

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ IV СТАДИИ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА

А. Полуянчик

Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск,
Республика Беларусь

E-mail: poluyanchik@gmail.com

Оценена эффективность лечения и определены прогностические факторы скорректированной выживаемости у пациентов с распространенным почечноклеточным раком.

Ключевые слова: онкология, почечноклеточный рак, прогностические факторы, скорректированная выживаемость, факторы риска, группы риска.

Почечноклеточный рак (ПКР) составляет от 2 до 3% онкологической патологии у взрослых и является самой частой причиной смерти пациентов онкоурологического профиля [4, 5]. Местнораспространенный либо диссеминированный опухолевый процесс (IV стадия) встречается в 14,5% всех впервые выявленных случаев. Смертность данной категории пациентов остается очень высокой. Одногодичная летальность при IV стадии рака почки составляет 19,4%, 5-летняя скорректированная выживаемость (СВ) — около 13% [3].

Согласно принятым в Республике Беларусь стандартам лечения, первичным пациентам с IV стадией рака почки с резектабельными отдаленными метастазами и удовлетворительным общим состоянием выполняется радикальная нефрэктомия с удалением метастазов. После операции могут назначаться сеансы общей гипертермии (ОГТ) с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином. При множественных и (или) нерезектабельных отдаленных метастазах и удовлетворительном общем состоянии проводят комплексную терапию с циторедуктивной нефрэктомией на I-м этапе с последующей иммунотерапией либо таргетной терапией.

Для пациентов с IV стадией ПКР характерны высокая гетерогенность, низкая эффективность системного лечения, высокая стоимость применяемых препаратов (таргетная терапия), поэтому целесообразен дифференцированный подход к лечению.

Для оценки прогноза при распространенном ПКР созданы математические модели (R. Motzer, D. Heng) [6, 7], относящие пациентов к группам риска, различающимся по выживаемости. Однако эти модели включают показатели, определение которых не является рутинной практикой в большинстве онкоурологических клиник Республики Беларусь: индекс Карновского, скорректированный по альбумину уровень кальция крови, уровень лактатдегидрогеназы

(ЛДГ) крови и др. Поэтому валидизировать имеющиеся математические модели для последующего их применения в нашей стране не представляется возможным. Кроме того, модели R. Motzer и D. Heng не включают пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом, характеризующимся низкой продолжительностью жизни. И, наконец, можно предположить, что вследствие генетических различий ожидаемая продолжительность жизни при ПКР в Беларуси может существенно отличаться от таковой в североамериканской популяции. Все перечисленное является убедительным основанием для разработки собственной математической модели прогноза исхода заболевания и соответствующего ей дифференцированного подхода к выбору тактики лечения пациентов, относящихся к разным группам риска.

Цель настоящего исследования — проанализировать отдаленные результаты лечения в группах низкого, среднего и высокого риска, определенных разработанной многомерной математической моделью, и оценить эффективность различных видов системного лечения пациентов с IV стадией ПКР.

Материалом для исследования послужили данные пациентов с распространенным ПКР (IV стадия по классификации UICC, 2009), которым в отделении онкоурологической патологии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в 1999–2011 гг. было проведено хирургическое лечение (радикальное или паллиативное). В исследовании участвовали пациенты, у которых опухолевый процесс выявлен впервые; не включали в исследование пациентов с синхронными опухолями (рак желудка, поджелудочной железы, легкого и т.п.), а также выбывших из-под наблюдения непосредственно после проведенного хирургического лечения.

Всем пациентам выполнена нефрэктомия либо резекция почки с одновременным или отсроченным удалением метастазов (при наличии такой возможности) или без их удаления.

Для статистического анализа использованы следующие параметры: демографические (пол, возраст), клинические (индекс массы тела — ИМТ, АД, наличие боли, макрогематурии, пальпируемой опухоли, повышенной температуры тела); степень распространенности опухоли (TNM, UICC, 2009), наличие метастазов в лимфатических узлах, степень дифференцировки, морфологический вариант, размер опухоли в наибольшем измерении, лабораторные показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, концентрация гемоглобина (Hb), СОЭ, уровень мочевины, креатинина, билирубина, общего белка в сыворотке крови), наличие и локализация отдаленных метастазов, вид системного лечения, а также характер оперативного вмешательства (радикальное либо паллиативное).

