

В.В. Мрачковський¹, А.В. Кондратенко¹, П.Г. Яковлев¹, Ю.Ю. Куранов¹,
П.Н. Салий¹, Я.В. Левчишин¹, А.В. Сакало², О.А. Черниченко², В.С. Сакало²

РОЛЬ ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ НЕФРЕКТОМІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МЕТАСТАТИЧНИЙ СВІТЛОКЛІТИННИЙ РАК НИРКИ

¹ - Київський міський клінічний онкологічний центр, Україна

² - Державна установа "Інститут Урології" АМН України, Київ, Україна

Реферат. Оцінена тривалість життя у 168 хворих на метастатичний світлоклітинний рак нирки, пролікованих у обсязі циторедуктивної нефректомії, у порівнянні з хворими, яким видалення пухлини не проводилося. Для хворих на метастатичний світлоклітинний рак нирки, що відповідають критеріям відбору, циторедуктивна нефректомія є операцією вибору, що подовжує життя та підвищує якість життя. Медіана виживання після циторедуктивної нефректомії в нашому спостереженні склала 24,1 міс. Медіана виживання хворих без циторедуктивної нефректомії склала 10 міс.

Ключові слова: світлоклітинний рак нирки, метастази, циторедуктивна нефректомія, виживання

Рак нирки займає третє місце серед онкоурологічних захворювань після новоутворювань передміхурової залози та сечового міхура [2]. У 2011 році в Україні було виявлено 5622 нових випадків раку нирки. Чоловіки хворіють в 1,5 рази частіше за жінок. Серед вперше захворілих рак нирки IV стадії був діагностований у 22 % пацієнтів. У Києві, відповідно, було виявлено 365 хворих на рак нирки, з яких IV стадію раку мали 17,1 %, або 62 хворих. Слід зауважити, що до IV стадії відносять пацієнтів як з місцево-поширеним процесом (T4), так і з процесом будь-якої поширеності (будь-який T), але з наявністю віддалених метастазів (M1).

Пацієнти з метастатичним раком нирки заздалегідь мають песимістичний прогноз виживання. Медіана виживання складає в середньому 7 місяців з дня встановлення діагнозу. Тривалий час суперечливим залишалося питання доцільності хірургічного лікування пацієнтів стадії pT4. В той же час окремі закордонні та вітчизняні автори доводять переваги хірургічного видалення первинної пухлини та одночасного видалення метастазів, що проводиться перед або після системної терапії. Сучасні знання біології пухлини, а також успіхи імунотерапії та таргетної терапії дозволяють переглянути погляди на лікування таких хворих та змінити тактику їхнього лікування [1, 19].

Мета дослідження - оцінити власні результати лікування пацієнтів з метастатичним раком нирки та визначити доцільність санітарної нефректомії у даного контингенту хворих.

Матеріал та методи

У відділенні урології Київського міського клінічного онкологічного центру за період 2000-2012 рр. було прооперовано 157 пацієнтів з метастатичним світлоклітинним раком нирки. Серед пацієнтів чоловіків було 96 (61 %), жінок 61 (39 %). Середній вік хворих склав 52 роки (від

21 року до 78 років). Діагноз був виставлений на підставі фізикального обстеження, рентгенографії та/або комп'ютерної томографії органів грудної, черевної порожнини та малої миски, доплерівського картування нижньої порожнистої вени при підозрі на наявність пухлинного тромбу. Комп'ютерну томографію мозку та кісток виконували за показаннями.

Нефректомія була виконана 168 пацієнтам, з них черезочеревинна нефректомія - 121 (72 %), іншим 47 (28 %) - люмботомічна нефректомія. Дев'ятьом пацієнтам нефректомію не виконували з причини поширеності або генералізації пухлинного процесу та неможливості видалити нирку. Цим пацієнтам проведена ревізія нирки з біопсією пухлини. В післяопераційному періоді пацієнтам призначали ад'ювантну імунотерапію препаратами інтерферона-альфа в інтремітуючому режимі в дозах від 3 до 6 млн. ОД на постійній основі. Шість пацієнтів отримували Нексарвар по 800 мг на добу протягом 12-60 місяців. Результати лікування оцінювали згідно критеріям RECIST.

При відборі пацієнтів для проведення циторедуктивної нефректомії використовували наступні параметри:

- 1) задовільний соматичний статус та відсутність важких коморбідних станів (статус ECOG 0-1);
- 2) за даними комп'ютерної томографії органів черевної порожнини, нирка з пухлиною є така, що може бути хірургічно видалена;
- 3) нирка, уражена пухлиною, що планується до санітарної нефректомії, представляє собою більшу частину пухлинної маси в організмі пацієнта;
- 4) відсутні ознаки швидко прогресуючої метастатичної хвороби, канцероматоза.

