Роль адъювантной гамма-терапии в лечении рака почки

Ф.Р. Джабаров, А.Н. Шевченко, Л.Я. Розенко

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону

Контакты: Фархад Расимович Джабаров D-Farik@yandex.ru

Проведен ретроспективный анализ данных 435 пациентов с раком почки (РП) стадии pT1N0M0 со степенью дифференцировки G_{2-4} и стадии pT1-4N0-2M0 со степенью дифференцировки G_{1-4} . В контрольной группе ($n=212$) больным проводилась только нефрэктомия; пациентам основной группы ($n=223$) до лечения и 1 раз в неделю на этапах адъювантной дистанционной гамма-терапии (ДГТ) на ложе РП и зону лимфатических узлов в режиме 1,2 Гр + 1,2 Гр с интервалом 5 ч вводили по 500 мг/м² 5-фторурацила и 200 мг/м² лейковорина. В основной группе 5-летняя выживаемость при стадии pT1N0M0 G_{2-4} составила 76,5 ± 5,4% с медианой 58,2 ± 4,7 мес, в контрольной группе соответственно 57,1 ± 6,6% и 47,8 ± 2,4 мес ($p < 0,05$). При стадии pT1-4N0-2M0 G_{1-4} адъювантная химиолучевая терапия, не влияя на частоту развития отдаленных метастазов, увеличивает выживаемость за первые 2 года наблюдения на 16% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: рак почки, адъювантная химиолучевая терапия, 5-летняя выживаемость

Role of adjuvant gamma-therapy in the treatment of renal cancer

F.R. Dzhabarov, A.N. Shevchenko, L.Ya. Rozenko

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don

Data on 435 patients with pT1N0M0 renal cancer (RC) and grade ($G_{2,4}$) and pT1-4N0-2M0 RC and G_{1-4} were retrospectively analyzed. A control group ($n=212$) underwent nephrectomy only; in a study group ($n=223$), 5-fluorouracil 500 mg/m² and leucovorin 200 mg/m² were injected at a 5-hour interval before treatment and once a week at the stages of adjuvant gamma-teletherapy (GTT) with 1.2 Gy + 1.2 Gy to the bed of RC and to the area of lymph nodes. In the study group, five-year survival rates for pT1N0M cancer and $G_{2,4}$ were 76.5 ± 5.4% with a median of 58.2 ± 4.7 months; in the control group, these were 57.1 ± 6.6% and 47.8 ± 2.4 months, respectively ($p < 0.05$). In pT1-4N0-2M0 and G_{1-4} , without affecting the frequency of distant metastases, adjuvant chemoradiotherapy increased the survival in the first 2 follow-up years by 16% ($p < 0.05$).

Key words: renal cancer, adjuvant chemoradiotherapy, 5-year survival

Введение

За последние годы прирост заболеваемости раком почки (РП) составил почти 50% [1]. По данным канцеррегистра Ростовской области, в 2000 г. РП по частоте встречаемости занимал 13-е (удельный вес в структуре общей заболеваемости 2,4%), а в 2005 г. — уже 12-е (удельный вес 2,6%) место.

Актуальность проблемы лечения РП определяется непредсказуемым клиническим течением заболевания, частотой лимфогематогенного и смешанного метастазирования [2, 3], склонностью к рецидивированию [4]. Практически у каждого четвертого первичного больного имеют место локальная инвазия или признаки отдаленного метастазирования. Основным методом лечения РП является оперативное вмешательство, объем которого остается предметом дискуссии [5]. Результаты применения вспомогательных методов консервативного пособия в виде химио- (ХТ), гормоно- и иммунотерапии оказались малоутешительными [2, 6].

Отсутствие единого мнения относительно роли адъювантного облучения при РП обусловлено относи-

тельной радиорезистентностью этой локализации злокачественных опухолей. Имеются сведения об увеличении на 10% показателей отдаленной выживаемости [7] и о возможности улучшения «местного» результата, особенно при III–IV стадиях заболевания [2]. Существуют мнения о нецелесообразности использования при РП послеоперационного облучения [8], а также рекомендации проводить гамма-терапию (ГТ) только как паллиативное воздействие на отдаленные метастазы [6, 9].