Скорректированная выживаемость (СВ; $M \pm SE$, %) и медиана СВ определены по методу Каплана–Мейера. Для сравнения данных по выживаемости в 2 группах использован критерий logrank, в ≥ 3 — критерий χ^2 .

Для выявления показателей, статистически значимо связанных с риском смерти от основного заболевания, проведен моновариантный анализ СВ с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Показатели с уровнем статистической значимости различий в рисках $p < 0,05$ включены в качестве предикторов в мультивариантную модель с процедурой пошагового исключения переменных. На основании

состава предикторов мультивариантной модели определены прогностические классы: высокого, умеренного (среднего) и низкого риска.

Во всех случаях различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Расчеты выполнены в программном комплексе SPSS 17.0.

В соответствии с критериями отбора проанализированы данные, касающиеся 338 пациентов (254 мужчины и 84 женщины). Время наблюдения за пациентами составило не менее 7 мес. Средний возраст пациентов – 55,4 года (от 17 до 80 лет), медиана – 55 лет.

Отдаленные метастазы были выявлены у 224 (66,3%) пациентов, у 194 (57,4%) – единичные, у 30 (8,9%) – множественные. У 155 (45,9%) пациентов диагностированы метастазы в легких, у 56 (16,6%) – в костях, у 16 (4,7%) – в печени, у 31 (9,2%) – в других органах.

Радикальная операция проведена 120 (35,5%) пациентам, паллиативная – 218 (64,5%). У 32 (9,5%) пациентов дополнительно удалялись метастатические очаги. Системное лечение после операции включало в себя терапию интерфероном (ИФН) у 34 (10,1%) пациентов, интерлейкином (ИЛ)-2 у 16 (4,7%), а также проведение ОГТ с доксорубицином у 100 (29,6%) пациентов. Не получали никакого системного лечения 188 (55,6%) пациентов. Характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Медиана наблюдения за пациентами составила 31 мес (от 7 до 116 мес). За время наблюдения зарегистрировано 242 (71,6%) случая смерти от основного заболевания, от других причин – 6 (1,8%) случаев. Медиана СВ составила 17,8 мес (95% ДИ 14,0–22,6 мес), 1-, 2- и 3-летняя СВ соответственно: 60,8% (95% ДИ 55,5–66,2); 43,3% (95% ДИ 37,9–48,7) и 31,8% (95% ДИ 26,7–36,9).

Для выявления показателей, ассоциированных с результатами лечения, был проведен моновариантный анализ. В табл. 2 представлены параметры выживаемости и отношения рисков (ОР) для показателей, статистически значимо связанных с риском смерти от основного заболевания.

Следует отметить, что в моновариантные модели включались как количественные (в этих случаях 3-летняя выживаемость и медиана выживаемости в таблице отсутствуют), так и качественные показатели (для лабораторных показателей – норма/не норма).

В соответствии с дизайном исследования на следующем этапе был проведен мультивариантный анализ СВ, в который в качестве предикторов были включены все показатели с уровнем $p < 0,05$: наличие/отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов, наличие/отсутствие отдаленных метастазов в костях, степень дифференцировки опухоли, морфологический вариант, наличие/отсутствие боли, температура тела, характер операции (радикальная/паллиативная), уровень Hb крови, лейкоцитов, СОЭ, креатинина в сыворотке крови, билирубина.

В результате пошагового исключения переменных в мультивариантную модель вошли 7 показателей, статистически значимо влияющих на риск смерти от основного заболевания: наличие/отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов ($p < 0,001$), наличие/отсутствие отдаленных метастазов в костях ($p = 0,007$), степень дифференцировки опухоли ($p = 0,005$), морфологический вариант ($p < 0,001$), характер операции (радикальная/паллиативная) ($p < 0,001$), уровень Hb крови ($p = 0,023$); СОЭ ($p = 0,030$) (табл. 3).

Внутренняя валидизация полученной мультивариантной модели на 300 наборах данных подтвердила значимость влияния на СВ всех 7 показателей.

