

ВОЛКОВА М. И., КЛИМОВ А. В., ЧЕРНЯЕВ В. А.
VOLKOVA M. I., KLIMOV A. V., CHERNYAEV V. A.

Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции?

Цитирование: Волкова М. И., Климов А. В., Черняев В. А. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 115–118.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–115–118

Резюме

Циторедуктивные вмешательства у кандидатов для цитокиновой терапии приводят к достоверному увеличению медианы общей выживаемости. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, складывается впечатление, что паллиативная нефрэктомия у кандидатов для таргетной терапии также обеспечивает клинические преимущества, позволяет увеличить общую выживаемость. Адекватная селекция кандидатов для хирургического лечения позволяет избежать ассоциированных с ним рисков. Использование лапароскопического доступа для паллиативной нефрэктомии целесообразно. Во время операции следует стремиться радикально удалить первичную опухоль и регионарные метастазы. Индукционная таргетная терапия в настоящее время стандартом не является и должна использоваться в рамках исследовательских протоколов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак почки, паллиативная нефрэктомия, таргетная терапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Волкова Мария Игоревна – отделение урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: mivolkova@gmail.com

Климов Алексей Вячеславович – отделение урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Черняев Виталий Александрович – отделение урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

По данным регистра РОНЦ им. Н. Н. Блохина отдаленные метастазы выявляются приблизительно у трети больных раком почки на момент установки диагноза. Еще у 50% пациентов с первичным локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком после хирургического вмешательства в дальнейшем развивается диссеминация опухолевого процесса. На момент начала лечения у трети больных раком почки с отдаленными метастазами (M+) имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли, у 16% диагностируется опухолевый венозный тромбоз, у 29% – регионарные метастазы. В 60% случаев имеют место множественные метастазы, поражающие более одного органа у 33% пациентов. Наиболее распространенными локализациями метастатического поражения являются легкие (60%), кости (30%), надпочечник (12%) и печень (9%).

Стандартным подходом к лечению распространенного рака почки является таргетная терапия антиангиогенными препаратами, ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих или блокаторами PD-L1. Также тщательно отобранным больным группы хорошего прогноза допустимо назначение цитокинов [1].

Паллиативная нефрэктомия, долгие годы входившая в стандарты лечения пациентов с диссеминированным раком почки, не оставляет своих позиций и после коренного пересмотра режимов системной терапии этого заболевания. Очевидными преимуществами удаления первичной опухоли являются: уменьшение интенсивности клинических симптомов, таких как боль, гематурия, паранеопластические синдромы, и профилактика осложнений со стороны опухоли почки,

в том числе – кровотечений и тромбоэмболии легочной артерии фрагментами опухолевого тромба. Однако наиболее привлекательным доводом, заставляющим нас выполнять технически непростые вмешательства больным со сниженными функциональными резервами, является улучшение результатов системной терапии после паллиативной нефрэктомии. Циторедуктивные вмешательства у кандидатов для цитокиновой терапии приводят к достоверному увеличению медианы общей выживаемости, что продемонстрировано в двух рандомизированных исследованиях [2,3] и подтверждено в их комбинированном анализе (7,8 до 13,6 месяцев (p=0,002)) [4].

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, складывается впечатление, что паллиативная нефрэктомия у кандидатов для таргетной терапии также обеспечивает клинические преимущества. Субанализ исследования широкого доступа EU-ARCCS (сорафениб при распространенном раке почки в широкой практике) выявил увеличение частоты контроля за опухолью с 79% до 85% у больных с отдаленными метастазами, подвергнутыми циторедуктивной операции, по сравнению с неоперированными пациентами [5]. Анализ данных National Cancer Data Base, включивший информацию о 15390 больных диссеминированным раком почки, продемонстрировал впечатляющие различия медианы общей выживаемости между пациентами, которым выполнялась и не выполнялась паллиативная нефрэктомия (17,1 и 7,7 месяца соответственно, p=0,001) [6]. Сходные результаты, основанные на ретроспективных данных 1658 больных, получавших таргетную терапию в разных центрах, годом ранее опубли-

ковал Heng D. Y. et al.: медиана общей выживаемости у оперированных и неоперированных пациентов составила 20,6 и 9,6 месяца [7]. Ожидаются результаты рандомизированного исследования, направленного на изучение влияния паллиативной нефрэктомии на прогноз больных диссеминированным раком почки.

