© О.Г. КУДРЯШОВ, О.Ю. ПОПОВИЧ, Р.С. ЧИСТЯКОВ, 2011

УДК 616.61-006-033.2-08-039

О.Г. КУДРЯШОВ, О.Ю. ПОПОВИЧ, Р.С. ЧИСТЯКОВ
Донецький національний медичний університет імені М.Горького, кафедра онкології; Донецький обласний протипухлинний центр, Донецьк

ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННО-МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ НИРКИ

У Донецькій області та Україні загалом спостерігається тенденція до зростання захворюваності на рак нирки. Кількість пацієнтів з IV стадією захворювання (T1-4N0-3M1) не зменшується. Відповідно до українських стандартів діагностики та лікування онкологічних захворювань таким хворим проводиться паліативна нефректомія. На практиці паліативна нефректомія не завжди подовжує життя і завдає додаткових страждань пацієнтам. Продовжує вивчатися ефективність паліативної нефректомії при метастатичному ракові у залежності від окремих прогностичних факторів у порівнянні з результатами консервативної терапії.

Ключові слова: метастатичний рак нирки, паліативна нефректомія

Вступ. У структурі онкозахворюваності населення України рак нирки (РН) посідає 9 місце у чоловіків і 12 – у жінок [3, 4]. Однак за темпами росту ця патологія займає одну з провідних позицій серед усіх онкологічних захворювань. Так, в Україні з 2001 по 2008 рр. захворюваність чоловіків збільшилась з 39,4 до 71,2 (54,9%), а в жінок – з 30,5 до 55,4 (55,1%) на 100 тис. населення [3]. Одночасно не знижується число хворих з 4 стадією пухлини (T1-4N0-3M1), незважаючи на повсюдне впровадження в широку клінічну практику ультразвукових методів діагностики, які дозволяють виявляти рак нирки на ранніх стадіях захворювання. Це, в свою чергу, призводить до того, що однорічна летальність при цій патології в Україні складає 28,4%.

Відповідно до існуючих в Україні стандартів діагностики та лікування онкологічних захворювань, усім хворим на первинно-метастатичний рак нирки слід виконувати паліативну нефректомію [6]. На практиці це втручання не завжди продовжує життя пацієнтів, прирікаючи їх на додаткові страждання [5, 7, 8, 9]. Нами вивчена ефективність паліативної нефректомії у хворих на рак нирки, які мають на момент первинного звернення множинні віддалені метастази. Виявлені фактори, які дозволяють виробити показання та протипоказання до оперативного лікування [1, 2].

Мета дослідження. Продовжити життя хворих на рак нирки, які мають при первинному зверненні множинні метастази, котрі технічно не підлягають видаленню.

Матеріали та методи. До цього дослідження включені 345 хворих на рак нирки з віддаленими метастазами, які лікувалися в Донецькому обласному протипухлинному центрі з 1996 по 2007 рр.

З них сформовані дві групи пацієнтів. До першої (дослідної – ДГ) групи увійшло 192 хворих, яким була виконана паліативна нефректомія. До другої (контрольної – КГ) групи включено 153 хворих, яким проведено тільки консервативне лікування – променева і/або імунотерапія.

Відповідно до міжнародної класифікації злоякісних пухлин за TNM, усі пухлини належали до категорії T будь-яка, N будь-яка, M1.

За основними клініко-прогностичними ознаками ДГ і КГ були ідентичними.

В обох групах переважали чоловіки (ДГ – 74,5%±3,2%, КГ – 67,5%±3,8%, $p>0,05$), що обумовлено тим, що чоловіки майже в два рази частіше хворіють на цю форму раку, порівняно з жінками.

Метастатичне ураження одного органа було майже у половини хворих – 51,6%±2,3%, трохи рідше траплялося ураження декількох органів і тканин – 48,4%±2,3%. В ДГ метастатичне ураження одного органа було в 53,1%±3,7%, декількох – у 49,7%±3,7% хворих, у КГ – у 46,9%±4,0% і в 50,3%±4,0% хворих, відповідно.

ДГ і КГ відрізнялись одна від одної тільки за віковою структурою хворих: особи, яким понад 60 років, склали в ДГ 39,1%±3,5%, а в КГ – 50,6%±4,0%, $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Із 345 хворих на рак нирки з віддаленими метастазами 264 померло від прогресування пухлинного процесу: 143 хворих – ДГ, 121 – КГ.

