

© Русин А.В., Баланда Р.Ю., Жолудєва Л.О., 2009

УДК: 616.61-006.6-08:615.849.1

## ЗНАЧЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ НИРКИ

Русин А.В., Баланда Р.Ю., Жолудєва Л.О.

*Ужгородський національний університет, кафедра онкології; Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер, м. Ужгород*

**РЕЗЮМЕ:** рак нирки є непередбачуваним у протіканні захворюванням із високим метастатичним потенціалом. Досліджено 87 хворих із місцево-поширеним раком нирки стадії T3N0M0 та 68 хворих у стадії T2N0M0. В групі 42 хворих стадії T3N0M0 та 22 хворих стадії T2N0M0 було проведено хірургічне лікування в об'ємі нефректомії та післяопераційна променева терапія. В контрольній групі із 45 хворих стадії T3N0M0 та 46 хворих стадії T2N0M0 було проведено тільки хірургічне лікування в об'ємі нефректомії. При дослідженні встановлено, що доцільність проведення адювантної променевої терапії хворим у стадії T2N0M0 є сумнівною, оскільки 5-річне виживання хворих обох груп суттєво не відрізняється, а 5-річне виживання хворих із місцево-поширеним раком нирки T3N0M0 з 40% в контрольній групі зменшується до 25% в групі комплексного лікування, тому є недоцільним.

Досліджено загальний стан захворюваності на рак нирки в Закарпатській області за період із 1995 по 2000 роки.

**Ключові слова:** рак нирки, нефректомія, променева терапія

**Вступ.** Зростання онкологічної захворюваності в світі в цілому та в Україні, зокрема, висуває проблему ранньої діагностики та раціонального лікування хворих онкологічного профілю, створення надійної системи обліку та спостереження за цим контингентом поряд з найважливішими проблемами сучасної медичної науки. Не зважаючи на значні досягнення у створенні досконалої діагностичної апаратури, розробці нових технологій та засобів діагностики та лікування, у більшій частини хворих пухлини діагностують у пізніх стадіях, коли неможливе найбільш ефективне радикальне хірургічне лікування, а може бути здійснене тільки паліативне і симптоматичне, що дає незадовільні результати [1, 5, 12].

Пухлини нирки становлять близько 2–3% серед злоякісних новоутворів (ЗН) людини та 5–6% — серед урологічних захворювань, займають третє місце після раку сечового міхура (РСМ) і передміхурової залози (РПЗ) і в останні роки демонструють тенденцію до зростання. Так, за період з 1986 до 2004 р. захворюваність на рак нирки (РН) зросла від 4,7 до 9,0 на 100 тис. населення, при цьому для чоловіків — від 6,0 до 11,7, для жінок — від 3,6 до 6,6, тобто показники захворюваності у чоловіків перевищують частоту захворювання у жінок у 2 рази. Зараз в Україні перебуває на обліку понад 19 тис. хворих на РН. В Україні за 2000 рік рак нирки склав 8,0 на 100 000 населення. Смертність склала 4,3 на 100 000 населення. При цьому летальність до 1 року становить 37%, а 5-річне виживання – 37,7% [1, 2, 3, 7, 10, 13, 19].

Загальне та безрецидивне виживання хворих на рак нирки визначається стадією, ступенем диференціювання пухлини та функціональною активністю хворого. Стадія – основний прогностичний фактор. Загальне 5-річне виживання складає: при T1-T2 – 80-95%; T3a – від 40 до 50%; T3b – від 30 до 50%; T4 – 15%. Ступінь диференціювання впливає на виживання незалежно від стадії. Розмір пухли-

ни >10 см, наявність пухлинного тромбу в нирковій або нижній порожнистій вені, недиференційовані пухлини, солідний рак пов'язані з неблагоприятним прогнозом [11].

Виживання також залежить від інтервалу між нефректомією та появою метастазів. При первинно метастазуючих пухлинах та появою метастазів або місцевого рецидиву впродовж року після операції майже всі хворі без лікування живуть менше двох років. Якщо між операцією та виявленням метастазів пройшло більше двох років, п'ятирічне виживання складає 20% [8].