Таким образом, установлено, что неблагоприятными факторами, влияющими на риск и СВ пациентов с IV стадией ПКР являются: наличие метастазов в лимфатических узлах, отдаленных метастазов в костях, низкая степень дифференцировки опухоли, саркоматозный морфологический вариант опухоли, нерадикальная операция, СОЭ ≥ 40 мм/ч, уровень Hb крови < 150 г/л у мужчин и < 125 г/л у женщин.

При наличии ≤ 2 неблагоприятных факторов пациентов относили к группе низкого риска, 3–4 факторов – к группе среднего и > 4 неблагоприятных факторов – к группе высокого риска. Внутренняя валидизация разработанной классификации выполнена методом бутстрэп с построением 200 вариантов наборов данных, каждый из которых получен путем «слу-

Таблица 1

Характеристика пациентов	
Характеристика	Число больных, n (%)
Пол:	
мужчины	254 (75,1)
женщины	84 (24,9)
Возраст, годы:	
до 60	232 (68,6)
≥ 60	106 (31,4)
ИМТ, кг/м ² :	
до 20	17 (5,0)
≥ 20	321 (95,0)
Боль	168 (49,7)
Макрогематурия	77 (22,8)
Пальпируемая опухоль	35 (10,4)
Повышенная температура тела	40 (11,8)
Сторона:	
правая	163 (48,2)
левая	175 (51,8)
pT:	
pT1	17 (5,0)
pT2	9 (2,7)
pT3	227 (67,2)
pT4	85 (25,1)
pN:	
pN0	199 (58,9)
pN1 - N2	139 (41,1)
Размер опухоли, мм:	
≤ 7	103 (30,5)
7,1–10,0	118 (34,9)
$> 10,0$	117 (34,6)
Отдаленные метастазы:	
нет	114 (33,7)
единичные	194 (57,4)
множественные	30 (8,9)
Степень дифференцировки:	
G1	29 (8,6)
G2	152 (45,0)
G3	157 (46,4)
Морфологический вариант:	
светлоклеточный + остальные	299 (88,5)
саркоматозная дифференцировка	39 (11,5)

чайной выборки с возвращением» из исходного набора [9, 11, 12]. Бутстрэп-СВ в группах низкого, умеренного и высокого риска вычислена как среднее значение выживаемости в соответствующей группе, рассчитанной для каждого набора. При этом 1- и 3-летняя бутстрэп-СВ составила для группы низкого риска ($M \pm SE$, %) соответственно $75,3 \pm 3,8\%$ и $48,0 \pm 4,6\%$, умеренного – $61,1 \pm 4,0\%$ и $24,7 \pm 34,9\%$, высокого – $19,3 \pm 5,5\%$ и $3,6 \pm 2,3\%$. Медиана СВ соответственно – 33,3; 17,1 и 4,0 мес. Различия выживаемости в 3 группах риска статистически значимы ($p < 0,0001$).

Риск умереть от основного заболевания у пациентов группы среднего риска в 1,76 раза (95% ДИ ОР 1,32–2,35; $p < 0,001$) выше, чем в группе низкого риска, а в группе высокого риска – в 3,14 раза (95% ДИ ОР 2,20–4,46; $p < 0,001$) выше, чем в группе среднего. ОР в группах высокого и низкого рисков составило 5,78 (95% ДИ ОР 4,00–8,36; $p < 0,001$).

Из 338 пациентов с IV стадией ПКР, включенных в настоящее исследование, 150 (44,4%) после операции получали различные виды системного лечения и 188 (55,6%) – не получали никакого дополнительного воздействия. Эффек-

тивность методов системной терапии проанализирована в прогностических группах низкого, среднего и высокого риска.

В группу низкого риска вошли 134 пациента, из них 74 была выполнена радикальная и 60 – паллиативная операция. Наличие остаточной опухоли в организме после хирургического лечения предполагает назначение системного лечения, а при проведении радикальной операции необходимость системного лечения остается спорной. Поэтому эффективность методов дополнительного воздействия анализировали отдельно для пациентов после радикальной и нерадикальной операции (табл. 4).

После радикальной операции в этой группе ОГТ была проведена 22 пациентам, иммунотерапия – 1, не получал никакого системного лечения 51 пациент.

