

© В.В. Ковальський, Т.Г. Фецич, Ю.П. Дійчук, Б.З. Кальмук, Н.О. Ковальчук, С.В. Ковальчук, М.Б. Куртяк, І.Я. Юрчишин, 2013

УДК 616.61-006.6-031.2033.2:616.428-089)-037

¹В.В. КОВАЛЬСЬКИЙ, ¹Т.Г. ФЕЦИЧ, ²Ю.П. ДІЙЧУК, ²Б.З. КАЛЬМУК, ²Н.О. КОВАЛЬЧУК,
²С.В. КОВАЛЬЧУК, ²М.Б. КУРТЯК, ²І.Я. ЮРЧИШИН

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра онкології та медичної радіології, Львів;

²Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, Львів

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЛІМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ ПРИ РАКУ НИРКИ

Робота ґрунтується на аналізі результатів лікування 88 хворих на місцево-поширений та метастатичний рак нирки (РН). Лімфаденектомія (ЛАЕ) мала місце у 63 (71,6 %) випадках. У 23-х (36,5 %) пацієнтів гістологічно підтверджено метастатичне ураження лімфовузлів (ЛВ). У 11,2 % аналізованих хворих з місцево-поширеним та метастатичним РН стадію захворювання встановлено завдяки виконанню ЛАЕ і верифікації метастазів у ЛВ. Встановлено вірогідну різницю ($p=0,028$) у загальній виживаності поміж пацієнтами без гематогенних метастазів з одним (pN_1) та двома і більше (pN_2) ураженими ЛВ не залежно від проведення системної терапії в післяопераційному періоді. Виявлення метастатичного ураження ЛВ у хворих з РН IV стадії є прогностично несприятливим фактором. Встановлено вірогідну різницю ($p=0,02$) у загальній виживаності поміж пацієнтами IV стадії з ураженими ЛВ ($pN+$) та неураженими ЛВ (pN_0).

Ключові слова: рак нирки, лімфаденектомія, метастатичне ураження лімфовузлів

Вступ. Незважаючи на збільшення відсотка виявленого нирково-клітинного раку на початкових стадіях, у 25–30 % пацієнтів метастази діагностують на момент виявлення захворювання і навіть після радикального оперативного лікування у 20–30 % хворих захворювання прогресує [4, 6, 7, 10, 12, 13]. Наявність місцево-поширених форм захворювання та віддалених метастазів значно обмежує вибір хірургічної допомоги, залишається актуальним питання про подальший перебіг захворювання, прогноз та виживаність пацієнтів. Метастатичне ураження ЛВ при раку нирки є одним з найбільш несприятливих факторів прогнозу [3, 5, 8, 9, 11]. В умовах резистентності до дії протипухлинних препаратів і променевої терапії єдиним ефективним методом лікування РН, а також попередження прогресування захворювання в оперованих хворих залишається агресивна хірургія.

Наведені дані демонструють складність проблеми лікування РН і є підставою для подальшого його вивчення у хворих з поширеними формами нирково-клітинного раку, яке потребує вираженого індивідуального підходу з метою покращення його результатів, тривалості та якості життя.

Мета дослідження. Оптимізація результатів хірургічного лікування місцево-поширеного та метастатичного РН, встановлення прогнозу лімфо-генного метастазування на перебіг захворювання.

Для досягнення вказаної мети були визначені наступні **завдання:** вивчити частоту ураження регіонарних ЛВ у пацієнтів з РН III–IV стадії та встановити роль ЛАЕ у постхірургічному стадіюванні процесу; проаналізувати вплив видалення метастатично уражених ЛВ на перебіг захворювання.

Матеріали та методи. Робота ґрунтується на аналізі результатів лікування 88 хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, яке проводилося на базі Львівсько-

го державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру (ЛДОРЛДЦ) за період з 2007 по 2010 рік. Питома вага III і IV стадії серед оперованих хворих за вказаний період часу відповідно становить 16,2 % (46 хворих) і 14,79 % (42 хворих).

Вік оперованих хворих становив 25-79 років (середній вік – $59,47 \pm 10,87$ років). Чоловіків було 58 (65,9 %), а жінок – 30 (34,1 %).

Доопераційно стан регіонарної лімфатичної системи оцінювався за допомогою УЗД та КТ – критерії встановлення метастатичного ураження ЛВ були наступні: округла форма (співвідношення поперечного і поздовжнього розмірів $\approx 1:1$, з «короткою» віссю $>1,0$ см), щільні, гіперваскуляризовані по периферії, дифузнішеоднорідної структури з відсутністю диференціації мозкового шару і кори ЛВ. Інтраопераційно – по щільності та по збільшеному розмірі, а післяопераційно – з використанням патоморфологічного дослідження.

З 88 оперованих пацієнтів, за даними доопераційних обстежень, у 35-ти IV стадія встановлена за наявністю віддалених метастазів (сМ+). Критерієм відбору для паліативної нефректомії у хворих з віддаленими метастазами був соматичний статус за шкалою Карновського ≥ 70 %. У зв'язку з підозрою на метастатичне ураження ЛВ за даними до- та інтраопераційних обстежень у 63 (71,6 %) випадках мала місце ЛАЕ, з поміж них у 23 пацієнтів (36,5 %) з сМ+; решта 25 (28,4 %) пацієнтам (12 з віддаленими метастазами – сМ+) внаслідок невеликих розмірів ЛВ, які інтраопераційно були розцінені як не метастатичні ЛАЕ, не виконувалась (pNx).

Обмежена/елективна ЛАЕ (видалення жирової клітковини, яка оточує магістральні судини в межах воріт нирки з ЛВ) мала місце у 14-ти випадках.

Розширена лімфодисекція проводилась у 49-ти випадках, у всіх пацієнтів з інтраопераційною

підозрою на метастатичне ураження ЛВ по ходу магістральних судин при раку правої нирки включала видалення латеро-, пре-, ретрокавальних, інтраортокавальних ЛВ від ніжок діафрагми до місця злиття клубових вен; при раку лівої нирки – латеро-, пре-, ретроортальних і інтраортокавальних ЛВ від ніжок діафрагми до біфуркації аорти.

21 пацієнт (23,86 %) із сприятливим або помірним прогнозом (0–2) за R. Motzer (10 з яких з pN+) після операції брали участь у клінічному дослідженні: 6 хворих отримували паліативну імунотерапію, а 15 – таргетну терапію.

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням програми Statistica. Для опису аналізованих груп обчислено медіану та проценти. Для дослідження кумулятивного виживання з-поміж хворих використовували цензурований метод Каплана-Мейера [1, 2]. Водночас, для визначення достовірності у різниці рівнів виживання в окремих групах визначався логарифмічний ранговий коефіцієнт та його похибка.

Результати досліджень та їх обговорення. При проведенні ЛАЕ кількість видалених ЛВ становила від 1 до 42 (медіана видалених ЛВ склала 12). Матеріал для гістологічного дослідження після ЛАЕ включав 8 та більше ЛВ у 49 випадках (77,8 %) і менше 8 ЛВ у 14 (22,2 %) випадках.

У результаті післяопераційних морфологічних досліджень видалених препаратів у 23-х (36,5 %) пацієнтів гістологічно підтверджено метастатичне ураження ЛВ (pN+), 12 з них з наявними гематогенними метастазами (pN+ cM+), а один з pT₄ pN+cM₀.

При післяопераційному стадіюванні процесу у пацієнтів без наявних гематогенних метастазів за даними доопераційних обстежень завдяки виконанню ЛАЕ і верифікації метастазів в одному ЛВ (pN₁) у 4-х спостереженнях встановлено III стадію захворювання (табл. 1), а у 6-ти пацієнтів встановлено IV стадію за рахунок pN₂ (що становить 25 % випадків pN+) (табл. 2).

Таблиця 1

Постхірургічне стадіювання у пацієнтів без наявних гематогенних метастазів з ураженням одним регіонарним лімфовузлом

№	к-ть видалених ЛВ (pN)	к-ть уражених ЛВ (pN+)	pT pN	Стадія
1	24	1	pT ₂ pN ₁	III
2	3	1	pT ₂ pN ₁	III
3	17	1	pT ₁ pN ₁	III
4	13	1	pT _{1b} pN ₁	III

В одному випадку підтверджено ураження регіонарних і віддалених (по ходу і в ділянці біфур-

кації а. iliaca com.) ЛВ, які розцінені як віддалені лімфогенні метастази (pM₁).

