

Оценка эффективности комплексного паллиативного лечения у больных метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком

П.С. Борисов¹, Р.В. Орлова², М.И. Школьник³, П.А. Карлов¹

¹ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9;

³ ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»;

Россия, Санкт-Петербург, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Павел Сергеевич Борисов dr.borisov@inbox.ru

Введение. В мировой литературе крайне редко описывается опыт применения комплексного лечения, т.е. системной терапии с паллиативным хирургическим вмешательством, в лечении метастатического рака почки.

Цель исследования — оценить эффективность применения комплексного лечения паллиативной циторедуктивной операции с таргетной терапией, а также определить оптимальные показания для проведения комплексного лечения.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проанализированы данные о 47 пациентах с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), которым проводили системную (таргетную) терапию в сочетании или после проведения неполной циторедукции (нЦР). Доля мужчин составила 72,3 %, женщин — 27,7 %, соотношение 2,6:1. Всем пациентам (100 %) было проведено хирургическое лечение по поводу первичной опухоли в виде нефрэктомии или резекции почки. Медиана безрецидивного периода в группе пациентов, подвергшихся в различные сроки радикальному хирургическому лечению, составила 25,3 (0–187) мес; средний срок наблюдения в исследовании — 33,2 (27,4–39,0) мес. Из гистологических характеристик первичной опухоли изучалась степень дифференцировки по Фурману. Перед началом лечения мПКР проводили оценку групп прогноза по шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), распределение по группам хорошего, промежуточного и плохого прогноза: 9 (19,1 %), 28 (59,6 %), 10 (21,3 %) больных соответственно. Общесоматический статус оценивали отдельно: 0 по шкале ECOG — 10 (21,3 %), 1–24 (51,1 %) и 2–13 (27,6 %) больных. По локализации метастазов: легкие — 29 больных, кости — 18, надпочечники — 11, рецидив в ложе удаленной почки — 10, печень — 10 пациентов. Мультиорганное поражение выявлено у 22 (46,8 %) больных. У 18 (40,0 %) пациентов количество метастазов превысило 5 в 1 органе, у 15 (33,3 %) выявлен единственный очаг в 1 органе.

Изучена возможность применения нЦР в качестве отдельной линии лечения. Проведен сравнительный анализ между 2 группами пациентов с мПКР: 1-я группа (n = 20), в которой пациентам выполнена нЦР, и 2-я группа (n = 27), в которой больные получали системную терапию (12 — иммунотерапию, 8 — сорафениб, 7 — сунитиниб). Контрольными точками были оценка общей выживаемости (ОВ), оптимальных показаний для применения нЦР у пациентов с мПКР, времени до прогрессирования (ВДП) в 1-й и 2-й линиях системного лечения.

Результаты. Медиана ОВ была выше в 1-й группе пациентов: 46 мес против 31 мес (p = 0,09). ВДП было сопоставимым: 9 и 6 мес соответственно.

При сравнении системного лечения в 1-й линии (p = 0,0174) медиана ВДП в группе таргетной терапии (сорафениб и сунитиниб) была вдвое выше (13 и 17 мес соответственно), чем при терапии цитокинами (6 мес). ВДП во 2-й линии составила 10 мес.

Медиана ОВ для иммунотерапии, сорафениба и сунитиниба не продемонстрировала различий и составила 34,2; 36,5 и 39,2 мес соответственно (p = 0,8).

Выводы. Проведенное исследование свидетельствует об эффективности применения комплексного подхода в лечении мПКР. Неполная циторедукция может использоваться как отдельный метод лечения у определенной группы пациентов. Однако увеличение показателей выживаемости в исследуемой группе больных возможно только при обязательном использовании в схеме лечения таргетных препаратов как в 1-й, так и во 2-й линии.

Несмотря на метастатический характер ПКР, в алгоритме лечения этих больных должна быть проведена оценка возможности использования паллиативного циторедуктивного лечения, так как с его использованием можно получить медиану ВДП до 9 мес. Тем не менее показатели выживаемости более 30 мес возможно получить только в комбинации с системным лечением.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, неполная метастазэктомия, неполная циторедукция, циторедуктивное вмешательство, паллиативное лечение метастатического рака почки, комплексное лечение метастатического рака почки, таргетная терапия, терапия цитокинами, сорафениб, сунитиниб, эверолимус, аксيتينиб, интерферон α

Evaluation of the efficiency of combination palliative treatment in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma

P.S. Borisov¹, R.V. Orlova², M.I. Shkolnik³, P.A. Karlov¹

¹City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, Second Berezovaya Avenue, Saint Petersburg 197022, Russia;

²M.V. Lomonosov Saint Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia;

³Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies;
70, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Background. Experience with combination treatment, i.e. systemic therapy in combination with palliative surgery, in the treatment of metastatic kidney cancer is very rarely described in world literature.

