

Паллиативная нефрэктомия до таргетной терапии у больных диссеминированным раком почки

А.В. Климов¹, М.И. Волкова¹, В.И. Широкоград², С.А. Калинин³, М.В. Петерс⁴, В.Б. Матвеев¹

¹ Урологическое отделение ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

² Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы;

Россия, 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, 27;

³ кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ кафедра онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Александр Вячеславович Климов klimov_a@bk.ru

Цель исследования — оценка роли паллиативной нефрэктомии у больных диссеминированным раком почки, которым планируется проведение таргетного антиангиогенного лечения.

Материалы и методы. В исследование включены данные 83 больных диссеминированным почечно-клеточным раком T1–T4N0/+M1, которые получили не менее 2 курсов анти-VEGF/VEGFR-терапии с 2009 по 2011 г. До начала лечения паллиативная нефрэктомия выполнена 48 (57,8 %) пациентам, в 35 (42,2 %) случаях первичную опухоль не удаляли. До начала таргетной терапии во всех случаях подтвержден диагноз светлоклеточного почечно-клеточного рака (с саркоматоидным компонентом — 7; 8,4 %). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 21 (12–36) мес.

Результаты. Медиана беспрогрессивной (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) всех 83 больных на фоне 1-й линии антиангиогенной терапии составила 6,8 (5,3–8,5) и 23,4 (13,8–32,9) мес соответственно. Неудаленная пораженная почка у больных диссеминированным раком почки, получающих таргетную антиангиогенную терапию, — независимый фактор неблагоприятного прогноза БПВ (медиана 3,9 мес против 8,9 мес соответственно; отношения рисков (ОР) 2,4; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–4,7) и ОВ (медиана 12,5 мес против 29,1 мес соответственно; ОР 2,8; 95 % ДИ 1,3–6,3).

Выводы. Паллиативная нефрэктомия у отобранных больных диссеминированным раком почки, получающих таргетную антиангиогенную терапию, увеличивает БПВ и ОВ.

Ключевые слова: диссеминированный рак почки, таргетная терапия, паллиативная нефрэктомия, факторы прогноза, беспрогрессивная выживаемость, общая выживаемость, послеоперационные осложнения, нежелательные явления, токсичность, соматический статус

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-24-33

Palliative nephrectomy until targeted therapy of disseminated kidney cancer patients

A. V. Klimov¹, M. I. Volkova¹, V. I. Shirokogorad², S. A. Kalinin³, M. V. Peters⁴, E. V. Ogorodnikova¹, V. B. Matveev¹

¹ Department of Urology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two; Stepanovskoe, 27, Istra Settlement, Krasnorgorsky District, Moscow Region 143423, Russia

³ Department of Oncology and Radiotherapy, Faculty of Therapeutics, Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Objective: to assess the role of palliative nephrectomy in disseminated kidney cancer patients planned to undergo targeted antiangiogenic treatment.

Subjects and methods. The investigation included data on 83 patients with T1–4N0/+M1 disseminated renal cell carcinoma (RCC) who had received at least 2 targeted therapy cycles in 2009 to 2011. In 48 (57.8 %) patients, the treatment was preceded by palliative nephrectomy that was not carried out in 35 (42.2 %). Before starting targeted therapy, all the cases were confirmed to be diagnosed with clear cell RCC, with a sarcomatoid component being in 7 (8.4 %) patients. The median follow-up of all the patients was 21 (12–36) months.

Results. The unremoved affected kidney in disseminated kidney cancer patients receiving targeted antiangiogenic therapy is an independent factor for the poor prognosis of progression-free (odds ratio (OR), 2.4; 95 % confidence interval (CI), 1.2–4.7) and overall (OR, 2.8; 95 % CI, 1.3–6.3) survival. Palliative nephrectomy does not improve the prognosis in patients with a low somatic status, the N+ category, and metastases into the bones and nonregional lymph nodes.

Conclusion. Palliative nephrectomy in the selected patients with disseminated kidney cancer on targeted antiangiogenic therapy increases progression-free and overall survival.

Key words: disseminated kidney cancer, targeted therapy, palliative nephrectomy, prognostic factors, progression-free survival, overall survival, postoperative complications, adverse events, toxicity, somatic status

Введение

В течение долгих лет стандартом лекарственного лечения диссеминированного рака почки являлась цитоклиновая терапия [1]. По данным 2 рандомизированных исследований и метаанализа их данных, паллиативная нефрэктомия достоверно увеличивала общую выживаемость (ОВ) данной категории больных [2–4]. В связи с этим удаление первичной опухоли было рекомендовано всем кандидатам для системного лечения интерфероном (ИФН) альфа или интерлейкином 2. Появление таргетных препаратов, ингибирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), позволило существенно улучшить прогноз и принципиально изменить стандарты лекарственного лечения больных распространенным раком почки [5]. При этом необходимость выполнения циторедуктивных вмешательств пациентам, являющимся кандидатами для таргетной терапии, в рандомизированных исследованиях не доказана [6].

Цель исследования — анализ роли паллиативной нефрэктомии у больных диссеминированным раком почки, которым планируется проведение таргетного лечения.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно отобраны медицинские данные 83 больных диссеминированным светлоклеточным почечно-клеточным раком (ПКР) T1 – T4N0/+M1, которые получили не менее 2 курсов таргетной терапии с 2009 по 2011 г. Паллиативная нефрэктомия выполнена 48 (57,8 %) пациентам, в 35 (42,2 %) случаях первичная опухоль не удалялась. Медиана возраста всех пациентов составила 57 (30–87) лет. Соотношение мужчин и женщин 2,2:1. Жалобы, связанные с наличием опухоли почки, до начала лечения предъявляли 45 (54,2 %) из 83 больных: боль отметили 27 (32,5 %), гематурию — 19 (22,9 %), слабость — 13 (15,7 %) и снижение массы тела 13 (15,7 %) пациентов. Распределение больных в зависимости от оценки соматического статуса по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) была следующим: ECOG PS 0–1 — у 71,1 %, ECOG PS 2–3 — у 28,9 %. Категория T1 диагностирована в 5 (6,0 %) случаях, T2 — в 15 (18,0 %), T3 — в 55 (66,3 %), T4 — в 8 (9,6 %). Метастазы в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) выявлены в 35 (42,2 %) наблюдениях: категория N1 имела место у 11 (13,3 %), N2 — у 24 (28,9 %) больных. Все пациенты на момент начала лечения имели отдаленные метастазы. В большинстве случаев

(у 79 (95,2 %) из 83) регистрировались множественные очаги поражения. У 52 (62,7 %) пациентов метастазы локализовались более чем в 1 органе. Наиболее распространенными локализациями метастатических очагов являлись легкие — 62 (74,7 %) случая, нерегистрарные ЛУ — 31 (37,3 %) и кости — 29 (34,9 %). До начала таргетной терапии во всех случаях подтвержден диагноз светлоклеточного ПКР (с саркоматоидным компонентом — 7; 8,4 %). Степень анаплазии G удалось определить у 44 (53,0 %) пациентов, при этом в 24 (28,9 %) случаях выявлена низкодифференцированная опухоль G₃. В связи с отсутствием ряда лабораторных данных принадлежность к прогностическим группам по MSKCC не оценена у 37 (44,6 %) больных, по этой причине влияние данного фактора на результаты лечения не анализировали (табл. 1).

Все 83 (100 %) пациента получали анти-VEGF/VEGFR-таргетную терапию либо в качестве 1-й ($n = 41$; 49,4 %), либо в качестве 2-й линии лекарственного лечения после ранее проведенной цитоклиновой терапии ИФН- α ($n = 42$; 50,6 %). Медиана времени от выявления диссеминированного рака почки до начала любого лечения (нефрэктомия или лекарственная терапия) составила 4,7 (1–11) мес, до начала таргетной терапии — 7,0 (1–39) мес.

Все пациенты в качестве 1-й линии таргетной терапии получали различные анти-VEGF/VEGFR-агенты: бевацизумаб (в комбинации с ИФН- α , $n = 6$; 7,2 %) или ингибиторами mTOR ($n = 6$; 7,2 %), сунитиниб ($n = 7$; 8,4 %), сорафениб ($n = 47$; 56,6 %), пазопаниб ($n = 16$; 19,3 %) и тивозаниб ($n = 1$; 1,2 %). Более 1 линии таргетной терапии получили 10 (12,1 %) больных. Значимых различий видов таргетной терапии между лечебными группами не выявлено ($p > 0,05$ для всех) (табл. 2). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 21 (12–36) мес.

Все пациенты, включенные в исследование, ретроспективно были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 48 (57,8 %) больных, подвергнутых паллиативной нефрэктомии с последующим антиангиогенным лечением, в группу контроля включены 35 (42,2 %) пациентов, получавших анти-VEGF/VEGFR-терапию без удаления первичной опухоли. В связи с нерандомизированным отбором больных для комбинированного или лекарственного лечения группы оказались несопоставимы по ряду критериев, закономерно принимавшихся во внимание при отборе кандидатов для циторедуктивного хирургического вмешательства. На момент начала таргетной терапии в группе оперированных больных

Таблица 1. Характеристика 83 больных диссеминированным светлоклеточным ПКР с удаленной и неудаленной первичной опухолью

Фактор	Все больные (n = 83)	Паллиативная нефрэктомия + анти-VEGF/ VEGFR-терапия (n = 48)	Только анти-VEGF/ VEGFR- терапия (n = 35)	p
Возраст, медиана (min–max), лет	57,3 (30–78)	56,2 (30–77)	58,6 (33–78)	0,310
Пол, n (%): мужской женский	57 (68,7) 26 (31,3)	32 (66,7) 16 (33,3)	25 (71,4) 10 (28,6)	0,414
Симптомы опухоли почки, n (%)	45 (54,2)	27 (56,3)	18 (51,4)	0,767
Соматический статус по шкале ECOG, n (%): 0 1 2 3	24 (28,9) 35 (42,2) 20 (24,1) 4 (4,8)	15 (31,3) 21 (43,8) 9 (18,8) 3 (6,3)	9 (25,7) 14 (40,0) 11 (31,4) 1 (2,9)	0,549
Категория Т*, n (%): T1 T2 T3 T4	5 (6,0) 15 (18,1) 55 (66,3) 8 (9,6)	2 (4,2) 13 (27,1) 29 (60,4) 4 (8,3)	3 (8,6) 2 (5,7) 26 (74,3) 4 (11,4)	0,088
Опухолевый венозный тромбоз, n (%): почечной вены подпеченочный внутрипеченочный наддиафрагмальный	21 (25,3) 3 (3,6) 13 (15,7) 3 (3,6) 2 (2,4)	6 (12,6) 1 (2,1) 2 (4,2) 1 (2,1) 2 (4,2)	15 (42,9) 2 (5,7) 11 (31,3) 2 (2,4) 0 (0,0)	0,002 0,126
Категория N*, n (%): N0 N1 N2	48 (57,8) 11 (13,3) 24 (28,9)	30 (62,5) 6 (12,5) 12 (25,0)	18 (51,4) 5 (14,3) 12 (34,3)	0,582
Количество метастазов, n (%): солитарные множественные	4 (4,8) 79 (95,2)	4 (8,3) 44 (91,7)	0 (0,0) 35 (100,0)	0,106
Число пораженных метастазами органов, n (%): < 2 ≥ 2	31 (37,3) 52 (62,7)	27 (56,3) 21 (43,8)	4 (11,4) 31 (88,6)	0,0001
Локализация метастазов, n (%): легкие нерегионарные ЛУ кости печень надпочечники вторая почка другие	62 (74,7) 31 (37,3) 29 (34,9) 11 (13,3) 10 (12,0) 5 (6,0) 34 (41,0)	35 (72,9) 17 (35,4) 12 (25,0) 3 (6,3) 3 (6,3) 0 (0,0) 18 (37,5)	27 (77,1) 14 (40,0) 17 (48,6) 8 (22,9) 7 (20,0) 5 (14,3) 16 (45,7)	0,431 0,421 0,023 0,031 0,060 0,011 0,299
Степень анаплазии G, n (%): G ₂ G ₃ G _x	20 (24,1) 24 (28,9) 39 (47,0)	17 (35,4) 24 (50,0) 7 (14,6)	3 (8,6) 0 (0,0) 32 (91,4)	0,0001
Наличие саркомоподобного компонента, n (%)	7 (8,4)	6 (12,5)	1 (2,9)	0,121

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.

* Категории Т и N оценены для группы оперированных больных на основании гистологического исследования (pT, pN), для группы неоперированных больных — на основании данных обследования (cT, cN).

достоверно реже регистрировали наличие опухолевого венозного тромбоза, метастатическое поражение 2 и более органов, метастазы в кости, печень, 2-ю почку. В этой же группе пациенты чаще получали цито-

киновую терапию в качестве 1-й линии системного лечения и, соответственно, имели большую медиану времени до назначения таргетных препаратов, чем в группе больных, которым циторедуктивную

Таблица 2. Лекарственное лечение диссеминированного светлоклеточного ПКР у 83 больных с удаленной и неудаленной первичной опухолью

Лечение	Все больные (n = 83)	Паллиативная нефрэктомия + анти-VEGF/VEGFR- терапия (n = 48)	Только анти-VEGF/ VEGFR-терапия (n = 35)	p
Время от диагноза М+ до начала любого лечения, медиана (min–max), мес	4,7 (1–11)	4,1 (2–11)	3,0 (1–7)	0,323
Время от диагноза М+ до начала любого системного лечения, медиана (min–max), мес	4,0 (1–23)	8,5 (3–23)	3,0 (1–7)	0,080
Время от диагноза М+ до начала таргетной терапии, медиана (min–max), мес	7,0 (1–39)	11,5 (4–39)	3,5 (1–19)	0,032
Предшествующая терапия цитокинами, n (%):	41 (49,4)	37 (77,1)	4 (11,4)	0,001
Число линий таргетной терапии, n (%): 1 >1	73 (87,9) 10 (12,0)	44 (91,7) 4 (8,3)	29 (82,9) 6 (17,1)	0,830
Таргетная терапия 1-й линии, n (%): сунитиниб сорафениб пазопаниб тивозаниб бевацизумаб+ИФН бевацизумаб+темсиrolimus бевацизумаб+эверолимус	7 (8,4) 47 (56,6) 16 (19,3) 1 (1,2) 6 (7,2) 4 (4,8) 2 (2,4)	2 (4,2) 30 (62,5) 8 (16,7) 1 (2,1) 3 (6,3) 2 (4,2) 2 (4,2)	5 (14,3) 17 (48,6) 8 (22,9) 0 (0,0) 3 (8,6) 2 (5,7) 0 (0,0)	0,424
Таргетная терапия 2-й линии, n (%): сунитиниб сорафениб пазопаниб акситиниб тивозаниб бевацизумаб+ИФН эверолимус	1 (1,2) 4 (4,8) 1 (1,2) 1 (1,2) 1 (1,2) 1 (1,2) 1 (1,2)	(0,0) 0 (0,0) 1 (2,1) 0 (0,0) 1 (2,1) 1 (2,1) 1 (2,1)	(2,8) 4 (11,4) 0 (0,0) 1 (2,8) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0,125

операцию не выполняли ($p < 0,005$ для всех) (см. табл. 1, 2).

Для статистической обработки все данные о пациентах и результаты лечения были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока статистических программ SPSS 13.0 for Windows. Продолжительность жизни оценивали с первого дня таргетной терапии до последнего дня наблюдения или смерти, продолжительность жизни без прогрессирования — с первого дня таргетной терапии до появления признаков прогрессирования рака почки. Выживаемость оценивали по методу Каплана — Майера. Различия выживаемости в группах определяли с помощью *log-rank*-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox.

Результаты

Полное удаление всех определяемых забрюшинных опухолевых масс удалось произвести 36 (43,4 %) больным, 12 (14,5 %) пациентам удалена только пораженная почка без регионарных метастазов. Медиана длительности паллиативной нефрэктомии составила 120 (100–195) мин, медиана кровопотери — 500 (150–6500) мл. Операционные осложнения зарегистрированы у 9 (18,8 %) из 48 пациентов: I степени тяжести — 2 (4,2 %), II степени — 5 (10,4 %), III степени — 1 (2,1 %), IV степени — 1 (2,1 %) случай. Хирургические осложнения имели место у 5 больных: нагноение раны — 1 (2,1 %), кровотечение — 1 (2,1 %), панкреатит — 2 (4,2 %), лимфорея — 1 (2,1 %), спаечная тонкокишечная непроходимость — 1 (2,1 %)). Повторная операция потребовалась у 1 пациента с кишечной непроходимостью. Нехирургические осложнения развились у 4 (8,3 %) больных: пневмония — у 3 (6,3 %), полиорганная недостаточность — у 1 (2,1 %).

Симптомы, обусловленные опухолью почки, регрессировали у всех 27 оперированных больных; в то же время симптоматического улучшения у 18 неоперированных пациентов с аналогичными жалобами не зарегистрировано.

Во всей группе из 83 больных таргетная терапия 1-й линии позволила добиться полного ответа у 1 (1,2 %), частичного ответа — у 10 (12,0 %), длитель-

Таблица 3. Структура и частота нежелательных явлений и лабораторных отклонений на фоне таргетной терапии 1-й линии у 83 больных диссеминированным ПКР, n (%)

Нежелательное явление/ отклонение	Все больные (n = 83)		Паллиативная нефрэктомия + анти-VEGF/VEGFR- терапия (n = 48)		Только анти-VEGF/VEGFR- терапия (n = 35)	
	Все	III–IV степени	Все	III–IV степени	Все	III–IV степени
Нежелательные явления						
Слабость	23 (27,7)	8 (9,6)	14 (29,2)	6 (12,5)	9 (25,7)	2 (5,7)
Снижение веса	10 (12,1)	0 (0,0)	6 (12,5)	0 (0,0)	4 (11,4)	0 (0,0)
Артериальная гипертензия	21 (25,3)	11 (13,3)	10 (20,8)	5 (10,4)	11 (31,4)	6 (17,1)
Снижение аппетита	11 (13,3)	0 (0,0)	6 (12,5)	0 (0,0)	5 (14,3)	0 (0,0)
Тошнота	4 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Рвота	4 (4,8)	0 (0,0)	2 (4,2)	0 (0,0)	2 (5,7)	0 (0,0)
Диарея	5 (6,0)	4 (4,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	3 (8,6)	3 (8,6)
Кровотечение	4 (4,8)	1 (1,2)	2 (4,2)	1 (2,1)	2 (5,7)	0 (0,0)
Инфекция	2 (2,4)	1 (1,2)	1 (2,1)	1 (2,1)	1 (2,9)	0 (0,0)
Стоматит	9 (10,8)	0 (0,0)	3 (6,3)	0 (0,0)	6 (17,1)	0 (0,0)
Ладонно-подошвенный синдром	23 (27,7)	0 (0,0)	9 (18,8)	0 (0,0)	14 (40,0)	0 (0,0)
Сыпь	12 (14,5)	0 (0,0)	9 (18,8)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Зуд	6 (7,2)	0 (0,0)	3 (6,3)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Сухость кожи	2 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)	0 (0,0)
Алоpecia	4 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Лабораторные отклонения						
Нейтропения	4 (4,8)	4 (4,8)	2 (4,2)	2 (4,2)	2 (5,7)	2 (5,7)
Тромбоцитопения	5 (6,0)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	4 (11,4)	0 (0,0)
Гипергликемия	2 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)
Гиперхолестеринемия	6 (7,2)	0 (0,0)	3 (6,3)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Гиперлипидемия	11 (13,3)	0 (0,0)	8 (16,7)	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)
Протеинурия	9 (10,8)	2 (2,4)	5 (10,4)	0 (0,0)	4 (11,4)	2 (5,7)

ной стабилизации — у 44 (53,0 %) больных; в 28 (33,7 %) наблюдениях констатировано прогрессирование опухолевого процесса. У оперированных пациентов по сравнению с больными, получавшими только лекарственное лечение, отмечается недостоверно более высокая частота объективных ответов (сумма полных и частичных ответов): 8 (16,7 %) против 3 (8,6 %) соответственно (отношение шансов (ОШ) 2,1 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,5–8,7); $p = 0,291$) и контроля за опухолью (сумма полных, частичных ответов и стабилизации): 34 (70,8 %) против 21 (60,0 %) соответственно (ОШ 1,6; 95 % ДИ 0,7–4,1; $p = 0,304$).

Средняя продолжительность максимального ответа на таргетную терапию 1-й линии составила 7,8 мес.

Длительность максимального ответа оказалось достоверно больше у больных, подвергнутых паллиативной нефрэктомии, чем у пациентов, которым проводилось только системное лечение (9,8 мес против 4,9 мес соответственно; ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,4–4,0; $p = 0,005$).

Любые нежелательные явления на фоне таргетной терапии 1-й линии зарегистрированы у 66 (79,5 %) из 83 больных, включенных в исследование. Наиболее распространенными осложнениями были слабость ($n = 23$; 27,7 %), ладонно-подошвенный синдром ($n = 23$; 27,7 %) и артериальная гипертензия ($n = 21$; 25,3 %) (табл. 3). Частота и структура нежелательных явлений не зависела от удаления первичной опухоли ($p > 0,05$ для всех). Токсичность достигла III–IV степени

Таблица 4. Факторы прогноза БПР и ОВ 83 больных диссеминированным светлоклеточным ПКР, получавших анти-VEGF/VEGFR-терапию 1-й линии

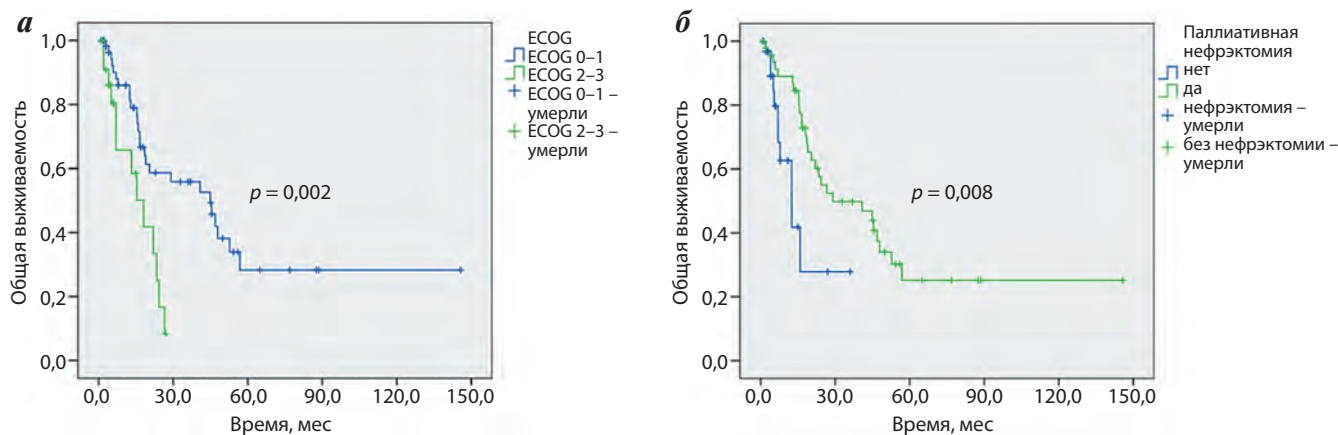
Фактор	Медиана, мес (LB–UB)	<i>p</i>	ОР	95 % ДИ (LB–UB)	Sig.
Факторы прогноза БПВ					
Опухолевый венозный тромбоз: нет есть	7,9 (6,1–9,9) 2,6 (1,5–3,8)	0,002	1,725	0,722–4,118	0,220
Паллиативная нефрэктомия: нет да	3,9 (2,4–5,4) 8,9 (6,7–11,1)	< 0,0001	2,365	1,188–4,708	0,014
Таргетная терапия: после цитокинов 1-я линия	4,1 (2,5–5,6) 8,7 (6,6–10,8)	0,009	1,063	0,477–2,531	0,889
Факторы прогноза общей выживаемости					
ECOG: 0–1 2–3	44,9 (24,5–65,3) 18,1 (10,5–25,7)	0,002	3,195	1,464–6,971	0,004
Опухолевый венозный тромбоз нет есть	26,6 (1,9–51,4) 12,5 (4,4–20,5)	0,045	2,057	0,900–4,704	0,087
Число пораженных метастазами органов < 2 ≥ 2	44,9 (21,5–68,4) 16,6 (6,8–26,3)	0,023	1,333	0,626–2,839	0,456
Метастазы в печень нет есть	26,6 (4,7–48,6) 7,8 (4,7–10,9)	0,043	2,117	0,828–5,408	0,117
Паллиативная нефрэктомия нет да	12,5 (6,3–18,7) 29,1 (0,5–57,6)	0,008	2,824	1,275–6,250	0,010
Таргетная терапия: после цитокинов 1-я линия	16,5 (10,0–23,0) 29,1 (5,1–53,0)	0,022	0,565	0,243–1,311	0,184

Примечание. UB – верхняя граница; LB – нижняя граница. Sig. – значимость.

тяжести у 31 (37,3 %) больного, при этом отмечена тенденция к преобладанию доли тяжелых осложнения таргетной терапии у неоперированных пациентов (42,9 %) по сравнению с больными, которым выполняли циторедуктивное вмешательство (33,3 %) ($p = 0,082$). Развитие нежелательных явлений III–IV степени тяжести послужило показанием к редукции доз таргетных препаратов в 25 (30,1 %) случаях, перерыву в лечении – в 2 (2,4 %), отмене назначенной терапии – в 4 (4,8 %) случаях; в связи с отсутствием ожидаемой регрессии токсичности III степени на фоне редукции дозы в дальнейшем терапия 1-й линии была отменена еще 3 (3,6 %) больным. Частота редукции доз в лечебных группах достоверно не различалась ($p = 0,756$). Перерыв и отмена лечения из-за тяжелой токсичности чаще требовались неоперированным пациентам по сравнению с больными, которым была выполнена паллиативная нефрэктомия (20,0 и 4,2 % соответственно, $p = 0,043$).

Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) для всех 83 больных на фоне 1-й линии антиангиогенной терапии составила 6,8 (5,3–8,5) мес. В однофакторном анализе отмечено неблагоприятное влияние на БПВ наличия опухолевого венозного тромбоза ($p = 0,002$), неудаленной первичной опухоли ($p < 0,0001$) и применения цитокинов в 1-й линии терапии ($p = 0,009$). Регрессионный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость только для опухоли почки *in situ* на момент начала системного лечения (отношение рисков (ОР) 2,4; 95 % ДИ 1,2–4,7; $p = 0,014$) (табл. 4).

Медиана ОВ всех 83 пациентов составила 23,4 (95 % ДИ 13,8–32,9) мес. Согласно результатам однофакторного анализа неблагоприятное влияние на ОВ оказывали: низкий соматический статус – ECOG PS > 1 ($p = 0,002$), опухолевый венозный тромбоз ($p = 0,045$), поражение метастазами более 1 органа



Общая выживаемость больных диссеминированным раком почки в зависимости от соматического статуса (а) и выполнения паллиативной нефрэктомии (б)

($p = 0,023$), метастазы в печень ($p = 0,043$), неудаленная первичная опухоль ($p = 0,008$) и использование в 1-й линии терапии цитокинов ($p = 0,022$). Регрессионный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость низкого соматического статуса (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,5–7,0; $p = 0,004$) (см. рис. а) и отсутствия паллиативной нефрэктомии (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,3–6,3; $p = 0,010$) (см. табл. 4, рис. б).

С учетом несопоставимости лечебных групп по ряду прогностических признаков для выделения подгруппы пациентов, у которых выполнение паллиативной нефрэктомии может снизить риск смерти, проведена стратификация больных по основным характеристикам. В регрессионном анализе подтверждено преимущество комбинированного лечения, включающего паллиативную нефрэктомию и анти-VEGF/VEGFR-таргетную терапию, по сравнению с только антиангиогенным лечением в отношении увеличения ОВ у больных с хорошим соматическим статусом (ОР 6,0; 95 % ДИ 1,2–16,7; $p = 0,001$), не имеющих регионарных метастазов (ОР 5,0; 95 % ДИ 1,7–14,6; $p = 0,003$), метастатического поражения костей (ОР 3,0; 95 % ДИ 1,1–8,5; $p = 0,034$) и метастазов в нерегионарных ЛУ (ОР 3,5; 95 % ДИ 1,1–11,7; $p = 0,04$). Отмечена тенденция к улучшению результатов лечения после удаления первичной опухоли у пациентов с местно-распространенной опухолью почки ($p = 0,057$), поражением метастазами 1 органа ($p = 0,069$), метастазами в легкие ($p = 0,028$) и отсутствием обсеменения печени ($p = 0,059$).

Обсуждение

В эру цитокинов паллиативная нефрэктомия являлась обязательной составляющей лечения больных распространенным раком почки, позволяя достоверно увеличить выживаемость этой тяжелой категории пациентов, что было подтверждено в 2 рандомизированных исследованиях [2–4]. Принципиальная смена

стандарта лекарственной терапии поставила под сомнение необходимость удаления первичной опухоли у пациентов, являющихся кандидатами для таргетного лечения. В абсолютном большинстве исследований, направленных на оценку эффективности таргетной терапии при распространенном ПКР, неудаленная опухоль почки являлась критерием исключения [7–13]. В связи с этим анализ влияния паллиативной нефрэктомии на результаты лекарственного лечения не проводился.

Ожидаемыми преимуществами паллиативной нефрэктомии с последующей таргетной терапией по сравнению с только лекарственным лечением являются исчезновение интенсивности симптомов, обусловленных опухолью почки, улучшение переносимости и повышение эффективности таргетной терапии, а также увеличение выживаемости. Для проверки перечисленных гипотез мы выполнили сравнительное исследование результатов таргетной терапии с паллиативной нефрэктомией и без таковой у больных диссеминированным светлоклеточным ПКР. Ретроспективный нерандомизированный сбор данных и несопоставимость анализируемых групп пациентов по ряду ключевых позиций требуют очень осторожной трактовки наших результатов, однако ряд выявленных тенденций может иметь некоторое значение для клинической практики.

Несмотря на то, что нефрэктомия является относительно безопасной операцией, циторедуктивные вмешательства ассоциированы с более высоким риском смерти и осложнений по сравнению с операциями у больных без метастазов [14]. В.Ф. Chapin (2011) сообщает о частоте операционных осложнений и летальности, ассоциированной с паллиативной нефрэктомией, достигающей 29,6 и 3,0 % соответственно, что значительно выше 22,8 и 1,2 % у оперированных пациентов с категорией M0 [15]. Тем не менее паллиативная нефрэктомия служила критерием включения

в большинство клинических исследований, что косвенно свидетельствует о приемлемой переносимости данного компонента лечения и его широком использовании в клинической практике [7–13]. В нашей серии наблюдений осложнения паллиативной нефрэктомии развились у 18,8 % пациентов. Несмотря на относительно высокую частоту осложненного течения периоперационного периода, осложнения III–IV степени тяжести регистрировались редко (4,2 %), повторная операция потребовалась только в 1 случае, а летальных исходов не было.

При этом у всех 27 оперированных нами больных, предъявлявших жалобы на боль и/или гематурию, симптомы опухоли почки исчезли после паллиативной нефрэктомии. Также необходимо отметить, что ряд осложнений течения рака почки, таких как профузная гематурия и тромбоэмболия легочной артерии опухолевым венозным тромбом, остается потенциально жизнеугрожающим. Удаление первичной опухоли в подобных случаях, на наш взгляд, является методом профилактики риска внезапной смерти от осложненного течения опухолевого процесса. Аналогичное мнение высказывают и другие авторы [17].

Паллиативная нефрэктомия, уменьшая объем опухолевых масс в организме и ликвидируя интоксикацию, обусловленную новообразованием почки, потенциально может способствовать улучшению соматического статуса и органных функций пациентов. Теоретически это может благоприятно влиять на переносимость лекарственного лечения. Частота и структура нежелательных явлений в нашей серии не зависела от удаления первичной опухоли, однако мы отметили тенденцию к преобладанию доли осложнения таргетной терапии III–IV степени у неоперированных пациентов (42,9 %) по сравнению с больными, которым выполняли циторедуктивное вмешательство (33,3 %) ($p = 0,082$). Перерыв и отмена лечения из-за тяжелых нежелательных явлений чаще также требовались неоперированным пациентам (20,0 %) по сравнению с больными, которым была выполнена паллиативная нефрэктомия (4,2 %), однако разница результатов между группами не достигла статистической значимости. В немногочисленных ретроспективных исследованиях, изучавших результаты таргетной терапии с паллиативной нефрэктомией и без нее, токсичность и безопасность лекарственного лечения в группах не сравнивались [6,17–20].

Исследований, непосредственно изучавших влияние паллиативной нефрэктомии на эффект таргетной терапии, не проводилось. Однако субанализ исследования EU-ARCCS (сорафениб при распространенном раке почки в широкой клинической практике) продемонстрировал увеличение частоты контроля за опухолью (полный, частичный ответ на лечение или стабилизация опухолевого процесса) у больных, подвергнутых паллиативной нефрэктомии ($n = 1020$),

по сравнению с неоперированными пациентами ($n = 130$) с 79,1 до 84,5 % [16]. В нашей работе не выявлено значимых различий частоты контроля за опухолью, однако удаление пораженной почки приводило к достоверному увеличению продолжительности максимального ответа на антиангиогенное лечение с 4,9 до 9,8 мес.

Несомненно, наибольший интерес представляет влияние паллиативной нефрэктомии на выживаемость кандидатов для таргетной терапии. В нашей серии наблюдений сохранение пораженной почки являлось независимым фактором благоприятного прогноза БПВ (3,9 против 8,9 мес; ОР 2,4; 95 % ДИ 1,2–4,7; $p = 0,014$) и ОВ (12,5 против 29,1 мес; ОР 2,8; 95 % ДИ 1,3–6,3; $p = 0,010$) у больных диссеминированным ПКР, получавших таргетную анти-VEGF/VEGFR-терапию. Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными другими авторами.

Самое крупное многоцентровое исследование, посвященное изучению роли циторедуктивных операций в эру таргетной терапии, было проведено International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) и включило данные 1658 больных, из которых 982 пациента были подвергнуты нефрэктомии. Все больные получали таргетную терапию (сунитиниб в 1-й линии лечения был назначен в 72 % случаев). Группы оперированных и неоперированных пациентов, так же как и в нашей работе, были разбалансированы. Среди больных, подвергнутых нефрэктомии, была достоверно ниже частота принадлежности к группе плохого прогноза, несветлоклеточных опухолей, костных и печеночных метастазов. Паллиативная нефрэктомия достоверно увеличивала БПВ (7,6 против 4,5 мес; $p < 0,001$) и ОВ (20,6 против 9,6 мес, $p < 0,001$) [17].

Эти результаты соответствуют ранее опубликованному анализу данных 314 пациентов из базы IMDC, продемонстрировавшему увеличение медианы выживаемости с 9,4 до 19,8 мес ($p < 0,01$) и ОР 0,68 (95 % ДИ 0,46–0,99; $p = 0,04$) у больных, подвергнутых паллиативной нефрэктомии, по сравнению с неоперированными пациентами [18].

Надо отметить, что отношения рисков ОВ в этих работах сходно с результатами исследования EORTC, сравнивавшего результаты иммунотерапии с паллиативной нефрэктомией и без нее (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,31–0,94) [3].

В крупном регистровом исследовании Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), изучавшем влияние циторедуктивной нефрэктомии на прогноз больных, получавших любое системное лечение, ОВ пациентов, которым проводилась таргетная терапия, также возрастала при выполнении хирургического вмешательства с 4 до 19 мес [6].

В еще 1 ретроспективном исследовании ($n = 134$) паллиативная нефрэктомия являлась фактором благоприятного прогноза ОВ больных диссеминированным раком почки, получающих таргетную терапию (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,19–0,74; $p = 0,005$) [19].

Очень серьезными недостатками нашей работы являются ее ретроспективный характер и, как следствие, дисбаланс характеристик пациентов в группах. Для выявления подгруппы больных, у которых выполнение циторедуктивного вмешательства действительно улучшает прогноз выживаемости, мы провели стратификацию результатов. При этом было выявлено достоверное преимущество в ОВ оперированных пациентов с хорошим соматическим статусом ($p = 0,001$), категорией N0 ($p = 0,003$), отсутствием метастазов в кости ($p = 0,034$) и нерегионарные ЛУ ($p = 0,040$) по сравнению с пациентами, получавшими только таргетную терапию. Мы полагаем, что выделенные факторы могут служить критериями отбора кандидатов для паллиативной нефрэктомии.

В ранней работе IMDC [18], исследовании SEER [6] и канадской работе [19] особенности сбора данных, к сожалению, не позволили провести поиск критериев отбора кандидатов для хирургического лечения. В исследовании IMDC 2014 г. преимущество в ОВ оперированных больных сохранялось во всех подгруппах пациентов независимо от группы прогноза, соматического статуса, возраста, числа и локализации метастазов (включая метастазы в головной мозг!), а также гистологического строения опухоли [17]. Ранее IMDC была предложена прогностическая модель течения диссеминированного рака почки у больных, получающих таргетную терапию. В качестве факторов риска в данной модели выделены гемоглобин, скорректированный уровень кальция, количество нейтрофилов, тромбоцитов, соматический статус и время от постановки диагноза до лечения [20]. Проведя инкрементальный анализ, авторы выявили, что выгоду от паллиативной нефрэктомии в отношении ОВ могут извлечь только больные с ожидаемой продолжительностью жизни, рассчитанной на основании ранее опубликованной модели IMDC, превышающей 12 мес. Удаление пораженной почки пациентам с 4–6 факторами риска IMDC прогноз не улучшает [17].

Как наша работа, так и цитируемые выше исследования имеют ряд существенных недостатков, включая ретроспективный, нерандомизированный характер набора больных, разбалансированность лечебных групп, явный недостаток данных (прогностические

группы в нашем исследовании, непосредственные результаты операции и таргетной терапии в работах SEER, IMDC, канадском исследовании) и суррогатные методы субанализов. Тем не менее, на наш взгляд, сходные результаты, полученные в нескольких работах, свидетельствуют о преимуществах таргетной терапии в сочетании с паллиативной нефрэктомией по сравнению с только лекарственным лечением у отобранных больных.

Для окончательного решения вопроса о роли паллиативной нефрэктомии требуется получение результатов рандомизированных исследований: The Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA, NCT00930033), направленного на сравнение результатов лечения диссеминированного рака почки сунитинибом с паллиативной нефрэктомией и без нее у больных с хорошим соматическим статусом, и Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients with Metastatic Kidney Cancer (SURTIME, NCT01099423), целью которого является сравнение результатов терапии сунитинибом до, после паллиативной нефрэктомии и без нее. Однако до завершения указанных протоколов в клинической практике необходимо руководствоваться ретроспективными данными разных центров, которые в совокупности дают положительный ответ на вопрос о необходимости паллиативной нефрэктомии кандидатам для таргетной терапии.

Заключение

Таким образом, паллиативная нефрэктомия у больных диссеминированным раком почки — безопасное хирургическое вмешательство, ассоциированное с приемлемой частотой осложнений (18,8 %) и отсутствием летальности. Удаление пораженной почки не влияет на структуру и частоту нежелательных явлений, ассоциированных с таргетной антиангиогенной терапией, однако имеется тенденция к уменьшению частоты тяжелых осложнений, а также отмены лечения из-за непереносимой токсичности у оперированных больных. Частота контроля за опухолью от выполнения паллиативной нефрэктомии не зависит. Неудаленная пораженная почка у больных диссеминированным раком почки, получающих таргетную антиангиогенную терапию, является независимым фактором неблагоприятного прогноза БПВ (ОР 2,4; 95 % ДИ 1,2–4,7) и ОВ (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,3–6,3). Паллиативная нефрэктомия не улучшает прогноз у пациентов с низким соматическим статусом, категорией N+, метастазами в кости и нерегионарные ЛУ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Coppin C., Porzsolt F., Autenrieth M. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, p. CD001425.
2. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655–9.
3. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966–70.
4. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071–6.
5. Coppin C., Le L., Porzsolt F. et al. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006017.
6. Conti S.L., Thomas I.C., Hagedorn J.C. et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int J Cancer* 2014;134:2245–52.
7. Escudier B., Bellmunt J., Negrie S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa_{2a} in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144–50.
8. Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28:2137–43.
9. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
10. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
11. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312–8.
12. Sternberg C., Davis I., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061.
13. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a doubleblind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
14. Abdollah F., Sun M., Thuret R. et al. Mortality and morbidity after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2988–96.
15. Chapin B.F., Delacroix S.E., Culp S.H. et al. Post operative complications from cytoreductive nephrectomy after pre-surgical targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *AUA Annual Meeting*, 2011.
16. Beck J., Procopio G., Bajetta E. et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Ann Oncol* 2011;22(8):1812–23.
17. Heng Daniel Y.C., Wells J. Connor, Rini Brian I. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66:704–10.
18. Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C. et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185:60–6.
19. Warren M., Vénner P.M., North S. et al. A population-based study examining the effect of tyrosine kinase inhibitors on survival in metastatic renal cell carcinoma in Alberta and the role of nephrectomy prior to treatment. *Can Urol Assoc J* 2009;3(4):281–9.
20. Heng M., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794–9.