

ЛІКУВАННЯ ІЗОЛЬОВАНОГО ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВУ ПІСЛЯ НЕФРЕКТОМІЇ З ПРИВОДУ РАКУ НИРКИ

Изолированный локальный рецидив является серьезным осложнением после нефректоми по поводу рака почки и встречается у 1-3% пациентов. Лечебный подход к этой категории пациентов включает обсервацию, системную терапию или хирургическое лечение. Нами проанализирована канцер-специфическая выживаемость у пациентов с изолированным локальным рецидивом рака почки, которым проводилась терапия цитокинами либо удаление рецидивной опухоли. Пятилетняя канцер-специфическая выживаемость в группе хирургического лечения составила 43.8%, тогда как медиана этой же выживаемости в группе медикаментозного лечения равнялась лишь 10,2 мес. Только удаление рецидивной опухоли является эффективным лечебным подходом. Однако, несмотря на повторные операции, прогноз у пациентов с локальным рецидивом остается сомнительным. Иногда возможно развитие повторных рецидивов, которые также следует удалять. При наличии у пациентов отягощенной сопутствующей патологии, альтернативой хирургическому лечению может считаться радиочастотная абляция опухоли.

Ключевые слова: локальный рецидив, рак почки, нефрэктомия, выживаемость.

ВСТУП

Рак нирки – розповсюджена онкоурологічна патологія із високою летальністю та імовірністю метастазування. Навіть за умови відсутності ураження пухлиною лімфатичних вузлів та віддалених органів, у післяопераційному періоді у значної частини пацієнтів відзначається рецидив захворювання.

Поруч із появою віддалених метастазів, може виникати і локальний рецидив пухлини, який подібний за гістологічною будовою та агресивністю до первинного новоутвору. Локальні рецидиви бувають як ізольовані, так і поєднані з віддаленими метастазами.

Подібно до первинних пухлин, рецидивні новоутвори також нечутливі до хіміотерапії та до променевого лікування. Єдиним відносно дієвим методом лікування є хірургічний – за можливості повне видалення рецидивної пухлини [6].

Ми ставили за мету визначити ефективність хірургічного лікування ізольованого локального рецидиву раку нирки після нефректомії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На базі урологічних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, КМК ЛШМД та Хмельницької обласної клінічної лікарні після проведення 1258 нефректомії з приводу раку нирки T1-3N0-1M0 за 15 років було зафіксовано 25 випадків розвитку ізольованих локальних рецидивів. Ми ретроспективно вивчили історії хвороби у 19 із цих хворих, які були доступні для дослідження.

Асимптомні локальні рецидиви було виявлено за допомогою УЗД/КТ у 8 пацієнтів (42,1%) під час диспансерних оглядів. У 11 пацієнтів (57,9%) відзначались загальна слабкість, задуха, субфебрилітет, болі та відчуття розпирання у ділянці видаленої нирки, втрата маси тіла, зниження апетиту. У трьох з-поміж них у відповідній здухвинній ділянці пальпувались щільні горбисті новоутвори різного розміру. Для встановлення діагнозу та виключення наявності віддалених метастазів цим пацієнтам також проводились УЗД/КТ. Окрім цього, усім 19 пацієнтам проводилось загально-клінічне лабораторне обстеження, рентгенографія легень, електрокардіографія.

Троє з 19 пацієнтів не змогли стати кандидатами на хірургічне лікування з причин важкої супутньої патології. Їм було призначено паліативну терапію цитокинами. У 16-ти пацієнтів було проведено оперативне лікування – видалення рецидивної пухлини.

Ми аналізували 5-річну канцер-специфічну виживаність у пацієнтів, пролікованих із застосуванням хірургічного втручання або цитокінової терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проміжок часу між проведенням нефректомії та діагностуванням локального рецидиву становив у середньому 22,5 міс (8 міс – 37 міс). Медіана розміру виявленого рецидивного новоутвору становила 6,2 см (2,8 см – 13,7 см).

