quality being increased.

Key Words: kidney cancer, locally disseminated, generalized, extracorporeal detoxication, endolymphatic immunotherapy, alpha-2b interferon.

Адреса для листування:

Терзійський М.В.
54030, Миколаїв, вул. Космонавтів, 97
Миколаївська міська лікарня № 3,
урологічне відділення