

УДК 616.61-006-033.2-08-039

ПРОГНОЗ ПАЛЛИАТИВНОЙ НЕФРЭКТОМИИ ПРИ ПЕРВИЧНО-МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПОЧКИ

А.Г. Кудряшов

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Реферат. С 1996 по 2007 г.г. на лечении в Донецком областном противоопухолевом центре находилось 345 больных раком почки имевших при первичном обращении множественные отдаленные метастазы. Из них 192 (исследуемая группа) было выполнено комбинированное лечение, включающее паллиативную нефрэктомия, а 153 (контрольная группа) только консервативное лечение. По основным клиничко-прогностическим факторам исследуемая и контрольные группы были идентичны. Средняя продолжительность жизни больных, которым была выполнена паллиативная нефрэктомия в исследуемой группе в 2 раза превышала этот показатель в контрольной ($14,3 \pm 1,0$ и $7,2 \pm 0,5$ мес. соответственно). При множественном поражении легких в исследуемой группе средняя продолжительность жизни составила $19,3 \pm 1,0$ мес., а в контрольной – $8,7 \pm 0,8$ мес. В случаях множественных поражений костей в обеих группах разница также статистически достоверна ($15,9 \pm 1,1$ и $7,2 \pm 0,6$ мес.). В тоже время при метастатическом поражении легких и одновременно других органов (кости, головной мозг, печень и др.) средняя продолжительность в обеих группах приблизительно одинаковы. ($7,7 \pm 0,8$ и $6,3 \pm 0,6$ мес.). Для изучения влияния гистологических фактора на продолжительность жизни больных сформированы 2 группы. В первую (плохой прогноз) вошли 11 пациентов умерших в течении 3 месяцев, а во вторую (хороший прогноз) вошли 9 больных проживших более 2 лет. Гистологические препараты сравнивались по степени дифференцировки, инвазии опухоли в просвет сосудов, лимфоцитарной инфильтрации на границе со здоровой тканью, степени выраженности некрозов в опухоли и эпителиально-мезенхимальной трансформации. На основании полученных предварительных данных установлено, что наиболее прогностически значимыми являются дифференцировка опухоли и эпителиально-мезенхимальная ее трансформация.

Ключевые слова: метастатический рак почки, паллиативная нефрэктомия, прогностические факторы.

В структуре онкозаболеваемости населения Украины рак почки (РП) занимает 8 место у мужчин и 12 у женщин [3, 4]. Однако, по темпам роста, эта патология занимает 2 место (после рака предстательной железы) среди всех онкологических заболеваний. Так, в Украине с 2001 по 2008 г.г. заболеваемость мужчин увеличилась с 39,4 до 71,2, а у женщин с 30,5 до 55,4 на 100 тыс. населения [3]. Одновременно не снижается число больных с 4 стадией опухоли ($T_{1-4}N_{0-3}M_1$), что происходит, несмотря на повсеместное внедрение в широкую клиническую практику ультразвуковых методов диагностики, позволяющих выявлять рак почки

на ранних стадиях заболевания. Это в свою очередь приводит к тому, что, одногодичная летальность при этой патологии в Украине составляет 28,4%.

Согласно существующим в Украине стандартам диагностики и лечения онкологических заболеваний всем больным первично-метастатическим раком почки следует выполнять паллиативную нефрэктомия [6]. На практике это вмешательство не всегда продлевает жизнь пациентов, обрекая их на дополнительные страдания [5, 7-9]. Нами изучена эффективность паллиативной нефрэктомии у больных раком почки, имеющих на момент первичного обращения множественные отдаленные метастазы. Выявлены факторы, позволяющие выработать показания и противопоказания к оперативному лечению [1, 2].

Целью исследования является продление жизни больных раком почки, имеющих при первичном обращении множественные технические неудаляемые метастазы.

Материал и методы

В настоящее исследование включены 345 больных раком почки с отдаленными метастазами, лечившихся в Донецком областном противоопухолевом центре с 1996 по 2007 г.г.

Из них сформированы две группы пациентов. В первую (исследуемую) группу (ИГ) вошли 192 больных, которым была выполнена паллиативная нефрэктомия. Во вторую (контрольную) группу (КГ) включены 153 больных, которым проведено только консервативное лечение – лучевая и/или иммунотерапия.

В соответствии с международной классификацией злокачественных опухолей по TNM, все опухоли относились к категории Т любая, N любая, M₁.