В представленном исследовании проанализирован наш опыт применения ГТ при комбинированном лечении больных РП.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, в которое были включены истории болезней 435 пациентов с РП, проходивших лечение на базе радиологического отделения РНИОИ. Проанализированы 2 периода наблюдения: с 1999 по 2003 г. ($n=212$, контрольная группа) и с 2004 по 2008 г. ($n=223$, основная группа).

У больных обеих групп с локализованным или местно-распространенным процессом основным методом лечения (по показаниям) была резекция почки или радикальная нефрэктомия. Лимфодиссекцию пациентам с T1N0M0 стадией процесса не выполняли. Следует отметить, что у 104 (49%) из 212 больных контрольной группы и у 116 (52%) из 223 больных основной группы оперативное пособие было осуществлено в лечебных учреждениях неонкологического профиля. Всем пациентам основной группы проводили адьювантную дистанционную ДТ (ДГТ). Вариант ее выбирали с учетом конкретной клинической ситуации с использованием стандартных этапов предлучевой подготовки по данным рентгеновской компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии до лечения с помощью планирующей системы RX-plan. При планировании в объем облучения включали ложе пораженной почки с окопочечной клетчаткой, а также контралатеральные, паракавалыные и парааортальные лимфатические узлы (ЛУ).

ДГТ проводили 2 раза в день разовой очаговой дозой 1,2 Гр с интервалом между фракциями 5 ч (1,2 Гр + 1,2 Гр). Суммарная очаговая доза составляла 40 изоГр (ВДФ 65 ЕД). Дополнительно больным основной группы перед началом облучения и 1 раз в нед в дни свободные от ДГТ осуществляли внутривенные инфузии 5-фторурацила (5-ФУ) в дозе 500 и лейковорина — 200 мг/м². Общая суммарная доза цитостатиков за курс лечения составила: 5-ФУ — 2000, лейковорин — 800 мг/м².

Применение при ДГТ с ускоренным гиперфракционированием очаговой дозы обеспечивает достижение более высокого противоопухолевого эффекта по сравнению с традиционным облучением [10, 11]. Антиметаболит 5-ФУ — наиболее активный радиосенсибилизирующий агент [12]. Фолинат кальция (лейковорин) является модулятором биологической активности 5-ФУ и способен усиливать его противоопухолевое воздействие [13].

В контрольной группе адьювантную ДГТ и введение цитостатиков не осуществляли. В обеих анализируемых группах у всех больных адьювантно проводили моноиммунотерапию реафероном (интерферон α) в дозе 3 млн

ЕД ежедневно в течение 10–14 дней с интервалом 3 нед. Суммарная доза зависела от степени распространенности процесса [14].

Результаты и обсуждение

В контрольной группе, состоявшей из 212 пациентов, было 129 (60,8%) мужчин и 83 (39,2%) женщины, соотношение по половому признаку составило 1,55. Соответственно, в основной группе мужчин было 131 (64,2%) из 223, женщин — 41,3%, соотношение по половому признаку — 1,42. Изменение соотношения по половому признаку может свидетельствовать о возникновении тенденции к увеличению за последние годы случаев развития РП среди женщин. Средний возраст заболевших мужчин в группе контроле равнялся 61,5 ± 2,4, женщин — 63,4 ± 1,7 года, в основной группе — 58,1 ± 2,2 и 61,2 ± 1,9 года соответственно.

Больные анализируемых групп имели различные стадии распространенности процесса, установленные согласно стандартной классификации по системе TNM (2002). Данные представлены в табл. 1.

Морфологическая верификация, определенная системой ВОЗ, была получена у всех больных. При этом светлоклеточный тип РП установлен у 83,9 и 82,9% пациентов контрольной и основной групп соответственно, папиллярный — у 11,8 и 12,2%, хромофобный гистологический — у 4,3 и 4,9%. Степень дифференцировки определяли по 4-ступенчатой системе гистологической градации по Фурману [15].

