

А.В. Кондратенко
В.В. Мрачковский
П.Г. Яковлев
А.В. Сакало
В.Н. Григоренко
В.С. Сакало
Ю.Ю. Куранов

ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ НЕФРЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЧКИ

Киевская городская
онкологическая больница

Институт урологии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: светлоклеточный рак почки, метастазы, циторедуктивная нефрэктомия, интерферонотерапия, выживаемость.

Резюме. Оценена продолжительность жизни пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки, пролеченных в объеме циторедуктивной нефрэктомии, с последующей интерферонотерапией, по сравнению с пациентами, которым удаление почки с опухолью не проводили. Для пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки циторедуктивная нефрэктомия является операцией выбора, удлиняющей жизнь и повышающей качество жизни. Медиана выживаемости (МВ) пациентов после нефрэктомии и адьювантной интерферонотерапии в нашем наблюдении составила 24,1 мес (3–84 мес), МВ пациентов, которым проводили интерферонотерапию без нефрэктомии, — 10 мес (3–17 мес).

Рак почки (РП) занимает 3-е место по распространенности среди онкоурологических заболеваний, уступая новообразованиям предстательной железы и мочевого пузыря. В 2007 г. в Украине было выявлено 4860 новых случаев РП. Мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины. Среди впервые заболевших РП IV стадии был диагностирован у 21,4% пациентов. В Киеве в 2007 г. было выявлено 310 пациентов с РП, из которых IV стадию имели 14,1% (44 пациента) [2]. Следует отметить, что к IV стадии относятся пациенты как с местнораспространенным (T4), так и с процессом любой распространенности (любой T), но наличием отдаленных метастазов (M1). Пациенты с метастатическим РП заведомо имеют пессимистический прогноз в отношении выживаемости. Медиана выживаемости (МВ) составляет в среднем 7 мес со дня установления диагноза.

Долгое время вопрос целесообразности хирургического лечения пациентов стадии pT4 оставался противоречивым. В то же время отдельные зарубежные и отечественные авторы доказывают преимущества хирургического удаления первичной опухоли и одновременного иссечения метастазов (Mт), проводимого до или после системной терапии. Современные знания биологии опухоли, а также успехи целенаправленной терапии молекулярного действия и иммунотерапии (ИТ) позволяют пересмотреть взгляды на лечение таких больных и изменить его тактику [1].

Цель исследования — оценить собственные результаты лечения пациентов с метастатическим РП и определить целесообразность циторедуктивной нефрэктомии у данного контингента пациентов.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении урологии за период 2000–2006 гг. было прооперировано 87 пациентов с метастатическим светлоклеточным РП. Среди наблюдаемых пациентов мужчин было 52 (61%), женщин 34 (39%). Средний возраст больных составил 52 года (от 21 до 78 лет). Диагноз ставили на основании физикального обследования, рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости и

малого таза, доплерографического картирования нижней полой вены при подозрении на наличие опухолевого тромба. КТ мозга и костей выполняли по показаниям.

Нефрэктомия была выполнена 78 пациентам, из них чрезбрюшинная нефрэктомия — 56 (72%), а остальным 22 (28%) — люмботомическая нефрэктомия. 9 пациентам нефрэктомию не выполняли ввиду распространенности или генерализации опухолевого процесса и невозможности удалить почку. Этим пациентам проведена ревизия почки с биопсией опухоли. В послеоперационный период пациентам назначали адьювантную ИТ препаратами интерферона альфа (ИФ-альфа) в интермиттирующем режиме в дозах от 3 до 6 млн ЕД на постоянной основе. Результаты лечения оценивали согласно критериям RECIST [15].

Отбор пациентов для проведения циторедуктивной нефрэктомии проводили по следующим критериям: удовлетворительный соматический статус и отсутствие тяжелых коморбидных состояний; по данным КТ органов брюшной полости почка с опухолью является хирургически удалимой; удаляемая почка с опухолью представляет большую часть имеющейся опухолевой массы в организме пациента; отсутствуют признаки быстро прогрессирующей метастатической болезни, канцероматоза.

