

ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ПОЧКИ, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И МЕТАСТАЗОВ

РМАПО, Москва

Е.И. Велиев, А.Б. Богданов

Метастазы рака почки устойчивы к химио- и лучевой терапии, а также к иммунотерапии. Поэтому оперативный подход – наиболее успешная форма лечения. Однако хирургическое вмешательство имеет ограниченные возможности в терапии «запущенных случаев» и поэтому лечение распространенных форм заболевания на сегодняшний день проблематично.

Рак почки (РП) – одна из наиболее часто встречающихся урологических опухолей, составляющая 2 % от всех злокачественных новообразований [12]. В 85% опухоль развивается из эпителия проксимальных канальцев и называется опухолью Гравица, «гипернефромой» или почечноклеточным раком. РП встречается у 24–45 % пациентов с болезнью von Hippel–Lindau, являясь основной причиной летальности. В отличие от спорадического почечноклеточного рака, при заболевании von Hippel–Lindau новообразования почек выявляют в более раннем возрасте, опухоли часто бывают мультилокулярными и двусторонними, а также чаще рецидивируют [1,25,26].

Некоторые формы РП неизлечимы оперативным путем на момент установления диагноза. Часть пациентов через некоторое время после операции имеют рецидивы опухоли, что указывает на не обнаруженные микрометастазы в лимфатических узлах (ЛУ) и является значительным фактором риска возникновения местного рецидива. Причиной боли при отсутствии первичной опухоли может являться вовлечение в процесс нервов или костных структур. Системные проявления метастатического рака почки – общее ухудшение состояния, анемия, анорексия, потеря массы тела, лихорадка, гипертония и гиперкальциемия.

По различным данным, 5-летняя выживаемость при I стадии почечноклеточного рака (образование ограничено органом) составляет 56–82%, а для стадии II (экстензия в периренальную клетчатку в пределах фасции Герота) от 43 до 100%. Уровень выживаемости снижается в зависимости от наличия метастазов в ЛУ. Применение обычных адьювантных схем лечения в случае «запущенного» заболевания малоэффективно из-за высокой устойчивости клеток РП к стандартной химио- и лучевой терапии [14,27].

Метастазирование в лимфатические узлы

Частота выявления метастазов в ЛУ нарастает по мере увеличения стадии заболевания. L. Giuliani и соавт. выявили около 6% случаев метастазов в ЛУ при ограниченном почкой процессе, 46,4% случаев – при местнораспространенном процессе, 61,9% – при метастазах в других органах и 66,6% случаев – при сосудистой инвазии в сочетании с дистантными метастазами [8].

В 1969 г. С. Robson и соавт. отстаивали необходимость удаления парааортальных и паракавадных ЛУ от бифуркации аорты к ножкам диафрагмы как обязательного компонента радикальной нефрэктомии (НЭ) и предполагали, что улучшенная выживаемость пациентов должна быть частично связана с диссекцией забрюшинных ЛУ. В этом классическом исследовании, выполненном до появления эффективных методов лучевой диагностики, 22,7 % пациентов имели «положительные» ЛУ, а выживаемость была эквивалентна таковой у больных с инвазией в почечную вену [22]. Группа Торонто после оценки выживаемости пациентов, получавших лечение в объеме радикальной НЭ (162 человека), продолжала защищать предпочтительность забрюшинной лимфаденэктомии, несмотря на противоречивые результаты, которые появились в литературе относительно значимости этой процедуры [13, 23, 28, 31]. Другие аспекты радикальной НЭ, особенно полное удаление почки или адреналэктомия, оказались не столь необходимыми или полезными при условии адекватного стадирования заболевания [10, 18].

В эру, предшествующую иммунотерапии при локально-распространенном заболевании или метастатическом поражении, выявление вовлечения ЛУ предсказывало значительное уменьшение продолжительности жизни пациентов. Одна-