Полученные результаты указывают на то, для пациентов группы низкого риска при радикальном хирургическом лечении не требуется дополнительного системного воздействия: 59,6% пациентов живы более 3 лет, медиана СВ составляет 44,3 мес. Следовательно, для данной когорты пациентов предпочтительно хирургическое лечение как монотерапия с последующим динамическим наблюдением. В случае прогрессирования может быть назначена системная терапия.

Из данных табл. 4 также следует, что 1-и 2-летняя СВ, а также медиана СВ в случае нерадикальной операции больше при дополнительном системном воздействии иммунотерапии и ОГТ, однако различия

Таблица 2

Результаты моновариантного анализа						
Показатель	Число больных	Параметры выживаемости и ОР				
		3-летняя выживаемость ($M \pm SE$, %)	Медиана	ОР	95% ДИ ОР	p
Боль:						
нет	170	38,1±4,1	25,5	1,00	–	–
есть	168	24,3±3,6	13,1	1,37	1,06–1,77	0,015
Критерий N (TNM, 2009):						
N0	199	36,6±3,7	21,9	1,00	–	–
N1–N2	139	23,6±4,1	13,1	1,46	1,13–1,88	0,004
Отдаленные метастазы:						
нет	114	39,2±4,9	26,0	1,00	–	–
единичные	194	28,3±3,6	15,5	1,24	0,94–1,63	0,133
множественные	30	21,1±8,7	7,8	1,87	1,15–3,04	0,011
Локализация метастазов:						
нет	114	39,2±4,9	26,0	1,00	–	–
кости	56	20,9±5,8	13,6	1,66	1,16–2,39	0,006
Степень дифференцировки:						
G1–G2	181	38,0±3,9	24,9	1,00	–	–
G3	157	23,7±3,8	9,5	1,78	1,38–2,30	<0,001
Морфологический вариант:						
светлоклеточный + остальные	299	34,0±3,0	21,7	1,00	–	–
саркоматозный	39	11,1±6,1	4,4	2,72	1,87–3,94	<0,001
Температура тела:						
нормальная	298	32,7±3,0	19,9	1,00	–	–
повышенная	40	22,1±7,3	9,3	1,54	1,07–2,22	0,020
Операция:						
радикальная	120	42,8±4,9	28,5	1,00	–	–
паллиативная	218	25,0±3,3	13,4	1,59	1,21–2,08	<0,001
Hb, г/л:						
<116	106	26,8±4,7	14,1	1,00	0,99–1,00	0,039
≥116	232	33,3±3,4	19,5	0,91	0,69–1,19	0,497
Лейкоциты, •10 ⁹ /л:						
<8,8	247	33,9±3,3	18,9	1,00	1,04–1,09	<0,001
≥8,8	91	24,6±4,9	14,4	1,23	0,94–1,63	0,134
Тромбоциты, •10 ⁹ /л:						
<400	245	35,1±3,3	21,7	1,00	1,000–1,001	0,108
≥400	93	21,5±4,7	12,5	1,38	1,04–1,83	0,024
СОЭ, мм/ч:						
1–29	134	39,8±4,6	25,3	1,00	1,00–1,01	<0,001
≥30	204	25,7±3,4	12,8	1,53	1,18–1,99	0,002
Креатинин, мкмоль/л:						
≤110	250	35,1±3,3	21,5	1,00	1,01–1,02	<0,001
>110	42	15,3±6,8	13,2	1,51	1,03–2,21	0,022
Билирубин, мкмоль/л:						
≤25	319	29,7±2,8	17,1	1,00	0,93–0,99	0,006
>25	19	64,8±11,8	–	0,44	0,21–0,94	0,034

между 3 подгруппами были статистически незначимыми. Таким образом, учитывая тенденцию к худшим результатам при отсутствии системного лечения, пациентам группы низкого риска после нерадикальной операции целесообразно проводить системную терапию, исходя из стандартов, принятых в РФ.

В группу среднего риска вошли 52 пациента, которым было проведено радикальное хирургическое лечение, и 101 пациент после паллиативной операции. Прежде всего следует отметить, что в группе среднего риска и при радикальной, и при паллиативной операции хирургическое лечение как монотерапия было наименее эффективным (табл. 5).

