

Донецкий национальный
медицинский университет
им. М. Горького, Донецк,
Украина

Ключевые слова:

метастатический рак почки,
паллиативная нефрэктомия,
прогностические факторы,
сорafenиб (Нексавар)

КОМБИНИРОВАННОЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

Резюме. Проведено сравнение эффективности комбинированного лечения, включающего паллиативную нефрэктомию (ПНЭ), и консервативного лечения больных первично-метастатическим раком почки. Выполнение ПНЭ достоверно увеличивало среднюю продолжительность жизни при множественном метастатическом поражении легких или костей. При метастазах в легкие и одновременно в другие органы (кости, головной мозг, печень и др.) влияние ПНЭ на отдаленные результаты лечения практически отсутствовало. Установлено, что наиболее прогностически значимыми являются дифференцировка опухоли и ее эпителиально-мезенхимальная трансформация.

В структуре онкозаболеваемости населения Украины рак почки (РП) находится на 9-м месте у мужчин и 12-м у женщин [3, 4]. Однако по темпам роста эта патология занимает одну из ведущих позиций среди онкологических заболеваний. Так, в Украине с 2001 по 2008 год заболеваемость РП увеличилась почти вдвое (у мужчин — с 39,4 до 71,2, у женщин — с 30,5 до 55,4 на 100 тыс. населения) [3]. Одновременно, несмотря на повсеместное внедрение в широкую клиническую практику ультразвуковых методов диагностики, позволяющих выявлять РП на ранних стадиях, не снижается число больных РП IV стадии (T1-4N0-3M1). Это, в свою очередь, приводит к тому, что одногодичная летальность при этой патологии в Украине составляет 28,4%.

Согласно существующим в Украине стандартам диагностики и лечения всем больным с первично-метастатическим РП следует выполнять паллиативную нефрэктомию (ПНЭ) [6]. На практике это вмешательство не всегда продлевает жизнь пациентов, обрекая их на дополнительные страдания [5, 7–9].

Нами изучена эффективность ПНЭ у больных РП, имеющих на момент первогодичного обращения к врачу множественные отдаленные метастазы (М). Выявлены факторы, позволяющие выработать показания и противопоказания к оперативному лечению [1, 2].

Целью исследования было улучшение результатов лечения больных РП, имеющих при первичном обращении множественные технически неудалимые М.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании проанализированы данные о 345 больных РП с отдаленными М, лечившихся в Донецком областном противоопухолевом центре с 1996 по 2007 г. Сформированы две группы пациентов: в основную группу (ОГ) включены 192 больных, которым была выполнена ПНЭ; в контрольную (КГ) — 153 больных, которым проведено только консервативное лечение (лучевая и/или иммунотерапия). В соответствии с Международной TNM-

классификацией злокачественных опухолей все опухоли относились к категории T1-4N0-3M1.

По основным клинико-прогностическим признакам ОГ и КГ были идентичны. В обеих группах преобладали мужчины (ОГ — $74,5 \pm 3,2\%$, КГ — $67,5 \pm 3,8\%$, $p > 0,05$), что обусловлено тем, что мужчины почти в 2 раза чаще болеют этой формой рака по сравнению с женщинами. Метастатическое поражение одного органа было почти у половины больных — $51,6 \pm 2,3\%$, несколько реже отмечали поражение нескольких органов и тканей — $48,4 \pm 2,3\%$. В ОГ метастатическое поражение одного органа было у $53,1 \pm 3,7\%$ лиц, нескольких — у $49,7 \pm 3,7\%$ больных, в КГ — у $46,9 \pm 4,0\%$ и у $50,3 \pm 4,0\%$ пациентов соответственно. ОГ и КГ отличались друг от друга только по возрастной структуре: лица старше 60 лет составили в ОГ $39,1 \pm 3,5\%$, в КГ — $50,6 \pm 4,0\%$ ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 345 больных РП с отдаленными М от прогрессирования опухолевого процесса умерло 264: в ОГ — 143, в КГ — 121. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) больных РП с М1, которым была выполнена ПНЭ, в 2 раза превышала СПЖ больных, которым не проводилось хирургическое лечение: соответственно $14,3 \pm 1,0$ и $7,2 \pm 0,5$ мес ($p < 0,05$). В ОГ умерли от прогрессирования РП в течение 6 мес с момента установления диагноза $42,0 \pm 4,1\%$ больных; в КГ — $57,9 \pm 4,5\%$ ($p < 0,05$). Из числа умерших от прогрессирования РП в ОГ пережили 3-летний период наблюдения $6,3 \pm 2,0\%$ и 5-летний — $3,5 \pm 1,5\%$ пациентов. В КГ 3-летний период наблюдения пережили $0,8 \pm 0,8\%$ участников исследования (1 больной, умерший на 38-м месяце (3,1 года) после установления диагноза).