ко значение лимфаденопатии и преимущества забрюшинной ЛАЭ в рамках циторедуктивной НЭ и современной иммунотерапии не были адекватно исследованы. Интуитивно предполагалось, что выполнение забрюшинной ЛАЭ должно, по крайней мере, добавить информацию для стадирования и определения прогноза. Однако оставалось не ясным, какое преимущество это дает в выживаемости. В двух фазах рандомизированного исследования циторедуктивная НЭ показала улучшение выживаемости пациентов с метастазами РП, но нужно ли при этом выполнять иссечение лимфатических узлов? Необходима ли полная забрюшинная ЛАЭ или достаточно более ограниченной манипуляции? Исследователи из Калифорнийского университета установили, что операция остается основой лечения больных почечно-клеточным раком и является главным компонентом лечения в сочетании с иммунотерапией для пациентов с метастатическим процессом. Однако остается неясным, какая часть (если таковая вообще имеется) улучшения выживания может быть приписана забрюшинной ЛАЭ [4,15]. Как указано в исследовании С. Robson и соавт., описывающем хирургическое лечение РП, крайне затруднительно определенно судить о лимфооттоке от почечных опухолей при сопутствующем распространении метастазов через кровь. Практика систематических ЛАЭ во многих учреждениях снижается, в связи с чем патологический статус у ряда пациентов остается неизвестным [22].

Данные литературы относительно предпочтительности удаления ЛУ противоречивы. Более ранние работы пропагандируют целесообразность удаления, в то время как недавние исследования не продемонстрировали каких-либо преимуществ лимфаденэктомии. Положительные ЛУ обычно ассоциируются с метастатической болезнью, и все же литература по этому вопросу еще очень скудна. Johnsen и Hellsten изучили 554 случая почечно-клеточного рака, диагностированного при аутопсии, и нашли только 80 (14 %) пациентов с положительными лимфатическими узлами, включая 75 с дополнительными отдаленными метастазами, из которых только 5 имели центральное расположение, ограниченное тканями, окружающими крупные сосуды. Таким образом, теоретически меньше, чем в 1 % случаев, пациенты могли быть излечены НЭ и удалением ЛУ. Случаи обнаружения положительных ЛУ во время НЭ резко уменьшились с введением КТ, которая улучшила дооперационное стадирование [21].

Существует точка зрения, согласно которой противоречивые заключения о целесообразности лимфаденэктомии связаны с тем, что многие исследования прошлых лет не были рандомизированными. В некоторых работах не было достаточно точного определения числа и локализации вовлеченных в опухолевый процесс ЛУ. Возможно, что у части пациентов с микроскопическим поражением в области почечного синуса узлы были удалены при выполнении классической радикальной НЭ без расширенной ЛАЭ.

ЛАЭ была предложена в силу некоторых преимуществ, включая более точное стадирование и уточнение про-

гноза, снижение вероятности местного или системного рецидива, а также улучшение выживаемости. Первоначальное изучение С. Robson и соавт. показало выявление положительных ЛУ почти в 23% у пациентов, подвергшихся расширенной лимфаденэктомии; 10-летняя выживаемость при этом приблизилась к 35% [22]. Несколько одновременных исследований показали 5-летнюю выживаемость только в 15% случаев, если расширенная лимфодиссекция не была выполнена [3,16,19]. Е. Phillips и соавт. сообщили, что в группе из 37 пациентов, которые перенесли радикальную НЭ и позже имели прогрессию заболевания, местный контроль был улучшен за счет лимфодиссекции, причем, лимфаденэктомия не увеличивала сроки пребывания в стационаре и не отягощала послеоперационное течение [21]. А. Herrlinger и соавт. сравнили выживаемость 511 пациентов после радикальной НЭ, из которых 320 выполнили расширенную, а 191 – факультативную ЛАЭ. Оказалось, что у больных, перенесших расширенную ЛАЭ, 10-летняя выживаемость составила 56% по сравнению с 41 % после факультативного удаления ЛУ [10]. А. Minervini и соавт. опубликовали результаты наблюдения 167 пациентов; 108 из этого числа перенесли собственно НЭ и 59 – нефрэктомии с регионарной ЛАЭ [16]. Пятилетняя выживаемость для 108 пациентов составила 79 %, для 59 – 78%; таким образом, исследование не показало какого-либо преимущества лимфаденэктомии.