Рак нирки метастазує гематогенним та лімфогенним шляхом. На момент постановки діагнозу метастази виявляють у 25% хворих. Слід відзначити, що виживання цих хворих складає всього 6-11 місяців, і тільки 10% з них живуть більше 2 років. Іноді, при відсутніх метастазах в регіонарні лімфовузли, виявляються ураження віддалених лімфовузлів. Приблизно у 30-50% хворих в різні строки після нефректомії виявляють віддалені метастази. Прогноз у цій групі дещо кращий, але 5-річне виживання складає всього 9%. Частіше множинними метастазами уражаються легені – 76%, лімфатичні вузли – 64%, кістки – 43%, печінка – 41%, контрлатеральний наднирник – 19%, контрлатеральна нирка – 25%, головний мозок – 11,25%. Середній термін виживання пацієнтів із віддаленими метастазами – 1 рік [6, 9, 11].

Основний метод лікування раку нирки – радикальна нефректомія. Принципи виконання радикальної нефректомії – рання перев'язка ниркової артерії та вени, видалення нирки поза фасцією Герота (інвазія спостерігається в 25% випадків) разом із паранефральною жировою клітковиною, видалення наднирника та регіонарних лімфовузлів. Видалення наднирника не завжди виправдане, за винятком випадків, коли пухлина займає верхній полюс, або при тотальному ураженні нирки. Основними аргументами на користь лімфаденектомії є

чітке стадіювання та зменшення частоти місцевого рецидиву. Люмботомний доступ при нефректомії з приводу раку нирки не відповідає онкологічним принципам. Важливо згадати про органозберігаючі операції за умови малих розмірів пухлини та відсутності мультифокального росту [4].

Відношення до променевої терапії при раку нирки неоднозначні. Одні автори вважають за доцільність паліативне опромінення віддалених метастазів із симптоматичною метою, а інші віддають перевагу післяопераційному опроміненню ложа видаленої нирки в III-IV стадії пухлинного процесу [11].

Хіміо- та променева терапія не мають визнаної ролі в лікуванні ранніх стадій раку нирки. При пізніх стадіях променева терапія малоефективна, її використовують із паліативною метою при болях і кровотечі з первинної пухлини, при метастазах у кістки та головний мозок [11].

**Мета дослідження:** вивчення доцільності адьювантної променевої терапії в комплексному лікуванні раку нирки в стадії T2N0M0 та місцево-поширеному раку нирки в стадії T3N0M0.

**Матеріали та методи.** Нами використані дані Сапсег-реєстру всіх зареєстрованих випадків раку нирки в Закарпатській області за період із 1995 по 2000 роки. Дослідженню підлягли 310 зареєстро-

ваних випадків раку нирки в Закарпатській області за вищевказаний період.

Досліджено 87 хворих із місцево-поширеним раком нирки в стадії T3N0M0 та 68 хворих у стадії T2N0M0. Вік пацієнтів складав від 41 до 83 років. У період із 1995 по 2000 роки всім пацієнтам на першому етапі проведено хірургічне лікування – нефректомія в урологічному відділенні Обласної клінічної лікарні. 42 хворим у стадії T3N0M0 та 22 хворим у стадії T2N0M0 проводилась післяопераційна променева та імунотерапія в Закарпатському обласному клінічному онкологічному диспансері. З метою вивчення ролі променевої терапії в загальному комплексі лікування раку нирки нами вивчені дані 45 хворих у стадії T3N0M0 та 46 хворих стадії T2N0M0, яким за цей період виконувалась тільки нефректомія.

Усім хворим нефректомія виконувалась по стандартній методиці. Оперативний доступ – люмботомічний. Лімфодисекція не виконувалась. Післяопераційна променева терапія виконувалась у режимі: разова доза 2 Гр, 5 фракцій у тиждень, сумарна доза 46-50 Гр. Всім хворим проводилась Імунотерапія препаратом Лаферон 3 млн. МЕ в/м №10 кожен день з перервою 21 день. Тривалість імунотерапії складала від 4 до 12 місяців, у середньому 6 місяців.