Objective: to evaluate the efficiency of combination treatment in combination with palliative cytoreductive surgery and targeted therapy and to define optimal indications for combination treatment.

Subjects and methods. Data on 47 patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who received systemic (targeted) therapy in combination or after incomplete cytoreduction (iCR) were analyzed in this retrospective study. The proportion of men and women was 72.3 % and 27.7 %, respectively; their ratio was 2.6:1. All the patients (100%) underwent surgical treatment as nephrectomy or kidney resection for primary tumor. In the patients who had received radical treatment in different periods, the median relapse-free survival was 25.3 (0-187) months; the mean follow-up duration in the study was 33.2 (27.4-39.0) months. Out of the histological characteristics of a primary tumor, its Fuhrman grade was studied. Prior to initiation of mRCC therapy, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognosis groups were assessed; the patients were divided into good ($n = 9$ (19.1 %)), interim ($n = 28$ (59.6 %)), and bad ($n = 10$ (21.3 %)) prognosis groups. Their total somatic status was separately rated using the ECOG scale: 0, ($n = 10$ (21.3%)), 1 ($n = 24$ (51.1 %)), and 2, ($n = 13$ (27.6 %)). The sites of metastases were as follows: the lung ($n = 29$), bones ($n = 18$), adrenals ($n = 11$), recurrence in the removed kidney bed ($n = 10$), and liver ($n = 10$). Multiple organ involvements were detected in 22 (46.8 %) patients. There were more than 5 metastases in one organ in 18 (40.0 %) patients and only 15 (33.3 %) were found to have a single focus in one organ.

Whether iCR might be used as a separate line treatment was studied. A comparative analysis was made between 2 groups of patients with mRCC: 1) 20 patients who underwent iCR and 2) 27 patients who received systemic therapy (immunotherapy ($n = 12$), sorafenib ($n = 8$), and sunitinib ($n = 7$)). The control points were estimation of overall survival (OS), optimal indications for iCR in patients with mRCC, and time to progression (TTP) during first- and second-line systemic treatment.

Results. The median OS duration in Group 1 was longer: 46 months versus 31 months ($p = 0.09$). TTP was comparable: 9 and 6 months, respectively.

Comparison of first-line systemic treatment showed that the median TTP was twice longer (13 and 17 months in the targeted (sorafenib and sunitinib) therapy group than that in the cytokine therapy group (6 months) ($p = 0.0174$). TTP during second-line therapy was 10 months.

Median OS after immunotherapy, sorafenib and sunitinib therapy demonstrated no differences and was 34.2, 36.5, and 39.2 months ($p = 0.8$).

Conclusion. This investigation suggests that the comprehensive approach is effective in treating mRCC. iCR may be used as an individual treatment in a certain patient group. However, survival rates in the examined group of patients can be increased only when targeted drugs are necessarily used in both first- and second-line treatment regimens.

In spite of the metastatic pattern of RCC, the treatment algorithm for these patients should estimate the possibilities of using palliative cytoreductive treatment since its use may provide a median TTP of as many as 9 months. Just the same, over 30-month survival rates may be obtained when the latter is used in combination with systemic treatment.

Key words: metastatic renal cell carcinoma; incomplete metastasectomy; incomplete cytoreduction; cytoreductive intervention; palliative treatment for metastatic kidney cancer; combination treatment for metastatic kidney cancer; targeted therapy; cytokine therapy; sorafenib; sunitinib; everolimus; axitinib; interferon- α

Введение

Улучшение результатов лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) связано с внедрением в практику врача-онкоуролога таргетных препаратов [1]. Данный вариант лечения демонстрирует достоверно лучшие показатели выживаемости у этой категории больных по сравнению с ранее проводимыми методиками лечения. Правильная трактовка рекомендаций по лечению мПКР, своевременный переход на следующую линию терапии при выявлении признаков прогрессирования могут увеличить медиану выживаемости до 30 мес. Однако до настоящего времени оптимальная последовательность препаратов таргетной терапии не изучена [2]. Также в литературе крайне редко описывается опыт применения

комплексного лечения, т.е. системной терапии с паллиативным хирургическим вмешательством.

