

Диссеминированный рак почки: факторы прогноза, лечение и перспективы

Д.А. Носов, С.А. Тюляндин
ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Проблема лечения диссеминированных форм почечно-клеточного рака (ПКР) по-прежнему занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии. Об этом свидетельствует то, что в России рак почки по темпам прироста онкологической заболеваемости устойчиво занимает 3-е место и в 50% всех случаев уже имеет или приобретает позднее метастатический характер [1]. Показатели выживаемости больных с метастазами также разочаровывают: общая и 5-летняя выживаемость, как правило, не превышают 12 мес и 5% соответственно [21]. В настоящее время неспецифическая иммунотерапия с использованием интерферона α (ИНФ) и интерлейкина 2 (ИЛ2) как в монорежимах, так и в комбинациях является стандартом лекарственного лечения диссеминированного ПКР при относительно невысокой частоте объективных эффектов — всего 18—20% [8].

ИЛ2 — цитокин, синтезируемый Т-лимфоцитами, преимущественно Т-хелперами (CD4+), после их активации. Иммуномодулирующий эффект ИЛ2 сводится к стимулированию клональной пролиферации антигенспецифических Т-клеток, усилению цитотоксической активности Т-лимфоцитов, NK и моноцитов, регуляции продукции ИФН α , пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов.

ИФН α — другой цитокин, вырабатываемый макрофагами и В-лимфоцитами, стимулирует экспрессию антигенов глюкокортикостероидов (ГКС) 1 класса на клеточных мембранах лимфоидных элементов и опухолевых клеток, повышает активность цитотоксических лимфоцитов (CTL), регулирует взаимодействия с другими цитокинами в процессе формирования противоопухолевого иммунного ответа. Также описывается его антиангиогенная (подавление экспрессии VEGF и β -FGF) и антипролиферативная активность. Предполагается, что иммуномодулирующий эффект является основным в реализации противоопухолевого действия ИЛ2 и ИНФ.

За последние 15 лет проведено огромное число клинических исследований, с помощью которых пытались ответить на вопросы о наиболее оптимальных режимах введения этих препаратов и целесообразности их совместного применения. Мы остановимся лишь на крупных рандомизированных исследованиях, обладающих высоким уровнем доказательности.

В рандомизированном исследовании, проведенном в Национальном раковом институте США, эффективность монотерапии ИЛ2 изучалась у 400

больных в режиме высокодозных (720000 МЕ/кг) и низкодозных (72000 МЕ/кг) внутривенных болюсных инфузий, а также в режиме подкожного введения (низкие дозы) [33].

Хотя при высокодозном болюсном введении ИЛ2 объективные эффекты регистрировались достоверно чаще (21%), чем при других способах введения (13 и 10% соответственно), достоверность различий между показателями была слабой ($p=0,048$) и данное преимущество не трансформировалось в улучшение общей выживаемости больных. При этом терапия высокими дозами ИЛ2 сопровождалась выраженной токсичностью. И хотя в данном исследовании не зарегистрировано ни одного случая смерти вследствие токсических осложнений, в более ранних исследованиях сообщалось о 4% летальности в результате токсических реакций при использовании высокодозных режимов терапии [12]. Основным аргументом в пользу высокодозных режимов ИЛ2 являются данные отдельных авторов о регистрации объективных эффектов у пациентов с большим объемом опухолевого поражения и о более высокой продолжительности полных ремиссий, которые не отражаются на показателях общей выживаемости больных в группе.

С целью уменьшения токсичности терапии ИЛ2 некоторые исследователи использовали метод длительных внутривенных инфузий и получили результаты, сопоставимые с таковыми при болюсном или подкожном способе введения данного цитокина [13,27,30]. Однако подкожный метод представляется более предпочтительным ввиду лучшей переносимости.

