

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ПРОЦЕССАМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕОПЕРАЦИОННУЮ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНУЮ ХИМИОЖИРОВУЮ ЭМБОЛИЗАЦИЮ СОСУДОВ ПОЧКИ

В.Н. Павлов, М.И. Карелин, А.В. Атрощенко

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, г. Санкт-Петербург

Павлов Валентин Николаевич, зав. кафедрой урологии
с курсом ИПО, ректор БГМУ, д-р мед. наук, профессор,
450000, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
тел. 8 (347) 272-41-73,
e-mail: rectorat@arbn.ru

В статье проведен анализ применения предоперационной рентгенэндоваскулярной химиожировой эмболизации почки при локализованных и местнораспространенных формах почечно-клеточного рака в комбинированном лечении больных. Рассмотрены предоперационные факторы, основанные на изучении особенностей зон метастазирования в зависимости от объема и локализации первичного очага (сторона поражения, сегмент почки) и сроков их выявления (безрецидивная выживаемость).

Ключевые слова: рак почки, метастазы, прогнозирование, лечение.

WAYS OF PERFECTION OF PROGNOSTIC APPROACHES TO PROCESSES OF AN INNIDIATION OF A NEPHROCELLULAR CANCER AT PATIENTS ENDURED PREOPERATIVE X-RAY ENDOVASCULAR CHEMOEMBOLIZATION OF VESSELS OF A KIDNEY

V.N. Pavlov, M.I. Karelin, A.V. Atroschenko

Bashkir State Medical University
Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg

In article the analysis of application preoperative X-ray Endovascular Chemoembolization of vessels of a kidney is carried out at localized and locally-extended forms of a renal cell carcinoma in the combined treatment of patients. The preoperative factors based on studying of features of zones of an innidiation depending on volume and localization primary center (the lesion party, a kidney segment) and terms of their revealing (survival rate) are considered.

The key words: renal cell carcinoma, metastasis, prognostication, treatment.

Введение

В настоящее время в мире регистрируется порядка 200 тыс. новых случаев почечно-клеточного рака. В России в последние годы выявляется свыше 15 тыс. больных, это составляет 3,9% у мужчин и 2,7% у женщин. Только в 2008 году от рака почки умерло 8,5 тыс. человек. Средний возраст заболевших – 62 года, умерших – 66 лет. При этом распространенность почечно-клеточного рака ежегодно возрастает примерно на 2,5 % [1,6].

Основным методом лечения рака почки является оперативный, который при соблюдении требований абластичности и радикальности позволяет добиться от 31,2% до 93-100% 5-летней выживаемости в зависимости от стадии процесса [2]. Однако отдаленные результаты оперативного лечения часто бывают неудовлетворительными, так как по данным различных авторов [3], радикальная операция в половине случаев проводится при наличии клинически нераспознанных микрометастазов, остающихся после удаления первичной опухоли.

Низкая эффективность комплексного лечения больных почечно-клеточным раком (ПКР) с помощью хирургического, лучевого и лекарственного лечения явилась основанием для разработки интервенционных методов лечения – рентгенэндоваскулярной химиожировой эмболизации (РЭХЭ) сосудов почки [5]. Если говорить о положительных эффектах от РЭХЭ, то необходимо отметить, что:

- предоперационная РЭХЭ снижает интенсивность интраоперационной канцеремии;
- уменьшается эндотоксикоз при больших новообразованиях;
- выключается трофическая роль кровотока в питании опухоли.

Особый интерес представляют предоперационные факторы, основанные на изучении особенностей зон метастазирования в зависимости от объема и локализации первичного очага и сроков их выявления. В настоящее время мало изучена проблема роли предоперационной РЭХЭ сосудов почки при категории Т3а.

Материалы и методы

В данной работе анализируются результаты лечения 329 больных за период с 1990 по 2008 годы. Из них в проспективный анализ включены больные с локализованной формой ПКР – 110 пациентов, с местнораспространенной формой – 101 пациент, а в ретроспективный анализ больные с диссеминированными формами, у которых выявлено прогрессирование заболевания, возникшее после оперативного лечения (радикальной нефрэктомии) за период с 1990 по 2001 годы – 118 пациентов. Данные о пациентах с метастатическим процессом использовались для выявления закономерности развития метастазов в зависимости от расположения первичного очага. Возраст больных варьировал от 23 до 81 года. Средний возраст больных составил $59 \pm 10,6$ лет.

