

Порівняльний аналіз віддалених результатів лікування місцево-поширеного та метастатичного раку нирки

М.В. Терзійський¹, В.М. Григоренко², С.В. Шевчук¹, Р.О. Данилець²

¹Миколаївський обласний онкологічний диспансер, м. Миколаїв

²ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

У роботі представлений порівняльний аналіз віддалених результатів різних методів лікування 244 хворих на рак нирки (РН), яким надавали спеціалізовану допомогу. Виділено сім груп спостереження: хворі, яким проведено тільки хірургічне лікування, комбіноване з наступною променевою терапією, імунотерапією, автовакцинацією, екстракорпоральною детоксикацією, таргетною терапією і виключно симптоматичне при активному спостереженні. Виявлено особливості частоти прогресування пухлини, розвитку рецидивів і термінів їхнього виникнення, летальності по роках спостереження, показник 3-річної виживаності. Простежено залежність між критеріями оцінки результатів і видом допомоги, оперативним доступом, загальним станом і ступенем злоякісності процесу. Пропонується модель тактики ведення даної категорії хворих, використання якої сприяє ранній діагностиці, вибору раціонального методу лікування, адекватного індивідуального за термінами й обсягом заходів диспансерного спостереження.

Ключові слова: рак нирки, віддалені результати, модель тактики ведення хворих.

Рак нирки (РН) є однією зі складних проблем, яка привертає увагу за рівнем зростання захворюваності, частотою виявлення на пізніх стадіях хвороби та необхідністю раціонального вибору методів лікування [7, 5, 14, 16, 12, 17, 18]. На цю патологію припадає близько 1,9% від усіх новоутворень. Щорічний приріст випадків РН становить близько 2% на рік [5, 17, 12]. Україна не є винятком, їй притаманні загальні тенденції, але вона має власні епідеміологічні особливості, що надають проблемі медико-соціального значення, володіння якими дозволяє визначити пріоритетні напрямки її вирішення. В Україні у 2011 році зареєстровано 5245 випадків РН. Показник захворюваності склав 11,5 на 100 тис. (за статевим розподілом чоловіки/жінки – 3032/2313 або 14,4/9,0 на 100 тис.) [5]. Коливаючись по роках їх співвідношення чоловіки/жінки не перевищувало 2:1, при цьому темп приросту хворих протягом трьох останніх років серед осіб обох статей однаковий – 8% [5, 12]. Значення патології зростає, якщо зважити на певні особливості. У віковій категорії 30–54 роки хворі на РН посідають четверте місце серед п'яти основних нозологічних форм у структурі злоякісних новоутворень. Не може залишатися в зазначеному контексті поза увагою і той факт, що кожний четвертий помирає до року від моменту встановлення діагнозу. Останні два роки показник стабілізувався на рівні 5,3 (7,4/3,4) на 100 тис. тобто у 2011 році померло 2400 осіб (1564/836) [5]. При цьому більшою мірою рівень смертності зріс у жінок – на 18% проти 9,7% – серед чоловіків. Зазначене свідчить, що серед різних причин, які, безумовно, потребують свого окремого вивчення, в даному випадку важливе значення має існуюча різниця в доступності спеціалізованої допомоги для зазначених верств населення, а також в медичній їх активності та мотивації до своєчасного звертання за медичною допомогою. Відсутність необхідної настороженості населення щодо онкопатології, неважне ставлення до власного здоров'я,

недостатній рівень диспансеризації, просвітницької діяльності і практична відсутність профоглядів призводить до того, що у 2011 році у 45,6% хворих на РН захворювання діагностували в III–IV його стадіях [5]. В інших країнах згідно зі статистикою на момент діагностики хвороби у 25–33% випадків є віддалені метастази, наявність до того ж у 30–40% рецидивів пояснюють причину, що лише 50% серед усіх зареєстрованих перебуває на обліку п'ять та більше років [2, 6, 7, 13, 14]. Така ситуація дозволяє дійти висновку, що на сьогодні зміна ситуації на краще можлива за умов раннього виявлення патології та своєчасного адекватного лікування зазначеної категорії хворих на різних стадіях онкопроцесу. Особливо в контексті викладеного вище, залишається актуальним індивідуалізований підхід до раціонального вибору методу лікування при РН III–IV стадій [1]. Вирішенню питання сприятимуть результати порівняльного аналізу віддалених наслідків різних варіантів хірургічної допомоги. Зазначене спонукало до проведення даного дослідження.