К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения ИФН α 2 в монорежиме у пациентов метастатическим ПКР. При мета-анализе результатов лечения 1600 больных, получавших ИНФ, частота объективных эффектов составила 15% [30]. Более ранние исследования показали, что использование ИНФ в разовой дозе < 3 млн МЕ (3 раза в неделю) малоэффективно, а увеличение разовой дозы этого цитокина > 10—12 млн МЕ не сопровождается повышением противоопухолевой активности и не дает никаких преимуществ [17]. Данные нашего отделения свидетельствуют о 14% общей эффективности монотерапии ИФН α при лечении 106 больных диссеминированным ПКР [3].

Попытки комбинированного использования ИЛ2 и ИНФ не привели к существенному повышению эффективности иммунотерапии и улучшению

Таблица 1. Прогностическое значение факторов риска у пациентов диссеминированным раком почки и показатели выживаемости

Прогноз	Факторы риска	3-летняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес
Плохой	3 и более	0	4
Умеренный	1 или 2	7	10
Благоприятный	Нет	31	20

выживаемости больных. В немногочисленных рандомизированных исследованиях, в которых проводилось прямое сравнение комбинации ИЛ2+ИНФ с однокомпонентными режимами этих же цитокинов, противоопухолевая активность ИЛ2+ИНФ колебалась от 10 до 19% [19–26].

По результатам двух рандомизированных исследований добавление 5-фторурацила в комбинацию ИЛ2+ИНФ не сопровождалось достоверным увеличением частоты объективных эффектов, которая варьировала от 2 до 31% [7–25]. В одном исследовании трехкомпонентный режим способствовал значительному улучшению показателей выживаемости,

чавших интерферонотерапию, определялась именно этими параметрами. При ECOG=0 медиана выживаемости достигала 44 мес, в то время как при ECOG≥2 она не превышала 5 мес ($p<0,05$). При увеличении числа пораженных метастазами органов и уменьшении продолжительности безрецидивного периода после радикальной нефрэктомии (<12 мес) выживаемость больных падала с 25 до 8 мес и с 27 до 9 мес соответственно ($p<0,05$) [3].

Особенности биологического поведения, характеризующиеся возможностью возникновения спонтанных регрессий и стабилизаций, не связанных с лечением заболевания, требуют от

Таблица 2. Рандомизированные исследования, посвященные оценке эффективности иммунотерапевтических режимов и монотерапии тамоксифеном [6–16]

Автор	Схема терапии	Число больных	Эффект, %	Выживаемость, мес	
J.Atzpodien, 2001	ИЛ2+ИНФ+5-ФУ Тамоксифен	78	39 0	24 13	$p<0,05$
R.Henriksson, 1998	ИЛ2+ИНФ+тамоксифен Тамоксифен	128	8 3	12 13	$p>0,05$

в то время как в другом не оказывал существенного влияния на продолжительность жизни пациентов.

Столь противоречивые непосредственные и отдаленные результаты лечения в первую очередь могут объясняться как многообразием форм клинического течения заболевания, так и отсутствием единых критериев стратификации больных на этапе рандомизации в различные исследования. Необходимо учитывать, что больные диссеминированным ПКР представляют собой достаточно гетерогенную группу с различными исходными клиническими и лабораторными характеристиками, определяющими продолжительность жизни. Во многих исследованиях убедительно доказано влияние ряда прогностических параметров на результаты лечения и выживаемость больных ПКР. Ранее не леченные больные с хорошим исходным соматическим статусом, ограниченной степенью распространения болезни, длительным безрецидивным периодом после выполнения радикальной нефрэктомии имеют более благоприятный прогноз. По нашим данным, выживаемость у 106 больных метастатическим ПКР, полу-

исследователей более осторожной оценки эффективности проводимой терапии и внедрения единой прогностической модели для стратификации больных. В свою очередь это способствовало бы более корректному сравнению результатов различных исследований.

