

ГУ Медицинский
радиологический научный
центр РАМН, г. Обнинск

ПАЛЛИАТИВНОЕ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ

О.Б.Карякин, А.М.Попов

Паллиативная и симптоматическая терапия являются неотъемлемыми видами лечения больных раком почки. Для их реализации необходимо наличие высококвалифицированной команды онкологов, хирургов, радиологов. Своевременное целенаправленное применение паллиативного и симптоматического лечения позволяет в ряде случаев продлить жизнь больным и значительно улучшить ее качество.

Рак почки занимает одно из ведущих мест по темпам прироста среди онкоурологических заболеваний. По данным статистики, в 2003 г. в России было зарегистрировано 15 тыс. новых случаев злокачественных новообразований почки [1]. Течение этого заболевания таково, что у 25–50% больных на момент установления диагноза уже определяются метастазы, приблизительно у половины пациентов болезнь приобретает системный характер в разные сроки после оперативного лечения [28]. Всем пациентам с диссеминированной формой опухоли необходимо паллиативное или симптоматическое лечение. Паллиативное лечение направлено на улучшение состояния больного в результате уменьшения первичной опухоли и/или ее метастазов, т.е. основной его целью является увеличение продолжительности жизни пациентов. Симптоматическое лечение проводится для снятия определенных симптомов заболевания, и главная задача в этом случае – улучшение качества жизни больных. Паллиативному и симптоматическому лечению в последние годы придается большое значение, поскольку оно позволяет уменьшить страдания больных с распространенной формой заболевания, а в ряде случаев продлить жизнь пациентов.

Биологической особенностью почечноклеточного рака является способность к метастазированию в любые органы и ткани организма. Однако, по данным Е.С. Hamdy и соавт., наиболее часто метастатические очаги обнаруживаются в легких (55%), лимфатических узлах (34%), костях (32%), печени (32%), надпочечниках (19%), контралатеральной почке (11%), головном мозге (5,7%) [19]. По количеству метастазы могут быть солитарными (единственный очаг), единичными (от 2 до 5) и множественными (более 5); по времени обнаружения – синхронными (диагностированы одновременно с первичной опухолью или в течение 3 мес после нефрэктомии) и метасинхронными (выявлены по прошествии 3 мес после нефрэктомии). В зависимости от локализации метастазов, их количества, времени возникновения и клинических проявлений определяется метод паллиативного или симптоматического лечения. Диссеминация заболевания требует совместной профессиональной работы урологов, онкологов, радиологов и врачей других специальностей для решения поставленных задач.

Иммунотерапия

Традиционные виды системного лечения, назначаемые при распространенных формах опухолей, оказываются неэффективными у больных почечноклеточным раком. Рак почки относится к группе новообразований, чувствительных к иммунотерапевтическому воздействию. В табл. 1 представлены данные рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность иммунотерапии с другими видами лечения.

Согласно результатам этих работ, назначение интерферона - альфа (ИНФ- α) достоверно увеличивает продолжительность жизни по сравнению с медроксипрогестерон ацетатом (МПА) и винбластином. В настоящее время иммунотерапия является стандартным видом паллиативного лечения больных метастатическим раком почки. Препараты для ее проведения представлены ИНФ- α и интерлейкином-2 (ИЛ-2).

Профиль токсических проявлений более благоприятен при использовании ИНФ- α , препарат применяется амбулаторно в виде подкожных инъекций. Назначение ИЛ-2 может сопровождаться развитием тяжелых побочных реакций. Первоначально препарат вводился внутривенно болюсно в высоких дозах. В ранних клинических испытаниях после применения такого режима было зарегистрировано до 4% летальных исходов. Снижение дозы препарата и/или изменение пути

Таблица 1

Результаты рандомизированных исследований (сравнение иммунотерапии с другими видами системного лечения)