Канцер-специфічна виживаність у трьох обтяжених соматичною патологією хворих з локальними рецидивами, яким проводилась лише терапія цитокінами, становила 8,0 міс, 10,5 міс та 12,0 міс. з медіаною 10,2 міс.

Решті 16-ти пацієнтам було проведено видалення новоутворів без значних інтра-/післяопераційних ускладнень.

У 9 пацієнтів у різні терміни після операції з'явилися віддалені метастази, що стало причиною їх летальності. Медіана канцер-специфічної виживаності серед цих хворих становила 21,5 міс (6,0 міс-32,5 міс).

У двох пацієнтів з-поміж цих 9 хворих через 11 міс та 15 міс було виявлено повторну появу ЛР та знову проведено видалення новоутворів. В результаті повторних операцій канцер-специфічна виживаність у них становила 20,5 міс та 24,0 міс відповідно.

Один з цих 9 пацієнтів, хворий М., у віці 18 років отримав закриту травму нирки з супутньою макрогематурією, що була пролікована консервативно. Через 1,5 років після забою у нього було діагностовано світло-клітинний рак цієї ж нирки стадії T2N0M0, з приводу якого було виконано нефректомію. Через 8 міс після нефректомії у ложі видаленої нирки утворилися 3 окремі рецидивні пухлини розмірами 4 см, 3,1 см та 2,8 см, які було знову видалено. Хворий після оперативного втручання проводив відносно активний спосіб життя, зберігав працездатність. Під час контрольного УЗД дослідження ще через 6 міс у нього знову було виявлено дві рецидивні пухлини діаметром 2,8 та 3,0 см, які було ще раз видалено. За даними патогістологічного дослідження в усіх випадках було також виявлено світло-клітинний рак нирки, подібно до первинної пухлини. Через рік після видалення другої рецидивної пухлини у хворого знову було діагностовано два розташованих поряд ЛР розмірами 3 та 2 см, що знаходились вже не у ложі пухлини, а в ділянці п/о рубця під шкірою. Ці пухлини також були оперативно видалено. На момент видалення останніх ЛР у хворого вже були присутні віддалені метастази у легенях. Після останнього оперативного втручання хворий через 5 місяців помер у віці 22,5 років від ракової кахексії, обумовленої дисемінацією процесу. Цей випадок ілюструє доцільність повторного видалення ЛР, оскільки оперативне лікування подовжує канцер-специфічну виживаність пацієнтів у порівнянні з хворими, які отримували лише терапію цитокінами (у даному випадку 31,0 міс у порівнянні з 10,2 міс у групі прийому цитокінів).

Шестеро з-поміж 16 прооперованих пацієнтів на момент завершення дослідження були живі, медіана виживаності у них становила 45 міс (22 міс – 85 міс). 5-річна канцер-специфічна виживаність у групі прооперованих склала 43,8%. Один пацієнт з цієї групи помер з причини серцево-судинного захворювання (інфаркт міокарду).

Звертає на себе увагу те, що у цих шести пацієнтів повторні новоутвори було діагностовано пізніше, ніж у померлих хворих ($p < 0,04$), а їх розмір на момент детекції був значно меншим ($p < 0,05$).

Локальний рецидив (ЛР) пухлини у ложі ураженої видаленої нирки є відносно рідким ускладненням, що виникає після нефректомії. Це ускладнення зустрічається переважно через 16,5-45,5 міс. після нефректомії, але іноді можлива поява локального рецидиву і раніше, або у пізніші терміни: описано випадок появи локального рецидиву раку нирки аж через 45 років після нефректомії [12,15,18].

За різними даними, подібні рецидиви спостерігаються у 1-14% пацієнтів, причому ізольовані локальні рецидиви без віддалених метастазів діагностуються лише у 1-3% пацієнтів [4,5,7,13,16]. Stephenson A.J. та співавт.[17] констатували, що з-поміж 495 пацієнтів з раком нирки у 1,6% виникли ЛР після нефректомії, з-поміж них лише у 0,6% відзначались ізольовані локальні рецидиви [17]. Якщо узагальнити результати вищевказаних авторів, то ізольовані ЛР спостерігаються у 40% пацієнтів, а у 60% разом з ЛР також спостерігається і віддалене метастазування пухлини [10].