По основным клиничко-прогностическим признакам ИГ и КГ были идентичны.

В обеих группах преобладали мужчины (ИГ – $74,5\% \pm 3,2\%$, КГ – $67,5\% \pm 3,8\%$, $p > 0,05$), что обусловлено тем, что мужчины почти в два раза чаще болеют этой формой рака по сравнению с женщинами.

Метастатическое поражение одного органа было почти у половины больных – $51,6\% \pm 2,3\%$, несколько реже встречалось

поражение нескольких органов и тканей – 48,4%±2,3%. В ИГ метастатическое поражение одного органа было у 53,1%±3,7%, нескольких – у 49,7%±3,7% больных, в КГ – у 46,9%±4,0% и у 50,3%±4,0% больных, соответственно.

ИГ и КГ отличались друг от друга только по возрастной структуре больных: лица старше 60 лет составили в ИГ 39,1%±3,5%, а в КГ – 50,6%±4,0%, $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 345 больных раком почки с отдаленными метастазами 264 умерло от прогрессирования опухолевого процесса: 143 больных – ИГ, 121 – КГ.

Средняя продолжительность жизни больных РП с М1, которым была выполнена паллиативная нефрэктомия, в два раза превышала среднюю продолжительность жизни больных без хирургического лечения – 14,3±1,0 и 7,2±0,5 месяцев, соответственно. Различия статистически значимые, $p < 0,05$.

Из 143 умерших от прогрессирования заболевания больных, которым была выполнена нефрэктомия по поводу РП с М1, 42,0%±4,1% умерло в течение 6 месяцев с момента установления диагноза. Из 121 умерших от прогрессирования опухоли в КГ, умерли в течение первых 6 месяцев – 57,9%±4,5% больных. Различия статистически значимые, $p < 0,05$.

Из числа умерших от прогрессирования опухолевого процесса пережили 3-летний период наблюдения 6,3%±2,0% и 5-летний – 3,5%±1,5% больных исследуемой группы. В контрольной группе 3-летний период наблюдения пережили 0,8%±0,8% больных. Это 1 больной, умерший на 38 месяце (3,1 года) после установления диагноза.

Средняя продолжительность жизни у больных РП с М1 в легкие, которым была выполнена паллиативная нефрэктомия, составила 19,3±1,0 месяцев, а без хирургического лечения – 8,7±0,8 месяцев (различия статистически значимые, $p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что в группу с метастатическим поражением легких вошли больные с множественным или двусторонним поражением легких.

В то же время, при метастатическом поражении легких и одновременно других органов, средняя продолжительность жизни у больных, перенесших паллиативную нефрэктомию и без неё, практически одинаковая – 7,7±0,8 месяцев в ИГ и 6,3±0,6 месяца в КГ ($p > 0,05$).

При поражении костной системы средняя продолжительность жизни статистически значимо больше у больных, которым была выпол-

нена паллиативная нефрэктомия – 15,9±1,1 месяцев, чем при проведении консервативного лечения – 7,2±0,6 месяца ($p < 0,05$). Средняя продолжительность жизни при этом больше, как в случаях единичного поражения кости, так и в случаях поражения нескольких костных структур: Этот показатель при единичном поражении в ИГ составил 18,9±1,2 месяцев, а в КГ – 11,0±0,8 месяцев; при множественном поражении в ИГ – 13,5±1,0 месяцев, в КГ – 5,7±0,5 месяцев ($p < 0,05$).

Помимо локализации метастазов, нами проанализировано влияние гистологических параметров опухоли на продолжительность жизни после паллиативной нефрэктомии.

Как известно, степень злокачественности опухоли является основным фактором прогноза при раковых опухолях различной локализации. Это касается и почечно-клеточной карциномы, в которой исход зависит от степени злокачественности опухоли. Поэтому и в нашем материале значительно чаще длительное (более 2 лет) выживание больных с метастазирующим раком почки встречается в группе опухолей низкой степени злокачественности (высоко дифференцированных). Следует обратить внимание, что среди недифференцированных, т.е. высокой степени злокачественности, опухолей особо стоит веретеноклеточный или саркоматоидный рак, который в нашем материале встретился только в 12,5% случаев 1 группы (длительного выживания) и в 54,5% случаев 2 группы (короткого выживания). Неблагоприятный исход при наличии саркоматоидных особенностей в опухоли отмечают многие исследователи раков различных локализаций [7].