Автор, год	Лечение	Число больных в исследовании	Средняя продолжительность жизни
Hancock B. (MRC), 2000 [20]	ИНФ-α МПА	350	9 мес p = 0,013 6 ¾ мес
Pyrhonen S., 1999 [33]	ИНФ-α + винбластин Винбластин	160	67,6 нед p = 0,0049 37,8 нед
Fossa S.D. (EORTC), 1992 [16]	ИНФ-α + винбластин ИНФ-α	178	Независимо от вида лечения 5-летняя выживаемость всех больных – 9%

Таблица 2

Рандомизированные исследования комбинированных режимов

Автор, год	Режим	Число больных	Одногодичная скорректированная выживаемость, %	Различия
Negrier S., 1998 [30]	ИНФ-α	147	12	Нет
	IL-2	138	15	
	ИНФ-α + IL-2	140	20	
Negrier S., 2000 [31]	ИНФ-α + IL-2	70	12	Нет
	ИНФ-α + IL-2 + 5-FU	61	15	
Atzpodien J., 2004 [8]	ИНФ-α + IL-2 + 5-FU	132	37,24*	Есть
	ИНФ-α + IL-2 + 5-FU + 13-CRA	146	41,02*	
	ИНФ-α + винбластин	63	21,4*	
Aass N. (EORTC), 2005 [7]	ИНФ-α	320	17	Есть
	ИНФ-α + 13-CRA		27	

Примечание. 13-CRA – 13-цис-ретиноевая кислота, 5-FU – 5-фторурацил.

* Общая 3-летняя выживаемость.

введения уменьшает выраженность осложнений. J.C. Yang и соавт. [35] опубликовали результаты рандомизированного исследования, в котором сравнили эффективность IL-2 в зависимости от используемой схемы лечения. Больные рандомизировались на три ветви лечения: внутривенное введение высоких доз, внутривенное введение низких доз и подкожное введение низких доз. Авторы не выявили различий в выживаемости в какой-либо из групп. Однако продолжительность безрецидивного периода в случае полной регрессии заболевания была достоверно выше при использовании болюсных внутривенных инфузий высоких доз препарата.

Тем не менее, эффективность иммунотерапии невысока, частота объективных ответов при назначении цитокинов в среднем составляет 10–15%. Продолжительность периода ремиссии составляет несколько месяцев, и лишь у некоторых больных, достигших полной регрессии, безрецидивный период длится годами [11,12].

С целью повышения эффективности иммунотерапии в рандомизированных исследованиях изучались различные комбинации на основе ИНФ-α и IL-2. Поводом для их проведения явились экспериментальные работы, в которых обнаружено усиление противоопухолевой активности указанных препаратов при совместном использовании. Результаты таких работ представлены в табл. 2.

В исследовании S. Negrier и соавт. [30] проведено сравнение эффективности комбинированной иммунотерапии с монорежимами в виде назначения ИНФ-α и IL-2. Результаты работы не выявили статистически значимых различий в выживаемости. Добавление 5-фторурацила к

комбинации цитокинов в другом исследовании S. Negrier и соавт. [31] также не увеличивало продолжительности жизни больных. Однако в 2004 г. J. Atzpodien и соавт. [8] доложили результаты рандомизированного исследования, в котором выявлено достоверное увеличение продолжительности жизни в группах пациентов, которым проводилась химиоиммунотерапия на основе комбинации ИНФ-α + IL-2. Противоречие в результатах этих исследований, возможно, объясняется тем, что распределение больных по группам в исследовании J. Atzpodien и соавт. выполнено с учетом прогностической модели, предложенной Lopez-Hanninen (табл. 3).

После рандомизации в группах оказалось сопоставимое количество пациентов с благоприятным, умеренным и плохим прогнозом.

В исследовании S. Negrier и соавт. [31] данная модель не использовалась. Добавление 13-цис-ретиноевой кислоты к классической схеме J. Atzpodien не увеличивало ее эффективности. В то же время, по данным N. Aass и соавт. [7], комбинированное использование ИНФ-α и 13-цис-ретиноевой кислоты оказалось более эффективным, чем интерферонотерапия в монорежиме.

