

- patients with renal cell carcinoma // Clin. Orthop. — 1999; 367: 283—290.
7. Ennking W.F., Dunham W., Gebhart M.C. et al. A system for evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of the musculoskeletal system // Clin. Orthop. Rel. Res. — 1993; 286: 241—246.
8. Dijkstra P.D.S. Pathological fracture of long bones due bone metastases. — 2001. — Chapter 1.
9. Шугабейкер Х., Малауэр М.М. Хирургия сарком мягких тканей и костей. — 1996. — Гл. 30. — С. 282—298.
10. Aliev M.D., Teplyakov V., Sicheva L., Karpenko V. Modern orthopaedical treatment of metastatic lesion of long bones // 17th Annual Meeting of the EMSOS. — Oslo, Norway, 9—11 June 2004. — P. 46
11. Wallaes S., Carrasco H., Bechtel W. Unfusion-embolization // Cancer. — 1994; 54:2751—2765.
12. Алиев М.Д., Тепляков В.В., Каллистов В.Е., Валиев А.К., Трапезников Н.Н. Хирургическое лечение метастазов злокачественных опухолей в кости // Практическая онкология. — 2001. — №15 — С. 39—43.
13. Eckardt J.J., Kabo J.M. et al Endoprosthetic Reconstructions for Bone Metastases // Clin. Orthop. Rel. Res. — 2003. — V. 415S. — P. S254—S262
14. Schmidbauer G., Ecke H. Diagnosis and therapy of metastasis-induced pathologic fractures // Acta Orthop. Belg. — 2002; 66(3):58—11.
15. Алиев М.Д., Тепляков В.В., Каллистов В.Е., Валиев А.К., Карпенко В.Ю., Трапезников Н.Н. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости // Практическая онкология: избранные лекции. — СПб., 2004. — С. 738—748.
16. Махсон А.Н., Махсон Н.Е. Хирургия при метастатических опухолях костей. — 2002. — С. 54—79.
17. Malawer M.M., Delaney T.F. Treatment of metastatic Cancer to the Bone // Cancer. — 1996. — S—1. V. 2. — P. 62, 2298—2317.
18. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture // Acta Orthop. Scand. — 2001. — Suppl. 1—29.
19. Бурдыгин В.Н. и соавт. Удаление конечностей и замещение дефектов костей // Вестн. травматологии и ортопедии. — 1998. — №1. — С. 3—12.
20. Teplyakov V., Karpenko V., Sicheva L., Aliev M.D. Surgical treatment of metastatic lesion of long bones complicated pathologic fractures // 18th Annual Meeting and 6th Symposium of EMSOS Nurse Group May 25—27, 2005. — Stazione Marittima, Trieste, Italy. — P. 108.

Современные подходы к лечению почечно-клеточного рака

Зия Киркали, А. Эрдем Канда

Dokuz Eylul University School of Medicine Department of Urology, Turkey

Modern Approaches to the Treatment of Renal Cell Carcinoma

Ziya Kirkali, A. Erdem Canda

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Urology, Izmir 35340 Turkey

Surgery is the only effective method for the treatment of localized renal cell carcinoma (RCC). Today nephron sparing surgery (NSS) cures the majority of patients with early stage disease. Open radical nephrectomy (RN) is performed mainly in patients with large tumors and in cases complicated by the tumor thrombus extension into the vena cava. Laparoscopy is now more and more often used for RCC treatment. Laparoscopic RN (LRN) is now recommended for the treatment of early stage RCC, when NSS cannot be used. LRN seems to provide long-term cancer control comparable to open RN. RCC is now often diagnosed when the tumors are still small and can be often cured by NSS providing excellent local cancer control. Tumor size, location, multiple foci, surgical margin, and pathological variants are significant for cancer outcome in selective NSS. Laparoscopic partial nephrectomy (LPN) is now gaining popularity as an effective minimally invasive treatment in patients with relatively small and peripheral renal tumors. Recently minimally invasive ablative techniques were introduced for the treatment of RCC. These methods involve little complications if used for the treatment of small renal tumors. The currently used best therapy for metastatic RCC is inadequate and surgery is an important component of combined treatment including immunochemotherapy. Combinations of interferon-alpha, interleukin-2, and 5-fluorouracil are now used for the treatment of metastatic RCC. Nephrectomy can be recommended for patients with good performance status before immunotherapy. Modern research is focused on identification of novel agents and treatment modalities with better antitumor activity.