Появление в опухоли вытянутых фибробластоподобных (саркоматоидных) клеток связано с феноменом эпителиально-мезенхимального перехода (трансформации), лежащего в основе прогрессии рака, повышенной инвазивности и склонности к метастазированию [11]. Обычно этот процесс возникает в результате воздействия экстрацеллюлярных сигналов, чаще трансформирующего фактора роста β (TGF β) и других факторов роста (эпителиального, гепатоцитарного, фибробластического), а также матричных металлопротеиназ и других с передачей сигнала через цитоплазматические системы к регуляторам транскрипции ядра (Snail, Slug, Twist, ZEB и др.), которые включают сигнальные пути, определяющие эпителиальные или мезенхимальные маркеры клеток, подвижность их, выживание, пролиферацию и др. [11]. Однако в почечно-клеточном раке фе-

номен епителіально-мезенхімальної трансформації (ЭМТ) может включаться необычным путем через интерлейкин-15 (IL-15), который является мощным иммуномодулятором и применяется для иммунотерапии рака. Но в раке почки клетки экспрессируют мембраносвязанный IL-15. Его стимуляция растворимым рецептором IL-15 включает сигналы, необходимые и достаточные для ЭМТ, что, по мнению авторов исследования, является беспрецедентным для IL-15 [8].

В нашем материале только в 1 случае опухоль, представленная веретенноклеточным раком, инвазировала ткань почки, замещая канальцы и обрастая клубочки. В случаях с длительным выживанием опухоль была довольно четко отграничена, встречалась толстая фиброзная капсула или более тонкая, но только частично пророщенная опухолью.

В случаях с очагами анапластической или веретенноклеточной карциномы наблюдались изменения и в строме, признаки её активации с большим числом молодых фибробластов, меньшим количеством более рыхло расположенных волокон. Все эти изменения стромы отмечены у пациентов с плохим прогнозом.

В одном случае с коротким выживанием пациентов среди светлоклеточного рака встречались клетки с крупными эозинофильными включениями в цитоплазме, что, по описанию в литературе, характерно для рабдоидных клеток, которые могут занимать от 5% до 50% объема опухоли и встречаются в агрессивных по течению неоплазмах [10]. Однако для подтверждения этого в нашем материале необходимо иммуногистохимическое исследование.

Одним из критериев плохого прогноза является инвазия сосудов опухолевыми клетками, по данным литературы васкулярная инвазия является сильным независимым прогностическим критерием при радикальной нефрэктомии [13]. В нашем материале инвазия сосудов обнаруживалась гораздо чаще в случаях короткого выживания больных (36,4%), чем длительного (12,5%).

Некрозы в опухоли, по данным литературы, встречаются от 32,6% [18] до 66% [9]. Однако предсказательная точность частоты некрозов низкая. Имеет значение протяженность некрозов, в частности, с плохим прогнозом связывают наличие крупных некрозов [8]. В нашем материале в группе с короткой выживаемостью некрозы встречались часто (63,6%), при этом в 45,4% они были крупными. При длительном выживании частота крупных некрозов составила 37,5%, т.е. различия в их частоте между группами незначительные, но в

первой группе не встречались мелкие некрозы. Таким образом, на нашем материале играет роль общая частота некрозов, независимо от размеров их.

Учитывая роль иммунологического фактора в развитии и прогрессии почечно-клеточного рака, интерес представляет оценка выраженности лимфоидной инфильтрации в опухоли. Резко выраженная клеточная инфильтрация с наличием крупных лимфоидных скоплений отмечена только в 1 случае короткого выживания больных (9,1%) и в 3 случаях длительного выживания (37,5%), слабой или мелкоочаговой инфильтрация была в 6 случаях (54,5%) короткого выживания и в 3 случаях (37,5%) длительного выживания. Таким образом, большая степень лимфоцитарной инфильтрации опухоли отмечена у пациентов с длительным выживанием, т.е. можно предполагать защитную, отграничительную роль такой инфильтрации. Интересно, что в окружающей опухоль ткани почки при длительном выживании чаще встречалось воспаление с выраженной лимфоидной инфильтрацией (50%), чем при короткой выживаемости (12,5%).