Более поздний анализ, представленный исследователями Национального института рака США, продемонстрировал результаты лечения 154 пациентов с метастатическим РП. Все больные перенесли циторедуктивную нефрэктомии как подготовку к терапии IL-2 [30]. Медиана выживаемости составила 8,5 месяцев. Средняя продолжительность жизни в группе перенесших полную лимфаденэктомию (8,6 месяца) не отличалась от аналогичного показателя после неполного удаления лимфатических узлов (8,5 месяцев). В то же время, оба результата оказались лучше, чем 3,3-месячная выживаемость больных без операции. Эти материалы согласуются с другими данными, представленными в настоящее время. Пациенты, которым удалялись только положительные ЛУ, имели статистически более низкую выживаемость в сравнении с теми, кому выполнялась регионарная ЛАЭ. В свою очередь, в Калифорнийском университете никаких реальных различий в выживаемости, связанных с объемом лимфодиссекции, выявлено не было. Были созданы многофакторные модели, чтобы исследовать потенциальные взаимодействия многократных прогностических переменных одновременно: лимфодиссекции, стадии опухоли, степени ее злокачественности, ECOG статуса, наличия отдаленных метастазов, эффективности иммунотерапии. Отказ от выполнения диссекции ЛУ оставался значительным и независимым показателем снижения выживаемости после подсчета других переменных [2].

Для определения оптимальных границ лимфодиссекции необходимо дальнейшее проспективное сравнение результатов. С того момента, как РП обретает способ-

ность метастазировать по лимфатическим путям, региональная ЛАЭ призвана улучшить результаты хирургического лечения. Однако терапевтическая ценность лимфаденэктомии для почечноклеточного рака все еще противоречива. ЛАЭ может улучшить прогноз пациентов, но, возможно, увеличит тяжесть операции; в настоящее время исследуются особенности ЛАЭ при различных гистологических типах опухоли [20]. Удаление региональных лимфатических узлов не показано больным с клинически неизменными ЛУ, так как это дает чрезвычайно ограниченную информацию и не несет никакого преимущества в уменьшении вероятности рецидива или улучшения выживаемости. Удаление «положительных» ЛУ в действительности связано с улучшением выживаемости тогда, когда это выполняется у тщательно отобранных больных в сочетании с циторедуктивной НЭ и послеоперационной иммунотерапией. Если ЛУ явно изменены, они должны быть удалены при наличии технической возможности.

Местные рецидивы и дистантное метастазирование

Изолированный местный рецидив редок и выявляется менее чем в 2% при 5-летнем наблюдении [6, 29]. В настоящее время 5-летняя выживаемость больных с локальным рецидивом РП не более 28%. Однако пациенты, подвергшиеся оперативному лечению, имеют лучшую 5-летнюю выживаемость (51%) по сравнению с 18% для леченных с применением адьювантной терапии и 13% для находящихся исключительно под наблюдением. Эти данные указывают на преимущества агрессивной хирургической тактики. В литературе крайне мало информации относительно лечебной тактики и результатов лечения таких пациентов. Сообщения о рецидивах рака почки в области почечного ложа часто включали случаи рецидивов с дистантными метастазами и крайне редко – локальные рецидивы [17, 29].

Имеются многочисленные описания случаев лечения рецидивов в зоне почечного ложа как хирургически, так и сочетанием операции с последующей иммунотерапией [16, 17, 29]. D. Esrig и соавт. сообщили о 3-летней выживаемости в 36% случаев среди 11 пациентов после операции по поводу изолированного рецидива в ложе [6]. S. Tanguay и соавт. отметили, что 12 из 16 пациентов, которые перенесли удаление рецидива опухоли, были живы в среднем 23,5 месяца [29]. Однако половина этих пациентов получала один из вариантов иммунотерапии после операции. K. Tsiu и соавт. сообщили, что наличие местного рецидива в зоне ложа почки является неблагоприятным прогностическим фактором у больных с распространенными метастазами [27].

В работе N. Itano и соавт. специфическая 3- и 5-летняя выживаемость составили 40% и 28% соответственно. Их пациенты наблюдались, получали консервативную терапию или хирургическое лечение. Ни один из них не имел метастазов на фоне местного рецидива или поражения регионарных узлов на момент нефрэктомии. Интерес-

но, что почти половина всех пациентов (40%) была «бессимптомна» к моменту выявления изолированного рецидива [10]. Это коррелирует с данными S. Tanguay и соавт., согласно которым 10 из 16 (58%) пациентов не имели симптомов [29]. Никакого значительного преимущества среди тех, у кого не было проявлений заболевания, не выявлено. Кроме того, не было корреляции между стадией, степенью дифференцировки, а также размером опухоли и выживанием. Подобно D. Esrig и соавт., исследователи не смогли зафиксировать статистическую зависимость между свободным от заболевания интервалом и результатом [6]. N. Itano и соавт. выявили положительную связь между средним временем от НЭ до развития местного рецидива и выживанием, однако зависимость не достигала статистической значимости. Их данные предполагают существенную выгоду для пациентов, которые перенесли полное en-block удаление рецидива по сравнению с консервативной терапией или наблюдением (5-летняя выживаемость 51% после операции по сравнению с 18% при консервативном лечении и 13% при наблюдении).