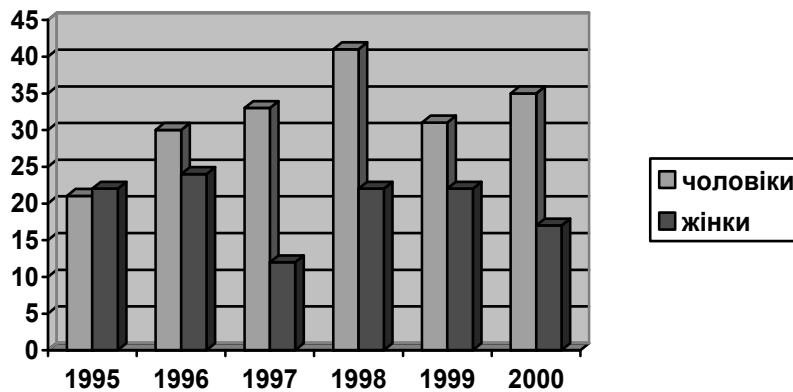


Рис. 1. Кількість випадків раку нирки

Дані показники свідчать про переважання захворювання на рак нирки у чоловічого населення над жіночим у співвідношенні 2:1,2 та піком за-

хворювання серед чоловіків у 1997, 1998 та 2000 роках, найбільша захворюваність серед жіночого населення наявна в 1996 році.

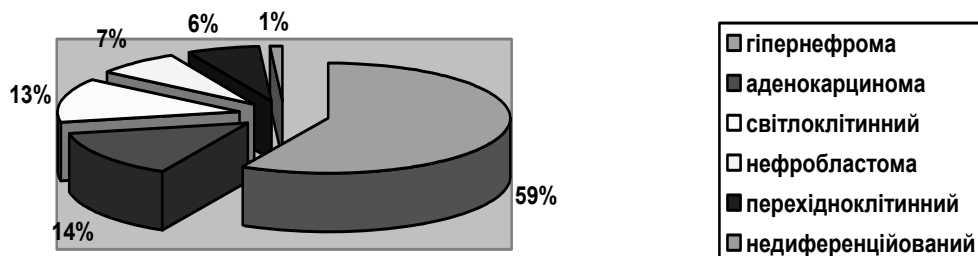


Рис. 2. Гістологічні типи пухлин

Згідно з отриманими гістологічними висновками, основну частку серед злоякісних пухлин нирок склали епітеліальні пухлини – 86%, з яких гіпернефрома – 59%, аденокарцинома –

14%, світлоклітинний рак – 13%.

Із 310-ти зареєстрованих хворих діагностовано рак на I-II стадіях захворювання у 36%, на III стадії – у 39%, на IV – у 25%.

Таблиця 1

Три та п'ятирічне виживання хворих із раком нирки в стадії T2N0M0 після проведення комплексного лікування та хворих контрольної групи.

Стадія	Комплексне лікування			Контрольна група		
	Кількість хворих	3-річне виживання (%)	5-річне виживання (%)	Кількість хворих	3-річне виживання (%)	5-річне виживання (%)
pT2N0M0	22	68%	66%	46	64%	64%

Таблиця 2

Три та п'ятирічне виживання хворих із місцеворозповсюдженим раком нирки в стадії T3N0M0 після проведення комплексного лікування та хворих контрольної групи.

Стадія	Комплексне лікування			Контрольна група		
	Кількість хворих	3-річне виживання (%)	5-річне виживання (%)	Кількість хворих	3-річне виживання (%)	5-річне виживання (%)
pT3N0M0	42	40	25	45	46	40

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Досліджено 87 хворих із місцево поширеним раком нирки T3N0M0 та 68 хворих у стадії T2N0M0.

5 та 3-річне виживання 46 хворих зі стадією T2N0M0 пролікованих хірургічним методом становить 64%, 5 та 3-річне виживання 22 хворих пролікованих комплексно становить 66% та 68% (таблиця 1).

5 та 3-річне виживання 45 хворих зі стадією T3N0M0 пролікованих хірургічним методом становить 40% та 46%, 5-ти та 3-х річне виживання 42 хворих пролікованих комплексно становить 25% та 40% (таблиця 2).

Не зважаючи на те, що основним методом лікування раку нирки є хірургічний, доцільність променевої терапії вивчалася впродовж багатьох років.

Про першу спробу передопераційної променевої терапії хворих раком нирки повідомили в 1933 році Lljid, Lewis, Fronts и Waters. Автори дали опис патоморфозу пухлини в результаті її опромінення [18].

За даними Riches E., Griffiths I., Thackray A., серед хворих, що дістали лікування в об'ємі нефректомії, вижили впродовж 5 років – 30%, 10 років – 17%. Ringleb D. провів аналіз променевого лікування 121 хворого. Загальне число хворих, які прожили 5 років після однієї нефректомії, склало близько 30%. Ochsner повідомив, що із 45 хворих із пухлиною нирки після нефректомії прожили 5 років 16 хворих, а з 18 хворих, опромінених після операції, 5 років прожило 9 хворих. Поєднання нефректомії з перед- та післяопераційною променевою терапією збільшило 5-річне виживання до 55% [20].