В настоящее время показания к паллиативной циторедуктивной операции при мПКР остаются объектом дискуссий.

В литературе имеется небольшое число исследований, посвященных вопросу циторедуктивных операций у пациентов с мПКР с точки зрения показателей выживаемости. В руководстве Европейской ассоциации урологов от 2015 г. указано лишь 6 исследований, которые продемонстрировали увеличение показателей выживаемости при выполнении циторедукции у этой категории больных [3-8].

Результаты, указывающие на приоритет хирургического лечения пациентов мПКР, приведены в рабо-

те М.И. Давыдова и соавт. [9]. По мнению авторов, паллиативное хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в легкие предпочтительно в случае единичных метастазов и длительного безрецидивного интервала.

Ж.Р. Kavoliūс и соавт. приводят результаты лечения 278 больных с метастазами рака почки [10]. Выделено 3 группы пациентов: 1-я ($n = 141$) — пациенты, подвергнутые циторедукции в полном объеме (пЦР), 2-я ($n = 70$) — пациенты, которым выполнена неполная циторедукция (нЦР) и 3-я ($n = 67$) — пациенты, которым проводилась системная терапия цитокинами. Показатели 5-летней выживаемости в 3 группах составили 44, 14 и 11 % соответственно.

Оценка лечения солитарных костных метастазов при мПКР проведена в работе В. Fuchs и соавт. [11]. Проанализированы показатели выживаемости 60 пациентов: 5-летняя выживаемость была достоверно выше в группе хирургического лечения: 26 % против 8 % ($p = 0,007$).

С.В. Кострицкий и соавт. представили данные о 34 пациентах, получивших хирургическое лечение в связи с развитием метастазов мПКР в трубчатых костях [12]. Сделаны выводы о возможности выполнения циторедуктивного вмешательства у этой группы больных.

В зависимости от объема паллиативного хирургического вмешательства на этапе метастатического процесса можно выделить следующие варианты:

- 1) пЦР — хирургическое лечение, заключающееся в полном удалении всей опухолевой массы;
- 2) нЦР — удаление 1 или нескольких клинически значимых метастазов при сохранении других метастазов;
- 3) симптоматические операции в целях улучшения качества жизни (наложение нефростомы, колостомы и т.д.) без удаления метастатических очагов.

Немногочисленные данные литературы представляют крайне противоречивые сведения о показаниях к проведению как пЦР, так и нЦР. Не разработаны четкие критерии для выполнения подобных вмешательств.

Большинство подобных исследований выполнялось в дотаргетную эру, поэтому информация о влиянии на показатели выживаемости метастазэктомии в сочетании с таргетной терапией в работах не встречается.

Цель исследования — оценка эффективности комплексного лечения: паллиативной циторедуктивной операции и таргетной терапии с точки зрения показателей выживаемости и определение оптимальных показаний к проведению указанного лечения.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании проанализированы данные о 47 пациентах с мПКР, которым прово-

Таблица 1. Характеристика больных мПКР ($n = 47$)

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	60,8 (37–80)
Время наблюдения, мес (диапазон)	29 (6–71)
Распределение по полу, n (%): мужчины женщины	34 (72,3) 13 (27,7)
Соотношение мужчины/женщины	2,6:1
Хирургическое лечение первичной опухоли, n (%): радикальное хирургическое лечение паллиативная нефрэктомия	28 (59,6) 19 (40,4)
Безрецидивный период, мес ($n = 28$)	25,3 (0–187)
Степень дифференцировки по Фурману, n (%): всего G_1 G_2 G_3 G_4	45 (100) 1 (2,2) 29 (64,4) 12 (26,7) 3 (6,7)
Распределение по MSKCC, n (%): хороший прогноз промежуточный прогноз плохой прогноз	47 (100) 9 (19,1) 28 (59,6) 10 (21,3)
Распределение по статусу ECOG, n (%): 0 1 2	47 (100) 10 (21,3) 24 (51,1) 13 (27,6)

дилась системная терапия (таргетная терапия) в сочетании с нЦР, включая стереотаксическое лечение метастазов в головной мозг.