При анализе распространенности процесса отмечено, что наиболее часто Mт выявляли в костях (29,9%) и легких (25,2%), (таблица).

Таблица

Локализация Mт у пациентов с РП IV стадии

Локализация Mт	Количество пациентов с Mт:	
	п	%
Кости	26	29,9
Легкие:		
одиночный Mт	19	21,8
двусторонние множественные Mт	3	3,4
Лимфоузлы:		
регионарные	9	10,3
отдаленные	12	13,8
Печень	8	9,2
Серозные оболочки (плевра, брюшина)	4	4,6
Кишечник	2	2,3
Мозг	2	2,3
Единственная почка	2	2,3
Всего Mт (M1)	87	100,0

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 87 пациентов ближайшие и отдаленные результаты прослежены у 62 (71%). Додогодичная летальность среди наблюдаемых пациентов составила 32% (20 пациентов из 62). 42 пациента (68%) прожили после операции более 1 года. Из 9 пациентов, которым нефрэктомия не выполняли, а была выполнена лишь ревизия почки с биопсией опухоли, для анализа были доступны данные о 5. Продолжительность их жизни составила от 3 до 16 мес (в среднем 10,2 мес); при этом 1 из указанных 5 пациентов (с Мт в единственной почке; первоначально пациенту была выполнена нефрэктомия по поводу РП за 24 мес до повторной операции) живет более 17 мес после ревизии единственной почки. Из 62 пациентов живы на данный момент 23 (37%) со сроком наблюдения от 1,4 до 9 лет; МВ среди них составила 37,7 мес. Умерло к моменту данного исследования 39 пациентов (63%). МВ среди умерших составила 14,3 мес. Общая МВ среди прооперированных в объеме циторедуктивной нефрэктомии — 24,1 мес. Самые высокие показатели выживаемости были среди пациентов, которые перенесли циторедуктивную нефрэктомия с последующим или предварительным удалением Мт (резекция кости с остеосинтезом при Мт в плечевой или бедренной кости, ребре; лобэктомия/удаление Мт в легких; адrenaлэктомия при Мт в надпочечнике; резекция участка желудочно-кишечного тракта при прорастании в желудок, сигмовидную кишку; удаление пораженных Мт лимфоузлов).

РП имеет несколько особенностей, которые отличают его течение от других новообразований, среди которых стоит отметить следующие: опухоли почек имеют своеобразное поведение, периоды длительной стабилизации с последующим «взрывом» болезни; при новообразованиях почек оказывается эффективной биотерапия (ИТ, цитокинотерапия, ангиогенная терапия); хирургическое удаление Мт, особенно солитарных, приводит к значительному повышению выживаемости. Преимущество выполнения циторедуктивной нефрэктомии с адьювантной ИТ для выживаемости пациентов было доказано двумя рандомизированными проспективными исследованиями, результаты которых были опубликованы в 2001 г., что создало предпосылки для создания нового стандарта лечения пациентов с метастатической формой РП. В этих исследованиях была выполнена нефрэктомия с назначением ИФ-альфа в дозе 5 млн ЕД, начиная через 19 дней после операции, подкожно 3 раза в неделю до появления признаков прогрессии заболевания [6, 12]. Сравнивая полученные нами данные с результатами вышеуказанных исследований, отметим, что МВ в них составила 13,6 мес для пациентов, которым провели нефрэктомия с адьювантным введением ИФ-альфа, и лишь 7,8 мес для пациентов, получавших только ИФ-альфа. Годичная выживаемость составила 52% среди перенесших операцию и только 37% среди пациентов, получавших ИФ-альфа. 5-летняя выживаемость в группе пациентов после нефрэктомии с ИТ составила 10%. Было

отмечено, что ни расположение Мт, ни размер первичной опухоли не оказывали существенного влияния на прогноз. В исследовании, проведенном Университетом Калифорнии в Лос-Анджелесе, где после нефрэктомии применяли ИТ с ИЛ-2, составила 16,7 мес, а 5-летняя выживаемость — 19,6% [16].