СПЖ у больных РП с М1 в легкие, которым была выполнена ПНЭ, составила $19,3 \pm 1,0$ мес, без хирургического лечения — $8,7 \pm 0,8$ мес ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что в группу с метастатическим поражением легких вошли больные с множественным или двусторонним поражением легких. В то же время при мета-

статическом поражении легких и одновременно других органов СПЖ больных ОГ и КГ была практически одинаковой — соответственно $7,7 \pm 0,8$ и $6,3 \pm 0,6$ мес ($p > 0,05$).

При поражении М костной системы СПЖ была статистически значимо больше у больных ОГ ($15,9 \pm 1,1$ против $7,2 \pm 0,6$ мес в КГ, $p < 0,05$). Кроме того, СПЖ пациентов ОГ была больше и в случаях единичного поражения кости, и при поражении нескольких костных структур. При единичном поражении СПЖ в ОГ составила $18,9 \pm 1,2$ мес, в КГ — $11,0 \pm 0,8$ мес; при множественном поражении — соответственно $13,5 \pm 1,0$ и $5,7 \pm 0,5$ мес ($p < 0,05$).

Помимо локализации М, проанализировано влияние гистологических параметров опухоли на продолжительность жизни после ПНЭ. Для такого анализа больных распределили на две группы: первая — пациенты с хорошим прогнозом выживаемости (продолжительность жизни более 2 лет), вторая — пациенты с плохим прогнозом (умершие в течение 3 мес). Как известно, степень злокачественности опухолей различной локализации (в том числе и РП) является основным фактором прогноза. В нашем исследовании значительно чаще длительная (более 2 лет) выживаемость больных с М1 РП отмечена при опухолях низкой степени злокачественности (высокодифференцированных).

Следует также обратить внимание на то, что среди недифференцированных (высокой степени злокачественности) опухолей особое место занимает веретеноклеточный, или саркоматоидный, рак [7]. Появление в опухоли вытянутых фибробластоподобных (саркоматоидных) клеток связано с феноменом эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), лежащего в основе прогрессирования опухолевого процесса, повышенной инвазивности и склонности к метастазированию [11]. Обычно этот феномен возникает в результате воздействия на опухолевые клетки экстрацеллюлярных факторов: полипептидных факторов роста (GF): наиболее часто трансформирующего бета (TGF β), эпидермального (EGF), роста гепатоцитов (HGF) и фибробластов (FGF); матричных металлопротеиназ и других, сигналы от которых влияют на активность регуляторов транскрипции (Snail, Slug, Twist, ZEB и др.). Эти регуляторы, в свою очередь, включают сигнальные пути, определяющие эпителиальные или мезенхимальные маркеры клеток, их подвижность, пролиферацию, жизнеспособность и другое [11]. При РП феномен ЭМТ может включаться необычным путем, например через интерлейкин IL-15, который является мощным иммуномодулятором и применяется для иммунотерапии разных форм рака. В РП клетки экспрессируют мембраносвязанный IL-15. Его стимуляция растворимым рецептором IL-15 включает сигналы, необходимые и достаточные для ЭМТ, что, по мнению авторов исследования [8], является беспрецедентным для IL-15.

В нашем исследовании такие опухоли диагностированы только в 12,5% случаев у больных, проживших более 2 лет, и в 54,5% — у больных с коротким периодом выживаемости. У пациентов с длительным пери-

одом выживаемости опухоль была довольно четко ограничена, выявлена толстая фиброзная капсула или более тонкая, но только частично пророщенная опухолью. У пациентов с плохим прогнозом отмечали изменения и в строме, признаки ее активации с большим числом молодых фибробластов, меньшим количеством более рыхло расположенных волокон. И только в 1 случае опухоль, представленная веретеноклеточным раком, инвазировала ткань почки, замещая канальцы и образая клубочки.

В группе пациентов с коротким периодом выживаемости в 1 случае среди клеток светлоклеточного РП выявляли клетки с крупными эозинофильными включениями в цитоплазме, что, согласно данным литературы, характерно для рабдоидных клеток, которые могут занимать от 5 до 50% объема опухоли и выявляются в агрессивных по течению неоплазмах [10]. Однако для точной цитологической характеристики этого материала необходимо иммуногистохимическое исследование.