При аналізі розповсюдженості процесу оцінювали локалізацію метастатичних осередків. Дані про ці осередки наведені в таблиці 1.

Як видно з таблиці, метастази найчастіше спостерігалися у кістках (29,9 %) та легенях (25,2 %).

Шістьом пацієнтам був призначений Нексарвар по 800мг на добу протягом 12-60 місяців до появи ознак прогресії хвороби. Результати лікування оцінювали згідно критеріїв RECIST [18].

Результати та обговорення
Зі 168 пацієнтів, прооперованих у клініці з 2000 до 2012 рр., найближчі та віддалені результати простежили у всіх хворих. На даний момент є живі 62 (37 %) хворих, строк спостереження за ними складає від 1,4 до 8 років. Медіана вижи-

Таблиця 1. Локалізація метастазів у пацієнтів з IV стадією рака нирки

Локалізація метастазів	Кількість пацієнтів з метастазами	
	Абс.	%
Кістки	52	29,9
Легені:		
солітарні	38	21,8
двосторонні множинні	6	3,4
Лімфовузли:		
регіонарні	18	10,3
віддалені	23	13,8
Печінка	7	9,2
Серозні оолонки (плевра, очеревина)	3	4,6
Кишківник	3	2,3
Мозок	3	2,3
Єдина нирка	3	2,3
Загалом M1	168	100

вання серед них склала 37,7 міс. З 9 пацієнтів, яким циторедуктивну нефректомію не виконували, а була виконана лише ревізія нирки з біопсією пухлини, наявні дані тільки про 5 пацієнтів.

Померло на момент дослідження 106 пацієнтів (63 %). Медіана виживання серед померлих склала 14,3 міс.

Загальна медіана виживання серед прооперованих в обсязі циторедуктивної нефректомії склала 24,1 міс.

Дорічна летальність серед досліджуваних пацієнтів склала 32 %, або 54 з 168 пацієнтів. 114 пацієнтів (68 %) пережили 1 рік після операції.

Серед пацієнтів, яким була виконана тільки ревізія пухлини з біопсією, виживання склало від 3 до 17 міс. (у середньому, 10,2 міс.). При цьому один з пацієнтів (з метастазом в єдину нирку; первинно цьому пацієнтові була виконана нефректомія з приводу рака за 24 міс. до повторної операції) живе більше 17 міс. після ревізії єдиної нирки.

Найвищі показники виживання були серед пацієнтів, яким виконана циторедуктивна нефректомія з наступним або попереднім видаленням метастазів (резекція кістки з остеосинтезом при метастазі в плічову або гомілкову кістку, ребро; лобектомія/видалення метастазів у легенях; адреналектомія при метастазі в наднирник; резекція ділянки шлунково-кишкового тракту при прорастанні в шлунок, сигмоподібну кишку; видалення метастатично вражених лімфовузлів).

Доцільно зауважити, що рак нирки має декілька особливостей, які відрізняють його течію від інших новоутворень, серед яких варто відокремити наступні:

1) пухлини нирки мають певну поведінку, супроводжуються періодами тривалої стабілізації з наступним "вибухом" хвороби;

2) при новоутвореннях нирки ефективна біологічна та імунна терапія;

3) хірургічне видалення метастазів, особливо солітарних, призводить до значного покращення виживання.

Перевагу виконання циторедуктивної нефректомії з ад'ювантною імунотерапією для виживання пацієнтів було доведено двома рандомізованими проспективними дослідженнями, результати яких були опубліковані у 2001 році. Ці дослідження створили передмови для створення нового стандарту лікування пацієнтів з метастатичною формою рака нирки.

Проведення цих проспективних досліджень мало на меті виконання нефректомії та призначення інтерферону-альфа в дозі 5 млн ОД після операції підшкірно 3 рази на тиждень до появи ознак захворювання [6, 12].

Порівнюючи отримані дані з результатами вищевказаних досліджень, варто відмітити, що медіана виживання в них склала 13,6 міс. для пацієнтів після нефректомії з ад'ювантним інтерфероном, та лише 7,8 міс. для пацієнтів, що отримували тільки інтерферон-альфа. Річне виживання склало 52 % серед пацієнтів, що перенесли операцію, та лише 37 % серед пацієнтів, що отримували інтерферон-альфа. П'ятирічне виживання в групі пацієнтів після нефректомії склало 10 %. Було помічено, що ні розташування метастазів, ні розмір первинної пухлини не спричиняли суттєвого впливу на прогноз виживання.

Медіана річного виживання в іншому дослідженні, яке проводилося в Університеті Каліфорнії в Лос-Анжелесі, і в якому після нефректомії використовували імунотерапію з інтерлейкіном-2, склала 16,7 міс., а п'ятирічна - 19,6 % [15].