Принято считать, что изолированный рецидив РП в почечном ложе может вести себя так же, как солитарный метастаз и, что резекция его сулит большие преимущества. Резекцию изолированного рецидива РП нужно предполагать у пациентов с приемлемым соматическим статусом, когда прошел более чем один год после нефрэктомии.

Хирургическое удаление метастазов в легких рассматривается как единственный эффективный метод лечения, достоверно улучшающий выживаемость. Однако объем операции (торакотомия с резекцией легкого) может перевесить потенциальные выгоды у некоторых пациентов. При лечении отдаленных органных метастазов всё чаще обращают внимание на малоинвазивные варианты лечения, которые, возможно, могут соперничать по исходам с оперативным вмешательством. Одним из таких методов является радиочастотная абляция (РА) – чрескожная процедура, которая проводится под лучевым наведением и использует тепловую энергию для лечения локальных злокачественных образований. Радиочастотная абляция используется для лечения опухолей печени, костей, головного мозга и шеи, а также новообразований легких [11, 16]. Сообщают об удачном лечении метастазов почечноклеточного рака в легкие с помощью радиочастотной абляции [5, 7, 9]. К сожалению, применение радиочастотной абляции противопоказано при коагулопатиях. Принципы отбора пациентов для РА еще находятся в стадии разработки.

«Только оперативному» подходу препятствует тот факт, что метастазы обычно бывают множественными и поражают несколько органов. Только незначительное количество больных имеют солитарные метастазы, и их резекция может быть выгодна для пациента. В современном исследовании 141 пациента, которые подверглись «лечебной» резекции метастазов, 44% показали общую 5-летнюю выживаемость [23], тогда как пациенты с неполным удалением опухолевых масс или с нехирурги-

ческим лечением продемонстрировали значительно худший результат – 5-летняя выживаемость составила 14% и 11% соответственно. При мультивариантном анализе благоприятными факторами, влияющими на выживаемость, явились: «лечебная» резекция и солитарный характер метастазов, отсутствие рецидива более 12 мес.

По общему признанию, недостаток всех опубликованных исследований состоит в том, что они являются ретроспективными и включают относительно небольшое количество пациентов. Отобранные пациенты с рецидивом почечноклеточного рака, которые могут подвергаться оперативному лечению, имеют хорошую возможность для долгосрочного выживания, особенно те, у кого выявлен единичный очаг рецидива или наблюдается длительный безрецидивный период. Лечение после резекции метастазов остается неразработанным. Возможности дать однозначный ответ на сохраняющиеся вопросы серьезно препятствует недостаток рандомизированных исследований.

Заключение

Приблизительно одна треть впервые выявленных пациентов с РП имеют метастазы. Наиболее частые зоны метастазирования – легкие, кости, надпочечники, печень и головной мозг. Центральная клиническая проблема, стоящая перед лицом онкологов и урологов, заключается в том, что метастазы рака почки устойчивы к химио- и лучевой терапии, а также к иммунотерапии. Перечисленные терапевтические процедуры обычно не улучшают отдаленных результатов. Поэтому оперативный подход – наиболее успешная форма лечения. Однако хирургическое вмешательство имеет ограниченные возможности в терапии «запущенных случаев» и поэтому лечение распространенных форм заболевания на сегодняшний день проблематично. Тщательный, терпеливый отбор пациентов является необходимым условием успеха хирургического лечения при рецидивах и/или метастазах рака почки.