Одним из независимых критериев плохого прогноза, в частности, при радикальной нефрэктомии [12] является инвазия сосудов опухолевыми клетками. В нашем материале инвазию сосудов гораздо чаще отмечали в группе короткого выживания больных (36,4 против 12,5% в группе длительного периода выживаемости). Некрозы в опухоли выявляют от 32,6 до 66,0% случаев [9]. Однако прогностическая точность их частоты низкая. Имеет значение протяженность некрозов: в частности, с плохим прогнозом связывают наличие крупных некрозов [8]. В нашем материале в группе лиц с коротким периодом выживаемости крупные некрозы отмечали в 45,4% случаев; у пациентов с длительным периодом — в 37,5%. То есть, различия в их частоте между группами несущественны, но в первой группе не выявлены мелкие некрозы. Учитывая роль иммунологического фактора в развитии и прогрессии РП, представляет интерес оценка выраженности лимфоидной инфильтрации в опухоли. Резко выраженная клеточная инфильтрация с наличием крупных лимфоидных скоплений отмечена только в 1 (9,1%) случае в группе лиц с коротким периодом выживаемости и в 3 (37,5%) случаях при длительном периоде выживаемости; слабая, или мелкоочаговая, инфильтрация выявлена, соответственно, в 6 (54,5%) и 3 (37,5%) случаях. Таким образом, большая степень лимфоцитарной инфильтрации опухоли отмечена у пациентов с длительным периодом выживаемости, то есть можно предполагать защитную, ограничительную роль такой инфильтрации. Интересно, что в окружающей опухоль ткани почки в группе пациентов с длительным периодом выживаемости воспаление с выраженной лимфоидной инфильтрацией отмечали чаще (50%), чем в группе пациентов с коротким периодом выживаемости (12,5%).

Подводя итоги, следует отметить, что тщательное гистологическое исследование опухоли позволит определить признаки прогноза длительности выживания после ПНЭ при метастатическом РП. Среди них важнейшее значение имеет определение степени злокачественности и особенно признаков ЭМТ. Менее зна-

чимы инвазия сосудов, наличие некрозов в опухоли, степень ее лимфоцитарной инфильтрации.

Однако ПНЭ, продлевая жизнь части пациентов, не решает проблему лечения первично-метастатического РП. Поэтому разработка средств медикаментозной терапии, которые были бы эффективны как после ПНЭ, так и в случаях, когда она не показана, является актуальной. Известно, что РП минимально чувствителен к химиотерапии (83 клинических исследования продемонстрировали эффективность данного метода лишь в 6% случаев), а также проявляет относительную радиорезистентность. Иммунотерапия (IL-2 и/или IFN- α) применяется при РП, но имеет лишь относительную эффективность. Перспективы в лечении распространенного РП связывают с применением препаратов целенаправленного действия (таргетных), мишенями которых являются молекулы, значимые для злокачественной трансформации клеток и прогрессирования опухолевого процесса. При этом преимущество имеют препараты, воздействующие на максимальное число опухольспецифических мишеней.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2009), для лечения больных с распространенным РП рекомендованы к применению 5 таргетных препаратов, эффективность которых была доказана в исследованиях III фазы; для каждого из них заявлена конкретная лечебная ниша. До этого стандартом лечения метастатического РП считалась цитотоксическая терапия. Первым препаратом этой группы, который был одобрен Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration — FDA) в декабре 2005 г. для применения у пациентов с метастатическим РП, был Нексавар (сорафениб). Его преимущества обусловлены наиболее широкой панелью потенциальных мишеней для воздействия. Нексавар — мультикиназный ингибитор, прицельно действующий как на клетки опухоли, так и на ее сосудистую сеть: он не только блокирует пролиферацию клеток, но и нарушает процессы ангиогенеза, что препятствует росту новообразования и его М. Эффект Нексавара реализуется путем ингибирования тирозинкиназной активности — VEGF-R, PDGF-R, C-Raf, c-kit, Flt-3.