В 1999 г. R. Motzer [22] на основании многофакторного анализа выделил 5 независимых параметров, коррелирующих с выживаемостью 670 больных диссеминированным ПКР, наблюдавшихся в Memorial Sloan-Kettering онкологическом центре с 1975 по 1996 г. Соматический статус по шкале Карновского <80%, превышение в ≥1,5 раза нормального уровня ЛДГ, высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень Hb <13 г/дл и отсутствие в анамнезе нефрэктомии являлись неблагоприятными прогностическими факторами. Далее эти факторы риска были использованы для распределения пациентов на три различные прогностические группы. Выживаемость больных, у которых отсутствовали все факторы, ассоциированные с плохим прогнозом, оказалась достоверно более высокой (табл. 1).

Таблица 3. Рандомизированные исследования, в которых изучалась роль паллиативной нефрэктомии у больных диссеминированным ПКР

Исследование	Группа больных	Число больных	Выживаемость, мес	
SWOG 8949 [11]	Нефрэктомия+ИФН ИФН	83	12 8	p=0,05
EORTC 30947 [20]	Нефрэктомия+ИФН ИФН	241	17 7	p<0,05

В дальнейшем этот же автор усовершенствовал данную прогностическую модель и продемонстрировал, что она может быть успешно использована и для пациентов, которым проводится иммунотерапия ИФН. В анализ были включены 463 пациента, получавших лечение ИНФ в рамках 6 проспективных клинических исследований. Время от установления диагноза рака почки до начала терапии <1 года оказалось более значимым неблагоприятным фактором прогноза, чем отсутствие в анамнезе нефрэктомии. Медиана выживаемости больных в группах плохого, умеренного и благоприятного прогноза составляла 5, 14 и 30 мес соответственно [23]. Можно сделать вывод, что терапия ИФН у больных с плохим прогнозом практически неэффективна.

На данном этапе предложенная модель рассматривается в качестве универсальной при стратификации пациентов, определении дизайна и интерпретации результатов рандомизированных исследований, в которых эффективность новых лекарственных подходов сравнивается со стандартной терапией ИФН.

Яркой иллюстрацией использования разных прогностических моделей при стратификации больных являются противоположные результаты двух рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность иммунотерапевтических режимов, включающих комбинацию ИЛ2+ИНФ, с монотерапией тамоксифеном (табл. 2).

И хотя лечебные группы внутри каждого исследования были хорошо сбалансированы между собой по различным прогностическим критериям, в одном из исследований показатели выживаемости больных не зависели от вида терапии, в то время как в другом эффективность комбинации ИЛ2+ИНФ была достоверно выше, чем таковая гормонотерапии. Видимо, в первом исследовании преобладали больные с плохим прогнозом, у которых иммунотерапевтическое воздействие не оказывает положительного влияния.

Различным гистологическим вариантам опухоли свойственны определенные генетические нарушения, которые также могут определять эффективность лекарственной терапии. Предполагается, что светлоклеточный вариант ПКР более чувствителен к иммунотерапевтическому воздействию, чем папиллярный или хромофобный. Прогностическое

значение гистологического варианта опухоли сейчас также анализируется.

В рандомизированных клинических исследованиях активно изучаются более специфические иммунотерапевтические подходы — вакциноterapia и моноклональные антитела к различным опухолевым мишеням. Предварительные результаты пока указывают на то, что аутологичные вакцины на основе дендритных клеток или комплекса опухолевых антигенов и протеинов теплового шока (HSPPC-96) могут обладать противоопухолевой активностью у отдельных больных [5]. Дендритные клетки являются «профессиональными» антигенпрезентирующими клетками, которые представляют опухолевый антиген в контексте с молекулой МНС I класса CTL и активируют последние благодаря наличию на своей поверхности ко-стимулирующих молекул семейства B7 (CD80, CD86). На данном этапе этот подход представляется перспективным и удобным, так как дендритные клетки можно выделять из мононуклеаров периферической крови, генерировать в достаточном количестве в присутствии GM-CSF/IL4 и обрабатывать лизатом из опухолевых клеток, содержащим опухолевые антигены. Из 6 больных, которым проводилась вакцинация по данной методике в нашем отделении, у 2 ранее леченных пациентов зафиксированы стабилизации заболевания сроком 4+ и 6 мес.