Литература

1. *Ashida S, Furibata M, Tanimura M. et al.* Molecular detection of Von Hippel-Lindau gene mutations in urine and lymph node samples in patients with renal cell carcinoma: potential biomarkers for early diagnosis and postoperative metastatic status // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169. – P. 2089-2093.
2. *Allan J, Zisman A, Forey F.* Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 169. – P. 2076-2083.
3. *Blom JHM, van Poppel H, Marechal JM.* Members of the EORTC-GU group. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomised phase III protocol 30881 // *Europ. Urol.* – 1999. – Vol. 36. – P. 570-575.
4. *De Riese W, Goldenberg K, Allboff E.* Metastatic renal cell carcinoma: Spontaneous regression, long-term survival and late recurrence // *Int. Urol. Nephrol.* – 1999. – Vol. 23. – P. 13-25.
5. *Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W.* Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung // *Amer. J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 174. – P. 57.
6. *Esrig D, Ahlering T.E, Lieskovsky G.* Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma // *J. Urol.* – 1992. – Vol. 147. – P. 1491.
7. *Friedel G, Hurtgen M, Penzenstadler M.* Resection of pulmonary metastases from renal cell carcinoma // *Anticancer Res.* – 1999. – Vol. 19. – P. 1593.
8. *Giuliani L, Martorana G, Giberti C.* Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma // *J. Urol.* – 1983. – Vol. 130. – P. 664.
9. *Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR.* Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance // *Amer. J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 174. – P. 323.
10. *Herrlinger A, Schrott KM, Schott G.* What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? // *J. Urol.* – 1991. – Vol. 146. – P. 1224.
11. *Itano NB, Blute ML, Spotts B.* Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 322.
12. *Kosary CL, McLaughlin JK.* Kidney and renal pelvis // *Cancer Statistics Review.* – 1993. – P. 1969-1973.
13. *Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG.* Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 155. – P. 1844.
14. *Motzer RJ, Bander NH, Namus DM.* Renal-cell carcinoma // *New. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 865.
15. *Mickisch GHJ.* Rational selection of a control arm for randomized trials in metastatic renal cell carcinoma // *Europ. Urol.* – 2003. – Vol. 43. – P. 670-679.
16. *Minervini A, Lilas L, Morelli G, Traversi C.* Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? // *B.J.U. Int.* – 2001. – Vol. 88. – P. 169.
17. *Middleton RG.* Surgery for metastatic renal cell carcinoma // *J. Urol.* – 1967. – Vol. 97. – P. 973.
18. *Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrin AS.* The changing natural history of renal cell carcinoma // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 1611.
19. *Pizzocaro G, Piva L, Salvioni R.* Lymph node dissection in radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is it necessary? // *I. Europ. Urol.* – 1983. – Vol. 9. – P. 10.

20. *Phillips E, Messing EM.* Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma // *Urology.* – 1993. – Vol.41. – P. 9.
21. *Robson CJ, Churchill BM, Anderson W.* The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *J. Urol.* – 1969. – Vol.101. – P. 297.
22. *Robson CJ, Churchill BM, Anderson W.* The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *J. Urol.* – 1969. – Vol.10. – P. 297.
23. *Steinbach F, Stockle M, Mtiller S.C.* Conservative surgery of renal cell tumor in 140 patients: 21 years of experience // *J. Urol.* – 1992. – Vol. 148. – P. 24.
24. *Skinner DB, Colvin RB, Vermillion C.D.* Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases // *Cancer.* – 1971. – Vol.28. – P. 1165.
25. *Takashi M, Hibi H, Ohmura M. et al.* Renal fossa recurrence of a renal cell carcinoma 13 years after nephrectomy: a case report // *Int. J. Urol.* – 1997. – Vol. 4. – P. 508.
26. *Tapper H, Klein H, Rubenstein W.* Recurrent renal cell carcinoma after 45 years // *Clin. Imaging.* – 1997. – Vol.21. – P. 273.
27. *Tsui KH, Shvarts O, Smith RB.* Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163. – P. 1090.
28. *Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z.* Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 nephrectomies // *J. Urol.* – 2000. – Vol.163. – P. 437.
29. *Tanguay S, Pisters LL, Lawrence D.D.* Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 155. – P. 26.
30. *Vasselli JR, Yang J.C, Linehan WM.* Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with meta-static renal cell carcinoma // *J. Urol.* – 2001. – Vol.166. – P. 68.
31. *Ward J.F, Blute M.L, Chevillie J.C.* The influence of PNxPNo group in multivariate setting for outcome modeling in patients clear cell renal cell carcinoma // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 56.

Поступила в редакцию 01.09.2005 г.