Доля почечно-клеточного рака (ПКР) составляет примерно 3% в структуре солидных опухолей взрослых. Ежегодно в США регистрируется 30 000 случаев заболевания, а в Европе — 20 000. Мужчины заболевают в 2 раза чаще, чем женщины, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 50—70 лет [1]. Мнения о патогенезе рака почки (РП) противоречивы. Описаны возможные предопухолевые изменения в почке, например, интраэпителиальная неоплазия, при которой имеют место такие же генетические изменения, как и при ПКР [2, 3]. Частота выявления РП в последнее 10-летие возросла вследствие широкого внедрения методов визуализации. В связи с этим также повысилась доля случайно об-

наруженных опухолей почки небольших размеров. Однако в 1/3 наблюдений при первичном обращении уже диагностируются метастазы. У 50% больных локализованным РП отмечается диссеминация опухолевого процесса после нефрэктомии [1]. При ПКР выявлено ограниченное число факторов прогноза выживаемости. Несмотря на возможную прогностическую значимость клинических, гистологических, молекулярных и цитогенетических параметров, ни один из них не является независимым фактором прогноза. В настоящее время подтверждено достоверное влияние на выживаемость стадии заболевания, степени анаплазии опухоли и соматического статуса пациента [4].

Лечение локализованных опухолей

1. Открытая радикальная нефрэктомия. Единственным эффективным методом лечения РП является хирургический. Радикальная нефрэктомия позволяет излечить большинство больных в ранних стадиях заболевания [5]. 5-летняя выживаемость пациентов с опухолями, ограниченными почкой, составляет 75–95%, при новообразованиях, инвазирующих паранефральную клетчатку или надпочечник, — 65–80%, при опухолевом тромбозе нижней полой вены (НПВ) — 40–60%, при поражении лимфатических узлов (ЛУ) — 10–20%, а у больных диссеминированным РП, подвергнутых нефрэктомии, — 0–5% [6]. В настоящее время открытую радикальную нефрэктомию в основном выполняют пациентам с опухолями больших размеров или при наличии опухолевого тромбоза НПВ.

Частота метастазов РП в ипсилатеральный надпочечник составляет 1,2–10%. Адреналэктомия как этап радикальной нефрэктомии производится с целью удаления микрометастазов в надпочечник [7]. У большинства пациентов на момент установления диагноза имеют место случайно выявленные опухоли малых размеров, что обусловлено широким использованием современных методов визуализации, таких как УЗИ и компьютерная томография. Поэтому в настоящее время адреналэктомия не рекомендуется для рутинного использования при локализованном РП низких стадий при отсутствии рентгенологически подтвержденного вовлечения надпочечника или выявления его увеличения во время операции [7].

По данным проспективного рандомизированного исследования EORTC-GU Group, частота наличия микрометастазов в клинически негативных ЛУ при операбельном РП T1–3N0M0 составляет 3,3%. Выполнение лимфаденэктомии не приводит к увеличению частоты осложнений и летальности [8]. В недавно проведенном исследовании общая 5-летняя выживаемость больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии с лимфаденэктомией или без нее по поводу локализованных опухолей почки с рентгенологически и визуально неизменными ЛУ, была одинаковой (79 и 78% соответственно). На основании этих данных сделано заключение об отсутствии клинической значимости лимфаденэктомии в отношении общей выживаемости, а также необходимости выполнения регионарной лимфодиссекции у данной категории больных [9]. Таким образом, в связи с крайне низкой частотой метастатического поражения ЛУ, увеличение которых не выявлено современными радиологическими методами, складывается впечатление, что лимфаденэктомия не показана больным с неопределяемыми ЛУ.

2. Лапароскопическая радикальная нефрэктомия. При онкоурологических заболеваниях, особенно при РП, все чаще используют лапароскопический доступ. Лапароскопическая нефрэктомия, весьма популярная в настоящее время, рекомендуется как метод выбора при РП ранних стадий (T1N0M0) в случаях, когда невозможно проведение органосохраняющего лечения [10]. По сравнению с открытой операцией лапароскопическая нефрэктомия имеет ряд преимуществ, таких как снижение интенсивности боли в послеоперационном периоде, уменьшение продолжительности сроков госпитализации, более раннее восстановление активности после вмешательства и снижение объема кровопотери [10]. Лапароскопическая нефрэктомия обеспечивает удовлетворительные онкологические результаты, сравнимые с таковыми при открытом хирургическом вмешательстве. При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 92 и 91%, а 5-летняя специфическая выживаемость — 98 и 92% после лапароскопической и открытой радикальной нефрэктомии соответственно [11].

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия может быть выполнена трансперитонеальным и забрюшинным доступом. Удаление препарата с применением морцелляции может привести к диссеминации опухоли, а также затрудняет морфологическое стадирование. В проведенном недавно исследовании [12] установлено, что ретроперитонеоскопия позволяет быстрее осуществить перевязку почечных сосудов и сократить общее время операции по сравнению с трансперитонеальным доступом. Различия в объеме кровопотери, продолжительности сроков госпитализации, частоте интра- и послеоперационных осложнений, а также необходимости в обезболивании в послеоперационном периоде при использовании обоих доступов не выявлены.

Показания к лапароскопической радикальной нефрэктомии могут быть расширены у отобранных больных с опухолями больших размеров (>7 см, pT2), при опухолевом тромбозе почечной вены, при необходимости выполнения циторедуктивной нефрэктомии, а также при ограниченной инвазии опухоли в m. psoas или диафрагму, показаниях к лимфаденэктомии у пациентов с небольшими ЛУ, при наличии сопутствующих заболеваний, ожирении и после операций на органах брюшной полости [12]. Частота осложнений открытой, с ручным пособием (hand-assisted) и лапароскопической радикальных нефрэктомий практически не различается (10, 17 и 12% соответственно). Лапароскопический доступ рекомендуется у большинства больных ПКР T1 и T2 [13]. При формулировке показаний к малоинвазивным операциям следует принимать во внимание большинство общепринятых относительных противопоказаний.

