

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.61-006.6-033.2:616.24-089

С.М. Лазарев, А.В. Решетов, Р.В. Орлова, Ф.М. Маркин, П.К. Яблонский,
О.Е. Каковышева

ВОЗМОЖНОСТИ ПАЛЛИАТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИЛЁГОЧНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ

Кафедра хирургических болезней с курсом малоинвазивной хирургии, эндоскопии и лазерных технологий (зав. — проф. С.М. Лазарев) ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Росздрава»; кафедра онкологии с курсом радиологии (зав. — проф. В.М. Моисеенко) ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава»; медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета; Городская больница № 17 (главврач — В.П. Козлов), Санкт-Петербург

Ключевые слова: рак почки, внутрилегочные метастазы, циторедуктивная операция.

Введение. Диагностика и лечение рака почки представляет собой одну из сложных проблем в клинической онкологии. В структуре общей онкозаболеваемости частота этой опухоли у взрослого населения составляет не более 4%, уступая опухолям легкого, молочной железы, толстой кишки, желудка. Однако в структуре смертности рак этой локализации занимает одно из ведущих мест — 6 случаев на 100 000 населения [1]. Одной из причин высокой смертности является то, что, несмотря на радикально выполненные операции у больных с ранними стадиями заболевания, в последующем у 60–70% из них развиваются отдаленные метастазы [2]. Лечение диссеминированной стадии рака почки представляет нелегкую задачу.

Распространенность опухолевого процесса подразумевает использование системной противоопухолевой терапии. Однако почечно-клеточный рак в отличие от ряда других солидных опухолей является малочувствительным к химиотерапии. Возможно, это обусловлено экспрессией клетками опухоли почки гена множественной лекарственной устойчивости [3]. Успехи в применении лучевой терапии для лечения отдаленных метастазов рака почки также не велики [4]. В последние годы все шире используются различные режимы биотерапии (интерфероны, интерлейкин-2) и таргетной терапии (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб) в лечении распространенных форм данного заболевания, но и они пока не выходят за рамки клинических испытаний [5]. Все это приводит к тому, что продолжительность жизни пациентов

с метастазами рака почки не велика, и поиски новых подходов к лечению данной категории больных остаются актуальными. В последние годы в качестве одного из возможных вариантов лечения метастазов этой злокачественной опухоли все чаще рассматривается хирургический метод [6].

В связи с этим нами была предпринята попытка рассмотреть возможности хирургического лечения больных с внутрилегочными метастазами рака почки и оценить влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости.

Материал и методы. За период с 1996 по 2008 г. проведено проспективное исследование, в которое включен 51 пациент с внутрилегочными метастазами рака почки. Критериями отбора являлись: наличие в анамнезе гистологически верифицированного диагноза рака почки, радикально оперированного первичного очага опухоли и отсутствие метастазов других локализаций. В комплексное обследование всех больных входили: компьютерная томография и рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сцинтиграфия костей скелета. В обязательном порядке выполняли фибробронхоскопию для исключения централизации метастатического процесса. У 32 больных исследовали содержание сывороточного онкомаркера — раковоэмбрионального антигена (СЕА) как одного из наиболее универсальных для диагностики эпителиальных опухолей железистого строения [7]. Клиническая характеристика больных в зависимости от тех или иных прогностических факторов (их возраста, числа, размеров и локализации метастазов, длительности безрецидивного периода) представлена в табл. 1.

При этом показатель возрастного распределения находился от 36 до 75 лет, средний возраст составил 64,8 года, размеры метастатического узла учитывали в наибольшем диаметре, у пациентов с множественными метастазами учитывали размер наибольшего узла. Безрецидивным периодом

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с внутрилегочными метастазами рака почки

Показатели	Количество больных	
	Абс. число	%
Пол:		
мужчины	42	82,3
женщины	9	17,7
Возраст, лет:		
до 50	26	51
51–70	18	35,3
более 70	7	13,7
Число и локализация метастазов:		
солитарные метастазы	29	56,8
множественные односторонние (от 2 до 10)	11	21,6
множественные двусторонние (от 2 до 10)	11	21,6
Вторичное лимфогенное метастазирование:		
есть	9	17,7
нет	42	82,2
Размеры метастатического узла, см:		
до 2	20	39,2
2–4	18	35,3
более 4 (до 8 см)	13	25,5
Безрецидивный период, мес:		
до 12	20	39,2
12–24	14	27,4
более 24	17	33,4