Сейчас проводятся клинические исследования, посвященные применению так называемых «таргетных» препаратов, механизм действия которых направлен на блокирование роста и развития опухоли на молекулярном уровне. В табл. 4 представлены некоторые из таких работ.

В 2005 г. на конгрессе Американского общества онкологов (ASCO) были доложены предварительные результаты III фазы рандомизированного исследования, посвящен-

Таблица 3
Прогностическая модель Lopez-Hanninen

Факторы прогноза	Баллы
Уровень СОЭ	2
Уровень ЛДГ > 280 ЕД/л	2
Количество нейтрофилов > 6 x 10 ⁹ /л	1
Уровень гемоглобина < 100 г/л	1
Наличие только внелегочных метастазов	1
Костные метастазы	1
Благоприятный прогноз	0
Умеренный прогноз	1-3
Неблагоприятный прогноз	4 и более

Таблица 4
Рандомизированные исследования таргетных препаратов [3]

Исследование	Исследуемый препарат
ИНФ-α CCI-779 ИНФ-α + CCI-779	CCI-779: останавливает клеточный цикл при переходе клетки из G1 в S фазу, блокируя передачу внутриклеточных сигналов
ИНФ-α + SU 011248	SU 011248: ингибитор ангиогенеза – блокирует рецепторы к VEGF
ИНФ-α + авастин ИНФ-α + плацебо	Авастин (бевацизумаб): ингибитор ангиогенеза – блокирует VEGF

ного изучению эффективности сорафениба у больных распространенным почечноклеточным раком [14]. Механизм его действия заключается в угнетении передачи внутриклеточных сигналов путем ингибирования raf-киназы; препарат также обладает антиангиогенным действием, блокируя рецепторы к эндотелиальному сосудистому фактору роста (VEGF). Согласно представленным данным, 79% пациентов, принимавших сорафениб, не имели признаков прогрессирования заболевания в течение 12 нед по сравнению с 50% больных в группе плацебо.

Таким образом, стандартным видом паллиативного лечения больных метастатическим раком почки является неспецифическая иммунотерапия, эффективность которой в значительной мере зависит от агрессивности течения заболевания. Есть все основания надеяться, что развитие фундаментальной медицины в ближайшее время позволит получить более эффективные препараты целенаправленного действия.

Хирургическое лечение

Оперативному удалению первичной опухоли и метастазов принадлежит ведущая роль в лечении больных почечноклеточным раком. В случае диссеминации опухоли хирургическое лечение носит паллиативный характер. В рандомизированных исследованиях EORTC, SWOG продемонстрирована необходимость удаления первичного очага у больных распространенным раком почки с высоким статусом активности. После этого эффективность системной терапии оказывается достоверно выше. Указанная комбинация (нефрэктомия + иммунотерапия) увеличивает продолжительность жизни больных с диссеминированной формой заболевания [15,29].

В случае неоперабельной формы опухоли почки для профилактики массивной макрогематурии возможно выполнение эмболизации почечной артерии. Этот метод лечения ранее использовался для повышения радикальности оперативного лечения больных раком почки.

Рандомизированных исследований, посвященных изучению этой проблемы, не проведено. Однако в обзоре D. Kalman и E. Varenhorst, основанном на 389 литературных источниках, не отмечено влияния эмболизации на повышение выживаемости [24]. Поэтому данный вид лечения применяется только с симптоматической целью.

Паллиативные хирургические вмешательства активно выполняются у больных с солитарными и единичными метастазами. Важным условием при планировании метастазэктомии является полное удаление первичной опухоли и отсутствие поражений других локализаций. Наилучшие результаты зарегистрированы при резекции легких. В табл. 5 представлены отдаленные результаты лечения больных после удаления метастатических очагов в легких.