В настоящее время пересмотрено значение хирургического метода в лечении больных метастатическим ПКР. Теоретическими предпосылками для выполнения паллиативной нефрэктомии перед началом системного лечения послужили данные о резистентности первичной опухоли к иммунотерапии, целесообразности уменьшения объема опухолевой массы и удаления источника возможного метастазирования. Хирургический этап также дает возможность получить опухолевый материал для последующего использования в специфической иммунотерапии (аутологичная вакциноterapia). В двух международных рандомизированных исследованиях убедительно доказана необходимость выполнения паллиативной нефрэктомии у больных с хорошим соматическим статусом (ECOG=0—1) перед началом терапии ИФН [11—20]. Медиана выживаемости была достоверно выше в «хирургических» группах (табл. 3).

У пациентов с единичными или солитарными метастазами также обсуждается возможность радикального хирургического удаления метастазов. По данным разных авторов, при радикальном хирургическом вмешательстве 5-летняя выживаемость может достигать 25—44% [2—28]. И хотя этот подход может быть использован лишь в редких случаях, поскольку чаще приходится наблюдать множественный характер метастатического поражения, выбор хирургического метода должен основываться на принадлежности больного к той или иной прогностической группе. Вряд ли операция будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с агрессивным течением заболевания, когда существует вероятность появления новых метастазов уже в ранние сроки после хирургического лечения.

Проведенный нами ретроспективный анализ, в котором оценивали характер прогрессирования заболевания при проведении терапии ИНФ у 31 больного с единичными метастазами рака почки в легкие, показал, что на первом этапе этим пациентам целесообразно проводить иммунотерапию [4]. Данная тактика, с одной стороны, позволяет исключить пациентов с ранним (<6 мес) системным прогрессированием болезни, которое в нашем исследовании наблюдалось в 26% случаев, а с другой — выделить группу больных, которым целесообразно проводить хирургическое удаление быстрорастущих единичных метастазов при отсутствии появления новых очагов (11% больных). В остальных случаях (67%) регистрировались как объективные эффекты, так и длительная (≥ 6 мес) стабилизация при медиане времени до прогрессирования заболевания 14 мес. У 15% пациентов стабилизация была весьма продолжительной — 2 года и более. Медиана выживаемости во всей группе — 31 мес.

Рассуждая о значении хирургического лечения после достижения частичной ремиссии или продолжительной стабилизации, можно предположить, что операция, направленная на элиминацию оставшихся после лекарственного лечения единичных метастатических образований, способствовала бы увеличению продолжительности безрецидивной и общей выживаемости.

В последние годы несколько расширились представления о молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе возникновения ПКР. У 2% больных рак почки является частью наследственного синдрома von Hippel-Lindau (VHL) — ауто-сомно-доминантного заболевания, обусловленного инактивацией одноименного супрессорного гена (3p25) вследствие его герминальной мутации. При светлоклеточном раке, который является доминирующим гистологическим вариантом (70—80%) ПКР, также наблюдается инактивация VHL-гена, но уже вследствие соматических мутаций или мети-

лирования гена. По данным разных авторов, соматические мутации VHL-гена обнаруживаются у 50—70% больных спорадическими формами светлоклеточного рака почки. При других гистологических вариантах ПКР (папиллярный и хромофобный рак), которые встречаются в 15 и 5% случаев соответственно, мутации VHL-гена не выявляются. Предполагается, что инактивация данного гена является ранним и ключевым событием канцерогенеза при светлоклеточном раке. Белковый продукт VHL-гена (pVHL) в нормальных условиях обеспечивает внутриклеточную регуляцию уровня HIF (фактора индуцируемого гипоксией), связываясь с последним и инактивируя его. Соответственно потеря функциональной активности VHL-гена сопровождается внутриклеточной аккумуляцией HIF с последующей активацией ряда генов, ответственных за синтез сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и других факторов (TGF α /IGF), регулирующих процессы ангиогенеза и опухолевой пролиферации. Возможно, данный механизм объясняет избыточную опухолевую васкуляризацию при ПКР и обосновывает использование антиангиогенных препаратов в лечении данного заболевания.