Мета дослідження: розробити комбіновані методи лікування хворих на місцево-поширений та генералізований РН і покращити їхні результати шляхом використання оптимальної лікувальної тактики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Базами дослідження були Миколаївський обласний онкологічний диспансер та ДУ «Інститут урології НАМН України». Поглибленому вивченню були піддані результати обстеження, лікування та диспансерного спостереження 244 хворих на РН, що перебували в стаціонарі протягом 1997–2010 років. Серед них у 114 осіб процес перебував у III, а у 130 – в IV стадіях захворювання. Діагноз РН у всіх хворих був верифікований. Первинна документація представлена медичною картою стаціонарного хворого, картою вибулого зі стаціонару, амбулаторною картою та картою диспансерного спостереження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед загальної кількості хворих вірогідно більше було чоловіків – 59,4±3,2% проти 40,6±3,2% жінок ($p<0,05$), переважно (70,0%) особи у віці 50 – 69 років. Безсимптомний перебіг був у 43,2% випадках; у решти – в 56,8% відзначали біль у поперековій ділянці, гематурія спостерігалась у 12,8% випадках, підвищення температури – у 5,1%, зменшення маси тіла – у 5,6%. Кожний п'ятий мав декілька скарг. Супутня патологія встановлена у 95,3% хворих, при цьому у 85% з них було дві та більше хвороби; переважала серцево-судинна патологія. У 21 хворого (9%) були злоякісні новоутворення іншої локалізації (рак грудної залози, тіла матки, губи, шкіри, щитоподібної залози). У 93% – розмір пухлини був від 10 мм до 340 мм.

Результати гістологічного дослідження дозволили визначити морфологічні типи нирково-клітинного раку: 89,1% мали конвенційний, 7,1% – хромофобний, 3,8% – папілярний. У

Розподіл хворих за методами лікування (n=244)

| Групи | Методи лікування | Кількість | % |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| 1-а | Оперативне | 63 | 25,8±2,8 |
| 2-а | Оперативне + променева терапія | 23 | 9,4±1,9 |
| 3-я | Оперативне + імунохіміотерапія | 51 | 20,9±2,6 |
| 4-а | Оперативне + автовакцинація | 28 | 11,5±2,6 |
| 5-а | Оперативне + екстракорпоральна детоксикація і ендолімфатичне введення інтерферону | 18 | 7,4±1,7 |
| 6-а | Оперативне + таргетна терапія | 10 | 4,1±0,8 |
| 7-а | Група активного спостереження | 51 | 20,9±2,6 |
| | Усього | 244 | 100 |

Таблиця 2

Основні результати лікування РН з урахуванням його методів

| Метод лікування | Стадії | Кількість хворих | | Кількість рецидивів | 3-річна виживаність (%) | χ^2/p |
|---------------------------------------------------|--------|------------------|------|---------------------|-------------------------|-----------------|
| | | N | % | | | |
| Хірургічне | III | 28 | 44,4 | 3 | 20 (71,4) | 0,0151 / p<0,05 |
| | IV | 35 | 55,6 | 1 | 26 (74,3) | 0,182 / p>0,05 |
| Хірургічне з післяопераційною променевою терапією | III | 16 | 69,6 | 1 | 11 (68,8) | 0,056 / p>0,05 |
| | IV | 7 | 30,5 | 0 | 1 (14,3) | 0,236 / p>0,05 |
| Хірургічне з післяопераційною імунохіміотерапією | III | 30 | 58,8 | 1 | 27 (90,0) | 0,096 / p>0,05 |
| | IV | 21 | 41,2 | 2 | 14 (66,7) | 0,084 / p>0,05 |
| Хірургічне з автовакцинацією | III | 16 | 53,8 | 1 | 14 (87,5) | 0,056 / p>0,05 |
| | IV | 12 | 46,2 | 2 | 12 (100) | 0,020 / p<0,05 |
| Хірургічне з ендолімфатичною імунотерапією | III | 8 | 44,4 | 1 | 7 (87,5) | 0,006 / p<0,05 |
| | IV | 10 | 55,6 | 3 | 2 (20,0) | 0,018 / p<0,05 |
| Хірургічне з таргетною терапією | III | – | – | – | – | – |
| | IV | 10 | 100 | 6 | 2 (20,0) | 0,036 / p>0,05 |
| Активного спостереження | III | 16 | 31,4 | – | 11 (68,8) | 0,229 / p>0,05 |
| | IV | 35 | 68,6 | – | 21 (60,0) | 0,539 / p>0,05 |