Как следует из приведенных в табл. 5 данных, общая 5-летняя выживаемость после операций по поводу метастатического поражения легких составляет 28–37%. О большинстве факторов прогноза единого мнения нет; лишь в отношении числа метастазов, подлежащих удалению, благоприятным считается от 3 до 7. При этом в большинстве работ не придается значения ни использованному доступу – стернотомия, последовательные торакотомии, ни виду выполненной операции – лобэктомия или экономная резекция. Пол, возраст пациентов, наличие одно- или двустороннего поражения также не влияли на результаты лечения.

Хирургические вмешательства у больных с поражением скелета преимущественно выполняются с симптоматической целью. В большинстве случаев у пациентов уже имеются множественные костные метастазы, либо очаги других локализаций. В этой ситуации ортопедическое вмешательство позволяет предотвратить или избавиться от осложнений, связанных с разрушением костной ткани. Операцию рекомендуется выполнять пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более 2 мес [4]. Целью оперативного вмешательства по поводу солитарного очага является увеличение продолжительности жизни.

Таблица 5

Результаты хирургического лечения легочных метастазов рака почки

Автор, год	Число больных	Общая 5-летняя выживаемость, %	Благоприятные факторы прогноза
Pfannschmidt J., 2002 [32]	191	36,9	1. Безрецидивный период > 23 мес 2. «Радикальность» операции 3. Отсутствие поражения внутригрудных лимфатических узлов 4. Количество метастазов не более 7
Матвеев В.Б., 2002 [5]	38	28,9	1. Безрецидивный период > 48 мес 2. «Радикальность» операции 3. Количество метастазов не более 3
Hofmann H.-S., 2005 [21]	64	33,4	1. Метахронный характер метастазов 2. «Радикальность» операции 3. Количество метастазов не более 6

ни, а также улучшение ее качества. В. Fuchs и соавт. [17] ретроспективно проанализировали результаты лечения 60 больных с солитарными костными метастазами. Из них 33 пациентам было выполнено оперативное вмешательство, а 27 оперированы не были. Выживаемость больных после хирургического лечения оказалась достоверно выше. При этом авторы отмечают, что широкое иссечение метастаза достоверно не увеличивало продолжительность жизни по сравнению с кюретажем. В то же время, в 15% случаев при неполном удалении очага впоследствии было обнаружено местное прогрессирование процесса. По данным В.Б. Матвеева, благоприятными факторами прогноза после хирургического лечения больных с метастазами в кости являются радикальность оперативного вмешательства и солитарный характер поражения; общая 5-летняя выживаемость при этом составляет 26% [5].

Несмотря на то, что метастазы в головной мозг в 98% случаев проявляются клинически, оперативное удаление метастатических очагов направлено на увеличение продолжительности жизни. Показаниями к операции являются: солитарные или единичные, доступные для удаления метастазы, удовлетворительный соматический статус пациента и отсутствие экстракраниальных поражений. Общая 5-летняя выживаемость после данного вида лечения составляет 4–12% [2].

Крайне неблагоприятной локализацией метастазов является поражение печени. Ранее считалось, что резекция печени по поводу метастазов неколоректального происхождения ассоциирована с очень плохой выживаемостью – от 2 до 6 мес. Однако в современных работах показано, что операции на печени по поводу метастазов почечноклеточного рака обеспечивают 5-летнюю выживаемость около 30%. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина [6] накоплен опыт хирургического лечения поражений печени у 9 больных раком почки. Средняя продолжительность жизни в данной группе составила 23 мес. По мнению авторов, больные с солитарными или единичными печеночными метастазами рака почки подлежат оперативному лечению. Объем операции зависит от количества и расположения метастатических узлов. У отдельных больных оправдано выполнение повторных резекций печени, что может обеспечить длительный безрецидивный период.

Таким образом, хирургическое лечение занимает одно из ведущих мест в паллиативной помощи больным распро-

страненным раком почки. Пациентам с высоким статусом активности следует выполнять удаление первичного очага на первом этапе лечения. У пациентов с неоперабельной опухолью в ряде случаев с симптоматической целью показана эмболизация почечной артерии. Выявление солитарных или единичных метастазов требует внимательной оценки и обсуждения возможности оперативного лечения.