За даними Riches E., Flocks R., Kadesky M., Collins V., використання променевої терапії в поєднанні

з хірургічним лікуванням збільшує 5 та 10-річне виживання. Після однієї нефректомії 41% хворих прожили 5 років, 23% – 10 років. Виживання хворих після комбінованого лікування склало 53% через 5 років та 33% через 10 років [15, 22].

Протилежні результати дістали Peeling W. зі співавт. [21]. Вчені провели дослідження результатів лікування 240 хворих. Післяопераційне опромінення дістали 68 хворих. 5-річне виживання серед опромінених склало 25%, а серед оперованих – 52%. В групі хворих, де пухлина не розповсюджувалась за межі ниркової капсули, 5-річне виживання серед оперованих та опромінених склало 56%, тільки оперованих – 73%. При генералізації пухлинного процесу 5-річне виживання серед оперованих склало вище 38%, ніж серед оперованих та опромінених – 13%. У неоперованих, а тільки опромінених, результати гірші, ніж у не лікованих хворих. Arner O. та співавт. відзначили, що 3-річне виживання в групі хворих, пролікованих тільки оперативним, склало 72%, а в групі хворих, пролікованих комбінованим методом, – 54%. Аналогічні результати дістали Eberhardt H., Cox C. зі співавт. [9, 16, 17].

За даними Фігуріна зі співавт. (2003), 5-річне виживання хворих, що дістали передопераційну променевоу терапію, склало 41,2%, а не опромінених – 52,2%. Abbatucci J. зі співавт. вважають використання променевої терапії не доказаним [14].

Такі протиріччя про доцільність променевої терапії в лікуванні раку нирки та метастазів призвели до появи різних поглядів щодо її використання. Основна кількість робіт по променевої терапії висвітлює тактику передопераційного та післяопераційного

опромінення ділянки ушкодженої нирки з метою профілактики метастазів. Окремі автори пропонують проведення профілактичного опромінення після нефректомії, що зменшує частоту місцевих рецидивів за рахунок антибластоматозної дії на збережені в зоні операції пухлинні клітини. Але в рубцевій тканині зберігаються “замуровані” пухлинні клітини з різко зниженою оксигенацією та радіочутливістю. Навіть високі дози післяопераційного опромінення в ряді випадків недостатні для життєздатних та радіорезистентних пухлинних клітин [11].

**Висновки.** 1. Доцільність адьювантної промене-

вої терапії раку нирки в стадії T2N0M0 є сумнівною, оскільки 5-річне виживання хворих обох груп суттєво не відрізняється.

2. Проведення адьювантної променевої терапії хворим із місцевопоширеним раком нирки T3N0M0 зменшує 5-річне виживання з 40% в контрольній групі до 25% в групі комплексного лікування, тому є недоцільною.