Препарат SU 011248 ингибирует фермент тирозинкиназу интрацеллюлярной части многих рецепторов, включая VEGFR, PDGFR, KIT и Flt3. SU 011248 был использован для лечения больных метастатическим раком почки с прогрессированием болезни после 1—2 режимов иммунотерапии [24]. Лечение проводили до появления признаков прогрессирования или токсичности. Из 63 больных, включенных в исследование, у 21 (33%) отмечен объективный противоопухолевый эффект и еще у 23 (37%) — стабилизация процесса более 3 мес. Из 21 больного с объективным эффектом у 14 он сохраняется в течение 4+—12+ мес. Медиана времени до прогрессирования (1-годовая выживаемость) составила 8,3 мес и 65% соответственно. Наиболее частыми осложнениями были слабость и умеренное снижение фракции выброса левого желудочка. Не отмечено признаков кровотечения или тромбоэмболии. Авторы считают, что SU 011248 — малотоксичный и эффективный препарат для лечения больных раком почки. В настоящее время проводится рандомизированное исследование, в котором больные метастатическим ПКР в качестве терапии первой линии будут получать ИФН или ИФН+SU 011248.

BAY 43-9006 (сорафениб) был создан для прицельного ингибирования Raf-киназы, которая играет активную роль в стимуляции пролиферации и активации ангиогенеза. Недавно было обнаружено, что сорафениб ингибирует тирозинкиназу рецепторов VEGF и PDGF. Известны предварительные результаты лечения 89 больных ПКР, которые получа-

ли сорафениб в рамках большого исследования препарата у больных с резистентными к лекарственной терапии опухолями [29]. После 12 нед приема препарата у 37 (42%) больных метастатическим раком почки отмечено уменьшение размеров опухоли на 25% и более, у 45 (51%) — стабилизация. У 88% больных отсутствуют признаки прогрессирования заболевания при сроке лечения 24 нед. Наиболее частыми побочными эффектами были кожная сыпь, слабость и диарея. Авторы делают вывод, что сорафениб — перспективный препарат для лечения больных метастатическим раком почки и нуждается в дальнейшем изучении.

Еще одним интересным исследованием у больных метастатическим ПКР является использование комбинации бевацизумаба (моноклональные антитела к VEGF) и эрлотиниба (ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста) [15]. Интересно, что применение бевацизумаба и gefitinib (другой ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста) в монорежимах оказалось малоэффективным при метастатическом раке почки (частота объективного эффекта — < 10 и 0% соответственно) [9,10,32]. Лечение данной комбинацией получили 62 больных с прогрессированием процесса после проведения не более чем 1 режима иммунотерапии или другого системного лечения. Оценка эффективности лечения проведена у 58 больных, которым закончено 2 курса лечения (8 нед). Частичные регрессии зарегистрированы у 12 (21%) больных, стабилизация — у 38 (66%). Без признаков прогрессирования лечатся 50% больных в течение года. Основными проявлениями токсичности

3—4-й степени являются кожная сыпь (13%), диарея (10%), тошнота и рвота (10%), повышение АД (8%) и кровотечения (5%). Авторы считают, что комбинация бевацизумаб+эрлотиниб обладает выраженной противоопухолевой активностью и нуждается в дальнейшем изучении у больных метастатическим раком почки.

К сожалению, другой антиангиогенный препарат — талидомид — при проведении рандомизированного исследования оказался малоэффективным. В сравнении с низкими дозами ИФН противоопухолевая активность комбинации талидомид+ИФН α была ниже [14]. Продолжается изучение и других препаратов с биологической направленностью при раке почки, в частности CCI-779 (темзирилимус) — ингибитор mTOR-киназы, которая также, как и pVHL, регулирует активность HIF α , или инфиксимаба — моноклональные антитела к TNF α (фактор некроза опухолей α) [18 — 31].