За период с 2002 по 2008 годы пролечено 211 пациентов с локализованными и местнораспространенными формами ПКР, которые вошли в проспективный анализ. В контрольную группу включены 88 пациентов, которым выполнено только оперативное лечение – радикальная нефрэктомия, в исследовательскую группу – 123 пациента, которым на дооперационном этапе выполнена РЭХЭ сосудов почки с последующим оперативным вмешательством – радикальная нефрэктомия.

На рис. 1 представлена селективная ангиограмма левой почечной артерии пациента с опухолью верхнего полюса левой почки. В проекции опухоли контрастируются как гипо-, так и гипervasкулярные участки. После завершения диагностического этапа выполнения РЭХЭ препаратами доксорубицина 50 мг, масляным контрастным веществом Липиодол 7 мл, частицами поливинилалкоголя Айвалон и гемостатической губкой.

По окончании процедуры проводят контрольную ангиографию (рис. 2). РЭХЭ считается адекватной при наличии симптома «культы» почечной артерии и отсутствия кровоснабжения опухоли из других источников.

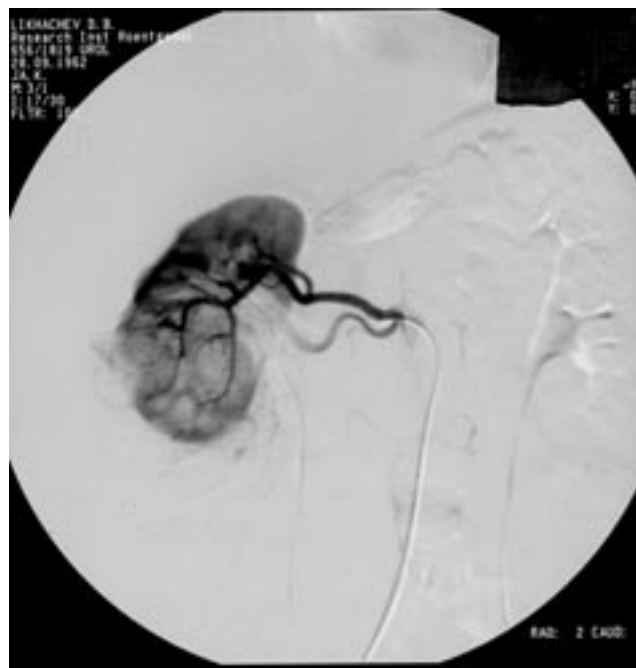


Рис. 1. Венозная фаза ангиографии пациента с опухолью правой почки (определяется патологическое образование нижнего полюса почки)



Рис. 2. Контрольная ангиограмма того же пациента после эмболизации (определяются культы окклюзированных ветвей почечной артерии)

При завершении лечебной процедуры у большинства пациентов возникает постэмболизационный синдром, который включает боли в поясничной области на стороне вмешательства, повышение температуры тела до 39°C , снижение диуреза на вторые или третьи сутки, повышение артериального давления. Болевой синдром обусловлен ин-

фарктом здоровой паренхимы. Боли обычно носят явно выраженный характер и в течение первых суток требуют назначения наркотических анальгетиков. В дальнейшем болевой синдром уменьшается и обычно полностью купируется к 4–7 суткам после эмболизации. Интоксикация и лихорадка объясняются некротическими изменениями, происходящими в опухоли и паренхиме почки. Из относительно редких проявлений постэмболизационного синдрома выявлено переходящее повышение артериального давления, которое корректируется медикаментозной терапией.

В результате выполненной эмболизации размеры опухоли, как правило, уменьшаются. Это связано с резким уменьшением ее кровенаполнения и частичным некрозом. Во время операции в большинстве случаев отмечается эффективность предварительной эмболизации в виде снижения интраоперационной кровопотери, облегчения выделения почки из-за ее отека и хорошего отграничения от окружающих тканей. Уменьшается продолжительность операции на 35–40%.