Лечение проводилось в период с 2009 по март 2015 г. в клинике СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». В исследование были включены пациенты, отвечающие следующим критериям:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) с верифицированным, гистологически подтвержденным диагнозом почечно-клеточного рака;
- 3) с метастатическим характером процесса, подтвержденным объективными методами исследования;
- 4) со статусом ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–2;
- 5) с наличием хотя бы 1 линии таргетной терапии на протяжении более 3 мес.

Клиническая характеристика больных указана в табл. 1. Из 47 пациентов 72,3 % составляли мужчины, 27,7 % — женщины, соотношение составило 2,6:1. У всех (100 %) пациентов в анамнезе констатировано хирургическое лечение по поводу первичной опухоли в виде нефрэктомии или резекции почки: 59,6 % проведено радикальное лечение, 40,4 % больным проведена паллиативная нефрэктомия. Медиана безрецидивного периода в группе пациентов, подвер-

Таблица 2. Характеристика пациентов с мПКР по степени распространения процесса

Показатель	Число больных
Количество метастатических органов (перед 1-й линией терапии):	
1	13
2	12
3	11
≥ 4	11
Максимальное количество метастазов в 1 органе:	
1	15
2	6
3	4
≥ 4	22
Локализация метастатических очагов перед 1-й линией терапии:	
легкие	29
регионарные лимфатические узлы	6
рецидив в ложе	10
контралатеральная почка	9
отдаленные лимфатические узлы	10
печень	7
надпочечник	11
кости	18
головной мозг	6
другие локализации (щитовидная железа, яичник, кожа)	10

гихся в различные сроки радикальному хирургическому лечению, составила 25,3 (0–187) мес. Средний срок наблюдения в исследовании составил 33,2 (27,4–39,0) мес. Из патогистологических характеристик первичной опухоли в исследовании изучалась степень дифференцировки по Фурману.

Кроме того, перед началом лечения мПКР проводилась оценка групп прогноза по шкале MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) и оценивался показатель общесоматического статуса по ECOG. В табл. 2 указана оценка метастатического процесса: количество органных метастазов, максимальное коли-

чество метастазов в 1 органе, локализация метастазов по органам поражения. Количество метастазов при первичном выявлении диссеминированного процесса в зависимости от локализации было следующим: легкие – 29, кости – 18, надпочечники – 11, рецидив в ложе удаленной почки – 10, печень – 10.

Мультиорганное поражение на этапе диагностики метастатического процесса выявлено у большинства пациентов: у 11 (23,4 %) метастазы поражали 3 органа, у 11 (23,4 %) – более 3. Таким образом, 46,8 % составили пациенты с распространением метастазов в более чем 2 органах.

Как видно из табл. 2, у 18 (40,0 %) пациентов количество метастазов превысило 5 в 1 органе, у 15 (33,3 %) выявлен единичный очаг в 1 органе.

Первичными контрольными точками были: 1) оценка общей выживаемости (ОВ); 2) оценка времени для оптимального применения нЦР у пациентов с мПКР; 3) оценка времени до прогрессирования в 1-й и 2-й линиях лечения.

Для определения и построения графиков выживаемости использовали метод Каплана – Майера, различия в выживаемости сравнивали с помощью *log-rank*-теста. При проведении однофакторного анализа использовали модель пропорциональных интенсивностей Кокса, для исследования факторов, влияющих на показатели выживаемости, – регрессионную модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Статистически достоверными считались различия между сравниваемыми величинами при уровне значимости $p < 0,05$. Математическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ Statistica и MedCalc 15.6.1.

Результаты

В лечении метастатического процесса приоритетным методом является системная терапия. В связи с этим в первую очередь был проведен анализ эффективности иммунотерапии и таргетной терапии. В 1-й

Таблица 3. Эффективность лечения пациентов с мПКР в 1-й и 2-й линиях системной терапии

Линия и препарат	n	ЧО (%)	СТ (%)	ПР (%)
1-я линия:	47			
иммунотерапия	15	1 (6,6)	8 (53,4)	6 (40,0)
сорафениб	15	4 (26,6)	10 (66,6)	1 (6,6)
сунитиниб	16	4 (25,0)	12 (75,0)	0
бевацизумаб	1	0	0	1
2-я линия:	27			
эверолимус	11	0	9 (81,8)	2 (18,2)
сорафениб	9	1 (11,1)	7 (77,8)	1 (11,1)
сунитиниб	5	0	3 (60,0)	2 (40,0)
иммунотерапия	1	0	0	1 (100)
акситиниб	1	0	0	0

Примечание. ЧО – частичный ответ; СТ – стабилизация; ПР – прогрессирование.