В анализ роли ДГТ в плане лечения РП были включены пациенты с pT1N0M0 стадией процесса, имевшие II–IV степени злокачественности и неблагоприятный прогноз для выживаемости [16]. Из них 24 (34,3%) из 70 больных контрольной группы и 29 (35,8%) из 81 — основной были прооперированы в учреждениях общего лечебного профиля, что вызывало сомнение в радикализме выполнения операции. При этом известно, что ни один из методов дооперационного обследования, в том числе ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная КТ и МРТ, не позволяет исключить по-

Таблица 1. Распределение больных РП по стадиям заболевания

Стадия	Число больных (%)		
	Группа контроля (n = 212)	Основная группа (n = 223)	Всего (n = 435)
pT1N0M0 G ₂	22 (10,4)	29 (13)	51 (11,7)
pT1N0M0 G ₃₋₄	48 (22,6)	52 (23,3)	100 (22,9)
pT2N0M0 G ₁₋₄	34 (16)	33 (14,8)	67 (15,5)
pT1-2N1M0 G ₁₋₄	47 (22,2)	51 (22,9)	98 (22,5)
pT3N0-1M0 G ₁₋₄	39 (18,4)	30 (13,5)	69 (15,9)
pT4N1-2M0 G ₁₋₄	22 (10,4)	28 (12,5)	50 (11,5)
Всего...	212	223	435

ражение ЛУ микрометастазами [5]. Вместе с тем вероятность наличия метастазов в ЛУ имеет место примерно у 17 % больных РП рT1N0M0 стадии [17] даже при не измененных внешне ЛУ [18].

При дополнительном использовании химиолучевого компонента у пациентов с РП основной группы степени токсичности были такими же, как и при проведении лучевой терапии (ЛТ) других локализаций рака. Общая токсическая реакция в виде тошноты I и II степени выявлена у 95 (42,6%) и 13 (5,8%) из 223 пациентов основной группы. Возникновение ранних лучевых реакций со стороны кишечника I и II степени имело место в 20,2 и 4,9% случаев соответственно. Развитие лейкопении I ($\geq 3,2 \times 10^9/\text{л}$) и II ($\geq 2,5 \times 10^9/\text{л}$) степени зафиксировано в 187 (83,9%) и 15 (6,7%) наблюдениях. Благодаря проведению адекватной сопроводительной терапии лучевое и цитостатическое лечение не сопровождалось нарушением ритма у 211 (94,6%) из 223 пациентов основной группы.

Характеристика 5-летней выживаемости больных РП рT1N0M0 стадии со степенью дифференцировки G₂₋₄ контрольной и основной групп представлена в табл. 2.

Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что 5-летняя выживаемость среди больных РП основной группы рT1N0M0 стадии со степенью дифференцировки G₂₋₄, подвергавшихся адьювантной химиолучевой терапии, была выше, чем при использовании только оперативного лечения. Так, если в группе контроле выживаемость составила $57,1 \pm 6,6\%$, то в основной группе она была существенно (на 19,4%) выше — $76,5 \pm 5,4\%$ ($p < 0,05$). При этом необходимо отметить, что существенное улучшение показателей выживаемости в 1-й и 2-й группах имело место практически со второго года наблюдения и на протяжении всех последующих лет контроля. Медиана выживаемости больных основной группы составила $58,2 \pm 4,7$, контрольной — $47,8 \pm 2,4$ мес ($p < 0,05$).

На наличие существенной разницы показателей выживаемости и частоты рецидивирования у больных локализованным РП в зависимости от степени дифференцировки опухоли указывали К.Н. Tsui et al. [19] и А. Minervini et al. [20]. Авторы рекомендовали проведение пациентам с РП адьювантной ЛТ.

Нами проанализирована частота возникновения рецидивов и метастазов в зависимости от степени дифференцировки опухоли и тактического подхода в лечении больных рT1N0M0 стадии (табл. 3).