Нексавар — инновационный препарат, появление которого позволило качественно изменить подход к лечению пациентов с поздними стадиями РП, значительно повысить его эффективность, увеличить продолжительность жизни и повысить ее качество у больных, ранее считавшихся безнадежными. В настоящее время препарат зарегистрирован в 50 странах. В Европе основным показанием для его применения является лечение больных РП поздних стадий при неэффективности или невозможности проведения иммунотерапии. При приеме Нексавара не требуется коррекция дозы в зависимости от возраста, пола, веса пациента. Профиль безопасности препарата позволяет проводить непрерывную терапию, не требующую сопутствующего лечения, как при использовании других противоопухолевых лекарственных средств. Нексавар высокоэффективен и безопасен при метастатическом РП всех гисто-

логических вариантов в качестве как 1-й, так и 2-й линии терапии после назначения цитокинов или иных таргетных препаратов (в том числе и при М в головном мозге), а также у больных в возрасте старше 65 лет.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное лечение, включающее ПНЭ, у больных первично-метастатическим РП (T1-4N0-3M1) позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты по сравнению с консервативной терапией; СПЖ при этом увеличивается в 2 раза.

2. ПНЭ в комбинации с лучевой и иммунотерапией по сравнению с аналогичным консервативным лечением существенно увеличивает СПЖ при метастатическом поражении легких, а также при М в кости (как единичных, так и множественных). При метастатическом поражении легких в сочетании с другими органами и тканями (легкие + кости, легкие + печень, легкие + головной мозг и др.) СПЖ больных ОГ и КГ практически одинакова.

3. Неблагоприятными прогностическими факторами являются такие гистологические параметры, как дифференцировка опухоли и ее ЭМТ.

4. Решение о необходимости выполнения ПНЭ следует принимать после всестороннего обследования, что позволит избежать необоснованных хирургических вмешательств в случаях, когда эффективность ПНЭ сомнительна.

5. Согласно международному клиническому опыту, Нексавар является препаратом, который позволяет продлить жизнь больных первично-метастатическим РП и после выполнения ПНЭ, и в случаях, когда это вмешательство противопоказано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь ГВ, Кудряшов АГ, Борота АВ. Паллиативная нефрэктомия в комплексной терапии метастатического рака почки. Материалы наук-практ симпозиуму за міжнародною участю «Сучасні підходи до лікування раку нирки», 23–25 квітня, Крим, 2010.
2. Кудряшов АГ. Паллиативная комплексная терапия метастатического рака почки. Новоутворення 2010; 5: 131–5.
3. Гайсенко АВ. Епідеміологія раку нирки в Україні. Материалы наук-практ симпозиуму за міжнародною участю «Сучасні підходи до лікування раку нирки» 23–25 квітня, Крим, 2010.
4. Рак в Україні, 2007–2008. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України. Київ, 2009; 10: 95 с.
5. Русяков ИГ, Шевчук ИМ, Болотина ЛВ. Выбор метода лечения у больных диссеминированным РП. Росс онкол журн 2006; 3: 18–22.
6. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих. Наказ МОЗ України від 17.09.2007 № 554.
7. Постолок ІГ. Міоепітеліальні пухлини молочної залози. Вестн неотложн восстанов мед 2006; 7 (1): 109–15.
8. Hawam K, Giron-Michel J, Gu Y, et al. Human renal cancer cells express a novel membrane-bound interleukin-15 that induces, in response to the soluble interleukin-15 receptor alpha chain, epithelial-to-mesenchymal transition. Cancer Res 2009; 69 (4): 1561–9.
9. Klatt T, Said JW, de Martino M, et al. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. J Urol 2009; 181 (4): 1558–64.

10. Leroy X, Zini L, Buob D, *et al.* Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm with overexpression of p53. *Arch Pathol Lab Med* 2007; **131** (1): 102–6.

11. Radisky DC. Epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci-en* 2005; **118**: 4325–6.

12. Zubac DP, Bostad L, Kihl B, *et al.* Organ-confined clear cell renal cell carcinoma: the prognostic impact of microvascular invasion, nuclear grade and tumour size. *APMIS* 2008; **116** (12): 1027–33.

PALLIATIVE COMPLEX THERAPY OF THE METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

A.G. Kudryashov

Summary. *According to standards of diagnostic and treatment of oncological diseases existing in Ukraine patients with T1-4N0-3M1 stage of renal cell carcinoma should carry out*

a palliative nephrectomy. In practice palliative nephrectomy not always prolongs patients life, but dooms them to additional sufferings. Efficiency of palliative nephrectomy at sick of renal cell carcinoma with remote metastases (M1) depending on separate prognostic factors in comparison with conservative therapy results for the purpose of development of substantiated indications to surgical treatment is studied.

Key Words: metastatic renal cell carcinoma, palliative nephrectomy, prognostic factors, sorafenib (Nexavar).

Адрес для переписки:

Кудряшов А.Г.

83092, Донецк, ул. Полоцкая, 2А

Донецкий областной противоопухолевый центр,
отделение онкоурологии