Середня тривалість життя хворих на РН з М1, яким була виконана паліативна нефректомія, в два рази перевищувала середню тривалість життя хворих без хірургічного лікування – 14,3±1,0 і 7,2±0,5 місяця, відповідно. Відмінність статистично значима, $p<0,05$.

Із 143 померлих від прогресування захворювання хворих, яким була виконана нефректомія з приводу РН з М1, 42,0%±4,1% померло протягом 6 місяців з моменту встановлення діагнозу. Із 121 померлого від прогресування пухлини в КГ, померли протягом перших 6 місяців 57,9%±4,5% хворих. Відмінність статистично значима, $p<0,05$.

З числа померлих від прогресування пухлинного процесу пережили 3-річний період спостереження 6,3%±2,0% і 5-річний – 3,5%±1,5% хворих дослідної групи. В контрольній групі 3-

річний період спостереження пережили 0,8%±0,8% хворих. Це 1 хворий, який помер на 38 місяці (3,1 року) після встановлення діагнозу.

Середня тривалість життя у хворих на РН з М1 в легені, яким була виконана паліативна нефректомія, склала 19,3±1,0 місяця, а без хірургічного лікування – 8,7±0,8 місяця (відмінність статистично значима, $p<0,05$). Слід підкреслити, що до групи з метастатичним ураженням легень увійшли хворі з множинним або двостороннім ураженням легень.

У той же час, при метастатичному ураженні легень та одночасно інших органів, середня тривалість життя у хворих, які перенесли паліативну нефректомію і без неї, практично однакова – 7,7±0,8 місяця у ДГ і 6,3±0,6 місяця в КГ ($p>0,05$).

При ураженні кісткової системи середня тривалість життя статистично значимо більша у хворих, яким була виконана паліативна нефректомія – 15,9±1,1 місяця, ніж при проведенні консервативного лікування – 7,2±0,6 місяця ($p<0,05$). Середня тривалість життя при цьому більша як у випадках одиничного ураження кістки, так і в випадках ураження декількох кісткових структур. Цей показник при одиничному ураженні в ДГ склав 18,9±1,2 місяця, а в КГ – 11,0±0,8 місяця; при множинному ураженні в ДГ – 13,5±1,0 місяця, у КГ – 5,7±0,5 місяця ($p<0,05$).

Окрім локалізації метастазів, нами проаналізований вплив гістологічних параметрів пухлини на тривалість життя після паліативної нефректомії.

Як відомо, ступінь злоякісності пухлини є основним фактором прогнозу при ракових пухлинах різної локалізації. Це стосується і нирково-клітинної карциноми, в якій результат залежить від ступеня злоякісності пухлини. Тому і в нашому матеріалі значно частіше тривале (понад 2 роки) виживання хворих з метастазуючим раком нирки трапляється у групі пухлин низького ступеня злоякісності (високо диференційованих). Слід звернути увагу, що серед недиференційованих, тобто, високого ступеня злоякісності, пухлин окремо стоїть веретеноклітинний або саркоматоїдний рак, який у нашому матеріалі трапляється тільки у 12,5% випадків 1 групи (тривалого виживання) і в 54,5% випадків 2 групи (короткого виживання). Несприятливе завершення при наявності саркоматоїдних особливостей у пухлині відзначають багато дослідників раків різних локалізацій [7].

Поява в пухлині витягнутих фібробластоподібних (саркоматоїдних) клітин пов'язана з феноменом епітеліально-мезенхімального переходу (трансформації), який лежить в основі прогресії раку, підвищеної інвазивності та схильності до метастазування [11]. Зазвичай цей процес виникає в результаті впливу екстрацелюлярних сигналів, частіше – трансформуючого фактора росту (TGF) та інших факторів росту (епітеліального, гепатоцитарного, фібробластичного), а також матричних металопротеїназ та інших з передачею сигналу через цитоплазматичні системи до регуляторів транскрипції ядра (Snail, Slug, Twist, ZEB та ін.), які включають сигнальні шляхи, котрі визначають епітеліальні або мезенхімальні маркери клітин, їх рухомість, виживання, проліферацію та ін. [11]. Однак у нирково-клітинному раку феномен епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT) може включатися незвичайним шляхом через інтерлейкін-15 (IL-15), який є потужним імуномодулятором і застосовується для імунотерапії раку. Але в раку нирки клітини експресують мембранозв'язаний IL-15. Його стимуляція розчинним рецептором IL-15 вмикає сигнали, необхідні і достатні для EMT, що, на думку авторів дослідження, є безпрецедентним для IL-15 [8].