Лучевая терапия

Почечноклеточный рак относится к числу опухолей, устойчивых к действию ионизирующего излучения. В настоящее время дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в отношении первичного очага не применяется. В 70–80-х годах прошлого столетия изучалось влияние лучевой терапии на выживаемость больных раком почки. Результаты рандомизированных исследований не выявили увеличения продолжительности жизни больных местнораспространенными опухолями при назначении комбинированного лечения (пред- или послеоперационная лучевая терапия + нефрэктомия) по сравнению с хирургическим вмешательством [23,25].

Лучевое лечение чаще применяется с симптоматической целью и проводится на область метастатических поражений. В работе P.V. Huguenin и соавт. [22] представлены результаты облучения метастазов резистентных к лучевой терапии форм опухолей. Из 84 больных у 35 был установлен диагноз рака почки; 49 пациентов страдали меланомой. Применялись две схемы лучевой терапии – 5 сеансов по 4 Гр и 10 сеансов по 3 Гр. Мишенью являлись костные метастазы, очаги в головном мозге и пораженные лимфатические узлы. Симптоматический эффект средней продолжительностью 2,4 мес был достигнут у 65 % пациентов с поражением скелета и продолжительностью 2,5 мес у 55 % больных с очагами в головном мозге. Таким образом, применение лучевой терапии у больных раком почки с метастатическим поражением костей или головного мозга было оправданно.

В рандомизированном исследовании, проведенном на 765 больных с болевым синдромом, обусловленным костными метастазами, выполнено сравнение эффективности различных режимов фракционирования. ДЛТ назначалась методом однократного облучения в дозе 8 Гр или в несколько фракций (5 x 4 Гр или 10 x 3 Гр). Анализ результатов не выявил различий в длительности обезболиваю-

щего эффекта [9]. На основании работы авторы считают возможным равноценное применение различных режимов ДЛТ с целью анальгезии костных поражений.

При метастазах в головном мозге ДЛТ применяется как в виде облучения всего головного мозга (ОВГМ), так и в форме стереотактической радиохирургии (СР). Ранее ОВГМ использовалось после хирургического удаления метастатических очагов. Однако рандомизированные исследования, посвященные сравнению эффективности оперативного лечения солитарных метастазов рака почки в головной мозг при использовании ОВГМ или без облучения, не выявили преимуществ в общей выживаемости в какой-либо из групп. Более того, у 11% пациентов из числа проживших более года после ОВГМ отмечено развитие тяжелой деменции [13].

В настоящее время ОВГМ используется при множественных метастазах в головной мозг или при невозможности хирургического удаления солитарного очага. В исследовании F.J. Lagerwaard и соавт. [26], охватившем 1292 больных с метастатическим поражением головного мозга, установлено, что средняя продолжительность жизни на фоне приема кортикостероидов составила 1,3 месяца, а после ОВГМ – 3,4 месяца.

Наиболее эффективным методом ДЛТ в отношении метастатического поражения головного мозга является стереотактическая радиохирургия. Применение СР позволяет достичь местного контроля над метастазами в 80–100% случаях. При появлении рецидива или новых очагов возможно проведение повторных сеансов СР. Средняя продолжительность жизни после СР колеблется в пределах 6,7–17,5 месяца [10,18]. Смерть больных в большинстве случаев наступает от прогрессирования экстракраниальных проявлений болезни.

Таким образом, кандидатами для СР являются:

1) пациенты с солитарными или единичными метастатическими очагами, «неподходящие» для оперативного лечения (сопутствующая патология, низкий статус активности, труднодоступная для хирургии локализация поражений);

2) пациенты с рецидивными очагами или продолженным ростом после ОВГМ или после хирургического вмешательства.