Осложнения в послеоперационном периоде отмечались в виде кровотечения у 3 пациентов контрольной группы, приведшие к повторной операции и остановки кровотечения и в виде подкожной гематомы у 2 больных, не требующей последующего вмешательства. У одной больной в контрольной группе на фоне интермитирующей стадии хронической почечной недостаточности и сахарного диабета в послеоперационном периоде развилась острая почечная недостаточность, разрешенная в ходе консервативных мероприятий на вторые сутки. У 1 больного в исследовательской группе и у 2-х больных в контрольной группе отмечено нагноение послеоперационной раны, не требующее оперативного вмешательства, разрешенное консервативно.

Результаты и обсуждение

У 108 пациентов из 211 выявлено прогрессирование заболевания после проведенного лечения: в контрольной группе - у 52 пациентов, в исследовательской - у 56 пациентов.

В качестве критериев оценки эффективности предоперационной РЭХЭ в комбинированном лечении больных ПКР, основанном на последовательном выполнении предоперационной РЭХЭ почечной артерии и оперативном лечении, использованы частота прогрессирования и безрецидивный период.

Под термином «прогрессирование» заболевания необходимо подразумевать как локальный процесс, развившийся в ложе удаленного органа, так и развитие отдаленных метастазов.

В таблице 1 рассмотрена частота прогрессирования заболевания у пациентов с локализованными формами ПКР (категория Т2). Видно, что процент рецидивов при хирургическом лечении в моноварианте приближается к 50%, т. е. у каждого второго пациента с Т2 категорией. Предварительная эмболизация снижает процент рецидивов на 10% ($p > 0,05$).

Таблица 1

Частота развития рецидивов при категории Т2

Вид лечения	Число пациентов n=110	Прогрессирование	Соотношение, %
Операция	46	22	47,8
Эмболизация + операция	64	24	37,5

При анализе результатов лечения больных с местнораспространенными формами ПКР (таблица 2) очевидна целесообразность предоперационной эмболизации, так как в группе только оперированных больных прогрессирование наблюдалось у 71%, а в группе с предоперационной эмболизацией – у 54 % ($p < 0,05$), что на 17% меньше.

Таблица 2

Частота развития рецидивов при категории Т3а

Вид лечения	Число пациентов n=110	Прогрессирование	Соотношение, %
Операция	42	30	71,4
Эмболизация + операция	59	32	54,2

Определение зависимости безрецидивного периода от категории Т и градации по Fuhrman. Сроки безрецидивного периода (медиана).

В таблице 3 представлены сроки безрецидивного периода в зависимости от категории Т и вида лечения.

Таблица 3

Сроки безрецидивного периода (медиана) в зависимости от вида лечения

Категория Т	Операция	Эмболизация + операция	p
Т2	39,5 мес.	40 мес.	$p > 0,05$
Т3а	16,5 мес.	30,5 мес.	$p < 0,01$

При локализованных формах ПКР (категория Т2) медиана безрецидивного периода после комбинированного лечения составляет 40 месяцев. Причем у пациентов, которым производилось только оперативное лечение, медиана того же порядка и составляет 39,5 месяцев ($p > 0,05$). Однако при местнораспространенных формах ПКР цифры безрецидивного периода значительно различаются: у больных исследовательской группы медиана составляет 30,5 месяцев, а в контрольной – 16,5 месяцев ($p < 0,01$). Это говорит о наличии корреляционной связи между выбранным методом лечения (комбинированный) и продолжительностью безрецидивного периода у больных ПКР категории Т3а.

В данной работе проанализирован ядерный индекс, предложенный Fuhrman [8,9] с целью определения влияния данного критерия на сроки безреци-

дивного периода. У больных без прогрессирования заболевания установлена GI (27,5%) и GII (18,9%) степень ядерной дифференцировки опухоли, в то время как у пациентов с прогрессированием заболевания преимущественно установлена GIII (18,5%) и GIV (30,8%) степень ядерной дифференцировки опухоли.

Отмечается корреляция между прогрессированием заболевания больных ПКР и ядерным индексом.

Следующий этап работы заключался в определении особенностей метастазирования после проведенного лечения. Для изучения зависимости зон метастазирования от локализации первичного очага почек в исследование включены больные из ретроспективного и проспективного анализа, у которых после лечения возникло прогрессирование заболевания. Общее число пациентов с метастатическим поражением составило 226 человек.