(БП) считали промежуток времени между удалением первичной опухоли и появлением метастаза. По наличию или отсутствию вторичного лимфогенного метастазирования оперированных пациентов делили в зависимости от морфологических находок в лимфатических узлах корня легкого и средостения. У пациентов, не подвергавшихся циторедуктивным операциям, это деление основывалось на данных медиастиноскопии (у 4) и данных лучевого обследования (КТ, рентгенография).

Из 51 больного, включенного в исследование, 31 (60,7%) оперирован в объеме полной циторедукции. При удалении метастатических очагов придерживались следующей тактики: атипичные резекции выполняли при расположении метастатического узла в кортикальных отделах легкого, его размерах не более 2 см, при необходимости сохранять легочную ткань у пациентов с множественными двусторонними метастазами. Анатомические резекции (сегментэктомии, лобэктомии, пневмонэктомии) при необходимости с резекцией соседних органов выполняли при значительных размерах метастаза, выходящих за анатомические границы структур (сегмент, доля) легкого, локализации его в прикорневой зоне и поражении лимфатического аппарата корня легкого и средостения. Во всех наблюдениях проводили ревизию лимфатического аппарата корня легкого и средостения с последующим экспресс-морфологическим исследованием. При его поражении выполняли лимфодиссекцию. Виды выполненных операций представлены в табл. 2.

В послеоперационном периоде проводили стандартное лечение, включающее кратковременную профилактическую антибактериальную терапию, терапию антикоагулянтами, коррекцию водно-электролитных расстройств.

20 (39,3%) больных с изолированными внутрилегочными метастазами отказались от операции и получали симптоматическое лечение или различные виды иммунотерапии.

Сроки наблюдения за больными составили в среднем 34,5 мес (от 3 до 68). Проводили диспансерное обследование пациентов 2 раза в год, включавшее лучевые методы (рентгенографию и КТ), скintiграфию костей, стандартные анализы крови и мочи. В процессе наблюдения за больными 7 (13,7%) из них выбыли из исследования в сроки от 13 до 27 мес в связи с невозможностью проследить за их дальнейшей судьбой. К моменту окончания исследования умерли 36 пациентов (70,5%), причиной смерти являлось прогрессирование опухолевого процесса, 8 (15,8%) — живы. Для оценки сроков жизни в различных группах больных использовали медиану выживаемости, определяемую как период времени, за который погибает половина больных. Динамические характеристики выживания (функция и интенсивность), значимость различия функций выживания в различных группах больных, а также математические модели вероятности выживания к определенному времени в зависимости от совокупности предиктивных факторов рассчитаны с помощью математико-статистических процедур анализа выживания (survival analysis). Графическая демонстрация осуществлена с помощью кривых Каплана—Майера.

Кроме определения вышеуказанных показателей, проводили многофакторный анализ выживания (функций продолжительности жизни) в зависимости от различных факторов, что осуществлялось методом регрессионного анализа

Таблица 2

Характеристика оперативных вмешательств, выполненных по поводу внутрилегочных метастазов рака почки

Виды оперативных вмешательств	Всего выполнено операций (n=31)	В том числе по поводу метастазов		
		солитарных	множественных односторонних	множественных двусторонних
Пневмонэктомия	2	2	—	—
Лобэктомия	8	7	1	—
Сегментэктомия+атипичная резекция	1	—	1	—
Атипичная резекция	20	13	5	2

с предположением об экспоненциальном или нормальном распределении времени выживания. Для построения регрессионной модели избран метод пропорциональных рисков Кокса [proportional hazard (Cox) regression]. Для вычисления указанных критериев использовали компьютерную программу Statistica 6.0.