Наявність локального рецидиву, особливо поєднаного із віддаленими метастазами, є вкрай несприятливою прогностичною ознакою, 1-річна загальна виживаність у таких пацієнтів не перевищує 14% [3].

Характерно, що наявні різноголосі відомості про частоту виникнення локального рецидиву в залежності від виду нефректомії (проста або радикальна). Так, за даними Ramon J. та співавт. у 1991 р., не було відзначено різниці між частотою виникнення ЛР між групою пацієнтів, яким було виконано прості та радикальні нефректомії, а за даними РОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН навпаки, імовірність появи ЛР при виконанні простої нефректомії у 3,4 рази вища, ніж при виконанні радикальної нефректомії з

використанням лапаротомічного доступу [1,14]. Ризик появи рецидиву зростає також у випадках проростання первинної пухлини за межі нирки.

Рецидивна пухлина може походити із лімфатичних вузлів, ложа нирки, іпсилатерального наднирника, а іноді – і з післяопераційного рубця.

Особливістю локальних рецидивів є їх схильність до проростання у оточуючі органи, а саме: поперековий м'яз (27,5%), кишківник (13,8%), діафрагму (5,0%), селезінку (5,0%), печінку (3,8%), шлунок. Значно рідше, із однаковою частотою (1,3%), пухлина проростає у ребра, підшлункову залозу та у сечовий міхур [2,15]. Відзначаються різні ступені проростання у магістральні судини – від утворення спільного конгломерату із аортою та/або *v. cava inferior* (56,3%) аж до проростання у судинну стінку, що спостерігалось за даними РОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН у 20% пацієнтів.

Клінічні прояви локальних рецидивів зустрічаються у 15-73% пацієнтів з *prolongatio morbi*, переважно є неспецифічними та проявляються болями в животі (35,0%), попереку (13,8%), загальною слабкістю (26,3%), підвищенням температури тіла (18,8%) зниженням маси тіла (16,3%), задухою навіть без ознак метастатичного ураження легень (2,5%), появою крові під час дефекації у 2,5% пацієнтів у яких відзначалось проростання пухлини у кишківник [2,19]. За іншими даними, клінічні прояви спостерігаються у 7-73% пацієнтів з ЛР [8].

Для діагностики ЛР раку нирки застосовуються ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія органів черевної порожнини, малого тазу, ангиографія, визначення рівня лужної фосфатази сироватки крові. При підозрі на задіяння органів шлунково-кишкового тракту виконують езофагогастроуденоскопію, колоноскопію. При підозрі на наявність супутніх кісткових метастазів проводять сцинтиграфію кісток скелету, а для виключення метастатичного ураження легень – рентгенографію та комп'ютерну томографію легень. У випадках появи неврологічної симптоматики проводять КТ або МРТ головного мозку.

Вважається, що єдиним ефективним методом лікування локального рецидиву раку нирки є хірургічний. Esrig D. та співавт.[4] опублікували результати спостереження за 10-ма пацієнтами з ЛР раку нирки за відсутності віддалених метастазів. У 4-х з 10 пацієнтів спостерігались тривалі терміни виживаності після резекції рецидиву, причому у одного з них протягом 18 років не було ознак захворювання.

Itano N.V. та співавт.[5] опублікували результати спостережень за 30-ма пацієнтами з ЛР, пролікованих в Mayo Clinic. У 9 пацієнтів застосовувалась обсервація, у 11 пац. – медикаментозна терапія, у 10 пац. – хірургічне лікування з або без супутнього медикаментозного лікування. Відзначено, що пацієнти, у яких застосовувалось агресивне хірургічне лікування демонстрували 51-відсоткову 5-річну канцер-специфічну виживаність в порівнянні з 18% у групі медикаментозного лікування та лише 13% у групі обсервації.