Подводя итоги работы, следует отметить, что тщательное гистологическое исследование опухоли позволит определить признаки, влияющие на прогнозирование длительности выживания после нефрэктомии при метастазирующей почечно-клеточной карциноме. Среди них важнейшее значение имеет определение гистологической степени злокачественности и особенно признаков епителіально-мезенхімальної трансформації її. Менше значення має інвазія судів, наявність некрозів в опухолі, ступінь лімфоцитарної інфільтрації її.

З а к л ю ч е н и е

Таким образом, на основании представленных данных можно утверждать следующее.

1) Комбинированное лечение, включающее паллиативную нефрэктомию у больных первично метастатическим раком почки ($T_{1-4}N_{0-3}M_1$) позволяет рассчитывать на улучшение отдаленных результатов, по сравнению с консервативной терапией. Средняя продолжительность жизни при этом увеличивается в 2 раза и составляет, соответственно, $14,3 \pm 1,0$ и $7,2 \pm 0,5$ месяцев. Различия статистически значимы, $p < 0,05$.

2) Паллиативная нефрэктомия в комбинации с лучевой и иммунотерапией, по сравнению с лучевой и/или иммунотерапией, существенно улучшает отдаленные результаты при метастатическом поражении легких: сред-

няя продовжителюность жизни составляет $18,2 \pm 1,2$ и $8,7 \pm 0,9$ месяцев ($p < 0,05$); при метастатическом поражении легких в сочетании с другими органами и тканями отдаленные результаты примерно одинаковые у больных ИГ и КГ: $7,7 \pm 0,8$ месяцев в ИГ и $6,3 \pm 0,6$ месяца в КГ ($p > 0,05$).

3) При метастазах РП в кости паллиативная нефрэктомия улучшает отдаленные результаты как в случае единичных, так и в случае множественных поражений.

4) Такие гистологические параметры как дифференцировка опухоли, ее эпителиально-мезенхимальная трансформация являются неблагоприятными прогностическими факторами.

Полученные предварительные данные позволяют сделать вывод о том, что паллиативная нефрэктомия улучшает отдаленные результаты лечения метастатического рака почки по сравнению с лучевой и/или иммунотерапией. Однако, при метастатическом поражении нескольких органов (легкие + кости, легкие + печень, легкие + головной мозг и др), низкой ее дифференцировке и эпителиально-мезенхимальной трансформации эффективность паллиативной нефрэктомии сомнительна.

Поэтому, принятие решения о необходимости выполнения паллиативной нефрэктомии следует принимать после всестороннего обследования. Это позволит избежать необоснованных хирургических вмешательств у больных раком почки с наличием множественных отдаленных метастазов.

ПРОГНОЗ ПАЛІАТИВНОЇ НЕФРЕКТОМІЇ ПРИ ПЕРВИННО-МЕТАСТАТИЧНОМУ РАКУ НИРКИ.

О.Г. Кудряшов

Реферат. З 1996 по 2007 рік на лікуванні в Донецькому обласному протипухлинному центрі було 345 хворих на рак нирки, які мали при першому зверненні множинні віддалені метастази. Із них 192 (дослідницька група), було виконано комбіноване лікування, включаючи паліативну нефректомію, 153 (контрольна група) лише консервативне лікування. Згідно з клініко-прогностичними факторами, дослідницька і контрольна група були ідентичні. Середня тривалість життя пацієнтів, яким була виконана паліативна нефрэктомія у дослідницькій групі у 2 рази перевищила цей показник у контрольній групі ($14,3 \pm 1,0$ і $7,2 \pm 0,5$ міс.) при множинному ураженні легень у дослідницькій групі середня тривалість життя складала $19,3 \pm 1,0$ міс., а в контрольній групі – $8,7 \pm 0,8$ міс. У випадку множинного ураження кісток у дослідницькій групі і контрольній групі, різниця також статистично достовірна $15,9 \pm 1,1$ і $7,2 \pm 0,6$ міс.) у той же час при множинному ураженні легень одночасно ними органами (кістки, головний мозок, печінка та ін..) середня тривалість життя в

контрольній групі та дослідницькій групі приблизно однакові ($7,7 \pm 0,8$ і $6,3 \pm 0,6$ міс.). Для вивчення впливу гістологічних факторів на тривалість життя хворих були сформовані 2 групи. До першої (короткострокового виживання) ввійшли 11 пацієнтів, померлих на протязі 11 місяців після втручання, а в другу (довгострокового виживання) ввійшли 9 хворих, які прожили більше 2 років. Гістологічні препарати порівнювались по ступеням дифференцировки, інвазії пухлини в судини, лімфоцитарної інфільтрації, ступіні наявності некрозів та епітеліально-мезенхимальної трансформації. На основі одержаних попередніх даних установлено, що найбільш прогностичними являються дифференцировка пухлини і епітеліально-мезенхимальна її трансформація.