Таблица 2. Характеристика общей 5-летней выживаемости больных РП рT1N0M0 стадии со степенью дифференцировки G₂₋₄

Группа	Период наблюдения, годы				
	1	2	3	4	5
Контрольная (n = 70)	94,2 ± 2,5	77,1 ± 2,8*	65,7 ± 4,1*	60,0 ± 5,9*	57,1 ± 6,6*
Основная (n = 81)	98,8 ± 1,7	93,8 ± 1,9*	86,4 ± 2,7*	79,0 ± 4,3*	76,5 ± 5,4*

Примечание. Здесь и далее: *различия в группах достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 3. Частота развития рецидивов и метастазов у больных РП рT1N0M0 стадии в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Группа	Степень дифференцировки	Число больных (%)	
		с рецидивами	с метастазами
Контрольная (n = 70)	G ₂ (n = 22)	2 (9,1)*	4 (18,2)
	G ₃₋₄ (n = 48)	9 (18,8)*	15 (31,3)
Основная (n = 81)	G ₂ (n = 29)	0	3 (10,3)
	G ₃₋₄ (n = 52)	3 (5,8)*	13 (25)

С учетом данных, представленных в табл. 3, можно сделать 2 заключения. Действительно, вне зависимости от варианта лечения выявлена тенденция к нарастанию числа рецидивов по мере увеличения степени злокачественности опухоли. Так, при степени дифференцировки G₂ рецидивы имели место у 2 (3,9%) больных из 51, а при G₃₋₄ — у 12 (12%) из 100 ($p < 0,1$; $t = 1,93$) пациентов. Вместе с тем по этому же показателю разница в частоте метастазирования, составляющая 14,3% (13,7% при степени дифференцировки G₂ против 28% при G₃₋₄, $p < 0,05$), носит уже существенный характер.

Дальнейший анализ результатов (см. табл. 3) свидетельствует о том, что при использовании дополнительного воздействия в виде проведения ДГТ и применения цитостатиков возникновение рецидивов у больных основной группы зарегистрировано в 3 (3,7%) случаях из 81, в группе контроля — в 11 (15,7%) из 70 наблюдений ($p < 0,05$). При этом при степени дифференцировки опухоли G₂ благодаря проведению адьювантного лечения развитие рецидивов удалось предотвратить у всех больных, а при степени дифференцировки G₃₋₄ рецидивы возникали в 3,2 раза реже, чем при использовании только оперативного пособия (5,8% против 18,8%, $p < 0,05$).

Подобной существенной зависимости между группами в отношении снижения частоты развития метастазов нами не обнаружено. Отдаленные метастазы выявлены у 16 (19,7%) пациентов основной группы и у 19 (27,1%) — контрольной. Это обстоятельство может быть связано с применением при ДГТ локорегионарного воздействия и наличия характерной для РП способности к гематогенному метастазированию при любой стадии заболевания.

Интерес также представляла оценка показателей отдаленной выживаемости больных, исходно имевших ме-

тастазы в ЛУ, выявленные до или после использования оперативного пособия (табл. 4).

На основании данных, представленных в табл. 4, можно заключить, что опухолевое поражение ЛУ существенно влияет на показатели выживаемости больных РП.

Пять лет после лечения прожили только $28,7 \pm 5,2\%$ пациентов контрольной группы и $32,1 \pm 5,4\%$ — основной. Необходимо отметить существенное различие в показателях выживаемости больных в зависимости от получения ими адъювантного лечения или при отказе от него. Разница показателей выживаемости пациентов сравниваемых групп в течение первого года наблюдения составила $9,4\%$ ($89,9\%$ в основной группе и $80,5\%$ — в группе контроля, $p < 0,05$). На протяжении 2-го года наблюдения в основной группе живы были $69,7 \pm 3,7\%$ пациентов, а в контрольной — существенно меньшее число больных ($53,7 \pm 3,8\%$, $p < 0,05$). Однако в последующие сроки наблюдения преимущества адъювантного лечения в определенной степени нивелировались, поскольку разница в медиане выживаемости пациентов

обеих групп не имела существенных различий и составила лишь $6,5$ мес ($40,3 \pm 4,3$ — в основной группе и $33,8 \pm 3,5$ — в группе контроля).