Так, 1-летняя СВ у 83 пациентов без системного лечения составила <50%, в то время как в подгруппах иммунотерапии и ОГТ – соответственно 73 и 77%. Медиана СВ при отсутствии дополнительного воздействия после операции составила 12 мес, а в подгруппах иммунотерапии и ОГТ – соответственно 22,6 и 23,7 мес; различия статистически значимы ($p=0,006$). Проведенный анализ показал, что для группы среднего риска при IV стадии ПКР дополнительное системное лечение необходимо. Выбор между ОГТ и иммунотерапией врач может делать на основании общего соматического статуса пациента, его предпочтений и с учетом результатов настоящего исследования.

В группу высокого риска вошел 51 пациент с ПКР IV стадии: 4 – после радикальной операции и 47 – после паллиативной. В этой группе 3-летняя СВ составила 3,6% (2,3%), медиана СВ – 4,0 мес.

Из полученных данных (табл. 6) следует, что ни один из методов лечения, примененных у пациентов группы высокого риска, не дал удовлетворительных результатов. Несмотря на статистическую значимость различий в СВ, 3-летняя выживаемость при ОГТ (9,6%) не может считаться клинически значимой, поскольку обусловлена тем, что 1 пациент прожил >3 лет. Таким образом, можно сделать вывод, что в группе высокого риска пациентов при IV стадии ПКР необходимость выполнения циторедуктивной операции сомнительна; необходимо оценивать пользу и возможный риск для каждого пациента индивидуально. Кроме того, в данной группе следует применять другие системные методы лечения, в частности, таргетные препараты.

ПКР относится к химиорезистентным опухолям и в настоящее время из всех опухолей мочеполовой системы дает самую высо-

Параметры мультивариантной модели

Таблица 3

Показатель	Параметры мультивариантной модели				
	β	SE	OR	95% ДИ OR	p
N1–N2/N0	0,493	0,136	1,64	1,26–2,14	<0,001
G3/G1–G2	0,384	0,138	1,47	1,12–1,93	0,005
Метастазы в костях/нет	0,460	0,171	1,59	1,13–2,21	0,007
Морфологический вариант (саркоматозный/другие)	0,821	0,204	2,27	1,52–3,39	<0,001
Операция: паллиативная/радикальная	0,626	0,146	1,87	1,41–2,49	<0,001
Hb, г/л: женщины <125/≥125 мужчины <150/≥150	0,395	0,174	1,49	1,06–2,09	0,023
СОЭ, мм/ч: >40/<40	0,320	0,147	1,38	1,03–1,84	0,030

кую летальность [2]. При распространенном раке почки (IV стадия) 5-летняя выживаемость пациентов составляет <5%. К моменту установления диагноза у 14,5% пациентов диагностируют отдаленные метастазы и примерно у 50% после

Рекомбинантный ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ЧЕЛОВЕКА

РОНКОЛЕЙКИН®

В клинической практике в России и странах СНГ с 1995 года

АКТИВАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ:

- ✓ ИНФЕКЦИОННЫХ
- ✓ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
- ✓ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Применяется у взрослых и детей с первого дня жизни

БИОТЕХ
roncoleukin@mail.ru
(812) 313-29-48
(812) 603-27-97

На правах рекламы. Регистрационное удостоверение № ЛС-001810 от 27.07.2011 года

радикального хирургического лечения метастазы выявляются в отдаленные сроки наблюдения. Ограниченные возможности системного противоопухолевого лечения, высокая вариабельность клинического течения распространенного рака почки, а также низкая выживаемость пациентов обуславливают необходимость определения факторов прогноза и разработки математических моделей, позволяющих прогнозировать течение заболевания и обеспечивающих дифференцированный подход к лечению пациентов данной категории. В многочисленных исследованиях показано, что эффективность лекарственной терапии существенно зависит от прогностической группы, к которой относится пациент [8–13].