Тем не менее, паллиативная нефрэктомия не является абсолютно безопасным вмешательством. Ряд авторов отмечает, что удаление первичной опухоли при раке почки M+ ассоциировано с более высокой частотой осложнений, чем при M0. Так, по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, отношение рисков тяжелых (≥ 3 степени тяжести) осложнений и госпитальной летальности при выполнении паллиативной и радикальной нефрэктомии составляет 1,5 ($p=0,007$) и 2,1 ($p<0,0001$) соответственно.

Не все пациенты после паллиативной нефрэктомии способны перенести системную терапию: по нашим данным, 30–40% больных раком почки M+ не получают системного лечения после циторедуктивных операций. Более чем в половине случаев причиной отказа от системного лечения служит бурное прогрессирование опухолевого процесса и госпитальная смерть.

Следовательно, необходима селекция пациентов, которые получают выигрывают от применения циторедуктивных операций. При выборе хирургической тактики, прежде всего, следует принимать во внимание факторы риска осложнений операции, госпитальной летальности и общей выживаемости. Bianchi M. (2012) проанализировал результаты 2740 паллиативных нефрэктомий и выделил в качестве факторов риска осложнений и госпитальной летальности число метастатически пораженных органов [8]. В сходном исследовании Hansen J. (2012), включившем данные 3178 пациентов, факторами риска госпитальной летальности являлись метастазы в головной мозг и легкие, а также множественные метастазы [9]. В ранней работе Heng D. (2009) было отмечено, что большие группы плохого прогноза по классификации MSKCC, разработанной для пациентов, получающих цитокины, не выигрывают от паллиативной нефрэктомии в отношении выживаемости [7]. В серии наблюдений РОНЦ им. Н.Н. Блохина (n 883) факторами риска общей выживаемости являлись категория N+, опухолевый венозный тромбоз и неполное удаление первичной опухоли. Паллиативная нефрэктомия не обеспечивала преимущество общей выживаемости в группе плохого прогноза РОНЦ (>1 фактора риска), достоверно улучшая результаты лечения у пациентов с 0–1 фактором риска. Culp S. (2010), проанализировав данные 586 пациентов, выделил значительное количество факторов риска (ЛДГ >600 мМЕ/л, альбумин <35 г/л, симптомы метастазов, метастазы в печень, N+, медиастинальные метастазы, сТ $>T3a$) и отметил, что общая выживаемость после паллиативной нефрэктомии при наличии >1 фактора хуже, чем без операции (HR 1,52 (95% ДИ 1,20–1,93)). Выигрывают только пациенты с 0–1 фактором риска (HR 0,62 (95% ДИ 0,51–0,76)) [10]. В 2014 г. Heng D. опубликовал результаты всестороннего анализа данных 1658 пациентов и выделил в качестве неблагоприятных прогностических факторов низкий соматический статус, время от диагноза до лечения <1 года, снижение гемоглобина, повышение уровня кальция, нейтрофилов и тромбоцитов [11]. Увеличение общей выживаемости после паллиативной нефрэктомии было значимым только у больных с <4 факторами риска [12].

Столь существенные отличия списка неблагоприятных факторов прогноза у кандидатов для циторедуктивной операции, конечно, определяются заметными различиями критериев селекции больных для хирургического лечения в разных

клиниках. Для выделения универсальных прогностических маркеров необходима внешняя валидация и модификация предложенных шкал. Тем не менее, локальные модели имеют прямой смысл использовать в центре, где они разработаны.

На основании приведенных выше данных, можно предположить, что паллиативная нефрэктомия целесообразна при малом количестве или отсутствии факторов риска у больных групп благоприятного и промежуточного прогноза MSKCC, имеющих удовлетворительный соматический статус и органые функции, при отсутствии бурного прогрессирования и ограниченной распространенности опухолевого процесса, то есть если метастазы не приводят к органной недостаточности III–IV степени, а удаление первичной опухоли технически возможно (особенно у больных с опухолевым венозным тромбозом и N+).