Учитывая, что группы пациентов, подвергнувшихся хирургическому лечению, и неоперированных отличались между собой по численности и были неоднородны по основным прогностическим факторам, сравнение результатов лечения в них признано неэтичным. В связи с этим из сходных пар больных, используя U-критерий Манна—Уитни, проводящий сравнение относительных частот различных признаков, сформировали 2 группы по 15 пациентов в каждой с отсутствием значимых различий по основным прогностическим факторам (табл. 3). Это позволило провести более корректное сравнение результатов лечения.

Таблица 3

Клиническая характеристика групп больных с внутрилегочными метастазами рака почки (оперированных и неоперированных)

Показатели	Оперированные больные (n=15)		Неоперированные больные (n=15)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Пол:				
мужчины	12	80	13	87
женщины	3	20	2	13
Возраст, лет				
до 50	4	27	5	33
51–70	10	67	8	54
более 70	1	6	2	13
Число и локализация метастазов:				
солитарные метастазы	7	47	6	40
множественные односторонние (от 2 до 10)	7	47	5	33
множественные двусторонние (от 2 до 10)	1	6	4	27
Вторичное лимфогенное метастазирование:				
есть	4	27	3	20
нет	11	73	12	80
Размеры метастатического узла, см:				
до 2	6	40	7	47
2–4	4	27	6	40
более 4	5	33	2	13
Безрецидивный период, мес:				
до 12	8	54	6	40
12–24	4	27	5	33
более 24	3	20	4	27

Результаты и обсуждение. Все оперированные пациенты выписаны из стационара в сроки от 7 до 15 дней, среднее пребывание в стационаре составило 12 дней. В 2 наблюдениях (7,4%) развились послеоперационные осложнения: у одного пациента — несостоятельность культи нижнедолевого бронха и ограниченная эмпиема плевры после удаления нижней доли, у другого — после пневмонэктомии справа развилась эмпиема плевры без бронхиального свища, причиной которой, вероятно, стал не вовремя распознанный малый свернувшийся гемоторакс. У обоих осложнений излечены консервативно путем длительного дренирования и санаций плевральной полости, что потребовало продления госпитализации до 37 и 62 дней.

При оценке показателей выживаемости было выявлено, что медиана выживаемости в группе оперированных пациентов (n=31) составила 36 мес. 1-годичная выживаемость составила 79%, 3-летняя — 45%, 5-летняя — 19%. В связи с потерей сведений о 7 (22,6%) больных на различных этапах послеоперационного периода длительность безрецидивного периода удалось оценить только у 24 (77,4%) оперированных больных. Рецидивирование метастатического процесса обнаружено у 18 (58%) пациентов в сроки от 3 до 35 мес. Медиана безрецидивного периода составила 14 мес. У 11 (35,5%) больных метастазы рецидивировали в легких и лимфатических узлах средостения, из них 3 (9,9%) — оперированы вновь в объеме полной циторедукции с удовлетворительными сроками выживания после повторных операций: 20, 21 и 36 мес. У 7 (22,6%) больных прогрессирование метастатического процесса отмечено в костях, печени, забрюшинных лимфатических узлах.

В группе неоперированных больных медиана выживаемости составила 12 мес. Динамические показатели выживаемости составили: годичная выживаемость — 50%, 3-летняя — 22%, 5-летний рубеж не пережил ни один больной.

Как указывалось выше, в связи с разным числом и неоднородностью по основным прогностическим факторам оперированных и неоперированных больных для сравнительного анализа из них были сформированы две искусственно рандомизированные группы, используя U-критерий Манна—Уитни. Медиана выживаемости в группе пациентов, не подвергавшихся циторедуктивным операциям, составила 24 мес, тогда как у пациентов после хирургического лечения она составила 37 мес. Несмотря на достоверность различий ($p=0,14$), которые, на наш взгляд, связаны с незначительной выборкой в обеих группах, полученные результаты могут сви-

Таблица 4

Регрессионная модель Кокса для пациентов, оперированных по поводу внутрилегочных метастазов рака почки

Признак	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка (SE)	Коэффициент риска (Exp b)	p
Вторичное лимфогенное метастазирование	1,7880	0,9044	5,9733	0,0483
Возраст	0,2671	0,3086	1,3088	0,3832
Пол	0,3572	1,0734	1,8854	0,7393
Размеры метастаза	0,3758	0,5160	1,4562	0,4664
Количество метастазов	-0,4372	0,5046	0,3630	0,3856
Безрецидивный период	0,0230	0,0153	1,0293	0,0912

Примечание. Chi-square=12,247; DF=6; p=0,0506.