Найбільше відоме дослідження з цього приводу лікування ЛР із задіянням 54 пацієнтів опубліковано у 2009 р Magulis V. та співавт.[7]. 69% з цих пацієнтів перед хірургічним втручанням отримували периоперативну системну терапію. Авторами окреслено п'ять факторів ризику, що визначають несприятливий прогноз після хірургічного лікування ЛР:

1. розмір новоутвору, більший за 5см;
2. наявність саркоматодної диференціації клітин новоутвору;
3. позитивний хірургічний край у місці резекції;
4. підвищений рівень лужної фосфатази сироватки крові;
5. підвищений рівень лактат-дегідрогенази сироватки крові.

Пацієнти без жодного з перерахованих факторів ризику демонстрували канцер-специфічну виживаність медіаною 111 міс, в той час, як у хворих з більш, ніж одним фактором ризику цей показник не перевищував 8 міс.

За відсутності віддалених метастазів агресивна хірургічна резекція рецидиву пухлини з або без застосування периоперативної системної терапії забезпечує найкращі показники виживаності з-поміж інших методик лікування ЛР.

Тим пацієнтам, які не здатні бути кандидатами на проведення резекції через складну супутню патологію або важкий стан, обумовлений безпосередньо ЛР, можна проводити радіочастотну абляцію пухлини за умови наявного обладнання та персоналу [9].

Назагал, пацієнти з ЛР протягом певного часу знаходяться у відносно задовільному стані, проте у випадках поєднаного ураження пухлиною тонкої кишки, яке спостерігається у 4-7,1% випадків, перебіг захворювання часто раптово ускладнюється шлунково-кишковими кровотечами. У цих випадках ефективним є проведення паліативної селективної емболізації артерій кишківника.

Щоправда, через деякий час, завдяки неангіогенезу, пухлина здатна до утворення нових колатеральних судин [11].

Дієвість комбінованого хірургічного та променевого лікування вивчена недостатньо. Враховуючи резистентність раку нирки до променевої терапії, докази доцільності ад'ювантного її застосування або ефективного лікування в якості монотерапії відсутні.

Ефективність ад'ювантної імунотерапії серед пацієнтів з ЛР після нефректомії не доведена, а таргетна терапія на теперішній час є лише предметом початку поглибленого вивчення. Враховуючи той факт, що локальні рецидиви раку нирки за гістологічною будовою та за своєю біологічною поведінкою подібні до первинної пухлини, періопераційне застосування таргетних препаратів може стати перспективним методом медикаментозного впливу на прогресію захворювання. У випадку підтвердження діагностичної цінності маркерів раку нирки, їх, безумовно, можна буде використовувати для скринінгу у хворих після нефректомії з приводу раку нирки з метою ранньої детекції ЛР.

ВИСНОВКИ

1. У 1-3% пацієнтів після нефректомії з приводу раку нирки виникають ізольовані локальні рецидиви захворювання.

2. Рецидивні пухлини тривалий час є асимптомними, що вимагає активного динамічного спостереження за пацієнтами після нефректомії з метою раннього виявлення ЛР.

3. Єдиним ефективним методом лікування локального рецидиву раку нирки, що подовжує виживаність пацієнтів, є хірургічний.

4. Після видалення локального рецидиву пухлини нирки можливий його повторний розвиток. Таким пацієнтам у разі виявлення повторного ЛР та за умови задовільного соматичного стану проводяться повторні операції з видалення новоутворів.