У нашому матеріалі тільки в 1 випадку пухлина, представлена веретеноклітинним раком, інвазувала тканину нирки, заміщаючи канальці й обростаючи клубочки. У випадках з тривалим виживанням пухлина була досить чітко відмежована, траплялася товста фіброзна капсула або більш тонка, але тільки частково пророщена пухлиною.

У випадках з осередками анапластичної або веретеноклітинної карциноми спостерігалися зміни і в стромі, ознаки її активації з великим числом молодих фібробластів, меншою кількістю більш пухко розташованих волокон. Усі ці зміни строми відзначені у пацієнтів з поганим прогнозом.

В одному випадку з коротким виживанням пацієнтів серед світлоклітинного раку траплялися клітини з крупними еозинофільними включеннями в цитоплазмі, що, за описанням у літературі, характерно для рабдоїдних клітин, які можуть займати від 5% до 50% обсягу пухлини і трапляються в агресивних за перебігом неоплазмах [10]. Однак для підтвердження цього у нашому матеріалі необхідне імуногістохімічне дослідження.

Одним із критеріїв поганого прогнозу є інвазія судин пухлинними клітинами. За даними літератури, васкулярна інвазія є сильним незалежним прогностичним критерієм при радикальній нефректомії [13]. У нашому матеріалі інвазія судин виявлялася набагато частіше у випадках короткого виживання хворих (36,4%), ніж тривалого (12,5%).

Некрози в пухлині, за даними літератури, трапляються від 32,6% [18] до 66% [9]. Однак передбачувана точність частоти некрозів низька. Має значення протяжність некрозів, зокрема, з поганим прогнозом пов'язують наявність крупних некрозів [8]. У нашому матеріалі у групі з коротким виживанням некрози зустрічалися часто

(63,6%), при цьому в 45,4% вони були крупними. При тривалому виживанні частота крупних некрозів склала 37,5%, тобто, відмінність у їх частоті між групами несуттєва, але у першій групі не траплялися дрібні некрози. Таким чином, на нашому матеріалі відіграє роль загальна частота некрозів, незалежно від розмірів їх.

Враховуючи роль імунологічного фактора у розвитку і прогресії нирково-клітинного раку, інтерес представляє оцінка вираження лімфоїдної інфільтрації в пухлині. Різко виражена клітинна інфільтрація з наявністю крупних лімфоїдних скупчень відзначена тільки в 1 випадку короткого виживання хворих (9,1%) і в 3 випадках тривалого виживання (37,5%), слабкою або дрібно-осередковою інфільтрація була у 6 випадках (54,5%) короткого виживання і в 3 випадках (37,5%) – тривалого виживання. Таким чином, великий ступінь лімфоцитарної інфільтрації пухлини відзначений у пацієнтів з тривалим виживанням, тобто, можна припускати захисну, відмежовувану роль такої інфільтрації. Цікаво, що в оточуючій пухлину тканині нирки при тривалому виживанні частіше траплялося запалення з вираженою лімфоїдною інфільтрацією (50%), ніж при короткому виживанні (12,5%).

Підводячи підсумки роботи, слід відзначити, що ретельне гістологічне дослідження пухлини дозволить визначити ознаки, які впливають на прогнозування тривалості виживання після нефректомії при метастазуючій нирково-клітинній карциномі. Серед них найважливіше значення має визначення гістологічного ступеня злоякісності й, особливо, ознак епітеліально-мезенхімальної трансформації її. Менше значення має інвазія судин, наявність некрозів у пухлині, ступінь лімфоцитарної інфільтрації її.

Таким чином, паліативна нефректомія, допомагаючи ряду хворих, не вирішує проблеми лікування первинно метастатичного раку нирки. Медикаментозна терапія допомагає продовжити життя хворих як після паліативної нефректомії, так і пацієнтам, яким вона не показана.

Висновки. Таким чином, на підставі представлених даних можна стверджувати, що:

1. Комбіноване лікування, яке включає паліативну нефректомію у хворих на первинно метастатичний рак нирки (T1-4N0-3M1), дозволяє розраховувати на покращання віддалених результатів, порівняно з консервативною терапією. Середня тривалість життя при цьому збільшується в 2 рази і складає, відповідно, 14,3±1,0 і 7,2±0,5 місяців. Відмінність статистично значима, $p<0,05$.