линии пациентам, подвергшимся нЦР, проведена иммунотерапия 15 (31,9 %) больным, таргетная терапия — 32 (68,1 %). В последующем только 27 (57,4 %) пациентов получили 2-ю линию системной терапии. В табл. 3 представлены режимы лечения 1-й и 2-й линии с оценкой терапевтического эффекта.

Как указано в табл. 3, основными препаратами 1-й линии лечения были интерферон α ($n = 15$), сунитиниб ($n = 16$) и сорафениб ($n = 15$). Лишь в 1 случае использовался в 1-й линии бевацизумаб. Эверолимус, блокатор mTOR-пути, являлся основным во 2-й линии: 11 (40,8 %) пациентов получили данный препарат. Также во 2-й линии были использованы сорафениб, сунитиниб и акситиниб.

Анализ эффективности проводимой терапии в 1-й линии выявил существенные преимущества у пациентов, которые получали лечение таргетными препаратами. Так, объективный ответ в виде частичного регресса наблюдался значительно чаще при использовании таргетных препаратов сорафениба и сунитиниба (26,6 и 25 % соответственно). Применение цитокинов в 1-й линии терапии не приводило к высокой частоте объективного ответа: только в 1 (6,6 %) случае был зафиксирован объективный ответ. Однако необходимо отметить, что при использовании интерферона α в 1-й линии более чем в половине случаев (53,3 %) отмечена стабилизация процесса, что при невысокой токсичности весьма существенно для больных, которые подвергаются паллиативному хирургическому лечению.

Как указано выше, лечение 2-й линии из 47 получили только 27 пациентов, но при этом практически у всех (96,3 %) проводилась таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ: сорафенибом ($n = 9$), сунитинибом ($n = 5$), акситинибом ($n = 1$) и ингибитором сигнального mTOR-пути эверолимусом ($n = 11$).

Наилучшим ответом на терапию эверолимусом можно считать стабилизацию процесса, зафиксированную у 9 из 11 пациентов. В 2 случаях выявлено прогрессирование заболевания. В целом основным эффектом терапии 2-й линии при использовании таргетных препаратов была стабилизация процесса. Лишь в 1 случае выявлен частичный регресс при использовании сорафениба. К сожалению, из-за малой выборки (максимальное число 11) проводить адекватное сравнение препаратов 2-й линии в отдельности не представляется возможным.

При анализе показателей времени до прогрессирования (ВДП) и ОВ были получены статистически значимые результаты в отношении медианы ВДП при сравнении лечения пациентов в 1-й линии ($p = 0,0174$) (рис. 1). Медиана ВДП в группе препаратов таргетной терапии была вдвое выше, чем таковая в группе иммунотерапии: 6 мес для иммунотерапии и 13 и 17 мес для сунитиниба и сорафениба соответственно.

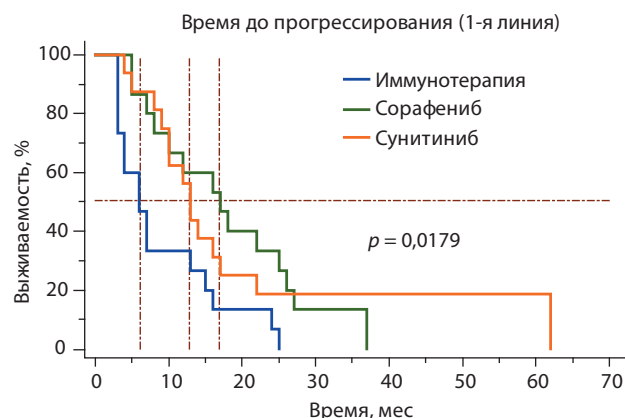


Рис. 1. ВДП у пациентов с мПМКР в группе терапии 1-й линии. Общая медиана ВДП — 12 мес

Анализ ВДП для препаратов 2-й линии проведен без деления на группы. Медиана ВДП составила 10 мес.

Медиана ОВ для иммунотерапии, сорафениба и сунитиниба в группе больных, которые получили 2 линии лечения, составила 34,2; 36,5 и 39,2 мес соответственно ($p = 0,8$). Вероятнее всего, одинаковые показатели медианы ОВ были связаны с тем, что все пациенты, получавшие иммунотерапию, впоследствии были переведены на таргетную терапию. Таким образом, в системном лечении мПМКР важное значение имеет использование таргетной терапии как в 1-й, так и во 2-й линиях. При этом нельзя исключать возможность получения высокого процента стабилизации опухолевого процесса за счет использования в 1-й линии иммунотерапии интерфероном α .