Анализ сегментарного строения почки говорит о непостоянстве числа артериально-почечных сегментов. В 75% случаев их количество равняется 4 или 5 [3]. Авторы показали, что четыре постоянных почечных сегмента включают: апикальный (верхний), передний, задний и базилярный (нижний). Передний сегмент является наибольшим и заходит за среднюю линию на заднюю поверхность почки. Аваскулярная линия Цондека находится на границе переднего и заднего сегментов на задней поверхности, хотя расположение ее может быть очень изменчиво. Передний сегмент в 50% случаев подразделяется на передне-верхний и передне-нижний. Каждый сегмент почки кровоснабжается одной или более артериями. Несмотря на вариабельность отхождения сегментарных артерий, анатомическое расположение сегментов остается постоянным. Все сегментарные артерии являются терминальными и не анастомозируют между собой. Поэтому перевязка одной из них ведет к некрозу целого сегмента. Напротив, внутрипочечные венозные сосуды свободно анастомозируют между различными сегментами и поэтому могут быть лигированы без последствий [3]. Спириным Р.П. в 2002г. произведена попытка определения путей оттока лимфы от вышеуказанных сегментов. Автор показал, что посегментарный почечный отток лимфы осуществляется непредсказуемо, но всегда в регионарные (в зависимости от стороны поражения) лимфатические узлы, как выше, так и ниже почечной ножки.

Исходя из вышесказанного и учитывая тот факт, что метастазы ПКР могут быть как лимфогенной, гематогенной, так и лимфогематогенной природы, каждая почка условно разделена на три полюса – верхний, средний и нижний и на две половины – верхнюю и нижнюю, если опухоль замещает 50% почки. Замещение опухолью практически всего органа (более 70%) трактуется как поражение всего органа.

Первая задача заключалась в выявлении различий распространения метастазов в зависимости от стороны возникновения первичного очага в почках (т. е. оценка разницы последующего метастазирования между левой и правой почками). Используя

методику с применением коэффициента квадратичной сопряженности χ^2 [4], установлено преимущественное формирование метастатической болезни при опухолях левой почки. А также установлены наиболее значимые локализации первичного очага в почке для метастазирования: для левой почки – это опухоли верхнего и среднего полюса, для правой – верхний и нижний полюса.

Метастатическое поражение легких

Заручившись поддержкой гипотезы о наличии разницы между метастазированием левой и правой почек, были рассмотрены зависимости зон метастазирования от локализации первичного опухолевого очага в почке.

При двухстороннем поражении легких и поражении только левого легкого значимой разницы в метастазировании при опухолях левой и правой почек нет. При прогрессировании метастазов в правое легкое отмечается преимущественное прогрессирование опухолей правой почки.

Метастатическое поражение позвоночника

Из общего числа исследуемых больных выявлено 59 случаев поражения позвоночника (26%) и только 1 случай поражения шейного отдела позвоночника при локализации первичного очага в левой почке. Левая почка в 2 раза чаще метастазирует в грудной отдел позвоночника – 67%. Во время проведенных исследований не выявлено метастатического поражения грудного отдела позвоночника при расположении опухоли в нижней половине и нижнем полюсе обеих почек. При рассмотрении метастатического поражения поясничного отдела позвоночника установлено примерно одинаковое процентное соотношение как в левой, так и правой почках. В то же время, метастатическое поражение крестцового отдела позвоночника выявлено при опухолях левой почки.

Метастатическое поражение лимфатических узлов

Поражение лимфатических узлов установлено примерно в равной степени при опухолях левой и правой почек. Необходимо отметить, что прогрессирование в регионарные л/узлы чаще наблюдается при поражении верхнего и среднего полюсов левой почки. Отдаленные л/узлы чаще поражаются при опухолях нижнего полюса правой почки.

Проблема развития метастазов почечно-клеточного рака остается актуальной и в настоящее время. Медиана выживаемости больных ПКР с отдаленными метастазами составляет от 6 до 12 месяцев. До пятилетнего срока доживает не более 9% пациентов [8]. В последние годы бурно развиваются методы прогнозирования продолжительности жизни больных в зависимости от различных факторов. Для корректной оценки эффективности радикального лечения стал чаще применяться еще один критерий – безрецидивная выживаемость [9].