Залогом хирургического успеха является слаженная работа опытной операционной бригады.

3. Открытая резекция почки. Как уже отмечалось, в последние годы у многих больных ПКР на момент установления диагноза имеют место опухоли небольших размеров, по поводу которых возможно выполнение органосохраняющих операций при наличии здоровой контралатеральной почки. Поэтому наиболее распространенным хирургическим методом лечения подобных новообразований является резекция почки. Примерно 15–25% всех случайно выявленных опухолей почки доброкачественные. Результаты резекций почки при ПКР продемонстрировали прекрасный локальный контроль над опухолью. Частота местных рецидивов составляет менее 1%, что значительно меньше, чем при выполнении органосохраняющих операций после резекции почки по обилгатным показаниям [14]. Продолжается обсуждение вопроса о предельно допустимых размерах опухоли, при которых возможно выполнение резекции почки. Как правило, данное вмешательство осуществляют при новообразованиях размером < 4 см. У тщательно отобранных больных резекция почки может быть произведена при опухолях < 7 см в диаметре [15] (табл. 1). Безрецидивная выживаемость после органосохраняющего хирургического вмешательства у пациентов с новообразованиями > 4 см достоверно более низкая, чем при опухолях меньших размеров, а также чем у больных, которым выполнена нефрэктомия. Поэтому резекция почки рекомендуется при поражениях периферической локализации < 4 см в диаметре [16–18] (табл. 2). 5-летняя специфическая выживаемость больных с опухолями < 4 см, подвергнутых резекции почки, составляет более 95%, что соответствует аналогичному показателю после радикальной нефрэктомии по поводу новообразований таких же размеров [19, 20].

В ретроспективном исследовании, включавшем 107 больных, подвергнутых резекции почки, 5- и 10-летняя специфическая выживаемость составила 88 и 73% соответственно [18]. При болезни Гиппеля—Линдау (БГЛ), для которого характерно мультифокальное двустороннее поражение почек, частота местных рецидивов после органосохраняющего лечения выше, а безрецидивная выживаемость ниже, чем у больных спорадическим ПКР [21]. У больных БГЛ возможно выполнение энуклеаций, однако методом выбора является клиновидная или полюсная резекция почки. В последнее время развивается методика резекции почки с использованием струи воды. Больные, подвергнутые резекции почки, нуждаются в тщательном наблюдении. При элективных показаниях к органосохраняющему лечению на онкологические результаты оперативного вмеша-

тельства влияют размер, локализация, количество опухолевых узлов, наличие опухолевых клеток по краю резекции, а также гистологический вариант новообразования [15].

Размер опухоли, независимо от категории Т, является крайне важным фактором прогноза. У больных, подвергнутых резекции почки, отмечено достоверное преимущество в 5- и 10-летней специфической и безрецидивной выживаемости при опухолях < 4 см по сравнению с пациентами, у которых размеры новообразования были > 4 см [16]. На основании этих фактов размер опухоли был признан наиболее важным фактором прогноза местного рецидива и специфической выживаемости [16–18]. Безрецидивная выживаемость больных с опухолями размерами 4–7 см аналогична таковой в сопоставимой группе пациентов, подвергнутых радикальной нефрэктомии [20].

Локализация опухоли. Несмотря на то что в некоторых исследованиях отмечалось повышение риска наличия метастазов на момент первичного обращения при центральной локализации опухоли [22], в настоящее время доказано отсутствие различий специфической выживаемости и частоты рецидивов в зависимости от расположения опухолевых узлов [23].

Край резекции. Наличие клеток опухоли по краю резекции (положительный край) приводит к достоверному снижению специфической выживаемости. При выполнении стандартной резекции почки для избежания оставления опухоли необходим отступ от видимого края новообразования не менее 1–2 мм [22]. Несмотря на то что энуклеация не рекомендуется в связи с высоким риском оставления позитивного края [24], в современных работах не выявлены различия частоты рецидивов после энуклеации и резекции. Однако во всех случаях при выполнении энуклеации опухоли рекомендуется срочное проведение гистологического исследования ложа опухолевого узла [17].

Мультифокальный рост регистрируется в 4–25% случаях ПКР. Частота выявления множественных опухолей повышается по мере увеличения размеров новообразований, при категории pT2 и более, сосудистой инвазии, папиллярном или смешанном гистологическом варианте [15].

Гистологические признаки. Благоприятными факторами прогноза после резекции почки признаны низкая категория Т, высокая степень дифференцировки опухоли, папиллярный или хромофобный вариант ПКР и случайно выявленные новообразования [18]. Несмотря на то что «золотым стандартом» лечения РП является радикальная нефрэктомия [25], резекция не приводит к уменьшению специфической выживаемости пациентов с небольшими опухолями [15, 26, 27] (табл. 3). Преимуществом органосохраняющего лечения яв-

ляется сохранение функционирующей почечной паренхимы при удовлетворительных онкологических результатах.