Ключові слова: метастатичний рак нирки, паліативна нефрэктомія, прогностичні фактори.

PROGNOSIS OF PALLIATIVE NEPHRECTOMY AT INITIALLY-METASTATIC RENAL CANCER

A.G. Kudryashov

Abstract. 345 patients with renal cancer were treated in Donetsk regional antitumoral centre from 1996 to 2007 years; all of them had multiple distant metastasis at a primary visit. Combined therapy including palliative nephrectomy was performed in 192 patients (investigated group) and 153 patients (control group) underwent only conservative therapy. Both control and investigated groups were identical according to main clinical factors. An average life expectancy of patients who underwent palliative nephrectomy (investigated group) exceeded this indicator in control group in 2 times ($14,3 \pm 1,0$ and $7,2 \pm 0,5$ months accordingly). At multiple impairments of the lungs an average life expectancy of patients in the investigated group made up $19,3 \pm 1,0$ months and in the control group – $8,7 \pm 0,8$ months. In cases of multiple impairments of bones in both groups the difference was also statistically reliable ($15,9 \pm 1,1$ and $7,2 \pm 0,6$ months). At the same time at metastatic impairments of the lungs and other organs (bones, brain, liver, etc.) an average duration of life in the investigated group and control one was approximately equal ($7,7 \pm 0,8$ and $6,3 \pm 0,6$ months). 2 groups of patients were formed to study the influence of histological factors on their life span. The first group (bad forecast) included 11 patients who died within 3 months and the second group (good forecast) included 9 patients who lived more than 2 years. Histological specimens were compared on the degree of differentiation, tumor invasion in vessels lumen, lymphocytical infiltration on the border with a healthy tissue, degree of necrotic manifestation in tumor and epithelial – mesenchymal transformation. On the basis of the obtained preliminary data it was established, that the most prognostically significant are differentiation of tumor and its epithelial – mesenchymal transformation.

Keywords: metastatic renal cancer, palliative nephrectomy, prognostic factors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь Г.В. Паллиативная нефрэктомия в комплексной терапии метастатического рака почки / Г.В. Бондарь, А.Г. Кудряшов, А.В. Борота // Сучасні підходи до лікування раку нирки: науково-практ. симпозиум з міжнародною участю, 23-25 квітня 2010 р. – Крим, 2010. – С. 52-60.
2. Кудряшов А.Г. Паллиативная комплексная терапия метастатического рака почки / А.Г. Кудряшов // Новоутворення. – 2010. – № 5. – С. 131-135.
3. Гайсенко А.В. Епідеміологія раку нирки в Україні / А.В. Гайсенко // Сучасні підходи до лікування раку

- нирки: науково-практ. симпозіум з міжнародною участю, 23-25 квітня 2010 р. – Крим, 2010. – С.2-6.
4. Рак в Україні, 2007-2008: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – Київ, 2009. – № 10.
 5. 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.
 6. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих / МОЗ України. – наказ № 554 від 17.09.2007.
 7. Постолюк І.Г. Міоепітеліальні пухлини молочної залози / І.Г. Постолюк // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 109-115.
 8. Khawam K. 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 al.] // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 4. – P. 1561-1569.
 9. Klatte T. 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, J.W. Said, M. de Martino [et al.] // J Urol. – 2009. – Vol. 181, № 4. – P. 1558-1564.
 10. Leroy X. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm with overexpression of p53 / X. Leroy, L. Zini, D. Buob [et al.] // Arch Pathol Lab Med. – 2007. – V. 131, N1. – P. 102-106.
 11. Radisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition / D.C. Radisky // Journal of Cell Science. – 2005. – Vol. 118. – P. 4325-4326.
 12. Zigeuner R. 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 al.] // Eur Urol. – 2008. – Nov 28 [Epub ahead of print].
 13. Zubac D.P. Organ-confined clear cell renal cell carcinoma: the prognostic impact of microvascular invasion, nuclear grade and tumour size / D.P. Zubac, L. Bostad, B. Kihl [et al.] // APMIS. – 2008. – Vol. 116, № 12. – P. 1027-1033.