К наиболее известным математическим моделям прогноза относятся модели R. Motzer и D. Heng [6, 7]. В 1999 г. R. Motzer проанализировал данные 670 пациентов с диссеминированным ПКР, наблюдавшихся в онкологическом центре Memorial Sloan-Kettering (MSKCC) с 1975 по 1996 г. и выделил 5 независимых показателей, коррелирующих с выживаемостью: соматический статус по шкале Карновского, время от установления диагноза до начала лечения <1 года, ЛДГ сыворотки крови, уровень скорректированного каль-

ция и уровень Hb. В зависимости от количества неблагоприятных прогностических факторов пациенты были разделены на 3 прогностические группы – низкого, промежуточного и высокого риска.

В 2009 г. D. Heng проанализировал данные 645 пациентов с метастатическим раком почки из 7 клиник США и Канады, пролеченных различными таргетными препаратами. Из 5 прогностических факторов, определенных в модели R. Motzer, на выживаемость пациентов статистически значимо влияли 4 (за исключением уровня ЛДГ). Кроме того, к неблагоприятным факторам, статистически значимо влияющим на выживаемость, относился повышенный уровень нейтрофилов и тромбоцитов крови. В зависимости от числа неблагоприятных прогностических факторов пациенты также были разделены на 3 прогностические группы: с благоприятным прогнозом (отсутствие факторов риска) – в этой группе медиана общей выживаемости (ОВ) не была определена, 2-летняя ОВ составила 75%; группа промежуточного риска (1–2 фактора риска) с медианой ОВ 27 мес и 2-летней ОВ – 53% и группа высокого риска (3–6 факторов риска), в которой медиана составила 8,8 мес и 2-летняя ОВ – 7%.

Валидизировать имеющиеся математические модели для последующего их применения в нашей стране не представляется возможным из-за наличия показателей, определение которых не является рутинной практикой в большинстве онкоурологических клиник РБ. Кроме того, модели R. Motzer и D. Heng не включают группу пациентов в IV стадии ПКР без отдаленных метастазов, характеризующуюся низкой продолжительностью жизни. И, наконец, можно предположить, что существенное влияние генетических различий североамериканской и белорусской популяций. Данные обстоятельства обусловили необходимость разработки собственной прогностической модели.

В настоящем исследовании на основе данных, полученных у 338 пациентов с IV стадией ПКР, разработана классификация с выделением групп пациентов низкого, среднего и высокого риска. Неблагоприятными факторами, статистически значимо связанными с выживаемостью, явились следующие: наличие метастазов в лимфатических узлах, отдаленных метастазов в костях, низкая степень дифференцировки опухоли, саркоматозный морфологический вариант опухоли, нерадикальная операция,

Таблица 4

Параметры СВ при разных методах лечения в группе низкого риска после радикальной и нерадикальной операции

Метод лечения	n (%)	СВ, (M±SE, %)			Медиана СВ
		1 год	2 года	3 года	
<i>Радикальная операция</i>					
Без системного лечения	51 (69)	88,0±4,6	79,7±5,7	59,6±7,2	44,3
ОГТ	22 (30)	70,0±10,4	48,4±11,5	43,1±11,4	17,1
<i>Нерадикальная операция</i>					
Без системного лечения	26 (43)	61,5±9,5	41,0±9,8	36,5±9,7	14,2
Иммунотерапия	13 (23)	65,3±14,2	55,9±14,9	28,0±21,1	15,8
ОГТ	21 (35)	75,0±9,7	52,2±11,7	46,4±11,7	22,9

Таблица 5

Параметры СВ при разных методах лечения в группе среднего риска

Метод лечения	n (%)	СВ, (M±SE, %)			Медиана СВ
		1 год	2 года	3 года	
Без системного лечения	83 (54,2)	49,8±5,6	28,4±5,2	18,4±4,5	12,0
Иммунотерапия	26 (17,0)	72,6±8,8	51,3±11,2	44,0±11,8	22,6
ОГТ	44 (28,8)	77,0±6,3	51,8±7,9	28,7±7,9	23,7

Таблица 6

Параметры СВ при разных методах лечения в группе высокого риска

Метод лечения	n (%)	СВ, (M±SE, %)			Медиана СВ
		1 год	2 года	3 года	
Без системного лечения	28 (54,9)	14,3±6,6	7,1±4,9	0	2,5
Иммунотерапия	10 (19,6)	20,0±12,6	0	0	6,8
ОГТ	13 (25,5)	28,8±13,1	19,2±11,7	9,6±9,0	4,6

СОЭ ≥ 40 мм/ч, уровень Hb < 150 г/л — у мужчин и < 125 г/л — у женщин.