Таким образом, проведенные за последнее десятилетие рандомизированные и ретроспективные исследования, а также глубокий анализ их результатов уже позволили ответить на ряд важных вопросов о предпочтительности того или иного иммунотерапевтического режима, значении прогностической модели и месте хирургического метода при метастатическом ПКР. Оставаясь оптимистами, мы надеемся, что некоторые из изучаемых подходов, основанных на понимании механизмов канцерогенеза при диссеминированном ПКР, будут более успешными в сравнении с теми, которые уже имеются в арсенале практических врачей-онкологов.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2002 г. — М. — 2002.
2. В.Б. Матвеев. Хирургическое лечение осложненного венозной инвазией метастатического рака почки. — Автореф. дис. докт. мед. наук. — М. — 2002. — С. 21.
3. Д.А. Носов. Особенности клинического течения и современные возможности лекарственного лечения диссеминированного рака почки. Автореф. дис. канд. мед. наук. — М. — 2000.
4. Д.А. Носов, В.Б. Матвеев. Тактика лечения больных с единичными метастазами почечно-клеточного рака в легкие. // Вестник РОНЦ. — 2005 (в печати).
5. Assikis V., Daliani D., Pagliaro L. et al. Phase II study of autologous tumor derived heat shock protein-peptide complex vaccine for patients with metastatic renal cell carcinoma. Proc. ASCO. — 2003. — V.22: 386 (abst 1552).
6. Atzpodi J., Kirchner H., Illiger H.J., Metzner B. et al. IL-2 in combination with IFN- α and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. // Br. J. Cancer. — 2001. — Oct 19; 85(8): 1130—6.
7. Atzpodi J., Kirchner H., Jonas U., Bergmann L. et al. Interleukin-2- and interferon α -2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). // J. Clin. Oncol. — 2004. — V.22(7): 1188—94.
8. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2. // Cancer. — 1997. — V. 80. — P. 1198—1220.
9. Dawson N., Guo C., Zak R. et al. A phase II trial of ZD1839 in stage IV and recurrent renal cell carcinoma. Proc. ASCO. — 2003, 22: 404 (abst. 1623).
10. Drucker B., Bacik J., Ginsberg M. et al. Phase II trial of ZD1839 (IRESSA) in patients with advanced renal cell carcinoma. // Invest. New Drugs. — 2003, 21:341—345.
11. Flanagan R., Salmon S., Blumenstein B. et al. Nephrectomy followed by interferon α -2b compared with interferon α -2b alone for metastatic renal cell cancer. // N. Engl. J. Med. — 2001. — V.345: 1655—1659.
12. Fyfe G., Fisher R.I., Rosenberg S.A. et al. Results of treatment 255 patients with metastatic RCC who received high dose recombinant interleukin-2 therapy. // J. Clin. Oncol. — 1995. — V.13: 688—696.
13. Geertsens P.F., Gore M.E., Negrier S. et