детельствовать о преимуществах хирургического лечения.

При проведении многофакторного анализа выявлено, что хирургическое удаление метастазов достоверно влияет на результаты лечения больных, включенных в исследование ($p=0,039$), равно как и наличие вторичного лимфогенного метастазирования ($p=0,048$). Другие факторы в проведенном нами исследовании достоверного влияния на течение заболевания не оказали. Несмотря на сообщения о возможности использования в ряде случаев гликопротеиновых онкомаркёров (CEA CA-125, CA-15-3 и др.) для прогнозирования течения заболевания [7], в нашем наблюдении среднее значение CEA составило 0,6 нг/мл, не изменяясь при дальнейшем прогрессировании метастатического процесса и увеличении общей опухолевой массы.

Анализ влияния различных факторов на результаты хирургического лечения представлен в табл. 4.

Как видно из таблицы, достоверность полученных данных невелика, что, возможно, связано с незначительным числом пациентов в выборке. Локализация метастазов, их размер, возраст и пол больных не оказывали влияние на результаты хирургического вмешательства. Следует однако отметить, что, вероятно, БП оказывает влияние на результаты лечения (при незначительном числе наблюдений p составила 0,0912), несколько улучшая их при увеличении (коэффициент риска 1,0293). Обращает на себя внимание, что наличие вторичного лимфогенного метастазирования достоверно ($p=0,048$) и в значительной степени (коэффициент риска 5,9733) ухудшает результаты циторедукции. Оно обнаружено у 4 (12,9%) из 31 оперированного пациента, связь лимфогенного поражения с внутрилегочным метастатическим очагом доказывает точное топографическое расположение пораженных групп лимфатических узлов бронхопульмональной группы соответственно

путям лимфооттока из той или иной анатомической зоны легкого, пораженной метастазом.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают тот факт, что хирургический метод лечения внутрилегочных метастазов рака почки в объеме полной циторедукции, в том числе и повторные операции при рецидиве метастатического процесса, может быть использован в клинической практике. Такого же мнения придерживаются и ряд зарубежных авторов [6, 12], рекомендующих шире применять оперативное удаление метастатических очагов как самостоятельный метод лечения, так и в комбинации с иммунотерапией. В работах последних лет сообщают о медиане выживаемости от 28 [2] до 39 мес [11], а 5-летняя выживаемость составила 45 [9] и 40% [10]. Более благоприятные результаты по сравнению с данными, полученными в нашем исследовании, возможно, говорят о необходимости более тщательного отбора больных для хирургического лечения. Для этого целесообразно подбирать группы пациентов, основываясь на прогностических клинических признаках, основным из которых является вторичное лимфогенное метастазирование. Большинство авторов считают его одним из самых неблагоприятных прогностических признаков. Так, J.Pfannschmidt и соавт. [9] сообщали о 24,4% 5-летней выживаемости у пациентов с внутрилегочными метастазами рака почки, подвергнутых полной циторедукции, при наличии у них вторичного поражения лимфатических узлов. При его отсутствии тот же показатель составил 42,1% [11]. В наших наблюдениях все пациенты с наличием вторичного лимфогенного метастазирования жили значительно меньше. Так, если медиана выживаемости при наличии вторичного лимфогенного метастазирования составила 15 мес, при его отсутствии — 35 мес ($p=0,0051$).