В связи с преобладанием случайно выявленных почечно-клеточных опухолей маленького диаметра и совершенствованием хирургической техники частота осложнений резекции почки снизилась и соответствует таковой после радикальной нефрэктомии.

4. Лапароскопическая резекция почки. Хотя открытая резекция почки остается «золотым стандартом» органосохраняющего лечения ПКР, в отдельных случаях возможно выполнение резекции лапароскопическим доступом. Лапароскопическая резекция почки является эффективным, минимально инвазивным лечебным подходом у больных с относительно небольшими, периферически расположенными опухолями, позволяющим сохранить часть функционирующей почечной паренхимы со стороны поражения, редуцировать необходимость применения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде, уменьшить сроки пребывания в стационаре и обеспечить раннюю реабилитацию пациентов [28].

Gill I.S. и соавт. [29] провели сравнительный анализ медицинских данных больных с солитарными опухолями почки до 7 см в диаметре, подвергнутых резекции лапароскопическим ($n=100$) и лапаротомным ($n=100$) доступами. По данным авторов, лапароскопическая резекция почки ассоциирована с более высокой частотой серьезных интраоперационных осложнений (5 и 0% соответственно, $p=0,02$), однако не приводит к увеличению риска развития хирургических послеоперационных осложнений. При этом урологические осложнения чаще регистрировались в лапароскопической группе (11 и 2% соответственно, $p=0,01$). Средняя продолжительность операции у больных, подвергнутых малоинвазивным и открытым вмешательствам, составила 3 и 3,9 ч ($p<0,001$), кровопотеря — 125 и 250 мл ($p<0,001$), среднее время тепловой ишемии — 27,8 и 17,5 мин ($p<0,001$) соответственно. В лапароскопической группе средняя потребность в использовании анальгетиков была эквивалентна 20,2 мг, а у пациентов, которым резекция почки выполнялась открытым доступом, — 252,5 мг сульфата морфина ($p<0,001$). Средние сроки госпитализации в когортах составили 2 и 5 дней ($p<0,001$), продолжительность реабилитации — 4 и 6 нед ($p<0,001$) соответственно. Не выявлены достоверные различия медианы дооперационного (1,0 и 1,0 мг/дл, $p=0,52$) и послеоперационного (1,1 и 1,2 мг/дл, $p=0,65$) уровней креатинина сыворотки крови [29].

Лапароскопическая резекция почки является альтернативой открытым оперативным вмешательствам при новообразованиях < 4 см в диаметре. Преимуществами метода являются как возможность со-

хранения функционирующей паренхимы, так и минимальная инвазивность. Seifman B.D. и соавт. [30] опубликовали результаты лапароскопической резекции почки у 40 больных (с ручным пособием — у 28, стандартная — у 12). Средний размер опухоли составлял 2,3 см. При среднем сроке наблюдения 100 нед ни в одном случае не зарегистрированы рецидивы ПКР. Несмотря на короткий срок наблюдения, авторы полагают, что лапароскопическая резекция почки ассоциирована с приемлемой частотой осложнений, которая постепенно будет снижаться по мере совершенствования хирургической техники и развития новых методов гемостаза, а также обеспечивает удовлетворительные онкологические результаты [30]. В настоящее время лапароскопический доступ ассоциирован с большей продолжительностью тепловой ишемии, более высокой частотой серьезных интра- и послеоперационных урологических осложнений [28, 29]. Требуется дальнейшее развитие методов охлаждения почки и технологии наложения швов на почечную паренхиму для сокращения времени тепловой ишемии при использовании лапароскопического доступа [28, 29].

Как указано выше, в связи с широким внедрением современных методов визуализации увеличивается частота случайного выявления опухолей почки небольших размеров. Разработка аблативных технологий и совершенствование радиологических методик обследования привели к появлению новых малоинвазивных подходов к лечению данной категории больных. В настоящее время при ПКР используют такие методы, как радиочастотная абляция, криоабляция и высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (high-intensity focused ultrasound — HIFU). Несмотря на ограниченный опыт использования аблативных методик при онкологических заболеваниях и малые сроки наблюдения больных, малоинвазивные виды лечения предполагают наличие ряда преимуществ перед общепринятыми открытыми хирургическими вмешательствами: более короткий период восстановления, хороший косметический эффект, снижение интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде и сохранение функционирующей паренхимы [31]. При абляции опухолей небольших размеров данные технологии ассоциированы с низкой частотой осложнений. Для оценки отдаленных онкологических результатов необходимо проведение дальнейших исследований и пересмотр данных предыдущих работ при длительных сроках наблюдения [32].

Проспективные рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивалась бы радикальная нефрэктомия, резекция почки, лапароскопические операции и малоинвазивные аблативные методы лечения, отсутствуют. Поэтому боль-

шинство опубликованных статей основано на ретроспективном анализе и клинических исследованиях.