Заключение

На основании результатов проведенного ретроспективного исследования можно сделать следующее заключение. Неблагоприятными прогностическими факторами, существенно влияющими на выживаемость больных РП, являются степень дифференцировки опухоли и поражение регионарных ЛУ. Применение адъювантного пособия в виде ДГТ в режиме ускоренного фракционирования в сочетании с еженедельными внутривенными инфузиями небольших доз 5-ФУ и лейковорина оказывается весьма целесообразным при локализованных процессах, отягощенных низкой степенью дифференцировки опухоли. Использование при местнораспространенном процессе адъювантной химиолучевой терапии не оказывает влияния на частоту развития отдаленных метастазов и способствует увеличению продолжительности жизни больных в течение первых 2 лет наблюдения.

Таблица 4. Характеристика общей 5-летней выживаемости больных РП pT1–4N1–2M0 стадии

Группа	Период наблюдения, годы				
	1	2	3	4	5
Контрольная (n = 108)	$80,5 \pm 3,3^*$	$53,7 \pm 3,8^*$	$42,5 \pm 4,2$	$35,1 \pm 4,7$	$28,7 \pm 5,2$
Основная (n = 109)	$89,9 \pm 3,1^*$	$69,7 \pm 3,7^*$	$45,9 \pm 4,9$	$34,9 \pm 5,1$	$32,1 \pm 5,4$

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. М., 2004; с. 110–67.
2. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб.: Фолиант, 2002.
3. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. РМЖ 2007;15(14):1094–9.
4. Сай Е.В., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Результаты лечения местных рецидивов почечно-клеточного рака. Онкоурология 2008;(1):9–15.
5. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? Онкоурология 2005;(1):19–23.
6. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака почки. Онкоурология 2008;(1):21–4.
7. Захарова Л.В. Комбинированное лечение больных раком почки с использованием тормозного излучения энергией 25 Мэв. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988.
8. Ахметзянов Ф.Ш., Шаймарданов И.В., Шаймарданова Р.М., Ахметзянов Р.Ф. Некоторые пути улучшения отдаленных результатов лечения рака почки. Онкоурология 2007;(4):12–6.
9. Карякин О.Б., Попов А.М. Паллиативное и симптоматическое лечение больных раком почки. Практ онкол 2005;6(3):186–9.
10. Бойко А.В. Нетрадиционное фракционирование дозы. М., 2004.
11. Lassen U., Osterlind K., Hansen M. et al. Long-term survival in small-cell lung cancer: post-treatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years — an analysis of 1,714 consecutive patients. J Clin Oncol 2005;13:1215–20.
12. Maruyama K. Special aspects of the therapy for gastric carcinoma. Tokyo, 1995.
13. Blanke C.D. Epithelioid gastric stromal tumours of the antrum in young females with the Carney triad: a report of three new cases with mutational analysis and comparative genomic hybridization. Oncol Rep 2007;18(1):9–15.
14. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии злокачественных опухолей. М.: Практическая медицина, 2005.
15. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6(7):655–63.
16. Sobin L.H. TNM classification of malignant tumours. Ed. 6. NY: Wiley-Liss, 2002; p. 193–5.
17. Серегин А.В., Лоран О.Б., Ашутян В.Р. Факторы прогноза выживаемости при раке почки. Онкоурология 2009;(2):15–21.
18. Сорокин К.В. Прогноз у больных раком почки с метастазами в лимфоузлы. Eur Urol 2006;49:220–2.
19. Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. et al. Prognostic indicator for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol 2000;163(4):1090–5; quiz 1295.
20. Minervini A., Likas L., Minervini R., Selli C. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1–pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. Cancer 2002;94(10):2590–5.