Необходимость выполнения паллиативной нефрэктомии больным местно-распространенным раком почки с отдаленными метастазами часто ставится под сомнение теоретически и в большинстве случаев не реализуется практически. Мы проанализировали собственный опыт выполнения циторедуктивных операций у пациентов с опухолевым венозным тромбозом и сравнили результаты комбинированного лечения (n 127) с только системной терапией (n 112). При медиане наблюдения 25 месяцев отмечено достоверное преимущество выживаемости оперированных больных. Независимыми факторами риска специфической выживаемости являлись категория N+ и метастатическое поражение более чем 1 органа. Комбинация этих признаков увеличивала риск смерти от рака почки в 3,5 раза ($p<0,0001$). На основании полученных данных, мы полагаем целесообразным выполнение паллиативной нефрэктомии, тромбэктомии при метастазах только в один орган и отсутствии клинических признаков метастазов в забрюшинные лимфоузлы.

По нашему мнению, паллиативная нефрэктомия не показана больным с большим количеством факторов риска, неудаляемыми метастазами, угрожающими жизни или приводящими к тяжелой органной недостаточности, бурным прогрессированием опухолевого процесса (появлением новых метастатических очагов в течение месяца, увеличением существующих метастатических очагов на 50% и более в течение месяца), высоким операционным риском (ASA III–IV).

Тем не менее, не всем «неподходящим» больным следует отказываться в циторедуктивной операции. Тщательно отобранных пациентов из когорты высокого риска паллиативная нефрэктомия потенциально может перевести в группу промежуточного прогноза, повысить соматический статус, улучшить показатели клеточного состава крови и снизить интенсивность органной дисфункции. В данную категорию можно отнести больных с небольшим объемом метастатического поражения и массивной местно-распространенной первичной опухолью, которая служит основной причиной низкого соматического статуса.

У больных с удаляемыми жизнеугрожающими метастазами (например, в головной мозг) выполнение метастазэктомии может ликвидировать органную дисфункцию и перевести пациента в группу кандидатов для паллиативной нефрэктомии. Индукционная таргетная терапия в ряде случаев может привести к тому же результату. По данным ряда ретроспективных исследований проведение предоперационной таргетной терапии сунитинибом позволяет добиться редукции объема опухоли почки у 16–100% больных при медиане уменьшения новообразования, составляющей 11–14% от исходного размера. Максимальный ответ на лечение регистрируется, как правило ко 2–4 циклам лечения [13–16]. Сорафениб, по некоторым данным, эффективен в отношении первичной

опухоли в 10–83% случаев при медиане уменьшения ее размеров 9–13% [17]. В ретроспективной серии, включившей 143 больных, получавших предоперационную таргетную терапию ингибиторами ангиогенеза или мишени рапамицина млекопитающих, медиана уменьшения опухоли почки составила 7,7% [18]. Таким образом, у больных с массивными местно-распространенными новообразованиями рассчитывать на высокую эффективность таргетной индукции и существенное снижение операционного риска не приходится. А вот перспективы выполнения постиндукционной паллиативной нефрэктомии у больных с исходным наличием массивных метастазов при небольшой опухоли почки более благоприятны: по данным рандомизированных исследований III фазы, частота уменьшения размеров метастазов на фоне таргетной терапии 1-й линии колеблется от 70% до 75%, при этом приблизительно у трети больных метастазы уменьшаются более чем на 30% [19–23]. Следовательно, при исходной органной дисфункции и низком соматическом статусе, обусловленными массивными метастатическими очагами, эффективная индукционная таргетная терапия может снизить риски, ассоциированные с операцией и перевести больного в разряд кандидатов для паллиативной нефрэктомии. Ожидаются данные рандомизированных исследований, направленных на изучение роли предоперационной таргетной терапии при раке почки.

Вопрос о безопасности проведения дооперационного антиангиогенного лечения изучался в нескольких ретроспективных сериях наблюдений, показавших, что индукционная таргетная терапия практически не влияет на непосредственные результаты паллиативной нефрэктомии. Wood C. (2010) отметил отсутствие различий частоты и структуры осложнений паллиативных нефрэктомий, выполненных пациентам получавшим

(n 58) и не получавшим (n 101) предоперационную таргетную терапию, за исключением увеличения частоты раневых осложнений в группе индукционного лечения [24].

