

Взгляд химиотерапевта на «Роль адъювантной гамма-терапии в лечении рака почки»

Д.А. Носов

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Носов nosov@mail.ru

Одноименная статья [1], опубликованная в недавнем номере журнала, не может не вызывать научного и практического интереса не только у хирургов-онкологов, но и тех клиницистов, которые активно занимаются лекарственным лечением больных почечно-клеточным раком (ПКР). По этой причине я взял на себя смелость прокомментировать некоторые положения этой статьи.

Как известно, лишь в 1–3 % случаев после радикального хирургического удаления первичной опухоли у больных ПКР выявляются изолированные местные рецидивы, в отношении которых наиболее эффективный метод лечения — это попытка их повторного радикального удаления [2–4]. В то же время приблизительно у 30 % пациентов с локальными стадиями ПКР в различные сроки после ранее выполненной радикальной нефрэктомии (РНЭ) развиваются отдаленные метастазы. По различным данным, представленным еще 20–30 лет назад, у 10–14 % больных вместе с отдаленными метастазами одновременно могут диагностироваться местные рецидивы, которые способны ухудшать прогноз пациентов на этапе диссеминации процесса [5–8]. Поэтому внедрение простых и воспроизводимых в клинической практике лечебных методик, способствующих снижению частоты местных рецидивов, представляется весьма актуальной задачей, особенно в подгруппе больных, у которых риск развития подобных рецидивов наиболее высок. Авторами статьи предлагается одна из таких методик.

Несмотря на то что при данном заболевании описываются единичные казуистические случаи регрессии как рецидивных, так и других метастатических опухолевых образований под воздействием лучевой терапии, которая в основном используется с паллиативной целью у пациентов с костными метастазами, ПКР по-прежнему продолжает считаться новообразованием, резистентным к данному методу лечения [9, 10]. Поэтому идея авторов повысить эффективность лучевой терапии за счет гиперфракционирования очаговой дозы с одновременным использованием радиомодификатора (5-фторурацила (5-ФУ) + лейковорин) заслуживает особого внимания и отдельной дискус-

сии, которая могла бы в той или иной степени обосновать целесообразность дальнейшего клинического изучения данной методики. Несмотря на то что авторы в статье не уделили этому достаточного внимания, хотелось бы здесь избежать рассуждений на данную тему, поскольку, как нам кажется, важнее остановиться на методологических аспектах представленного в статье анализа результатов адъювантного лечения.

Авторы оценивают результаты хирургического лечения больных ПКР стадии pT1–4N0–2M0. Сравнение проводится между контрольной ($n = 212$) и основной ($n = 223$) группами, наблюдение за которыми разделено на 2 периода — 1998–2003 и 2000–2008 гг. соответственно. Пациенты контрольной группы после выполнения им РНЭ находились под динамическим наблюдением, в то время как в отношении больных основной группы была использована адъювантная лучевая терапия. В соответствии с представленными результатами адъювантная терапия достоверно снижала частоту местных рецидивов у пациентов со стадией T1N0M0 (G_{2+}) на 12 % (с 15,7 до 3,7; $p < 0,05$), не оказывая при этом существенного влияния на частоту появления отдаленных метастазов. В то же время снижение частоты местных рецидивов сопровождалось улучшением показателей общей выживаемости (ОВ) больных со стадией T1N0M0 и увеличением медианы ОВ с 47 до 58 мес ($p < 0,05$). Причем наибольшая разница отмечалась в показателях 5-летней выживаемости (57 и 76 % соответственно).

На первый взгляд, авторы делают вполне обоснованный вывод о целесообразности применения «адъювантного пособия в виде ДГТ в режиме ускоренного фракционирования в сочетании с еженедельными внутривенными инфузиями небольших доз 5-ФУ и лейковорина при локализованных процессах, отягощенных низкой степенью дифференцировки». Но прежде чем другие клиницисты начали бы использовать данную методику в практике, необходимо более детально разобраться в методологии представленного анализа, чтобы понять, какие другие факторы, помимо адъювантной терапии, могли оказать непосредственное влияние на результаты хирургического лече-

ния и в какой степени они учитывались авторами при проведении анализа. Считаю необходимым остановиться на основных моментах, которые вызывают наибольшее сомнение в правильности анализа.

Во-первых, в связи с тем, что в статье не приводится ссылка на используемую статистическую методику, не совсем понятна логика авторов, в соответствии с которой они сразу выделили группу больных ($n = 151$) со стадией T1N0M0 и дифференцировкой G₂₋₄ и при этом полностью исключили из анализа 34 пациента со стадией T2N0M0 (G₁₋₄).