Радионуклидная терапия

Данный вид воздействия применяется у онкологических больных с симптоматической целью при множественном поражении костей. Наиболее активно радиофармпрепараты накапливаются в местах повышенного костеобразования, в связи с чем их эффективность более выражена при остеобластическом типе метастазирования. Наряду с этим, одним из показаний к назначению радионуклидной терапии считается позитивный результат остеосцинтиграфии, т.е. накопление в метастазах диагностических средств, содержащих ^{99m}Tc . Метастазы почечноклеточного рака в 70% случаев носят остеолитический характер, поэтому условием эффективного применения радионуклидной терапии у больных раком поч-

ки является отображение костных метастазов на сцинтиграмме. К сожалению, в доступной литературе нам не встретились публикации, посвященные изучению эффективности радиофармпрепаратов при поражениях скелета, вызванных раком почки. Однако игнорировать возможность такого вида лечения, вероятно, не следует.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты – группа лекарственных средств, широко используемых для лечения костных метастазов. Механизм действия этих препаратов заключается в ингибировании резорбции костной ткани. В настоящее время существуют три поколения бисфосфонатов. Структурным различием между ними является наличие атомов азота в молекуле вещества. Первое поколение – этидронат, клодронат являются азотсодержащими, второе – памидронат, ибандронат имеют один атом азота, третье – золедроновая кислота содержит два атома азота. Золедроновая кислота – первый препарат из бисфосфонатов, продемонстрировавший эффективность у больных раком почки с поражением скелета. В рандомизированном исследовании, проведенном А. Lipton и соавт. [27], установлено, что применение золедроновой кислоты в виде 15-минутных инфузий 1 раз в 3 нед достоверно уменьшает риск развития «костных осложнений» по сравнению с плацебо на 61%. Ежегодное количество осложнений в группе больных, которым назначалось плацебо, в среднем составило 3,38, тогда как использование золедроновой кислоты позволило снизить это число до 2,68. Последующее наблюдение за этими пациентами выявило, что среднее время до развития первого костного осложнения в лечебной группе было равно 424 дням, а в группе плацебо – 72 дням ($p = 0,007$) [34]. Средний временной промежуток до прогрессирования костных поражений после назначения золедроновой кислоты также был достоверно больше и составил 586 дней против 89 дней у больных без лечения.

Роль бисфосфонатов в лечении онкологических больных с костными метастазами до конца не изучена. Предположительно, золедроновая кислота увеличивает скорректированную выживаемость, оказывая прямое противоопухолевое воздействие, заключающееся в подавлении пролиферативной активности злокачественных клеток и их способности к инвазии внеклеточного пространства. Проблема требует дальнейшего изучения, но уже сейчас применение бисфосфонатов у больных с множественным метастатическим поражением костей обосновано.