36,7% випадках виявлено 1-й ступінь ядерної градації за Фурманом, у 32,4% – 2-й, у 20,1% – 3-й, у 10,8% – 4-й ступінь.

За методами лікування хворі були розподілені на сім груп (табл. 1).

Хірургічне лікування передбачало нефректомію, в тому числі радикальну у 70%; резекція нирки була виконана у 2 хворих (1,0%). Групи розподілу за поодиноким винятком не відрізнялись за основними загальними порівнювальними параметрами. Більшою мірою виділялась остання за похилим віком та ускладненою важкою супутньою патологією. Разом із тим, простежені відмінності щодо поширеності пухлини. З найбільш обтяжливим перебігом були хворі 2-ї, 5-ї, 7-ї груп. Результати порівняльного аналізу наслідків лікування залежно від методів лікування представлено в табл. 2.

Основними критеріями при цьому були: частота рецидивів і термін їхнього розвитку, летальність, динаміка тривалості життя по роках спостереження (три роки) та питома вага хворих, що прожили більше трьох років із загального числа. Рецидиви та метастази логічно спостерігались в IV стадії. Найчастіше (16,7%) вони були в регіональних лімфатичних вузлах, в легенях – 7,7%; в ложі видаленої нирки – 8,1%. У 9% вони були множинні. Вищезазначене підтверджено аналізом результатів лікування в кожній із груп спостереження (рис. 1). Крім того, були виявлені певні особливості та загальні тенденції. Так, в більшості випадків (67–100%) рецидиви захворювання виникали протягом першого року. Частота їх лінійно залежала від поширеності метастатичного процесу та наявності первинно-множинних пухлин. Найбільшою (10,7% та 22,2%) вона була в групах комбінованого лікування – із автовакцинацією, екстракорпоральною детоксикацією та таргетною терапією, де перша ознака мала місце у 94,4%, 67,5% та 100% випадків, друга досягала 21,7%.

Порівняльний аналіз летальності виявив, що найбільшою вона є в перший рік і коливається від 7,1% у разі застосування автовакцинації в післяопераційний період до 29,4% – при активному спостереженні; в наступні два роки показник вірогідно зменшувався і потім зростав з найбільшою інтенсивністю при симптоматичному лікуванні. Вірогідно гіршим показник був при комбінованому лікуванні з променевою терапією і кращим при автовакцинації та при застосуванні таргетної терапії. Результати решти видів лікування достовірно не відрізнялися.

Зменшення тривалості життя та частота прогресування пухлин у хворих на РН III та IV стадії залежала від поширеності метастазів та наявності первинно-множинних злоякісних новоутворень.

Здійснено аналіз операційних доступів в аспекті впливу на результат лікування. Найчастіше (72% випадків) використовували заочервинний, який вірогідно частіше виконували з резекцією, ніж без резекції ребер (58,3±4,3%, 41,7±4,3% відповідно). У кожного четвертого застосовували черезочервинний доступ, при цьому перевагу віддавали підреберній модифікації (59,6±7,2% проти 40,4±7,2% – лапаротомній; p<0,05). Доведено, що кожний із доступів мав свої переваги та недоліки. Разом із тим, зроблено висновок, що вид оперативного доступу не впливає на віддалені результати.

Таким чином, сукупність отриманих даних дає можливість обрати адекватний об'єм оперативного втручання, що є єдиним ефективним способом у лікуванні РН. Наведені терапевтичні методи лише доповнюють хірургічне лікування хворих на РН. Спостереження за хворими після комбінованого або комплексного лікування має суттєве значення у подовженні життя хворих та збереженні його якості. За результатами дослідження виникла необхідність у перегляді термінів нагляду, особливу увагу треба зосередити на першому році після лікування, коли найчастіше виникає

ють рецидиви. При цьому треба дотримуватися необхідного об'єму обстеження згідно зі стандартами діагностики РН. Протягом першого року щомісячного спостереження потребують хворі, яким було виконано комбіноване оперативне втручання по видавленню метастазів та рецидивів пухлин.

ВИСНОВКИ

1. Зменшення тривалості життя та частота прогресування пухлини у хворих на рак нирки III–IV стадій залежить від збільшення категорії пухлини, поширеності метастазів, наявності первинно-множинних злоякісних новоутворень; при цьому вибір доступу хірургічного втручання вірогідного значення немає.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения местно-распространенного и метастатического рака почки

М.В. Терзийский, В.Н. Григоренко, С.В. Шевчук, Р.О. Данилец

В работе представлен сравнительный анализ отдаленных результатов различных методов лечения 244 больных раком почки (РП), которым предоставлялась специализированная помощь. Выделено семь групп наблюдения: больные, которым проведено только хирургическое лечение, комбинированное с последующей лучевой терапией, иммунохимиотерапией, аутовакцинацией, экстракорпоральной детоксикацией, таргетной терапией и исключительно симптоматическое при активном наблюдении. Выявлены особенности частоты прогрессирования опухоли, развития рецидивов и сроков их возникновения, летальности по годам наблюдения, показатель 3-летней выживаемости. Прослежена зависимость между критериями оценки результатов и видом помощи, оперативным доступом, общим состоянием и степенью злокачественности процесса. Предлагается модель тактики ведения данной категории больных, использование которой способствует ранней диагностике, выбору рационального метода лечения, адекватного индивидуального по срокам и объему мероприятий диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: рак почки, отдаленные результаты, модель тактики ведения больных.

2. Встановлено кращі результати 3-річної виживаності у разі застосування аутовакцинації в післяопераційному лікуванні хворих на РН III–IV стадій порівняно з даними комбінованими методами (поєднання оперативного втручання з імунотерапією, екстракорпоральною детоксикацією, таргетною терапією), а також виключно хірургічним та симптоматичним лікуванням.

3. На підставі виявленої залежності частоти розвитку рецидивів захворювання від часу завершення лікування, обґрунтовані терміни диспансерного спостереження: саме така категорія хворих повинна підлягати огляду щомісяця протягом першого року та один раз на три місяці в подальшому.

Comparative analysis of long-term results of treatment of locally advanced and metastatic kidney cancer

M.V. Terzijski, V.N. Grigorenko, S.V. Shevchuk, P.O. Danilets

This work represents comparative analysis of afterhistory of different treatment methods of 244 patients who have kidney cancer and received specialized assistance. There were seven groups selected for patients' management: patients who went through surgical treatment that was combined with further radiotherapy, immunochemotherapy, self-inoculation, extracorporeal detoxication, target therapy and exceptionally symptomatic active surveillance. There were special aspects of tumor progression rate, relapses development and terms of their origin, mortality cases due to years of surveillance, 3-year survival index. Interdependence of results evaluation criteria and ways of assistance, cut-down approach, general state and degree of malignancy process is observed. The model of management tactics for such patients' category is suggested, its implementation favors early diagnostics, selection of rational method of treatment, adequate individual dispensary observation according to terms and extent.

Key words: kidney cancer, afterhistory, model of patients' management tactics.

Сведения об авторах

Терзийский Михаил Васильевич – Николаевский областной онкологический диспансер, 54000, г. Николаев, ул. Николаевская 18

Григоренко Вячеслав Николаевич – Институт урологии НАМН Украины, 04053, г. Киев, ул. Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 424-13-29

Шевчук С.В. – Николаевский областной онкологический диспансер, 54000, г. Николаев, ул. Николаевская 18

Данилец Ростислав Олегович – Институт урологии НАМН Украины, 04053, г. Киев, ул. Коцюбинского, 9а

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Алексеев Б.Я. Новые возможности таргетной терапии метастатического рака почки / Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. // Онкоурология. – 2009. – № 3. – С. 8–13.
- Алексеев Б.Я. Прогностические факторы у больных почечно-клеточным раком и роль их в улучшении выживаемости после хирургического лечения / Алексеев Б.Я., Франк Г.А., Андреева Ю.Ю., Калпинский А.С. // Онкоурология. – 2009. – № 2. – С. 7–14.
- Аляев Ю.Г. Органосохраняющие операции при опухоли почки / Аляев Ю.Г. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 264 с.
- Бирюков В.А. Безопасность и переносимость сорафениба при лечении распространенного рака почки / Бирюков В.А., Карякин О.Б. // Онкоурология. – 2009. – № 1. – С. 22–27.
- Бюллетень Национального онкологического регистра № 12 – «Рак в Україні, 2010–2011» Під ред. Щепотіна І.Б. УНІАН, <http://obozrevatel.com>, <http://health-ua.com>
- Гуторов С.Л. Прерывистый режим введения интерферона-α при метастазах рака почки / Гуторов С.Л., Черноглазова Е.В., Ветрова Н.А. // Онкоурология. – 2009. – № 2. – С. 31–35.
- Молчанов О.Е. Иммунологический мониторинг биотерапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака / Молчанов О.Е., Карелин М.И. // Онкоурология. – 2009. – № 4. – С. 13–19.
- Носов А.К. Клинические проявления, диагностика и стадирование рака паренхимы почки / Носов А.К. // Практическая онкология. – 2005. – № 6. – С. 148–155.
- Переверзев А.С. Органосохраняющие операции при почечно-клеточном раке / Переверзев А.С., Щукин Д.И., Щербак А.Ю. // Онкоурология. – 2009. – № 2. – С. 22–30.
- Петров С.Б. Петров С.Б., Шипеня Е.С., Кукушкин А.В., Шкарупа Д.Д. Усовершенствованная техника достижения гемостаза при резекции почки с новообразованием / Петров С.Б., Шипеня Е.С., Кукушкин А.В., Шкарупа Д.Д. // Онкоурология. – 2009. – № 1. – С. 19–22.
- Серегин А.В. Органосохраняющие операции при почечно-клеточном раке / Серегин А.В., Лоран О.Б., Ашутян В.Р. // Онкоурология, 2009. – № 2. – С. 15–21.
- Сакало В.А., Сакало В.А., Яковлев П.Г. Сучасні погляди на фактори ризику виникнення раку нирки / Сакало В.А., Яковлев П.Г. // Урологія. – 2009. – № 4 (51), Том 13. – С. 27–32.
- Sjhen H.T. Renal – cell carcinoma / Sjhen H.T., Mc Gokern F.Y. // Engl y Med. – 2005; 353: 2477–90.
- Ficarra V. Ficarra V., Martignoni G., Lohse C. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size? Grade and necrosis (SSIGN) score to predict cancer – specific survival using a Europeans series of conventional renal cell carcinoma / Ficarra V., Martignoni G., Lohse C. // J. Urol. (Baltimore), 2006. – 175 (4) – 148–155.
- Glaspy J.A. Therapeutic options in the management of renal cell carcinoma / Glaspy J.A. // Semin. Oncol. – 2002; 29: 41–6.
- Hollenberg B.K. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case or underutilization of Hollenberg B.K., Taub D.A., Miller D.C. // Urology. – 2006; (67): 50–4.
- Parkin O.M., Parkin O.M., Bray F. Ferlay J. Global cancer statistics, 2002 / Parkin O.M., Bray F., Ferlay J. // CA Cancer J. Clin. – 2005; 55, 74–108.
- Parton M. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer / Parton M., Gore M., Eisen T. // Y Clin. Oncol. – 2006, 24: 5584–92.