Пациенты с наличием не более 2 неблагоприятных факторов были отнесены к группе низкого, 3–4 неблагоприятных факторов — к группе среднего и > 4 неблагоприятных факторов — к группе высокого риска. Риск умереть от основного заболевания у пациентов группы среднего риска в 1,76 раза (95% ДИ ОР 1,32–2,35; $p < 0,001$) выше, чем в группе низкого риска, в группе высокого — в 3,14 раза (95% ДИ ОР 2,20–4,46; $p < 0,001$) выше, чем в группе среднего риска. ОР в группах высокого и низкого рисков — 5,78 (95% ДИ ОР 4,00–8,36; $p < 0,001$). 1- и 3-летняя СВ составила для группы низкого риска соответственно $75,3 \pm 3,8\%$ и $48,0 \pm 4,6\%$, умеренного — $61,1 \pm 4,0\%$ и $24,7 \pm 3,9\%$, высокого — $19,3 \pm 5,5\%$ и $3,6 \pm 2,3\%$; медиана СВ соответственно — 33,3; 17,1 и 4,0 мес.

Анализ отдаленных результатов лечения в прогностических группах с учетом разработанной классификации показал, что лечебная тактика в них должна быть различной.

Для пациентов группы низкого риска при проведении радикальной операции хирургическое лечение как монотерапия дает хорошие отдаленные результаты ($> 50\%$ пациентов живы более 3 лет). В случае прогрессирования может быть назначена системная терапия. При нерадикальной операции проводят системное лечение.

Для пациентов группы среднего риска при IV стадии ПКР необходимо дополнительное системное лечение — иммунотерапия или ОГТ. До недавнего времени при метастатическом ПКР иммунотерапия была единственным эффективным методом лечения. Использовались интерферон- α (ИФНа), ИЛ2 и их комбинация. Считается, что монотерапия ИФНа характеризуется лучшим балансом эффективности и токсичности из всех иммунологических режимов лечения ПКР. В метаанализе ассоциации Cochrane Collaboration частота объективного ответа на это лечение достигала $12,4\%$ (в том числе полная регрессия — $3,5\%$); риск смерти по сравнению с плацебо либо гормонотерапией снижался на 26% , а прирост выживаемости составлял 3,8 мес [14]. ИЛ2 в высоких дозах более эффективен, чем ИФН, и способен вызывать полную регрессию метастазов у 5% пациентов с ПКР и частичную — у 9% . Однако высокая токсичность ИЛ2, вызывающая гипотензию, отек легких и почечную недостаточность, а также смертность от осложнений иммунотерапии, достигающая 4% , не способствовали широкому применению этого цитокина. ИЛ2 в малых дозах менее токсичен, однако и менее эффективен.

Альтернативным системным противоопухолевым лечением в группе среднего риска и при нерадикальной операции в группе низкого риска нужно признать проведение сеансов ОГТ с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м² на фоне введения ИФНа или без него.

В конце прошлого века в НИИ онкологии им. Н.Н. Александрова был проведен ряд исследований и получены данные, доказывающие эффективность ОГТ с гипергликемией и химиотерапией доксорубицином в лечении рака почки у отдельных групп пациентов [1, 2]. Механизм действия ОГТ показан в многочисленных экспериментальных исследованиях. Гипертермия в определенных режимах оказывает прямое деструктивное действие на опухоль, а также является мощным модификатором химиолучевой терапии. Прямое повреждающее действие на клетки опухоли связано с ингибцией синтеза нуклеиновых кислот, белка, угнетением дыхания, торможением кровотока, снижением рН, активацией лизосом.

В группе высокого риска (медиана СВ — 4,0 мес и 3-летняя СВ — $3,6\%$) иммунотерапия и ОГТ не дали удовлетворительных результатов. Следовательно, в этой группе необходимо применение новых методов системной терапии (таргетные препараты).