Во-вторых, известно, что одним из независимых негативных прогностических факторов при ПКР, повышающих риск развития рецидива заболевания (местный рецидив или метастазы) после радикальной операции, является размер первичной опухоли. Даже в такой относительно гомогенной популяции больных стадией T1N0M0 увеличение размера первичного образования ассоциируется с повышением риска рецидивирования и метастазирования [11–13]. По данным Delahunt (2002), частота метастазирования возрастает с 14 до 28% при увеличении размера первичной опухоли с 4 до 7 см. Именно поэтому была пересмотрена классификация TNM 1997 г. и T1 стадия была разделена на T1a (<4 см) и T1b (4–7 см). Возможно, что неудовлетворительные результаты хирургического лечения в контрольной группе связаны именно с преобладанием в ней больных со стадией T1b. Учитывая, что в данную группу включались больные, которым была выполнена нефрэктомия в период с 1998 по 2003 г., можно предполагать наличие у них опухоли большего размера в связи с меньшими диагностическими возможностями, характерными для того периода времени.

В-третьих, авторами не приводятся данные о средней продолжительности наблюдения за больными в обеих группах, у которых после выполнения РНЭ не было зарегистрировано прогрессирования. Хорошо известно, что одновременно с увеличением сроков наблюдения за больными увеличивается частота регистрируемых рецидивов. Соответственно, если больным контрольной группы лечение проводилось в более ранний период (1998–2003 гг.), то можно предположить, что и медиана времени наблюдения за ними будет выше, чем в основной группе (2003–2008 гг.).

В-четвертых, в статье не упоминаются особенности хирургического вмешательства (хирургический доступ, ревизия, качество, объем) у пациентов контрольной и основной группы. Автору настоящего письма как химиотерапевту сложно судить о том, какое значение с точки зрения снижения частоты местных рецидивов имеют особенности хирургической техники [2]. Но, вероятнее всего, немалое, если авторы обсуждаемой статьи отдельно упоминают, что 35% больных в обеих группах подверглись радикальному

хирургическому лечению в неспециализированных лечебных учреждениях. Даже в рамках одного специализированного лечебного учреждения хирургическая методика может эволюционировать в течение 5–10 лет и также существенным образом отразиться на результатах лечения.

Другой немаловажный аспект, который настораживает и наводит на размышления, — относительно высокая частота развития локальных рецидивов (15,7%) у пациентов со стадией T1N0M0 в контрольной группе. По данным одного из крупных метаанализов 2002 г., который позднее лег в основу стратификации 804 больных ПКР в группы риска, вероятность появления локальных рецидивов (в сочетании или без отдаленных метастазов) в течение 5 лет после РНЭ у пациентов группы промежуточного риска (T1–3N0M, G₁₋₄) составила всего 3,7% без какой-либо адъювантной терапии [14]. Столь существенная разница в показателях (15,7% против 3,7%) прежде всего может объясняться хирургическим этапом лечения.

Не могу не затронуть еще один методологический момент, а именно вывод авторов о том, что «при местно-распространенном процессе адъювантная химиолучевая терапия способствует увеличению продолжительности жизни больных в течение первых 2 лет». Хотелось бы понять метод оценки показателей ОВ в данном ретроспективном исследовании, когда различия в 2-летней выживаемости между группами достигают статистической значимости (53,7% против 69,7%; $p < 0,05$), а медиана продолжительности жизни — нет (33 мес против 40 мес). Даже если это действительно так, то желательно услышать рассуждения авторов о причине данного феномена, поскольку ими не приводятся никаких сведений о частоте развития местных рецидивов и/или отдаленных метастазов в этой подгруппе больных.

В данном письме отмечены только наиболее существенные моменты, без полного понимания которых не только невозможно делать какие-либо однозначные выводы, но даже строить предположения об эффективности описываемой авторами методики.