Лечение метастатической болезни

Тактика лечения рецидивов РП претерпела изменения и требует тесного сотрудничества хирурга, лучевого и химиотерапевтов. В связи с наличием 1-го гена множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance-1 gene — MDR-1) ПКР нечувствителен к химиотерапии. Большинство препаратов, используемых при РП, обеспечивает частоту объективных ответов менее 5% [33]. Лучевая терапия оказывает только симптоматический эффект при метастазах в кости и головной мозг. Медиана выживаемости больных с диссеминированным опухолевым процессом составляет 6–8 мес, а 5-летняя выживаемость не превышает 10% [33]. Поэтому лечение метастатического РП представляет собой определенные сложности для клинициста.

При метастазах ПКР была продемонстрирована эффективность иммунотерапии интерфероном- α (IFN- α), интерлейкином-2 (IL-2), IFN- α в сочетании с 5-фторурацилом, а также комбинацией этих трех агентов [33]. Системное и ингаляционное применение IL-2 в качестве монотерапии или совместно с IFN- α позволяет добиться высокой отдаленной выживаемости, а в некоторых случаях даже приводит к выздоровлению [34]. IFN вызывают активацию мононуклеаров и повышают экспрессию главного комплекса гистосовместимости, а также оказывают прямой антипролиферативный эффект на клетки ПКР. IL-2 не обладает непосредственной противоопухолевой активностью, но при этом стимулирует и активирует цитотоксические Т-лимфоциты, продуцирующие другие цитокины [33].

В нескольких работах изучали трехкомпонентную комбинацию (IFN- α , IL-2, 5-фторурацил), при этом частота полных и длительных ответов на лечение была низкой, а медиана выживаемости значительно варьировала [33, 35]. Больным диссеминированным РП может выполняться паллиативная нефрэктомия, так как хирургическое вмешательство потенциально способно повышать эффективность адъювантной терапии, а также стимулировать регрессию метастазов и увеличивать выживаемость. Спонтанная регрессия метастатических очагов при РП отмечается, как правило, при поражении легких. Данное явление наблюдается также при распространении опухоли на другие ор-

ганы. Спонтанная регрессия является преходящей, ее влияние на выживаемость не доказано.

Отобраным пациентам с диссеминированным ПКР рекомендуется высокодозная терапия IL-2. В рандомизированном исследовании III фазы частота объективных ответов на высокие дозы IL-2 составила 23,2% по сравнению с 9,9% в группе, получавшей комбинацию IL-2 с IFN- α ($p=0,018$) [36]. С целью подтверждения возможной противоопухолевой активности таргетных агентов в сочетании с такими новыми препаратами, как гемцитабин, капецитабин, или режимов, основанных на таксанах, необходимо проведение дальнейших исследований [37]. Опубликованы данные, свидетельствующие об эффективности комбинации доксорубина и гемцитабина при саркоматоидном варианте ПКР и быстро прогрессирующих опухолях, что требует проведения проспективных исследований [38]. Бисфосфонаты, такие как золендроновая кислота, позволяют снизить частоту осложнений костных метастазов РП и увеличить период до прогрессирования поражений костей у больных с метастатическим поражением скелета при ПКР [39]. Недавно проведено исследование EORTC-GU Group, направленное на изучение эффективности комбинации IFN- α -2a с 13-цисретиновой кислотой у больных с прогрессированием метастатического РП. При этом отмечено достоверное преимущество в выживаемости без признаков прогрессирования и общей выживаемости у больных, получавших комбинированное лечение, по сравнению с пациентами, которым назначали только IFN- α -2a. Токсичность режима, включавшего IFN- α -2a и 13-цисретиновую кислоту, была умеренной [40].

У больных диссеминированным ПКР с прогрессированием заболевания выполнение паллиа-

Таблица 1. Показания к открытой радикальной нефрэктомии [15]

Показания к открытой резекции почки	
Абсолютные	Опухоль единственной почки Синхронный рак обеих почек Тяжелая почечная недостаточность (ПН)
Относительные	Наличие заболевания контралатеральной почки: нефролитиаз; рецидивирующий пиелонефрит; ПН средней тяжести; обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента; пузырно-мочеточниковый рефлюкс Заболевание, которое может повлечь за собой развитие ПН: диабет; гипертензия Мультифокальное поражение с генетическими синдромами: папиллярный ПКР; болезнь Гиппеля–Линдау (БГЛ)
Элективные	Опухоль почки размером < 4 см Периферическая локализация опухоли почки Здоровый молодой пациент

Таблица 2. Безрецидивная выживаемость больных, подвергнутых резекции почки, в зависимости от размера опухоли [16]

Серия наблюдений (клиника)	Число больных	5-летняя безрецидивная выживаемость, % размер опухоли, см			Резекция почки по элективным показаниям
		< 4	4–7	> 7	
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [19]	79	95	—	—	47
Cleveland Clinic [16]	485	96	86	—	9
UCLA [20]	108	100	90	66	58
Mayo Clinic [17]	54	91	—	—	100