Разработка и внедрение новейших препаратов целенаправленного действия (сорафениб, сунитиниб), воздействующих на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и другие рецепторные тирозинкиназы, показало хороший клинический эффект при лечении метастатического РП [13, 18]. Учитывая этот факт, есть основания полагать, что тактика лечения метастатического РП может и должна быть пересмотрена с учетом биологического эффекта циторедуктивной нефрэктомии и ее места в мультимодальном лечении [3, 14].

Современные знания биологии опухолей почек позволяют разделить эффекты от проведения циторедуктивной нефрэктомии на четыре категории в зависимости от направленности действия.

- Улучшение выживаемости может быть связано просто с уменьшением опухолевой массы и удалением источника Мт, что удлиняет время до летального исхода, который наступает вследствие аккумуляции критической массы опухолевой ткани [5].

- Улучшение выживаемости связано с удалением собственно почки (как опухоли, так и функционирующей паренхимы): нефрэктомия ведет к развитию умеренной почечной недостаточности и незначительному метаболическому ацидозу, изменение микроокружения оставшейся опухолевой ткани снижает ее инвазивность. В поддержку этой точки зрения проведено рандомизированное исследование, в ходе которого сравнивали выживаемость пациентов с метастатическим РП с повышенным после нефрэктомии уровнем креатинина и без его повышения; пациенты первой подгруппы имели МВ 17 против 4 мес у пациентов без повышенного уровня креатинина [9].

- Ангиогенная гипотеза объясняет пользу циторедуктивной нефрэктомии уменьшением количества ростовых факторов, секретируемых опухолью, которые стимулируют рост Мт. Удаление первичной опухоли ведет к регрессу Мт или к их стабилизации. Главный ростовой фактор, который находится в поле зрения исследователей — ФРЭС. Повышение его сывороточного уровня было достоверно задокументировано у пациентов с РП, концентрация ФРЭС коррелировала со стадией и степенью дифференцировки опухоли. Функциональная релевантность данного ростового фактора была доказана при исследованиях гиперваскулярных опухолей почек, когда его концентрация была высока. При редко отмечающихся гиповаскулярных РП концентрация ФРЭС была низкой. В то же время нельзя утверждать, что этот фактор является главным звеном в развитии и прогрессии РП, так как в ткани опухоли и крови таких пациентов определяют в повышенных концентрациях и другие ростовые агенты, а именно тромбоцитарный фактор роста (PDGF), щелочную форму фактора роста фибробластов (ЩФРФ), трансформирующую

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ший фактор роста-бета-1 (ТФР-бета-1), ангиопоэтины, фактор роста гепатоцитов и др. Ангиогенный фенотип опухоли определяется балансом между множественными проангиогенными и антиангиогенными факторами в микроокружении опухоли, многие из которых еще не известны или не выявлены [1, 4, 8, 10].

• Иммунорегуляторная гипотеза основана на результатах изучения биологии опухолей почек, указывающих на значительное ослабление иммунного надзора в организме пациента, что проявляется в следующем: уменьшение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости опухолевыми клетками; ослабление презентации опухолевых антигенов лимфоцитами пациента; ослабление передачи сигнала и цитотоксичности опухолинфильтрирующих лимфоцитов; усиление экспрессии иммуносупрессивных цитокинов (в частности ИЛ-10); снижение экспрессии каспаз, необходимых для осуществления иммуноопосредованного апоптоза опухолевых клеток; усиление апоптоза опухолинфильтрирующих лимфоцитов. Иными словами, первичная опухоль почки обладает иммуносупрессивными свойствами и ослабляет ответ на проводимую ИТ [7, 11, 17], поэтому циторедуктивная нефрэктомия повышает эффективность последней.