Лечение локализованного и метастатического рака почки продолжает стремительно развиваться — осваивается новая хирургическая техника, успешно выполняются тромбэктомии при местно-распространенных стадиях, изучаются в ходе клинических исследований новые лекарственные препараты и т. д. И пациентам, и врачам предстоит пройти очень сложный и интересный путь. Вот почему очень важно «не заблудиться» в начале этого пути, а двигаться в правильном направлении, опираясь при этом на результаты хорошо спланированных исследований с соответствующей научной гипотезой, методологически верным анализом и обоснованными выводами.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Джабаров Ф.М., Шевченко А.Н., Розенко Л.Я. Роль адъювантной гамма-терапии в лечении рака почки. Онкоурология, 2011:16–9.
2. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение локорегионарного рецидива рака почки после нефрэктомии. Клиническая онкоурология. М., 2003; с. 151–158.
3. Finney R. An evaluation of postoperative radiotherapy in hypernephroma treatment—a clinical trial. Cancer 1973;32:1332–40.
4. Rafla S. Renal cell carcinoma: natural history and results of treatment. Cancer 1970;25:26–40.
5. DeKernion J.B., Ramming K.P., Smith R.B. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J Urol 1978;120:148–52.
6. Alter A.J., Uehling D.T., Zwiebel W.J. Computed tomography of the retroperitoneum following nephrectomy. Radiology 1979;133:663–8.
7. Parienty R.A., Pradel J., Richard F. et al. Local recurrence after nephrectomy for primary renal cancer. Prog Clin Biol Res 1984;100:409.
8. Itano N.B., Blute M.L., Spotts B. et al. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. J Urol 2000;164:322.
9. Cho J., Kim G.E., Rha K.H. et al. Hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy (60 Gy at 2.5 Gy per fraction) for recurrent renal cell carcinoma: a case report. Korean Med Sci 2008; 23(4): 740–3.
10. Gez E., Libes M., Bar-Deroma R. et al. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. Tumori 2002;88(6):500–2.
11. Delahunt B., Kittelson J.M., McCredie M.R. et al. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. Cancer 2002;94(3):658–64.
12. Lau W.K., Chevillat J.C., Blute M.L. et al. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. Urology 2002;59(4):532–7.
13. Di Silverio F., Casale P., Colella D. et al. Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organconfined renal cell carcinoma. Cancer 2000;88(4):835–43.
14. Zisman A., Pantuck A., Wiedner J. et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002; 20:4559–66.

Анализ экспрессии генов — потенциальных мишеней при системной терапии рака почки

М.В. Петерс, Н.В. Апанович, В.Б. Матвеев, А.В. Карпухин

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Мария Витальевна Петерс omega0803@mail.ru

Введение. Одной из возможных причин низкой эффективности таргетной терапии у больных раком почки (РП) является гетерогенность опухолей, заключающаяся в разных генотипических нарушениях. В результате опухоли одинакового гистологического типа по-разному реагируют на лекарственную терапию.

Материалы и методы. На основании данных сформирована панель генов, связанных с развитием светлоклеточного РП, и проведено исследование профилей их экспрессии у 10 больных РП. Из свежесзамороженных образцов нормальной и опухолевой ткани, полученной при операции, тотальную РНК выделяли при помощи набора для выделения РНК Yellow Solve («Клоноген», Санкт-Петербург). Концентрацию выделенной РНК определяли спектрофотометрически при помощи NanoDrop ND-1000 UV/VIS NanoDrop Technologies USA.

Обратную транскрипцию проводили с использованием в качестве затравки случайных гексамеров и набора для обратной транскрипции ImProm-III[®] Reverse Transcription (Promega, США). Количественное определение экспрессии генов осуществляли с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) на приборе Step One Plus фирмы Applied Biosystems (США). Каждое измерение проводили трехкратно. Измененной в опухоли считали экспрессию гена, отличающуюся в 2 и более раза, что превосходит предел случайных колебаний результатов измерений, не превышающий 50 %.

Результаты. Наиболее часто повышенный уровень экспрессии при РП из 10 исследованных генов наблюдался в генах VEGFR1, VEGFR2 и VEGF. Повышенная экспрессия хотя бы 2 из указанных генов наблюдалась во всех исследованных случаях, в 50 % случаев были активированы все 3 указанных гена. Обнаружено частое понижение экспрессии гена PDGFRα.

Уровень экспрессии наиболее выраженно отличался в опухоли по отношению к здоровой ткани в генах VEGFR1 и PDGFRα. Самый низкий уровень экспрессии гена PDGFRα (в 500 раз ниже нормы) соответствовал наименьшему изменению экспрессии гена VEGFR1 в опухоли по сравнению со здоровой тканью. Неизменный уровень экспрессии гена PDGFRα соответствовал увеличенному примерно в 80 раз уровню экспрессии гена VEGFR1 в опухоли. В половине случаев была повышена экспрессия гена EGFR. В 2 случаях была повышена экспрессия гена AXL, что может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе течения заболевания. Повышенная экспрессия mTOR была отмечена только у 2 из 10 наших пациентов.