Таблица 3. Исследования, сравнивающие специфическую выживаемость после радикальной нефрэктомии и резекции почки [15]

Серия наблюдений (клиника)	Число больных: нефрэктомия/резекция	5-летняя специфическая выживаемость, %		Медиана наблюдения, мес
		нефрэктомия	резекция	
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [26]	73/117	99	96	26
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [19]	183/79	95	95	40
Mayo Clinic [27]	164/164	97	98	47
UCLA [20]	125/108	91	98	74

тивной нефрэктомии сопряжено с тяжелым течением послеоперационного периода, что приводит к увеличению промежутка времени до начала дальнейшего лечения. В связи с этим было предложено использовать нефрэктомию в более поздние сроки (адьювантная нефрэктомия), чтобы избежать возможных осложнений хирургического вмешательства. Данный подход подразумевает проведение инициальной иммунотерапии с последующим выполнением нефрэктомии только тем пациентам, у которых зарегистрирован клинический эффект консервативного лечения [33]. 3-летняя специфическая выживаемость тщательно отобранной группы больных диссеминированным РП, у которых был зарегистрирован ответ на инициальную иммунотерапию, подвергнутых радикальному удалению первичной опухоли на II этапе лечения, составила 81,5% [41]. В проспективном рандомизированном исследовании продемонстрировано улучшение результатов лечения IFN- α при выполнении циторедуктивной нефрэктомии перед иммунотерапией [42]. Общая частота ответов у больных, подвергнутых нефрэктомии с последующим лечением IFN- α , составила 19% по сравнению с 12% у пациентов, которым проводилась только иммунотерапия ($p = 0,38$). При использовании хирургического удаления первичной опухоли период до прогрессирования достоверно увеличивался, а медиана выживаемости возросла с 7 до 17 мес. Таким образом, нефрэктомия до иммунотерапии может быть рекомендована больным диссеминированным РП с удовлетворительным соматическим статусом [42].

Факторами риска развития местного рецидива являются позитивный хирургический край и неполное удаление опухоли (это продолженный рост, а не рецидив). Складывается впечатление, что комбинированное лечение, включающее иммунотерапию и хирургическое вмешательство, является методом выбора при местных рецидивах и обеспечивает лучшие результаты, чем только оперативное лечение.

Частота хирургических осложнений и летальность значительно увеличиваются при распространении опухоли на НПВ. Опухолевый тромбоз НПВ встречается у 4–10% больных ПКР. 5-летняя выживаемость данной категории пациентов составляет 32–64% [43]. Для точной оценки уровня опухолевого тромбоза используют магнитно-резонансную томографию, чреспищеводное УЗИ и эхокардиографию [43]. В большинстве случаев при распространении опухолевого тромба в полости сердца тромбэктомию выполняют с использованием кардиопульмонарного шунтирования, что приводит к повышению периперационной летальности до 10% [33, 43].

Современные экспериментальные исследования

ПКР демонстрирует высокую резистентность к стандартным режимам химиотерапии. У больных диссеминированным РП клеточная иммунотерапия с использованием опухолинфильтрующих лимфоцитов (tumour infiltrating lymphocytes – TILs), лимфокинактированных киллеров (lymphokine-activated killer cells – LAKs) и аутолимфоцитарной терапии для активации Т-клеток памяти имела неудовлетворительные результаты [33]. На животных

и в преклинических исследованиях изучали дендритные клетки (DCs), презентующие опухолевый антиген для индукции противоопухолевого иммунитета. Проводились исследования опухолевых вакцин, в том числе DC-основанных, стимулирующих иммунную систему хозяина, для выявления мишени и элиминации опухолевых клеток. Для достижения стойкого длительного противоопухолевого эффекта необходимо точное и полное понимание механизмов действия и дальнейшее улучшение свойств DC-вакцин. Лечебные альтернативы, включающие иммунотерапию DCs и TILs, а также вакцинацию и генную терапию, в настоящее время утратили популярность. В нескольких исследованиях была выявлена эффективность адъювантной генной терапии с использованием измененного генома аденовируса при ПКР. Этот лечебный подход нуждается в дальнейшем изучении.

Ангиогенез играет важную роль в росте и диссеминации опухолевых клеток. Наиболее важным ангиогенным цитокином, влияющим на развитие сосудов в опухоли, является эндотелиальный сосудистый фактор роста A (vascular endothelial growth factor A — VEGF-A). В связи с этим многочисленные исследования направлены на изучение лечебных подходов с использованием антиангиогенных препаратов. При диссеминированном РП, резистентном к другим видам лечения, испытывали ингибитор ангиогенеза TNP-40. При этом отмечено увеличение выживаемости без признаков прогрессирования. Однако препарат не вызывал регрессию опухолевых очагов [44]. Неовастат, талидомид и бевацизумаб (моноклональные антитела к VEGF), также обладающие антиангиогенной активностью, продемонстрировали эффективность при метастатическом РП, продолжено их активное изучение при данном заболевании [45].