Несмотря на отсутствие в нашем исследовании достоверных данных о влиянии безрецидивного периода на результаты хирургического удаления внутрилегочных метастазов почечно-клеточного

рака, во многих работах, посвященных этому вопросу, отмечается прямо пропорциональная зависимость между длиной БП и продолжительностью жизни после удаления внутрилегочных метастатических очагов [8, 11]. Другие авторы, напротив, основными прогностическими признаками считают количество метастатических узлов и их размер. Увеличение данных показателей, по их мнению, отрицательно влияет на результаты лечения. Такая неоднозначная трактовка прогностических факторов свидетельствует, на наш взгляд, о необходимости продолжать набор клинических данных для разработки рекомендаций и алгоритмов лечения данной группы пациентов с использованием хирургических методов, которые, по данным некоторых литературных источников [8, 10, 11] и нашему мнению, дают обнадеживающие результаты при правильном подборе больных.

Выводы. 1. Хирургическое удаление внутрилегочных метастазов рака почки является доступным и хорошо переносимым методом лечения, который с успехом может применяться в отдельных группах больных.

2. При составлении плана лечения и проведении его следует обращать внимание на возможность вторичного лимфогенного метастазирования в лимфатические узлы корня легкого и средостения, что значительно ухудшает прогноз.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.—2006.—№ 3 (прил. 1).—С. 78–101.
2. Ercan S., Nichols F.C., Trastek V.F. et al. Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma // Ann. Thorac. Surg.—2004.—Vol. 77, № 5.—P. 1786–1791.
3. Flechon A., Droz J.-P. Cancer of kidney and ureter // Oxford Textbook of Oncology / Ed. R.L.Souhami, J.Tannock, P.Hohenber.—Oxford—New York: Oxford University Press, 2002.—Vol. 2.—P. 1998–2006.
4. Grankvist K., Ljungberg B., Rasmuson T. Evaluation of five glycoprotein tumor markers (CEA, CA-50, CA-19-9, CA-125, CA-15-3) for the prognosis of renal-cell carcinoma // Int. J. Cancer.—1997.—Vol. 74, № 2.—P. 233–236.
5. Hofmann H.S., Neef H., Krohe K. et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma // Eur. Urol.—2005.—Vol. 48, № 1.—P. 77–81.
6. Kakthi Y., Kanaimaru H., Yoshida O. et al. Measurement of multi-drug resistant messenger RNA in urogenital cancer: elevated expression in renal cell carcinoma is associated with intrinsic drug resistance // J. Urol.—1988.—Vol. 139.—P. 862–865.
7. Loehe F., Kobinger S., Hatz R.A. et al. Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy // Ann. Thorac. Surg.—2001.—Vol. 72, № 10.—P. 225–229.
8. Motzer R.T., Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma // J. Urol.—2000.—Vol. 163.—P. 408–416.
9. Pfannschmidt J., Hoffmann H., Muley T. et al. Prognostic factors for survival after lmonary resection of metastatic renal cell carcinoma // Ann. Thorac. Surg.—2002.—Vol. 74, № 5.—P. 1653–1657.
10. Pfannschmidt J., Klode J., Muley T. et al. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients // Ann. Thorac. Surg.—2006.—Vol. 81, № 2.—P. 448–454.
11. Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M.W. et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases // Ann. Thorac. Surg.—2002.—Vol. 73, № 4.—P. 1082–1087.
12. Vander Poel H.G., Roukema J.A., Horenblas S. et al. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis // Eur. Urol.—1999.—Vol. 35, № 3.—P. 197–203.

Поступила в редакцию 30.03.2011 г.

S.M.Lazarev, A.V.Reshetov, R.V.Orlova, F.M.Markin,
P.K.Yablonsky, O.E.Kakysheva

POSSIBILITIES OF PALLIATIVE OPERATIONS IN PATIENTS WITH INTRAPULMONARY METASTASES OF RENAL CANCER

Results of treatment of 51 patients with intrapulmonary metastases of renal cancer were analyzed. Surgical interventions in volume of complete cytoreduction were made in 31 of them. All the patients were followed-up after operations at the period from 3 through 68 months. A multi-factor analysis has shown that surgical metastasectomy gives reliably better results of treatment of patients with disseminated renal cancer. Regressive analysis in the group of operated patients has shown that involvement of the lymph nodes of the bronchopulmonary group and mediastinum gave reliably worse results of treatment of this group of patients.