Наряду с отдаленными метастатическими очагами локальный рецидив ПКР является одним из

видов прогрессии болезни после хирургического лечения. Его частота составляет от 2 до 35% по данным различных авторов. Эта вариабельность зависит от многих факторов, таких, как стадия первичной опухоли, полнота выполнения адреналэктомии и лимфаденэктомии, а также от эффективности послеоперационного мониторинга.

Разработка методов интервенционной радиологии, в частности рентгеноэндоваскулярной химиоэMBOLИЗАЦИИ почечной артерии, позволяет увеличить сроки безрецидивного периода у операбельных больных ПКР.

Выводы

1. Комбинированное лечение больных с местнораспространенными формами ПКР, основанное на последовательном выполнении предоперационной рентгеноэндоваскулярной химиоэMBOLИЗАЦИИ почечной артерии и оперативного лечения, достоверно увеличивает в два раза медиану безрецидивного периода ($p < 0,05$) по сравнению с результатом только оперативного лечения. Выполнение предоперационной рентгеноэндоваскулярной химиоэMBOLИЗАЦИИ у больных с локализованными формами ПКР нецелесообразно ($p > 0,05$).

2. Частота прогрессирования заболевания у больных с локализованными и местнораспространенными формами ПКР зависит от степени распространенности процесса (категория T) и характера лечения.

При локализованных формах ПКР частота прогрессирования составляет 47,8%, при местнораспространенных формах – 71,4%.

После комбинированного лечения частота прогрессирования составляет: при T2 – 37,5%, при T3a – 54,2%.

3. Безрецидивный период при локализованных формах ПКР (категория T2) составляет 39,5 месяцев, при местнораспространенных формах (категория T3a) значение медианы значительно меньше – 16,5 месяцев ($p < 0,01$).

Увеличение степени ядерной дифференцировки опухоли по Fuhrman (GIII – IV) снижает сроки безрецидивного периода ($p < 0,05$).

4. В зависимости от стороны возникновения первичного опухолевого очага, имеет место различие в распространении метастазов: в большинстве случаев метастазы развиваются при опухолях левой почки. Прогрессирование заболевания (развитие локального рецидива или отдаленных метастазов) наиболее часто наблюдается при расположении первичного опухолевого очага в верхнем и среднем полюсах левой почки, а также верхнем и нижнем полюсах правой почки.

5. Предоперационную рентгеноэндоваскулярную химиоэMBOLИЗАЦИЮ следует считать целесообразной в тех случаях, когда имеются данные о наличии местнораспространенного процесса, а также когда опухоль располагается в верхнем или среднем полюсе левой почки и в верхнем или нижнем полюсе правой почки.

На основании вышеприведенных данных можно заключить, что имеет место биологическая разница между левой и правой почками. Однако утверждать о существовании строгих зависимостей распространения метастазов от локализации первичного очага в почке еще преждевременно. Найденные закономерности необходимо подтвердить безусловной репрезентативностью наблюдений.

Утвердительно можно отметить следующие отчетливые тенденции:

1. Наиболее значимыми локализациями первичного очага в левой почке для метастазирования являются:

- 1) верхний полюс;
- 2) средний полюс.

2. Наиболее значимыми локализациями первичного очага в правой почке для метастазирования являются:

- 1) верхний полюс;
- 2) нижний полюс.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Заболеваемость новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. – 2005. - №1. – С. 6-9.
2. Аляев Ю.Г. Диагностика и лечение опухоли почки // Пленум Всероссийского общества урологов. – Кемерово, 1995. - С. 4-32.
3. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. – М.: Медицина, 2001. – 224 с.
4. Вишняков Н.И. Основные методы статистического исследования. – СПб., 1997.
5. Гранов А.М., Карелин М.И., Таразов П.Г. и др. Рентгеноэндоваскулярная хирургия в онкоурологии. // Вестн. рентгенол. – 1996. - №1. – С. 35-37.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. – М., 2004. – С. 97-167.
7. Algaba F., Trias I., Scarpelli M., et al. Handling and pathology reporting of renal tumor specimens // J. Euro. Urol. - Vol.45. - №4. - P. 437-443.
8. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma // Am. J. Surg. Pathol. – 1982. – Vol. 6. – P. 655-663.
9. Maldazys J.D., deKernion J.B. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma // J.Urol. - 1986. - Vol.136. - P. 376.