Среди пациентов, которым была проведена нЦР, были больные со следующим характером распространенности процесса:

- 1) единичный очаг в органе при множественных очагах в других органах (например, метастаз в печени и множественные метастазы в легких);
- 2) клиническое проявление метастаза в органе (например, единичный метастаз в костях);
- 3) рост единичного метастаза на фоне проводимого системного лечения при ответе на лечение других метастазов.

Наиболее часто нЦР выполнялась больным с единичным очагом в паренхиматозных органах и с метастазами в легких, а также пациентам с рецидивом в ложе и метастазами в легких или регионарных лимфатических узлах. Всем больным проведено хирургическое лечение с соблюдением правил абластики. Метастатический очаг удалялся полностью.

В табл. 4 представлены данные о характере и времени проведения паллиативного хирургического лечения относительно системной терапии. Анализ показал, что нЦР проведена 20 (42,5 %) пациентам до начала 1-й линии лечения в период от 3 до 64 мес, 27 больным (57,5 %) — в момент системного лечения:

Таблица 4. Характер и период проведения паллиативного хирургического лечения у больных мПКР

Показатель	n (%)
Общее число больных	47 (100)
Хирургический метод (в том числе радиочастотная абляция)	38 (80,9)
Радиохирургия («гамма-нож» в лечении метастазов головного мозга)	9 (9,1)
Выполнение нЦР:	
до системного лечения	20 (42,5)
во время проведения 1-й линии терапии	17 (36,2)
во время проведения 2-й линии терапии	10 (21,3)

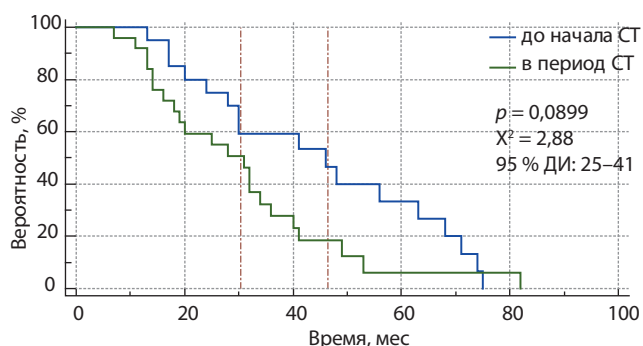


Рис. 2. ОВ пациентов с мПКР в группе проведения нЦР до начала системного лечения (отношение рисков (ОР) 1,67; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,8–3,1) и в процессе лечения (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,3–1,1). СТ – системная терапия

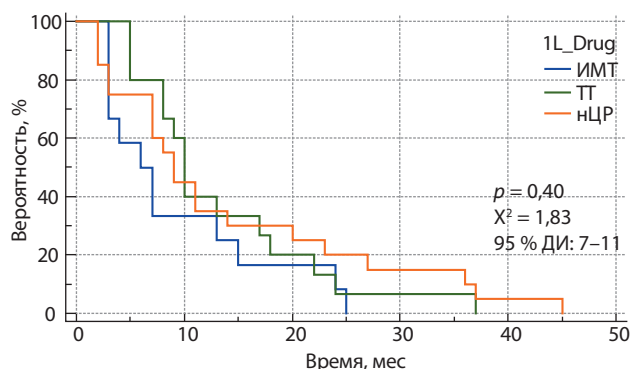


Рис. 3. ВДП пациентов с мПКР в группе проведения нЦР ($n = 20$) в качестве самостоятельной линии лечения (ОР 1,5; 95 % ДИ 0,7–3,4) в сравнении с таковой в группе таргетной терапии ($n = 15$) и иммунотерапии ($n = 12$)

17 – во время 1-й линии лечения, 10 – во время 2-й линии системной терапии.

Большинству (80,9 %) пациентов проведено открытое хирургическое удаление метастазов. В 9 (9,1 %) случаях циторедуктивное лечение выполнено другими методиками: стереотаксическая терапия, высокочастотная абляция.

Проведен сравнительный анализ показателей выживаемости между группами больных мПКР, подверг-

шихся нЦР до начала системной терапии и во время проведения системной терапии. Как показано на рис. 2, медиана ОВ была выше в группе пациентов, которым проводилась нЦР до начала специфической терапии: 46 мес против 31 мес ($p = 0,09$).