Другой возможной терапевтической альтернативой является селективное воздействие антител на антиген, который экспрессируется только злокачественными клетками, но не содержится в нормальной ткани. В настоящее время при ПКР использовали несколько моноклональных антител, специфичных к данной опухоли, например G250. Данный подход может играть определенную роль в лечении метастатического РП. Однако необходимо выделение подгрупп больных, которым этот вид терапии может принести реальную пользу, что требует проведения дальнейших исследований [46].

Таким образом, хирургическое лечение является единственным эффективным методом при локализованном ПКР. Большинство больных в ранних стадиях заболевания могут быть излечены с использованием радикальной нефрэктомии или резекции почки. Лапароскопический доступ завоевывает все более прочные позиции в хирургическом лечении ПКР, особенно при ранних стадиях у пациентов, у которых невозможно выполнение органосохраняющих операций. Лапароскопическая нефрэктомия обеспечивает отдаленные результаты, сравнимые с таковыми при открытой радикальной нефрэктомии. Современная терапия диссеминированного РП, к сожалению, недостаточно эффективна. Хирургическое вмешательство имеет важное значение в составе комбинированного лечения данной категории больных, включающего также иммунохимиотерапию. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, направленные на выявление новых препаратов и лечебных подходов, обладающих высокой противоопухолевой активностью, таких как опухолевые вакцины, вирусные трансгенные факторы, моноклональные противоопухолевые антитела и ингибиторы ангиогенеза.

Литература

1. Jacqmin D., van Poppel H., Kirkali Z., Mickisch G. Renal cancer // *Eur. Urol.* — 2001;39:361—369.
2. Kirkali Z., Yorukoglu K. Premalignant lesions in the kidney // *Scientific World J.* — 2001;1:855—867.
3. Pehlivan S., Koyuncuoglu M., Pehlivan M. et al. Premalignant lesions of the kidney share the same genetics changes as conventional renal cell carcinoma // *World J. Urol.* — 2004;22(2):120—123.
4. Kirkali Z., Lekili M. Renal cell carcinoma: new prognostic factors? // *Curr. Opin. Urol.* — 2003;13(6):433—438.
5. Kirkali Z. Limits of cure by surgery in renal cell carcinoma / In Kurth K.H., Mickisch G.H., Schroeder F.H. eds // *Renal, Bladder and Prostate Cancer, an Update*. Bath: Parthenon Publishing Group. — 1999:15—22.
6. Lam J.S., Shvarts O., Pantuck A.J. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma // *Eur. Urol.* — 2004;45(6):692—705.
7. Tsui K.H., Shvarts O., Barbaric Z. et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies // *J. Urol.* — 2000;163:437—441.
8. Blom J.H., van Poppel H., Marechal J.M. et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: Preliminary results of the EORTC Randomized Phase III Protocol 30881 // *Eur. Urol.* — 1999;36:570—575.
9. Minervini A., Lilas L., Morelli G. et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? // *BJU Int.* — 2001;88(3):169—172.
10. Fenn N.J., Gill I.S. The expanding indications for laparoscopic radical nephrectomy // *BJU Int.* — 2004;94(6):761—765.
11. Portis A.J., Yan Y., Landman J. et al. Long term follow up after laparoscopic radical nephrectomy // *J. Urol.* — 2002;167:1257—1262.
12. Desai M.M., Strzempkowski B., Matin S.F. et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy // *J. Urol.* — 2005;173(1):38—41.
13. Shuford M.D., McDougall E.M., Chang S.S. et al. Complications of contemporary radical nephrectomy: comparison