У подальшому розробка та впровадження новітніх таргетних препаратів (сорафеніб "Нексавар" та сунітініб "Сутент"), які впливають на рецептори VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту) та інші тирозинкінази, продемонструвало гарний клінічний ефект при лікуванні метастатичного рака нирки. Враховуючи цей факт, є підстави вважати, що тактика лікування метастатичного рака нирки може та повинна бути переглянута з урахуванням біологічного ефекту циторедуктивної нефректомії та її місця в мультимодальному лікуванні метастатичного рака нирки [3, 13, 14, 17].

Сучасні знання біології пухлин нирок дозволяють поділити ефекти від проведення циторедуктивної нефректомії на декілька категорій в залежності від спрямованості дії.

Покращення виживання після циторедуктивної нефректомії може бути пов'язано зі зменшенням пухлинної маси та видаленням джерела метастазів, що подовжує час до настання смерті внаслідок накопичення критичної маси пухлинної тканини [5].

Покращення виживання пов'язано з видаленням нирки з пухлиною та функціонуючою паренхімою. Нефректомія веде до розвитку помірної ниркової недостатності та незначного метаболічного ацидозу. Таким чином, зміна мікрооточення пухлини веде до пониження її інвазивності. На підтримку цієї точки зору було проведено одне рандомізоване дослідження, в якому порівнювалась виживання пацієнтів з метастатичним раком нирки з підвищеним рівнем креатиніну після нефректомії, та без підвищеного рівня креатиніну. Пацієнти з хронічною нирко-

вою недостатністю мали медіану виживання 17 міс. проти 4 міс. у пацієнтів без підвищеного рівня креатиніну [9].

Ангіогенна гіпотеза пояснює користь циторедуктивної нефректомії зменшенням кількості ростових факторів, які декретуються пухлиною нирки, що стимулюють ріст метастазів. Видалення первинної пухлини веде до регресії метастазів або до їх стабілізації. Підвищення сироваткового рівня VEGF було доведено у пацієнтів на рак нирки, та його концентрація корелювала зі стадією та ступенем диференціювання пухлини. Функціональна релевантність цього ростового фактору була доведена при дослідженні гіперваскулярних пухлин нирок, коли його концентрація була підвищена. При гіповаскулярних пухлинах, що зустрічаються на практиці рідко, концентрація VEGF була низькою. В той же час стверджувати, що VEGF є єдиним головним ланцюгом в розвитку та прогресії раку нирки, невірно, бо в тканині пухлини нирки та в крові пацієнта визначаються в підвищених концентраціях і інші ростові агенти, а саме: тромбоцитарний фактор росту (PDGF), головний фактор росту фібробластів, трансформуючий фактор росту бета-1, ангіопетини, фактор росту гепатоцитів, та інші. Ангіогенний фенотип пухлини визначається балансом між множинними проангіогенними та антиангіогенними факторами в мікрооточенні пухлини, багато з яких ще невідомі або невиявлені [1, 4, 8, 10]. Клінічно була висунута гіпотеза, що первинна пухлина нирки має імуносупресивні властивості та послаблює відповідь на імунотерапію [7, 11, 16].

Таким чином, циторедуктивна нефректомія є операцією вибору у хворих на світлоклітинний метастатичний рак нирки за наявності відповідних показань. Видалення нирки у хворих на метастатичний рак нирки сприяє значному подовженню тривалості життя: в середньому, до 24,1 міс. Медіана виживання пацієнтів без циторедуктивної нефректомії склала 10 міс. Найвищі показники виживання спостерігали серед пацієнтів, які перенесли санітарну нефректомію з наступним або попереднім видаленням метастазів.

V.V. Mrachkovskiy, A.V. Kondratenko, P.G. Yakovlev, Y.Y. Kuranov, P.N. Saliy, Y.V. Levchishin, A.V. Sakalo, O.A. Chernichenko, V.S. Sakalo

Role of Cytorductive Nephrectomy in Treatment of Patients with Metastatic Clear Cell Carcinoma

There has been estimated duration of life of 168 patients with metastatic clear cell carcinoma treated within the volume of cytorductive nephrectomy compared with patients which have not undergone removal of the tumor. For patients with metastatic clear cell carcinoma complying with selection criteria cytorductive nephrectomy is the optional operation that prolongs life and improves quality of life. Survival median upon cytorductive nephrectomy in our observation constitutes 24.1 months. Survival median of patients without cytorductive nephrectomy

constitutes 10 months (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №1.— P. 99-102).