Приведенные данные дали повод для исследования возможности применения нЦР в качестве отдельной линии лечения. Проведен сравнительный анализ между 2 группами пациентов с мПКР: 1-я группа ($n = 20$), в которой пациентам выполнена нЦР, и 2-я группа ($n = 27$), в которой больные получали системную терапию (12 – иммунотерапию, 8 – сорафениб, 7 – сунитиниб). Медианы ВДП были сопоставимы: 9 мес против 6 мес (рис. 3).

Выводы

Применение препаратов таргетной терапии в группе комплексного лечения обосновано, что подтверждают высокие показатели ВДП в 1-й и 2-й линиях лечения. В нашем исследовании мы получили высокую медиану ВДП при терапии 1-й линии препаратом сорафениб в сравнении с сунитинибом – 17 мес против 13 мес. ВДП при терапии 2-й линии составила 10 мес. Эффективность применения препаратов таргетной терапии значимо выше эффективности иммунотерапии – более чем в 2 раза (17 и 13 мес против 6 мес).

Проведенное исследование свидетельствует об эффективности применения комплексного подхода в лечении мПКР. Циторедуктивная операция может использоваться как отдельный метод лечения у определенной группы пациентов. Применение иммунотерапии в группе комплексного лечения мПКР может быть методом выбора в рутинной практике врача, так как способна демонстрировать в 1-й линии терапии высокую частоту стабилизаций опухолевого процесса. Однако увеличение показателей выживаемости в исследуемой группе больных возможно только с использованием таргетных препаратов как в 1-й, так и во 2-й линиях.

Таким образом, несмотря на метастатический характер ПКР, алгоритм лечения этих больных должен включать в первую очередь оценку возможности использования паллиативного циторедуктивного хирургического лечения, так как это позволит получить медиану ВДП до 9 мес. Однако показатели выживаемости более 30 мес возможно получить только в комбинации с системным лечением.

Требуются более широкие проспективные исследования для определения эффективности применения комплексного лечения в эру таргетной терапии. Кроме того, требуется отбор пациентов, у которых нЦР может быть использована как отдельный метод лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Применение таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки: последовательное назначение или комбинация. Онкоурология 2010;(4):16–23. [Alekseyev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Application of Target Drugs in Treatment of Metastatic Kidney Cancer: Sequential Assignment or a Combination. Oncourology (Onkourologiya) 2010;(4):16–23. (In Russ.)].
2. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Urology Association Guidelines. Update 2015. P. 30.
3. Alt A.L., Boorjian S.A., Lohse C.M. et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer 2011;117(13):2873–8.
4. Kwak C., Park Y.H., Jeong C.W. et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: Comparison with conservative treatment. Urol Int 2007;79(2):145–51.
5. Lee S.E., Kwak C., Byun S.S. et al. Metastasectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell Carcinoma. Urol Int 2006;76(3):256–63.
6. Petralia G., Roscigno M., Zigeuner R. et al. Complete metastasectomy is an independent predictor of cancerspecific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol Suppl 2010;9:162.
7. Staehler M., Kruse J., Haseke N. et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. Eur Urol Suppl 2009;8:181.
8. Eggener S.E., Yossepowitch O., Kundu S. et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. J Urol 2008;180:873–8.
9. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Полоцкий Б.Е. и др. Хирургическое лечение метастазов рака почки в легких. Российский онкологический журнал 2003;4:15–9. [Davydov M.I., Matveyev V.B., Polotskiy B.E., et al. Surgical Treatment of Kidney Cancer Metastases in the Lungs. Russian Journal of Oncology (Rossiyskiy Onkologicheskii Zhurnal) 2003;4:15–9. (In Russ.)].
10. Kavolius J.P., Mastorakos D.P., Pavlovich C. et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:2261–6.
11. Fuchs B., Trousdale R.T., Rock M.G. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. Clin Orthop Relat Res 2005;(431):187–92.
12. Кострицкий С.В., Широкопад В.И., Семенов Д.В. и др. Хирургическое лечение метастазов рака почки в длинные трубчатые кости. Онкоурология 2013;(2):18–20. [Kostritskiy S.V., Shirokorad V.I., Semyonov D.V. et al. Surgical Treatment of Kidney Cancer Metastases in Long Bones. Oncourology (Onkourologiya) 2013;(2):18–20. (In Russ.)].