ВЫВОДЫ

1. Циторедуктивная нефрэктомия у больных со светлоклеточным метастатическим РП при наличии соответствующих показаний является операцией выбора.

2. Удаление почки у этой категории больных способствует значительному удлинению продолжительности жизни: в среднем до 24,1 мес (от 3 до 84 мес). МВ пациентов без циторедуктивной нефрэктомии составила 10 мес (3–17 мес).

3. Самые высокие показатели продолжительности жизни наблюдали у пациентов, которые перенесли циторедуктивную нефрэктомию с последующим или предварительным удалением Мт.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП.** Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев, 1997. 315 с.
2. Рак в Україні, 2006–2007. Захворюваність, смертність показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцер-реєстру України. Київ, 2008; 9. 96 с.
3. **Bukowski RM.** Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 2001; **19**: 148.
4. **Edgren M, Lennernas B, Larsson A, et al.** Serum concentrations of VEGF and b-FGF in renal cell, prostate and urinary bladder carcinomas. *Anticancer Res* 1999; **19**: 869.
5. **Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al.** Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004; **171**: 1071.
6. **Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al.** Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1655.
7. **Fujikawa K, Matsui Y, Miura K, et al.** Serum immunosuppressive acidic protein and natural killer cell activity in patients with metastatic renal cell carcinoma before and after nephrectomy. *J Urol* 2000; **164**: 673.
8. **Gabrilovich DI, Ishida T, Nadaf S, et al.** Antibodies to vascular endothelial growth factor enhance the efficacy of cancer

immunotherapy by improving endogenous dendritic cell function. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 2963.

9. **Gatenby RA, Gawlinski ET, Tangen CM, et al.** The possible role of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cancer after cytoreductive nephrectomy. *Cancer Res* 2002; **62**: 5218.

10. **Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K, et al.** Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; **163**: 343.

11. **Kolenko V, Uzzo RG, Bukowski R, et al.** Dead or dying: necrosis versus apoptosis in caspase-deficient human renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1999; **59**: 2838.

12. **Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al.** Radical nephrectomy plus interferon- α -based immunotherapy compared with interferon α alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; **358**: 966.

13. **Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, et al.** Sunitinib Efficacy Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2007; **178**: 1883.

14. **Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al.** Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; **295**: 2516.

15. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *JNCI* 2000; **10**: 205–16.

16. **Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al.** Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3316.

17. **Seliger B, Hohne A, Knuth A, et al.** Analysis of the major histocompatibility complex class I antigen presentation machinery in normal and malignant renal cells: evidence for deficiencies associated with transformation and progression. *Cancer Res* 1996; **56**: 1756.

18. **Tamaskar I, Garcia JI, Elson P, et al.** Antitumor Effects of Sunitinib or Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Received Prior Antiangiogenic Therapy. *J Urol* 2008; **179**: 81.

CYTOREDUCTIVE NEPHRECTOMY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CLEAR-CELL CARCINOMA

A.V. Kondratenko, V.V. Mrachkovsky, P.G. Yakovlev, A.V. Sakalo, V.N. Grigorenko, V.S. Sakalo, Y.Y. Kuranov

Summary. *The paper evaluates the lifespan of patients with metastatic renal clear-cell carcinoma treated by way of cytoreductive nephrectomy with subsequent interferonotherapy as compared to patients who were not subjected to nephrectomy of the affected kidney. For patients with metastatic renal clear-cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy is a surgery of choice. It increases their lifespan and improves the quality of life. According to our findings, the median survival time of patients after nephrectomy and adjuvant interferonotherapy was 24.1 months (3–84 months) as compared to 10 months (3–17 months) in patients subjected to interferonotherapy without nephrectomy.*

Key Words: renal clear-cell carcinoma, metastases, cytoreductive nephrectomy, interferonotherapy, survival.

Адрес для переписки:

Яковлев П.Г.

03115, Киев, ул. Верховинная, 69

Киевская городская онкологическая больница

E-mail: pavel_3@hotmail.com