Keywords: clear cell carcinoma, metastases, cytorductive nephrectomy, survival

V.V. Mrachkovskiy, A.V. Kondratenko, P.G. Yakovlev, Y.Y. Kuranov, P.N. Saliy, Y.V. Levchishin, A.V. Sakalo, O.A. Chernichenko, V.S. Sakalo

Роль циторедуктивной нефректомии в лечении больных с метастатическим светлоклеточным раком почки

Оценена продолжительность жизни у 168 пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки, пролеченных в объеме циторедуктивной нефректомии в сравнении с пациентами, которым удаление почки с опухолью не проводилось. Для пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки, соответствующим критериям отбора, циторедуктивная нефректомия является операцией выбора, удлиняющей жизнь и повышающей качество жизни. Медиана выживаемости пациентов после циторедуктивной нефректомии в нашем наблюдении составила 24,1 мес. Медиана выживаемости пациентов без санитарной нефректомии составила 10 мес (Арх. клин. эксп. мед.—2013.— Т.22, №1.—С. 99-102).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Возианов А.Ф.* Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак // К., 1997. - 315 с.
2. Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / І.Б. Шепотін, З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. - 2013. - № 14.
<http://www.i.com.ua/~ucr>
3. *Bukowski R.M.* Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma / R.M. Bukowski // Semin. Urol. Oncol. - 2001. - Vol. 19, No. 2. - P. 148-154.
4. *Edgren M.* Serum concentrations of VEGF and b-FGF in renal cell, prostate and urinary bladder carcinomas / M. Edgren, B. Lennernas, A. Larsson [et al.] // Anticancer Research. - 1999. - Vol. 19 (1B). - P. 869-873.
5. *Flanigan R.C.* Cytorductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis / R.C. Flanigan, G. Mickisch, R. Sylvester [et al.] // J. Urol. - 2004. - Vol. 171, No. 3. - P.1071-1076.
6. *Flanigan R.C.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer / R.C. Flanigan, S.E. Salmon, B.A. Blumenstein [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345, No. 23. - P. 1655-1659.
7. *Fujikawa K.* Serum immunosuppressive acidic protein and natural killer cell activity in patients with metastatic renal cell carcinoma before and after nephrectomy / K. Fujikawa, Y. Matsui, K. Miura [et al.] // J. Urol. - 2000. - Vol. 164, No. 3, Pt. 1. - P. 673-675.
8. *Gabrilovich D.I.* Antibodies to vascular endothelial growth factor enhance the efficacy of cancer immunotherapy by improving endogenous dendritic cell function / D.I. Gabrielovich, T. Ishida, S. Nadaf [et al.] // Clin. Cancer Res. - 1999. - Vol. 5, No. 10. - P. 2963-2970.
9. *Gatenby R.A.* The possible role of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cancer after cytorductive nephrectomy / R.A. Gatenby, E.T. Gawlinski, C.M. Tangen [et al.] // Cancer Res. - 2002. - Vol. 62, No. 18. - P. 5218-5222.
10. *Jacobsen J.* Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma / J. Jacobsen, T. Rasmuson, K. Grankvist [et al.] // J. Urol. - 2000. - Vol. 163, No. 1. - P. 343-347.
11. *Kolenko V.* Dead or dying: necrosis versus apoptosis in caspase-deficient human renal cell carcinoma / V. Kolenko,

- R.G. Uzzo, R. Bukowski [et al.] // *Cancer Res.* - 1999. - Vol. 59, No. 12. - P. 2838-2842.
12. *Mickisch G.H.* Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial / G.H. Mickisch, A. Garin, H. van Poppel [et al.] // *Lancet.* - 2001. - Vol. 358 (9286). - P.966-970.
 13. *Motzer R.J.* Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma / R.J. Motzer, M.D. Michaelson, J. Rosenberg [et al.] // *J. Urol.* - 2007. - Vol. 178, No. 5. - P. 1883-1887.
 14. *Motzer R.J.* Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma / R.J. Motzer, B.I. Rini, R.M. Bukowski [et al.] // *JAMA* - 2006. - Vol. 295, No. 21. - P. 2516-2524.
 15. *Patard J.J.* Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study / J.J. Patard, H.L. Kim, J.S. Lam [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 22, No. 16. - P. 3316-3322.
 16. *Seliger B.* Analysis of the major histocompatibility complex class I antigen presentation machinery in normal and malignant renal cells: evidence for deficiencies associated with transformation and progression / B. Seliger, A. Hohne, A. Knuth [et al.] // *Cancer Res.* - 1996. - Vol. 56, No. 8. - P. 1756-1760.
 17. *Tamaskar I.* Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy / I. Tamaskar, J.I. Garcia, P. Elson [et al.] // *J. Urol.* - 2008. - Vol. 179, No. 1. - P.81-86.
 18. *Therasse P.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors / P. Therasse, S.G. Arbuch, E.A. Eisenhaur [et al.] // *J. National Cancer Institute* - 2000. - Vol. 92, No. 3. - P. 205-216.
 19. *Tosco L.* Survival and impact of clinical prognostic ractors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma / L. Tosco, H. Van Poppel, B. Frea [et al.] // *Eur. Urol.* - 2013. - Vol. 63, No. 4. - P. 646-652.

Надійшла до редакції: