

Нефрэктомия и адъювантная иммунотерапия интерлейкином 2 при распространенной почечно-клеточной карциноме

А.В. Зырянов, О.В. Журавлев, Я.В. Бершадский, А.А. Качмазов, А.А. Баженов

УГМА, ГУЗ СОКБ №1, Екатеринбург

Проблема лечения больных почечно-клеточной карциномой (ПКК) в настоящее время приобретает большое социальное значение, что объясняется ростом числа вновь выявляемых случаев этого заболевания. В 90-е годы абсолютное число впервые зарегистрированных случаев ПКК в США составляло ежегодно 27—28 тыс. [1]. В 2002 г. этот показатель достиг уже почти 32 тыс. [2]. В России ПКК по темпам прироста онкологической заболеваемости занимает 3-е место [3]. Большинство злокачественных опухолей (> 80%), поражающих почку у взрослых, составляет ПКК. У 1/3 пациентов при первичной диагностике ПКК выявляются признаки метастатического поражения и у 20% заболевание носит местно-распространенный характер [2].

Агрессивная хирургическая тактика является в настоящее время стандартом лечения локализованной ПКК [4]. Этот стандарт дополняется адъювантной неспецифической иммунотерапией цитокинами — интерлейкин 2 (ИЛ 2); интерферон α (ИФН α) в случаях распространенного или диссеминированного заболевания [5—7]. Два больших рандомизированных международных исследования SWOG 8949 и EORTC 30947 продемонстрировали преимущества комбинированного хирургического лечения и иммунотерапии перед монотерапией цитокинами у больных метастатической ПКК с хорошим соматическим статусом. В первом исследовании (SWOG 8949), по данным Flanigan R.S. и соавт. [8], изучавших результаты лечения 246 пациентов метастатическим раком почки в двух группах (ИФН α и комбинация ИФН α + нефрэктомия), выживаемость в этих группах составила соответственно 8,1 и 11,1 мес. В аналогичном исследовании EORTC 30947 Mickisch G.H. и соавт. [6] обнаружили, что медиана выживаемости у пациентов, лечившихся только ИФН α , составила 7 мес, тогда как нефрэктомия с последующим лечением ИФН α увеличивала этот показатель до 17 мес. Ретроспективное исследование Pantuck A.J. и соавт. [7] продемонстрировало 5-летнюю выживаемость при проведении адъювантной терапии ИЛ 2 и ИФН α соответственно 19,6 и 10%.

Во многом противоречивые данные об объективном ответе на терапию, частоте полных и частичных ремиссий, а также увеличении выживаемости после нефрэктомии и адъювантной иммуноте-

рапии при ПКК позволили довольно широко трактовать результаты лечения: от очень скромных до многообещающих [4,9—17]. В свою очередь, это заставило исследователей более серьезно относиться к выработке единых критериев стратификации пациентов при проведении рандомизированных исследований, а также вести поиск прогностических факторов и алгоритмов отбора больных для адъювантной терапии цитокинами. Анализируя многочисленные данные литературы, посвященной этому вопросу, можно выделить несколько групп прогностических факторов.

1-я группа — клинические факторы:

- общесоматический статус;
- местные симптомы;
- раковая кахексия.

2-я группа — анатомические факторы:

- размер опухоли;
- распространение опухоли;
- вовлечение надпочечника;
- вовлечение венозной системы;
- вовлечение лимфатических узлов;
- отдаленные метастазы.

3-я группа — гуморальные факторы:

- альбумин;
- щелочная фосфатаза;
- лактатдегидрогеназа (ЛДГ);
- фибриноген;
- С-реактивный белок;
- кальций крови;
- тиреотропный гормон (ТТГ).

4-я группа — гистологические факторы:

- степени ядерной градации;
- гистологический подтип (светлоклеточный рак; папиллярный, хромофильный рак; хромофобный рак; саркомоподобный рак);
- наличие саркоматоидного компонента;
- наличие гистологических признаков некроза опухоли;
- инвазия лимфатической системы.

5-я группа — молекулярные и иммуногистохимические факторы:

- ДНК-плоидность;
- ядерная морфометрия;
- протеины пролиферативной активности (AgNORs, PCNA, Ki-67, p53, mdm2);

• c-erbB2(HER-2/neu) — фактор агрессивности и эпидермального роста (фактор метастатического потенциала);

- CA — IX, XII, 125 (карбоангидраза);
- Bcl-2 (блокатор апоптоза);
- Gelsolin;
- Vimentin;
- PTEN;
- Cadherin-6;
- IGF-I;
- EMA;
- Cyclin A и др.

Tsui K.H. и соавт. [18] сообщили о плохом прогнозе у больных, имеющих локальные симптомы ПМК при первичном врачебном осмотре. По данным Носова Д.А. и Тюляндина С.А. [3], ранее не леченные больные с хорошим исходным соматическим статусом, ограниченным распространением опухоли и длительным безрецидивным периодом после ее удаления, имеют более благоприятный прогноз. Leibovich B.C. и соавт. [22] по результатам рандомизированного исследования 173 больных метастатической ПМК, подвергнутых радикальной нефрэктомии и иммунотерапии ИЛ 2, установили двукратное возрастание риска смерти при наличии паранеопластических симптомов. По нашим данным, средняя выживаемость пациентов с метастатической ПМК после радикальной нефрэктомии составляет 14 мес при соматическом статусе ECOG 0—1, в то время как при балле > 1 этот показатель — 7,5 мес ($p < 0,05$) [20].

Влиянию анатомических факторов на прогнозирование результатов лечения распространенной ПМК посвящено большое количество работ [4,5,18,21,22]. Так, Frank I. и соавт. [23,24] представили показатели 5-летней выживаемости в зависимости от размера удаленной опухоли у 2637 больных. При опухоли < 4 см она составила 98,9%, от 4 до 10 см — 82,6% и > 10 см — 64,5%. По нашим данным [20], выживаемость у 504 больных распространенным почечно-клеточным раком составила 98,5; 80,1 и 63,2% при размерах опухоли < 4 ; 4—10 и > 10 см соответственно ($p < 0,05$).

В ряде исследований [17,19,25,26] продемонстрировано ухудшение прогноза у больных ПМК, имеющих лимфаденопатию. По данным Tarek M. [27], средняя выживаемость больных метастатической ПМК зависит от локализации метастазов и наличия сочетанного поражения органов и составляет 14,1; 12,7; 7,5 и 6,4 мес при метастатическом поражении только легкого, только костей, только печени и сочетанного поражения органов соответственно. Vasselli J.R. и соавт. [26] на основании многофакторного анализа трех параметров у 154 больных, которым выполнена радикальная нефрэ-

ктомию и проводилась терапия ИЛ 2 по поводу диссеминированной ПМК, установили, что лимфаденопатия и соматический статус статистически ассоциированы с выживаемостью в отличие от локализации и количества метастазов.

Существует несколько разноречивых публикаций, в которых обсуждается прогностическая значимость количества и локализации метастазов ПМК [12, 28, 29]. Mani S. и соавт. [12] сообщили, что пациенты с костными метастазами и без них имеют медиану выживаемости соответственно 6,7 и 15,1 мес. В свою очередь Papadopoulos I. и соавт. [14] не находят влияния локализации метастазов на результаты выживаемости пациентов ПМК. Leibovich B.C. и соавт. [19] сообщили о худшем прогнозе у пациентов с множественными метастазами по сравнению с больными, имеющими метастатическое поражение только легких или костей, что соответствовало медиане выживаемости 11; 27 и 27 мес соответственно.

Влиянию гуморальных факторов на прогноз при почечно-клеточном раке в последнее время уделяется много внимания. Это обусловлено доступностью и низкой стоимостью обследования. На больших группах больных доказано, что изменение показателей гомеостаза прямо связано с выживаемостью больных. Ярким примером использования прогностической модели на основании изучения уровней альбумина, щелочной фосфатазы, ЛДГ и кальция сыворотки крови служит работа Tarek M. и соавт. [27] (табл. 1).

Связь между ответом на системную иммунотерапию ИЛ 2 и нарушением функции щитовидной железы во время лечения пациентов с метастатической ПМК описана несколькими группами исследователей [33—35]. Leibovich B.C. и соавт. [19] указывают, что увеличение уровня ТТГ до 2,1—4,8 ммоль/л у пациентов перед началом терапии ИЛ 2 после выполнения нефрэктомии связано со снижением выживаемости в 1,4 раза по сравнению с больными, имеющими более низкий уровень ТТГ (≤ 2 ммоль/л).

Светлоклеточная ПМК — наиболее распространенная форма рака почки, происходящего из канальцевого эпителия. На его долю приходится 60—62% всех почечно-клеточных опухолей и 70—75% случаев ПМК [1]. Другой наиболее распространенной формой рака из канальцевого эпителия считается папиллярная ПМК (10—15%). На долю хромофобной ПМК и рака собирательных протоков приходится менее 5 и 1% соответственно [1]. Очевидно, что каждому гистологическому подтипу ПМК соответствует различная биологическая агрессивность опухоли [27,36]. Однако Leibovich B.C. и соавт. [19] не смогли продемонстрировать связь клинических результатов лечения 173 больных ме-

Таблица 1. Влияние гуморальных факторов на выживаемость больных ПКК (n=308)

Фактор	Число больных	Выживаемость в течение 1 года, %	Средняя выживаемость, мес
Альбумин < 37 мг/л	38 (12)	23	6,2
Нормальный показатель	270 (81)	62	17,1
Щелочная фосфатаза < 105 Е/л	218 (71)	67	18,3
> 105 Е/л	90 (29)	35	8,1
ЛДГ < 500 Е/л	282 (92)	61	15,8
> 500 Е/л	26 (8)	19	3,4
Уровень кальция 8,5—10,5 мг/дл	275 (89)	61	16,1
< 8,5 или >10,5	33 (11)	28	8,7

Примечание. В скобках — процент больных.

тастатическим почечно-клеточным раком с гистологическим подтипом опухоли; они объясняют этот факт тем, что подавляющее большинство пациентов имели светлоклеточную форму ПКК. В то же время авторы подтвердили сообщения ряда исследователей [12,23,34,35] о том, что наличие саркоматоидного компонента в опухоли коррелирует с ухудшением выживаемости пациентов и плохим ответом на иммунотерапию.

Негативно влияют на выживаемость больных почечно-клеточным раком высокие уровни экспрессии маркеров пролиферативной активности (AgNOR-протеинов, PCNA, Ki-67), протеинов p53 и mdm2 [36, 37]. Гиперэкспрессия протеина K-ras также коррелирует с худшим прогнозом, поскольку способствует прогрессии и агрессивности почечно-клеточного рака, что, как предполагается, является не только следствием позитивного влияния на пролиферацию, но и результатом ингибиции процессов межклеточной коммуникации посредством фосфорилиции молекул межклеточной адгезии. Важным фактором агрессивности опухоли, ее метастатического потенциала и негативного прогноза является c-erbB2(HER-2/neu), поддерживающий пролиферативную активность опухолевых клеток, а также способствующий их толерантности к апоптозу [38]. Гиперэкспрессия c-erbB2(HER-2/neu) отмечается более чем в 30% случаев ПКК [3,38,39]. Иммуногистохимический анализ, проведенный Lam J.S. [40] показал, что карбоангидраза CA IX обнаруживается при светлоклеточном раке почки в 94% случаев. Низкие показатели CAIX ассоциированы с прогрессированием и неблагоприятным прогнозом лечения при ПКК. При проведении иммунотерапии отмечалось повышение содержания CA IX более чем у 85% больных. Интересными оказались также исследования мутаций гена p53 и иммуногистохимической экспрессии его протеина при почечно-клеточном раке. Так, Oda H. и соавт.

[41] выявили значительное преобладание мутаций гена p53 при саркомоподобном раке в 79% случаев против 14% при других вариантах почечно-клеточного рака, при этом все случаи мутаций гена p53 также оказались иммуногистохимически p53-позитивными. Данные исследований мутаций гена p53 и иммуногистохимической экспрессии его протеина при раке почки позволяют говорить о существенном значении роли p53 лишь на сравнительно позднем этапе опухолевой прогрессии.

В настоящее время существует несколько прогностических алгоритмов, основанных на многофакторном анализе и оценивающих различную степень риска рецидивирования болезни и выживаемости больных ПКК [10,15,21,23,42]. Среди наиболее известных моделей, оценивающих роль иммунотерапии, алгоритм Motzer R.J. и соавт. [42], основанный на ретроспективном анализе 463 больных метастатической ПКК, получавших ИФН-терапию. В данном многофакторном анализе были выделены параметры, влияющие на прогноз выживания: соматический статус по шкале Карновского; уровень ЛДГ; уровень гемоглобина; уровень кальция сыворотки крови и время, прошедшее от момента постановки диагноза до начала иммунотерапии. Нефрэктомия в данном исследовании была выполнена в 55% случаев и была расценена как благоприятный прогностический фактор. Медиана выживаемости больных составила 5; 14 и 30 мес в группах плохого, умеренного и благоприятного прогноза.

Практический интерес представляет прогностический алгоритм Leibovich B.C. и соавт. [19], разработанный для пациентов с метастатической ПКК, которым выполнена нефрэктомия с последующей иммунотерапией ИЛ 2. Этот алгоритм основан на многофакторном анализе наличия позитивных лимфатических узлов, конституциональных симптомов ПКК, локализации метастазов, саркоматоидного компонента в опухоли при гистологи-

Таблица 2. Факторы прогноза выживаемости больных распространенной ПМК после нефрэктомии и иммунотерапии

Фактор	Значение для неблагоприятного прогноза
Размер опухоли > 10 см	Да
Поражение забрюшинных лимфатических узлов	« »
Инвазия нижней полой вены	Да
Метастазы в легкое или печень	« »
Ядерная морфометрия (Grade)	3—4
Фактор некроза опухоли	Да
Альбумин	< 37 мг/л
Щелочная фосфатаза	> 105 Е/л
ТТГ	> 2 ммоль/л
Кальций крови	> 10 мг/дл
С-реактивный белок	« »

ческом исследовании и уровня ТТГ. Модель оценивает степень плохого, умеренного и благоприятного прогноза выживаемости по 5-балльной системе. По данным автора, пациенты в группе низкого, среднего и высокого риска имеют прогностическую медиану выживаемости 47; 19 и 5 мес соответственно. 3-летняя выживаемость составляет в группах низкого и среднего риска 61 и 31% соответственно. Тогда как в группе высокого риска однолетняя выживаемость всего 1%. Благоприятный ответ на иммунотерапию ИЛ 2 у больных с благоприятным, умеренным и плохим прогнозом наблюдается в 48; 27 и 15% случаев. Риск прогрессии заболевания, несмотря на иммунотерапию, при плохом прогнозе составляет 77%.

Для стратификации пациентов с распространенной ПМК после выполнения нефрэктомии и перед назначением адъювантной иммунотерапии по выживаемости мы разработали алгоритм, адаптированный к условиям нашей клиники [20]. В алгоритме использованы 11 независимых параметров, коррелирующих с выживаемостью больных (табл. 2). На основании этих факторов риска мы сформировали 3 группы риска. У пациентов, имеющих 0—1 фактор, прогноз выживаемости и ответ на иммунотерапию можно оценивать как хорошие. Наличие 2 факторов расценивается как умеренная степень риска прогрессии заболевания, 3 и более факторов как неблагоприятный прогноз. В настоящее время под нашим наблюдением находятся 10 пациентов с распространенной ПМК после радикальной нефрэктомии и адъювантной иммунотерапии ИЛ 2 (Пролейкин, Кайрон БВ). Период наблюдения составляет от 8 до 17 мес. 7 из 10 пациентов имеют 0—1 фактор риска,

прогноз для проведения иммунотерапии ИЛ 2 у них расценивается как хороший. У 3 больных с 2 факторами риска прогноз расценивается как умеренный. 9 пациентам проведена стандартная схема подкожного введения ИЛ 2 в курсовой дозе 531 млн МЕ. В настоящее время прогрессирование болезни в виде метастазирования в легкие наблюдается у 1 пациента из группы умеренного риска спустя 7 мес после нефрэктомии и иммунотерапии. У этого больного лечение было прервано на суммарной дозе 265 млн МЕ из-за обострения сопутствующего заболевания — бронхиальной астмы. У 9 из 10 больных переносимость подкожной терапии ИЛ 2 можно расценить как удовлетворительную. У всех пациентов во время лечения наблюдались гриппоподобное состояние, гипертермия тела и кожный зуд в месте инъекций ИЛ 2. В 1 случае развилась выраженная диарея, которая потребовала временной отмены лечения и симптоматической терапии. Когда у пациента имеются 3 и более факторов риска, ему предлагаются другие варианты лечения ИЛ 2 в комбинации с ИФН α или химиотерапией.

Таким образом, ретроспективные и рандомизированные исследования последних лет позволяют проанализировать и выделить независимые факторы прогноза лечения и выживаемости больных распространенной ПМК. Нефрэктомия и адъювантная иммунотерапия ИЛ 2 являются стандартом лечения распространенного почечно-клеточного рака. Появление моделей и алгоритмов прогнозирования позволяет после проведенного оперативного лечения более точно определить показания и осуществить отбор больных для проведения эффективной иммунотерапии.

Литература

1. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. — Казань, 2004. — С.93—100.
2. Jemal A., Thomas A., Murray T. et al. Cancer statistics 2002 // *Cancer J. Clin.* — 2002; 52:23—47.
3. Носов Д.А., Тюляндин С.А. Диссеминированный рак почки: факторы прогноза, лечение и перспективы // *Онкоурология.* — 2005. — №1. — С.26.
4. Igarashi T., Tobe T., Nakatsu H.O. et al. The impact of a 4 cm cutoff point for stratification of TINOMO renal cell carcinoma after radical nephrectomy // *J. Urol.* — 2001; 165:1103—1106.
5. Figlin R.A. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. // *J. Urol.* — 1999; 161:381—386.
6. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. et al. For the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Radical nephrectomy plus interferon alfa based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial // *Lancet.* — 2001; 358:966—970.
7. Pantuck A.J., Belldegrin A.S., Figlin R.A. Nephrectomy and interleukin-2 for metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 345:1711—1712.
8. 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 // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 345:1655—1659.
9. Atzpodien J., Schmitt E., Gertenbach U. et al. Adjuvant treatment with interleukin-2 and interferon-alpha2a based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumor nephrectomy: Results of a prospectively randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN) // *Brit. J. Cancer.* — 2005; 92: 843—846.
10. Gelb A.B. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) // *Cancer.* — 1997; 80:981—986.
11. Javidan J., Strieker H.J., Tamboli P. et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1999; 162:1277—1281.
12. Mani S., Todd M.B., Katz K. et al. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. // *J. Urol.* — 1995; 154:35—40.
13. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. // *J. Clin. Oncol.* — 1999; 17:2530—2540.
14. Papadopoulos I., Rudolph P., Weichert-Jacobsen K. et al. Prognostic indicators for response to therapy and survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with interferon alpha-2 beta and vinblastine // *Urology.* — 1996; 48:373—378.
15. Srigley J.R., Hutter R.V., Gelb A.B. et al. Current prognostic factors — renal cell carcinoma: Workgroup # 4. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) // *Cancer.* — 1997; 80:994—996.
16. Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria // *J. Urol.* — 2000; 163:1090—1095.
17. Zisman A., Pantuck A.J., Dorey F. et al. Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2002; 20:1368—1374.
18. Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors // *J. Urol.* — 2000; 163:426—430.
19. Leibovich B.C., Han K., Bui M.H.T. et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. // *Cancer.* — 2003; 98:2566—2575.
20. Журавлев В.Н., Зырянов А.В., Бершадский Я.В. и соавт. Гуморальные факторы прогнозирования результатов лечения метастатического почечно-клеточного рака у больных после радикальной нефрэктомии // Юбилейный вестник СООД. — (в печати).
21. Elson P.J., Witte R.S., Trump D.L. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma // *Cancer. Res.* — 1988; 48(24 Pt 1):7310—7313.
22. Targonski P.V., Frank W., Stuhldreher D. et al. Value of tumor size in predicting survival from renal cell carcinoma among tumors, nodes and metastases Stage 1 and Stage 2 patients // *J. Urol.* — 1994; 152(5 Pt 1):1389—1392.
23. Frank I., Blute M.L., Cheville J.C. et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score // *J. Urol.* — 2002; 168:2395—2400.
24. Frank I., Blute M.L., Weaver A.L. et al. TNM staging alone is inadequate for predicting cancer-specific survival following radical nephrectomy for unilateral renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 2001; 165:768A.
25. Schafhauser W., Ebert A., Brod J. et al. Lymph node involvement in renal cell carcinoma and survival chance by systematic lymphadenectomy // *Anticancer Res.* — 1999; 19:1573—1578.
26. Vasselli J.R., Yang J.C., Linehan W.M. et al. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 2001; 166:68—72.
27. Tarek M., Rony A.J., Wood L. et al. Validation and extension of Memorial Sloan Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. The Third International Kidney Cancer Symposium 2004. — P. 251—254.
28. Ljungberg B., Landberg G., Alamdari F.L. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2000; 34:246—251.
29. Maldazys J.D., deKemion J.B. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma // *J. Urol.* — 1986; 136:376—379.
30. Jacobs E.L., Clare-Salzler M.J., Chopra I.J. et al. Thyroid function abnormalities associated with the chronic outpatient administration of recombinant interleukin-2 and recombinant interferon-alpha // *J. Immunother.* — 1991; 10:448—455.
31. Vassilopoulou-Sellin R., Sella A., Dexeus F.H. et al. Acute thyroid dysfunction (thyroiditis) after therapy with interleukin-2. *Horm. Metab. Res.* — 1992; 24:434—438.
32. Weijl N.I., Van der Harst D., Brand A. et al. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment // *J. Clin. Oncol.* — 1993; 11:1376—1383.
33. Amin M.B., Tamboli P., Javidan J. et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2002; 26:281—291.
34. Kanamaru H., Sasaki M., Miwa Y. et al. Prognostic value of sarcomatoid histology and volume-weighted mean nuclear volume in renal cell carcinoma // *BJU Int.* — 1999; 83:222—226.
35. Moch H., Gasser T., Amin M.B. et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. // *Cancer.* — 2000; 89:604—614.
36. Haitel A., Wiener H.G., Migshitz B. et

al. Proliferating cell nuclear antigen and MIB-1. An alternative to classic prognostic indicators in renal cell carcinomas? // Am. J. Clin. Pathol. — 1997; 107:229–235.

37. Morell-Quadreny I., Clar-Blanch F., Fennollosa-Enterna B. et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor in renal cell carcinoma. // Anticancer Res. — 1998; 18:677–682.

38. Jennigs S.B., Gnarra J.R., Walther M.M. et al. Renal cell carcinoma.

Molecular genetics and clinical implications. // Surg. Oncol. Clin. North. Am. — 1995; 4:219–229.

39. Kovacs G. Molecular genetics and diagnosis of renal cell tumors. // Urologe. — 1999; 38:433–441.

40. Lam J.S., Belldgrun A.S., Figlin R.A. Tissue array-based predictions of pathobiology, prognosis, and response to treatment for renal cell carcinoma therapy // Clinical Cancer Research. — 2004; 10:6304–6309.

41. Oda H., Nakatsuru Y., Ishikawa T. Mutations of the p53 gene and p53 protein overexpression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinomas // Cancer. Res. — 1995; 55:658–662.

42. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2002; 20:289–296.

Органосохраняющее лечение при инвазивном раке мочевого пузыря

Д.Х. Микич

Центр оперативной урологии Бремена, Академический госпиталь «Links der Weser», Бремен

Partial Cystectomy for Invasive Bladder Cancer

G.H. Mickisch

Background. Radical cystectomy with pelvic lymph node dissection is the standard treatment for patients with invasive bladder cancer. However, many alternative techniques to spare the bladder have been investigated. Single-center, non-randomized studies have reported good patient's acceptance and reasonably good treatment outcomes.

Methods. We review the experience reported in the literature on bladder-sparing techniques, including transurethral resection, chemotherapy, radiation, and multimodality approaches for muscle-invasive disease focussing on controlled clinical trials.

Results. Most comparative studies indicate that local recurrence and survival outcomes for bladder-sparing approaches are inferior to those from radical cystectomy to control muscle-invasive bladder cancer.

Conclusions. Although molecular biologic techniques may have the capacity to identify a subgroup of patients who may benefit from a bladder-sparing approach, cystectomy is normally required for optimal results. Nevertheless, several alternatives to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer have been studied. None, however, are reliably superior to radical operative treatment.

Стандартом лечения инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) является радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией. Лучевую терапию применяют в тех случаях, когда выполнение данного вмешательства противопоказано из-за возраста, сопутствующих заболеваний и значительной распространенности опухолевого процесса [1]. Наиболее значительные успехи в лечении инвазивного РМП достигнуты благодаря разработке таких эффективных режимов химиотерапии, как M-VAC, а также режимов с использованием гемцитабина и цисплатина. Их использование позволяет достичь полной ремиссии в 25% и частичной — в 48% наблюдений. Однако роль системной химиотерапии в качестве адъювантного и неоадъювантного лечения остается неясной, ее влияние на выживаемость изучается [2]. В качестве альтернативы цистэктомии предлагались многочисленные методы лечения как в монорежиме, так и в комбинации друг с другом [3, 4].

Мы приводим обзор результатов органосохраняющих методов лечения инвазивного РМП, касающихся выживаемости и возможности сохранения мочевого пузыря, в сравнении с результатами цистэктомии в последних сериях исследований.

Трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря

ТУР мочевого пузыря при инвазивном РМП используется, прежде всего, для гистологической ве-

рификации диагноза и установления степени местной распространенности опухолевого процесса. Возможность применения ТУР в качестве лечебной методики зависит от размеров, количества опухолей, а также наличия carcinoma in situ (CIS). В 40% случаев глубина инвазии опухоли недооценивается. Несмотря на это, в нескольких сериях наблюдений продемонстрирован удовлетворительный результат при использовании только ТУР мочевого пузыря, особенно у больных с начальной клинической стадией заболевания [3, 4]. В проспективном исследовании [5] для консервативного лечения было отобрано 133 пациента. Критериями включения в исследование являлись гистологическое подтверждение инвазии в мышечный слой, радикальное выполнение ТУР мочевого пузыря, исчезновение очагов уплотнения стенки мочевого пузыря после операции по данным бимануальной пальпации, а также негативные результаты морфологического исследования участков стенки мочевого пузыря из ложа опухоли и прилежащих к ней участков. Группу контроля составили 76 больных РМП pT₂–3aN₀–3, перенесших цистэктомию и находившихся под наблюдением более 5 лет. Через 5 лет у 61 (45,9%) пациента, подвергнутого ТУР мочевого пузыря, зарегистрированы рецидивы, у 35 (26,3%) — диагностирова-