Как правило, подобные операции выполняются открытым доступом. Однако по данным некоторых авторов, применение лапароскопического доступа для паллиативной нефрэктомии безопасно: медиана операционного времени составляет 135–188 мин., объема кровопотери – 150–285 мл, частота осложнений колеблется от 5% до 9% [25–27]. Уменьшение сроков выздоровления после эндоскопических операций теоретически снижает риск прогрессирования во время ожидания системного лечения.

Оптимальный объем циторедуктивных операций при диссеминированном раке почки не известен. Удаление максимально возможного объема забрюшинной опухоли, в том числе – регионарных метастазов, по данным некоторых исследователей, ассоциировано с достоверным увеличением выживаемости [28]. В нашей серии наблюдений полное удаление первичной опухоли и забрюшинных лимфоузлов ассоциировано с достоверным улучшением прогноза специфической выживаемости по сравнению с только нефрэктомией.

Таким образом, паллиативная нефрэктомия остается стандартом лечения диссеминированного рака почки, поскольку позволяет увеличить общую выживаемость. Адекватная селекция кандидатов для хирургического лечения позволяет избежать ассоциированных с ним рисков. Использование лапароскопического доступа для паллиативной нефрэктомии целесообразно. Во время операции следует стремиться радикально удалить первичную опухоль и регионарные метастазы. Индукционная таргетная терапия в настоящее время стандартом не является и должна использоваться в рамках исследовательских протоколов.

ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.2016. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
2. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1655–1659.
3. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferonalfa- based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286):966–970.
4. Flanigan R. C. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. / R. C. Flanigan, G. Mickisch, R. Sylvester et al. // *J. Urol.* – 2004. – Vol.171. – P. 1071–1076.
5. Beck J, Procopio G, Bajetta Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings.// *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1812–23.
6. Hanna N, Sun M, Meyer CP et al. Survival Analyses of Metastatic Renal Cancer Patients Treated With Targeted Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study// *J Clin Oncol.* 2016 Sep 20;34(27):3267–75.
7. Heng M., W. Xie, M. M. Regan, 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.* 27 (2009), pp. 5794–5799.
8. Bianchi M. *J Urol* 2012;187(4 Suppl): e724 (abs.1795)
9. Hansen J. *J Urol* 2012;187(4 Suppl): e726(abs.1799)
10. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer.* 2010;116(14):3378–3388.
11. D. Y. Heng, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27:5794–5799.
12. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2014 Oct;66(4):704–10.
13. Amin C, Wallen E, Pruthi RS, et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. *Urology.* 2008;72(4):864–868.
14. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009;181(2):518–523.

15. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int.* 2008;102(6):692–696.
16. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2008;53(4):845–848.
17. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:1502–7.
18. Abel E., Culp S., Tannir N., Matin S., Tamboli P., Jonasch E., et al. (2011a) Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 59: 10–15.
19. Escudier B., Bellmunt J., Negrie S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa_2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival // *J. Clin. Oncol.*– 2010.– Vol.28.– P. 2144_2150.
20. Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB90206 // *J. Clin. Oncol.*– 2010.– Vol.28.– P. 2137_2143.
21. Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal_cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.*– 2007.– Vol.356.– P. 115_124.
22. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal_Cell Carcinoma // *N. Engl. J. Med.*– 2007.– Vol.356.– P. 2271_2281.
23. Sternberg C., Davis I., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.*– 2010.– Vol.28.– P. 1061.
24. Wood C., Margulis V. (2009) Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer* 115: 2355–2360.
25. Finelli A, Kaouk JH, Fergany AF, Abreu SC, Novick AC, Gill IS. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2004;94(3):291–294.
26. Matin SF, Madsen LT, Wood CG. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Urology.* 2006;68(3):528–532.
27. Eisenberg MS, Meng MV, Master VA, et al. Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy in advanced renal-cell carcinoma. *J Endourol.* 2006;20(7):504–508.
28. Trinh QD, Sukumar S, Schmitges J, et al. Effect of nodal metastases on cancer-specific mortality after cytoreductive nephrectomy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):2096–2102.