- al. Safety and efficacy of subcutaneous and continuous intravenous infusion rIL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. // Br. J. Cancer. — 2004. 22; 90(6):1156—62.
14. Gordon M.S., Manola J., Fairclough D. et al. Low dose interferon-alpha2b (IFN) + thalidomide (T) in patients (pts) with previously untreated renal cell cancer (RCC). Improvement in progression-free survival (PFS) but not quality of life (QOL) or overall survival (OS). A phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2898). Proc. ASCO. — 2004, 23: 384 (abst. 4516).
15. Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spigel D.R. et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). Proc. ASCO. — 2004, 23: 381 (abstract 4502).
16. Henriksson R., Nilsson S., Collen S. et al. Survival in renal cell carcinoma — a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, a-interferon (leucocyte) and tamoxifen. // Br. J. Cancer. — 1998. — V. 77 (8): 1311—1317.
17. Horoszewicz J.S., Murphy G.P. An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. // J. Urology. — 1989. — V. 142: 1173—1180.
18. Maisey N.R., Hall K., Lee C. et al. Infliximab: A phase II trial of the tumour necrosis factor (TNF α) monoclonal antibody in patients with advanced renal cell cancer (RCC). Proc. ASCO. — 2004, 23: 384 (abst. 4514).
19. McDermott D., Regan M., Clark J. et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2 Versus Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. // J. of Clinical Oncology. — 2005. — V. 23, No 1: 133—141.
20. Mickisch G.N., Garin A. Value of tumorenephrectomy in conjunction with immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial (EORTC30947). // Eur. Urol. — 2000. — V. 37. — Suppl 2. — P. 55.
21. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma review article. // N. Engl. J. Med. — 1996. — V.12: 865—75.
22. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. // J. Clin. Oncology. — 1999. — V.17 (8): 2530—2540.
23. Motzer R.J., Bacic J., Murphy B.A., Russo P., Mazumdar M. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Jan. 1. — V20(1): 289—96.
24. Motzer R.J., Rini B.I., Michaelson M.D. et al. SU011248, a novel tyrosine kinase inhibitor, shows antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of a phase 2 trial. Proc. ASCO. — 2004, 23: 381 (abst. 4500).
25. Negrier S., Caty A., Lesimple T., Douillard J.Y. et al. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon- α with or without fluorouracil. Groupe Francais d'Immunotherapie, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. // J. Clin. Oncol. — 2000. — Dec. 15; 18(24): 4009—15.
26. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon α -2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Apr 30;338(18):1272—8.
27. Palmer P.A., Atzpodien J., Philip T., Negrier S. et al. A comparison of 2 modes of administration of recombinant interleukin-2: continuous intravenous infusion alone versus subcutaneous administration plus interferon α in patients with advanced RCC. Cancer Biotherapy. — 1993.123—136.
28. Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M. et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. // Ann Thorac Surgery. — 2002. — V.73: 1082—87.
29. Ratain M.J., Flaherty K.T., Stadler W.M. et al. Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT). — Proc. ASCO. — 2004, 23: 381 (abst. 4501).
30. Savage P.D., Muss H.B. Renal cell cancer. Philadelphia: J.B. Lippincott Co. — 1995. 373—387.
31. Smith J.W., Yo K.-J., Dutcher J. et al. Update of a phase I study of intravenous CCI-779 given in combination with interferon- α to patients with advanced renal cell carcinoma. Proc. ASCO. — 2004, 23: 384 (abst. 4513).
32. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. // N. Engl. J. Med. — 2003. 349: 427—434.
33. Yang J., Sherry R., Steinberg S. et al. Randomized Study of High-Dose and Low-Dose Interleukin-2 in Patients With Metastatic Renal Cancer. // J. Clin. Oncol. — 2003. — V. 21, 16: 3127—3132.

Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря

А.М. Попов, Г.Н. Гришин, Е.А. Доничкина, О.Б. Карякин
ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Лечение инвазивного рака мочевого пузыря — актуальная проблема онкоурологии. Стандартным видом лечения в этой ситуации остается радикальная цистэктомия с различными методами деривации мочи. Вместе с тем существует множество публикаций о возможности проведения органосохраняющего лечения, результаты которого в определенных группах пациентов не уступают таковым после удаления органа [1,2,4,5,7,8]. Сочетание эндоскопической хирургии, химио-, лучевой терапии позволяет не только добиться высоких показателей отдаленной выживаемости, но

и сохранить собственный функционирующий мочевой пузырь. Появление в клинической практике химиопрепаратов (гемцитабин, таксаны) высокоэффективных в отношении переходного-клеточного рака, дает надежду на повышение эффективности комбинированного лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря.

В исследование было включено 69 больных раком мочевого пузыря в стадии T_{2a}—4aN₀M₀. Среди них было 59 мужчин и 10 женщин, средний возраст больных — 59 лет. Характеристика больных представлена в табл. 1.