Заключение

Таким образом, паллиативная и симптоматическая терапия являются неотъемлемыми видами лечения больных раком почки. Для их реализации необходимо наличие высококвалифицированной команды онкологов, хирургов, радиологов. Своевременное целенаправленное применение паллиативного и симптоматического лечения позволяет в ряде случаев продлить жизнь больным и значительно улучшить ее качество.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. – 2005. – № 1. – С. 6-9.
2. Волкова М.И. Лечение метастазов рака почки в головной мозг // Клиническая онкоурология/ Под ред. Б.П. Матвеева. – М.: Вердана, 2003. – С. 127-138.
3. Носов Д.А. «Таргетная» терапия злокачественных новообразований // Вместе против рака – 2005. – Специальный выпуск – С. 17-24.
4. Матвеев В.Б. Лечение метастазов рака почки в кости // Клиническая онкоурология/ Под ред. Б.П. Матвеева. – М.: Вердана, 2003. – С. 118-126.
5. Матвеев В.Б. Хирургическое лечение осложненного венозной инвазией и метастатического рака почки: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 2002.
6. Патютко Ю.И., Матвеев В.Б., Матвеев Б.П., Подлужный Д.В. Резекции печени при местнораспространенном и метастатическом раке почки // Урология. – 2002. – № 2. – С. 7-11.
7. Aass N., De Mulder P.H., Mickisch G.H. et al. Randomized Phase II/III Trial of Interferon Alfa-2a With and Without 13-cis-Retinoic Acid in Patients With Progressive Metastatic Renal Cell Carcinoma: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951) // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 4172-4178.
8. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. Interleukin-2 – interferon alfa-2a – based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN) // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22 – N.7.
9. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up // Radiother. Oncol. – 1999. – Vol. 52. – P. 111-121.
10. Brown P.D., Brown C.A., Pollock B.E. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with «radioresistent» brain metastases // Neurosurgery. – 2002. – Vol. 51. – P. 656-665.
11. Bukowski R.M., Novick A.C. Clinical practical guidelines: Renal cell carcinoma // Cleve Clin. J. Med. – 1997. – Vol. 64 (suppl. 1). – P. 1-48.
12. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: Role of interleukin-2 // Cancer. – 1997. – Vol. 80. – P. 1198-1220.
13. DeAngelis L.M., Mandell L.R., Thaler H.T. et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases // Neurosurgery. – 1989. – Vol. 24. – P. 798-805.
14. Escudier B., Szczylik C., Eisen T. et al. Randomized phase III trial of the raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) // Proc. ASCO – 2005. – Abstr. LB4510.
15. 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 // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345 – P. 1655-1659.
16. Fossa S.D., Martinelli G., Otto U. et al. Recombinant interferon alfa-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: results of a European multi-center phase III study // Ann. Oncol. – 1992. – Vol. 3. – P. 301-305.
17. Fuchs B., Trousdale R.T., Rock M.G. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2005. – Vol. 431. – P. 187-192.
18. Goyal L.K., Sub J.H., Reddy C.A. et al. The role of whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery on brain metastases from renal cell carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol.47. – P. 1007-1012.
19. Hamdy F.C. Managment of urologic malignancies, 2002. – P. 325-329.
20. Hancock B., Griffiths G., Ritchie A. et al. Updated results of the MRC randomised controlled trial of alpha interferon vs. MPA in patients with metastatic renal carcinoma // Proc. ASCO. – 2000. – Abstr. 1336.
21. Hofmann H.-S., Neef H., Krobe K. et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma // Europ. Urol. – 2005. – Vol. 48. – P. 77-82.
22. Huguenin P.U., Kieser S., Glanzmann C. et al. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – Vol. 41. – P. 401-405.
23. Juusela H., Malmio K., Alfthan O., Oravisto K.J. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1977. – Vol. 11. – P. 277-281.
24. Kalman D., Varenhorst E. The role of arterial embolization in renal cell carcinoma // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1999. – Vol. 33 – P. 162-170.
25. Kjaer M., Iversen P., Hvidt V. et al. A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III renal adenocarcinoma. A study by the Copenhagen Renal Cancer Study Group // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1987. – Vol. 21. – P. 285-289.
26. Lagerwaard F.J., Levendag P.C., Nowak P.J. et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 43. – P. 795-803.
27. Lipton A., Zheng M., Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma // Cancer. – 2003. – Vol. 98. – P. 962-969.

28. Lokich J, Harrisin JH. Renal cell carcinoma: Natural history and chemotherapeutic experience // J. Urol. – 1975. – Vol.114. – P.371-374.
29. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H. L. et al. Radical nephrectomy plus interferon alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial // Lancet. – 2001. – Vol. 358 – P. 966-970.
30. Negrier S, Escudier B, Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2A, or both in metastatic renal-cell carcinoma // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 1272-1278.
31. Negrier S, Caty A, Lesimple T. et al. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without fluorouracil // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 4009-4015.
32. Pfannschmidt J, Hofmann H, Muley T. et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. 1653-1657.
33. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M. et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 2859-2867.
34. Schulman C.C. Efficacy of zoledronic acid in the treatment of bone metastases secondary to renal cell carcinoma // Europ Urol. – 2004. – Vol. 3. – P. 40-45.
35. Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M. et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol.21, N.16. – P.3127-3132.

Поступила в редакцию 16.08.2005 г.