В 2007 г. проведено [14] многоцентровое проспективное рандомизированное исследование по применению для пациентов с ожидаемой низкой выживаемостью таргетного препарата темсиrolimus (специфический ингибитор mTOR) в сравнении с ИФНа. В группе пациентов, получавших темсиrolimus, медиана ОВ составила 10,9 мес, а в группе ИФНа — 7,3 мес ($p = 0,007$). На основании данного исследования Европейской ассоциацией урологов темсиrolimus рекомендуется в качестве терапии 1-й линии у пациентов с ПКР высокого риска (степень рекомендаций А).

Разработана прогностическая классификация для распространенного ПКР, согласно которой пациенты с наличием не более 2 неблагоприятных факторов отнесены к группе низкого риска, 3–4 факторов — среднего и > 4 неблагоприятных факторов — к группе высокого риска.

В группе низкого риска при IV стадии ПКР после радикального хирургического лечения дополнительная системная терапия не улучшает выживаемость пациентов. Следовательно, в этой группе предпочтительно хирургическое лечение как монотерапия с последующим динамическим наблюдением. В случае прогрессирования может быть назначена системная терапия. При проведении нерадикальной операции пациентам группы низкого риска целесообразно назначать системное лечение, исходя из стандартов, принятых в РБ.

В группе среднего риска наименее эффективным является хирургическое лечение как монотерапия, 1-летняя СВ при этом составляет $< 50\%$. Целесообразно проведение системного лечения — иммунотерапии или ОГТ, обеспечивающие 1-летнюю СВ соответственно в $72,6 \pm 8,8\%$ и $77,0 \pm 6,3\%$ случаев.

В группе высокого риска ни один из примененных методов системного лечения после операции не дает удовлетворительных результатов. Вопрос о необходимости выполнения циторедуктивной операции должен рассматриваться индивидуально.

Литература

1. Александров Н.Н., Фрадкин С.З. Гипертермия–перекисление в комплексном лечении злокачественных новообразований: Науч. обзор. Под ред. Н.Е. Савченко / М., 1976; 110 с.
2. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей / М.: Медицина, 1980; 256 с.
3. Океев А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Злокачественные новообразования в Беларуси, 2001–2012. Под ред. О.Г. Суконко / Минск: РНПЦ ОМР, 2013; 373 с.
4. Landis S., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics: 1999 // CA Cancer J. Clin. — 1999; 49: 8–31.
5. Pantuck A., Zisman A., Belldegrun A. The changing natural history of renal cell carcinoma // J. Urol. — 2001; 166: 1611–23.
6. Motzer R., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 1999; 17: 2530–40.
7. Heng D. 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 (34): 5794–9.
8. Isbarn H., Karakiewicz P. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma // Curr. Opin Urol. — 2009; 19: 247–57.

9. Cindolo L., de la Taille A., Messina G. et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma // BJU Int. – 2003; 92: 901–5.

10. Motzer R., Bukowski R., Figlin R. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma // Cancer. – 2008; 113: 1552–8.

11. Motzer R., Bacik J., Murphy B. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of newtherapies against advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2002; 20: 289–96.

12. Kim H., Hong M., Kim K. et al. Sunitinib for Asian patients with advanced renal cell carcinoma: a comparable efficacy with different toxicity profiles // Oncology. – 2011; 80: 395–405.

13. Coppin C., Porzsolt F., Autenrieth M. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer // Cochrane Database System. Rev. – 2000; Issue 3: CD001425.

14. Hudes G., Carducci M. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. – 2007; 356 (22): 2271–81.

EFFICIENCY OF SYSTEMIC THERAPY FOR STAGE IV RENAL CELL CARCINOMA IN TERMS OF PROGNOSTIC FACTORS

A. Poluyanchik

N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

This investigation has evaluated the efficiency of treatment and identified prognostic factors for adjusted survival rates in patients with disseminated kidney cancer treated at the Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology (Minsk) in 1999 to 2011. A prognostic classification has been elaborated for disseminated renal cell carcinoma, in accordance with which patients with less than 2 risk factors are classified into a low-risk group, those with 3-4 and more than 4 risk factors are into medium- and high-risk groups, respectively.

Key words: oncology, renal cell carcinoma, prognostic factors, adjusted survival rates, risk factors, risk groups.