5. 5-річна канцер-специфічна виживаність у пацієнтів з ізольованими локальними рецидивами раку нирки після хірургічного лікування є невисокою, та за нашими даними становить 43,8%.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Лечение местного рецидива рака почки после нефрэктомии // Клиническая онкоурология /под ред. проф. Матвеева Б.П. Москва: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2011. – С. 186.
- 2 Сай Е.В., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Результаты лечения местных рецидивов почечно-клеточного рака // Онкоурология. – 2008. – 1 – С. 9-15.
- 3 De Kernion J.B., Ramming K.P., Smith R.B. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis // J Urol. –1978. – 120. – P.148-152.
- 4 Esrig D., Ahlering T.E., Lieskovsky G. et al. Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma // The Journal of Urology. – 1992. – 147. – P. 1491-1494.
- 5 Itano N.B., Blute M.L., Spotts B. et al. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy // The Journal of Urology. – 2000. – 164. –P.322-325.
- 6 Kirkali Z., Mulders P. Kidney Cancer // International Consultation on Kidney Cancer, Barcelona, 2011. – P. 162-164.
- 7 Margulis V, McDonald M, Tamboli P et al.. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma // The Journal of Urology. – 2009. –181. – P. 2044-2051.
- 8 Master VA, Gottschalk AR, Kane C, et al. Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy // J Urol. – 2005. – 174. – P.473-477.
- 9 McLaughlin Ch.A., Chen M.Y., Torti F.M. et al. Radiofrequency Ablation of Isolated Local Recurrence of Renal Cell Carcinoma After Radical Nephrectomy // AJR. – 2003. – 181, №1. – P. 193-194.
- 10 Otaibi M.A., Tanguay S. Locally advanced renal cell carcinoma // Can Urol Assoc J. – 2007. –1(2Suppl). – S55-S61.
- 11 Ohmura Y., Ohta T., Doihara H. et al. Local Recurrence of Renal Cell Carcinoma Causing Massive Gastrointestinal Bleeding: A Report of Two Patients Who Underwent Surgical Resection // Jpn. J. Clin. Oncol. –2000. –30, №5. – P. 241-245.
- 12 Phillips E., Messing E.M. Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma // Urology. – 1993. – 41, №1. – P. 9-15.
- 13 Rabinovitch R.A., Zelefsky M.J., Gaynor J.J. et al. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy // J Clin Oncol. – 1994. – 12. – P.206.
- 14 Ramon J., Goldwasser B., Raviv G. et al. Long-term results for simple and radical nephrectomy for renal cell carcinoma // Cancer. – 1991. – 67. – P. 2506-2511.
- 15 Sandhu S.S., Symes A., A'Hern R. et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma // BJU Int. – 2005. – 95, №4. – P. 522-525.
- 16 Schrodter S., Hakenberg O.W., Manseck A., et al. Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma // J Urol. – 2002. – 167. – P.1630-1633.
- 17 Stephenson A.J., Chetner M.P., Rourke K., et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy // J Urol. – 2004. – 172. – P. 58-62.
- 18 Takashi M, Hibi H, Ohmura M, et al. Renal fossa recurrence of a renal cell carcinoma 13 years after nephrectomy: a case report // Int J Urol. – 1997. – 4. – P. 508-511.
- 19 Tanguay S., Pisters L.L., Lawrence D.D. et al. Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy // The Journal of Urology. – 1996. – 155. – P. 26-29.

O.O. STROY, S.A. SOBCHYNSKIJ, O.B. BANYRA, O.V. SHULYAK

MANAGEMENT OF ISOLATED LOCAL RECURRENCE OF RENAL CELL CARCINOMA AFTER NEPHRECTOMY

Isolated local recurrence of renal cell carcinoma after nephrectomy is a serious complication and occurs in approximately 1–3% of patients. Therapeutic approach for these lesions include observation, medical management, and surgical extirpation. We analyzed cancer-specific survival (CSS) in patients with local recurrence who were treated by complete resection and cytokines therapy. In patients from surgery group 5-year CSS was 43.8%. Median of CSS in patients treated by cytokines was only 10.2 months. The only effective treatment for local recurrence is surgical resection, but even with surgery, the prognosis often remains poor. In some cases repeated development of tumors within renal fossa occurs. These tumors should be extirpated too. In unfit patients radiofrequency ablation of tumor could be considered as alternative for surgery.

Keywords: local recurrence, kidney cancer, nephrectomy, survival.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра урології,
Хмельницька обласна клінічна лікарня, урологічне відділення,
2^a комунальна міська поліклініка, м. Львів

Дата поступлення: 15.05.2012 р.