3. Використання променевої терапії ефективно при умові виконання радикального оперативного втручання, що є запорукою чіткого стадіювання та зменшення ймовірності місцевого рецидиву.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанов О.Ф. Новоутворення органів сечовидільної системи та чоловічих статевих органів: порівняльний аналіз сучасних міжнародних статистичних класифікацій / О.Ф. Возіанов, І.О. Клименко, Л.Н. Гуслицер // Урологія.- 2000. – С. 3–9.
2. Возіанов О.Ф. Аналіз роботи урологічної служби в Україні / О.Ф.Возіанов, С.П. Пасечніков, Н.А. Сайдакова // Урологія.- 2005. – С. 5–9.
3. Возіанов О.Ф. Епідеміологічний аналіз захворюваності на рак нирки в радіаційно забруднених регіонах України / О.Ф. Возіанов, Н.О. Сайдакова, Л.П. Павлова, В.М. Непомнячий // Урологія.- 2000. – С. 3–10.
4. Возіанов О.Ф. Радикальна нефректомія при нирково-клітинному раку / О.Ф. Возіанов, О.Ю. Щербак, В.І. Зубко // Урологія.- 2001. – С. 3–7.
5. Гуслицер Л.Н. Эпидемиология злокачественных опухолей в Украине. – К.: Наукова думка, 1998. – 188 с.
6. Дарьялова и соавт. Наш взгляд на комбинированное лечение злокачественных опухолей // Российский онкологический журнал.- 1998.- № 3.- С. 28-31.
7. Литвиненко С.А. Характер метастазування раку нирки та ниркової миски при різних гістологічних формах / С.А. Литвиненко, О.В. Качур // Урологія.- 2001. – С. 11–3.
8. Мавричев А.С. Почечно-клеточный рак. – Минск, 1996. – С. 184-186.
9. Матвеев В.Б. Интерферон альфа-2А (роферон) в лечении распространенного почечно-клеточного рака. / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // Вместе против рака. Специальный выпуск.-2005.- С.12-16.
10. Романенко А.М. Епітеліальні пухлини нирки: сучасна міжнародна гістологічна класифікація / А.М. Романенко, В.М. Непомнячий, Л.Б. Забарко // Урологія.- 2002. – С. 48–54.
11. Фигурин К.М. Рак почки. / К.М. Фигурин, К.Э. Подрегульский // Русский медицинский журнал.- 1998.- Т. 6.- С. 10.
12. Федоренко З.П. Статистика раку в Україні / З.П. Федоренко, А.Н. Міщенко, Л.О. Гулан //.- 1992–1997 р. – К.: МОЗ України, Український НДІ онкології та радіології, 1998. – 177 с.
13. Щусь А.В. Обґрунтування діагностики та вибору хірургічної тактики при мультифокальному раку нирки [Автореф. дис. ... канд. мед. наук]. К., 2005. – 20 с.
14. Abbataci et al. A propos de 128 tumeurs de l'adulte traitées a l'institute Gustave-Roussy et au Centre Francois-Bacles. J. radiol., electrol. et med. nucl.-1974.- Vol.55, №11.- P. 791-795.
15. Collins V. et al. Radiation therapy. Chicago.- 1953.- Vol. 28 – P. 167-169.
16. Cox C. et al. Renal carcinoma. 28 year review with emphasis on rationale and feasibility of preoperative radiotherapy.- J. // Urol.-1970.- № 104.- P. 51.
17. Eberhardt H., Strietzel M., Raatzsch H. Zur Strahlentherapie maligner Nierentumoren // Radiobiol.-1969.- Vol. 10, № 6.- P. 719-728.
18. Lacy S.S., Cox C.E., Blake D. Preoperative radiotherapy of renal cell carcinoma: a feasibility study.- Amer // Surgeon.- 1967.- №. 33.- P. 943-948.
19. Mickisch GHJ, Carallido J, Hellsten SFJ, et al. Gnidelines on bladder cancer. Europ Ass Of Urology. The EAY (oncological Urology Group) Health care office. March.- 2001. P-12-15.
20. Ochsner M. Renal celle carcinoma, five year fallowup stuoly of 70 cases. J. // Urol.- 1965.- №93.- P. 361-363.
21. Peeling W. et al. Post- Operative Irradiation in the Treatment of Renal cell Carcinoma. – Brith. J. of Urology.-1969, VXL, № 1, P. 23-31.
22. Riches E., Griffiths I.H., Thackray A.C. Brit. J. // Urol.-1951- Vol. 23.- P. 297.

## SUMMARY

### THE VALUE OF RADIAL THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF KIDNEY'S CANCER

**Rusin A.V., Balanda R.Y., Zholudeva L.O.**

Kidney's cancer is unexpected on-going disease with high metastatic level. There were 87 patients with local-spread cancer of the stage T3N0M0 and 68 patients of the stage T2N0M0 worked over. The group of 42 patients in the stage of T3N0M0 and 22 patients in the stage of T2N0M0 were exposed to the surgical treatment in the volume of nephrectomy and postoperative radial therapy. In the control group of 45 patients in the stage of T3N0M0 and 46 patient in the stage of T2N0M0 surgical treatment was used in the volume of nephrectomy. During the research, there was determined the value of conducting the adjuvant therapy with the patients in the stage of T2N0M0 is doubtful, because the 5-years-old survival of the patients in both groups does not differ substantially, and the 5-years-old survival in the patients with local-spread kidney's cancer T3N0M0 from 40% in the control group decreases to 25% in the group with complex treatment, that is why it's unpurposed.

**Key words:** kidney's cancer, radial therapy, nephrectomy