2. Паліативна нефректомія в комбінації з променевою та імунотерапією, порівняно виключно з променевою й/або імунотерапією, суттєво покращує віддалені результати при метастатичному ураженні легень: середня тривалість життя складає 18,2±1,2 і 8,7±0,9 місяця ($p<0,05$); при метастатичному ураженні легень у сполученні з іншими органами і тканинами віддалені результати приблизно однакові у хворих ДГ і КГ: 7,7±0,8 місяців у ДГ і 6,3±0,6 місяців у КГ ($p>0,05$).

3. При метастазах РН в кістки паліативна нефректомія покращує віддалені результати як у випадку одиничних, так і в випадку множинних уражень.

4. Такі гістологічні параметри як диференціювання пухлини, її епітеліально-мезенхімальна трансформація, є несприятливими прогностичними факторами.

Отримані попередні дані дозволяють дійти висновку про те, що паліативна нефректомія покращує віддалені результати лікування метастатичного раку нирки, порівняно з променевою і/або імунотерапією. Однак при метастатичному ураженні декількох органів (легені + кістки, легені + печінка, легені + головний мозок та ін.), низькому її диференціюванні та епітеліально-мезенхімальній трансформації ефективність паліативної нефректомії сумнівна.

Тому рішення про необхідність виконання паліативної нефректомії слід приймати після усебічного обстеження. Це дозволить уникнути необґрунтованих хірургічних втручань у хворих на рак нирки з наявністю множинних віддалених метастазів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондарь Г.В., Кудряшов А.Г., Борота А.В. Паллиативная нефрэктомия в комплексной терапии метастатического рака почки // Матеріали науково-практичного симпозіуму з міжнародною участю «Сучасні підходи до лікування раку нирки», 23-25 квітня 2010 р. — Крим, 2010. — С. 64—68.
2. Гайсенко А.В. Епідеміологія раку нирки в Україні // Матеріали науково-практичного симпозіуму з міжнародною участю «Сучасні підходи до лікування раку нирки», 23-25 квітня 2010 р. — Крим, 2010. — С. 24—27.
3. Кудряшов А.Г. Паллиативная комплексная терапия метастатического рака почки / А.Г. Кудряшов // Новоутворення. — 2010. — №5. — С.131—135.
4. Постолюк І.Г. Міоепітеліальні пухлини молочної залози / І.Г. Постолюк // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2006. — Т.7, №1. — С. 109—115.
5. Рак в Україні, 2007 — 2008: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень національного канцер-реєстру України. — Київ. — 2009. — №10. — С. 8—14.
6. Русаков И.Г. Выбор метода лечения у больных диссеминированным раком почки / И.Г. Русаков, И.М. Шевчук, Л.В. Болотина// Российский онкологический журнал. — 2006. — №3. — С. 18—22.
7. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих // Наказ МОЗ України від 17.09.2007, №554.

8. External Validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in a Single European Centre Applying Routine Pathology / R. Zigeuner, G. Hutterer, T. Chromecki [et all] // Eur Urol. — 2008. — №6. — P. 145—150.
9. 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./ K. Khawam, J. Giron-Michel, Y. Gu [et all] // Cancer Res. — 2009. — Vol.69, № 4. — P. 1561—1569.
10. Organ-confined clear cell renal cell carcinoma: the prognostic impact of microvascular invasion, nuclear grade and tumour size / DP. Zubac, L. Bostad, B. Kihl [et all] // APMIS. — 2008. — Vol. 116, № 12. — P. 1027—1033.
11. 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 / T. Klatte, JW. Said, M. de Martino [et all] // J Urol. — 2009. — Vol. 181, № 4. — P.1558—1564.
12. Radisky D. C. Epithelial-mesenchymal transition / D. C. Radisky// Journal of Cell Science. — 2005. — Vol. 118. — P 4325—4326.
13. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm with overexpression of p53 / X. Leroy, L. Zini, D. Buob [et all] // Arch Pathol Lab Med. — 2007. — Vol. 131, № 1. — P. 102—106.

A.G. KUDRYASHOV, A.U. POPOVICH, R.S. CHYSTAKOV

Donetsk National Medical University, Department of Oncology; Donetsk Regional Tumor Center, Donetsk

PALLIATIVE TREATMENT OF PRIMARY METASTATIC KIDNEY CANCER

In Ukraine and Donetsk area the tendency to growth of ren cancer morbidity remains. The number of patients with 4 stage of tumour (T1-4N0-3M1) simultaneously does not decrease. According to standards of diagnostic and treatment of oncological diseases existing in Ukraine, such patients 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 ren cancer with remote metastasises (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 ren cancer, palliative nephrectomy

Стаття надійшла до редакції: 22.07.2011 р.