- son of open vs. laparoscopic approach // *J. Urol. Oncol.* — 2004;22(2):121—126.
14. Van Poppel H., Baert L.V. Nephron sparing surgery / In Petrovich Z., Baert L., Brady L.W. eds, *Carcinoma of the Kidney and Testis, Rare Urological Malignancies. Innovations in Management.* — Berlin, Heidelberg: Springer—Verlag. — 1999:79—93.
 15. Nieder A.M., Taneja S.S. The role of partial nephrectomy for renal cell carcinoma in contemporary practice // *J. Urol. Clin. North. Am.* — 2003;30(3):529—542.
 16. Hafez K.S., Fergany A.F., Novick A.C. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging // *J. Urol.* — 1999;162(6):1930—1933.
 17. Lerner S.E., Hawkins C.A., Blute M.L. et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery // *J. Urol.* — 1996;155(6):1868—1873.
 18. Fergany A.F., Hafez K.S., Novick A.C. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup // *J. Urol.* — 2000;163(2):442—445.
 19. Lee C.T., Katz J., Shi W. et al. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort // *J. Urol.* — 2000;163(3):730—736.
 20. Belldgrun A., Tsui K.H., deKernion J.B., Smith R.B. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system // *J. Clin. Oncol.* — 1999;17(9):2868—2875.
 21. Thrasher J.B., Robertson J.E., Paulson D.F. Expanding indications for conservative renal surgery in renal cell carcinoma // *Urology.* — 1994;43(2):160—168.
 22. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the cell carcinoma // *J. Urol.* — 1950;64(2):200—208.
 23. Hafez K.S., Novick A.C., Butler B.P. Management of small solitary unilateral renal cell carcinomas: impact of central versus peripheral tumor location // *J. Urol.* — 1998;159(4):1156—1160.
 24. Blackley S.K., Ladaga L., Woolfitt R.A., Schellhammer P.F. Ex situ study of the effectiveness of enucleation in patients with renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1988;140(1):6—10.
 25. Robson C.J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1963;89:37—42.
 26. McKiernan J., Simmons R., Katz J., Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy // *Urology.* — 2002;59(6):816—820.
 27. Lau W.K., Blute M.L., Weaver A.L. et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney // *Mayo Clin. Proc.* — 2000;75(12):1236—1242.
 28. Novick A.C. Laparoscopic and partial nephrectomy // *Clin. Cancer. Res.* — 2004;15;10(18 Pt 2):6322S—6327S.
 29. Gill I.S., Matin S.F., Desai M.M. et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients // *J. Urol.* — 2003;170(1):64—68.
 30. Seifman B.D., Hollenbeck B.K., Wolf J.S. Jr. Laparoscopic nephron-sparing surgery for a renal mass: 1-year minimum follow-up // *J. Endourol.* — 2004;18(8):783—786.
 31. Hwang J.J., Walther M.M. Update on minimally invasive approaches to kidney tumors // *Curr. Urol. Rep.* — 2004;5(1):13—18.
 32. Cestari A., Guazzoni G., dell'Acqua V. et al. Laparoscopic cryoablation of solid renal masses: intermediate term followup // *J. Urol.* — 2004;172(4 Pt 1):1267—1270.
 33. Kirkali Z., Tuzel E., Mungan M.U. Recent advances in kidney cancer and metastatic disease // *BJU Int.* — 2001;88(8):818—824.
 34. Huland E., Heinzer H. Renal cell carcinoma — innovative medical treatments // *Curr. Opin. Urol.* — 2004;14(4):239—244.
 35. Bukowski R.M. Cytokine combinations: therapeutic use in patients with advanced renal cell carcinoma // *Semin. Oncol.* — 2000;27:204—212.
 36. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I. 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. Clin. Oncol.* — 2005;1;23(1):133—141.
 37. Waters J.S., Moss C., Pyle L. et al. Phase II clinical trial of capecitabine and gemcitabine chemotherapy in patients with metastatic renal carcinoma // *Br. J. Cancer.* — 2004;15;91(10):1763—1768.
 38. Nanus D.M., Garino A., Milowsky M.I. et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma // *Cancer.* — 2004;1;101(7):1545—1551.
 39. Lipton A., Colombo-Berra A., Bukowski R.M. et al. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid // *Clin. Cancer Res.* — 2004;15;10(18 Pt 2):6397—6403.
 40. Aass N., De Mulder P.H., Mickisch G.H. et al. Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951) // *J. Clin. Oncol.* — 2005;20;23(18):4172—4178.
 41. Rackley R., Novick A., Klein E. et al. The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1994;152:1399—1403.
 42. Mickisch G.H., Garin A., Madej M., Sylvester R. Tumour nephrectomy plus interferon- α is superior to interferon- α alone in metastatic renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 2000;163:778A.
 43. Staehler G., Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava // *J. Urol.* — 2000;163:1671—1675.
 44. Stadler W.M., Kuzel T., Shapiro C. et al. A multi-institutional study of the angiogenesis inhibitor TNP-470 in metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 1999;17:2541—2545.
 45. De Mulder P.H., van Herpen C.M., Mulders P.A. Current treatment of renal cell carcinoma // *Ann. Oncol.* — 2004;15, Suppl. 4: 319—328.
 46. Oosterwijk E., Divgi C.R., Brouwers A. et al. Monoclonal antibody-based therapy for renal cell carcinoma // *J. Urol. Clin. North Am.* — 2003;30(3):623—631.

Шприц-тюбик или шприц-ручка

роферон[®]-А

Интерферон альфа-2а

«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» современной иммунотерапии

Роферон А – стандарт ВОЗ для человеческих интерферонов-альфа

Роферон А – длительный опыт применения и достоверная эффективность

Роферон А – безопасен, не содержит компонентов крови человека

Роферон А – высокое качество производства, выпускается в виде готового раствора

Роферон А – шприц-тюбик и шприц-ручка – максимальное удобство подбора и модификации дозы, возможность применения в любых условиях

Роферон А:

- Регрессия меланомы кожной и висцеральной локализации достигнута более чем 25% случаев.
- Продemonстрировано достоверное увеличение безрецидивной выживаемости у больных локальной меланомой толщиной более 1.5 мм, перенесших хирургическое лечение.
- Гематологическая ремиссия достигнута у 60% больных в хронической стадии ХМЛ, независимо от предшествующей терапии. У 2/3 больных полная гематологическая ремиссия сохраняется минимум 18 мес. после начала лечения.
- Объективный ответ на иммунотерапию Рофероном А получен более чем у 20% больных диссеминированным почечноклеточным раком.



«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
<http://www.roche.ru>