Таблиця 2

Постхірургічне стадіювання у пацієнтів без наявних гематогенних метастазів з двома і більше ураженими регіонарними лімфатичними вузлами

№	к-ть видалених ЛВ (pN)	к-ть уражених ЛВ (pN+)	pT pN	Стадія
1	16	13	pT _{3b} pN ₂	IV
2	9	3	pT ₂ pN ₂	IV
3	5	5	pT ₂ pN ₂	IV
4	3	2	pT ₂ pN ₂	IV
5	2	2	pT ₁ pN ₂	IV
6	20	20	pT _{1b} pN ₂ pM ₁	IV

До цензурованих пацієнтів нами зараховано тих, хто вибув з дослідження з причини невідповідності програмі дослідження (1 пацієнт помер від хвороби не асоційованої з основним захворюванням).

Встановлено вірогідну різницю (p=0,028) у загальній виживаності поміж пацієнтами без гематогенних метастазів з одним (pN₁) та двома і більше (pN₂) ураженими ЛВ не залежно від проведення системної терапії в післяопераційному періоді (рис. 1).

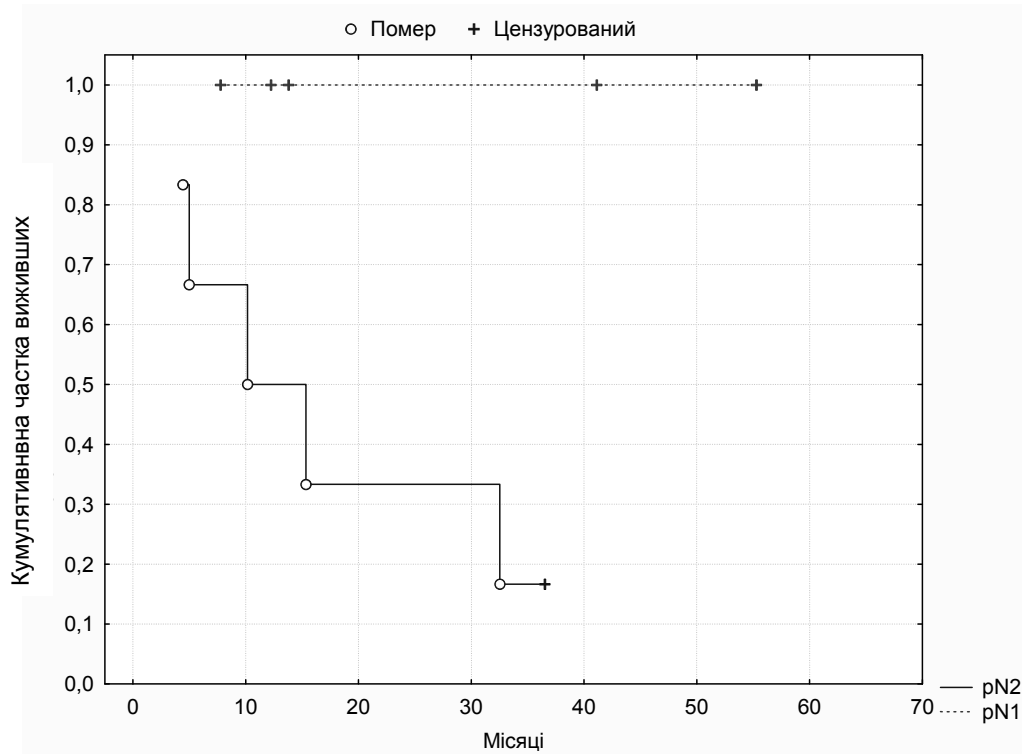


Рис. 1. Загальна виживаність пацієнтів з РН без гематогенних метастазів з pN_1 ($n=5$) та pN_2 ($n=7$, $Me=10,0$) незалежно від проведення системної терапії в післяопераційному періоді ($p=0,028$).

Встановлено вірогідну різницю ($p=0,03$) у загальній виживаності поміж пацієнтами IV стадії з ураженими ЛВ ($pN+$) та неураженими ЛВ (pN_0) незалежно від проведення системної терапії в післяопераційному періоді (рис. 2).

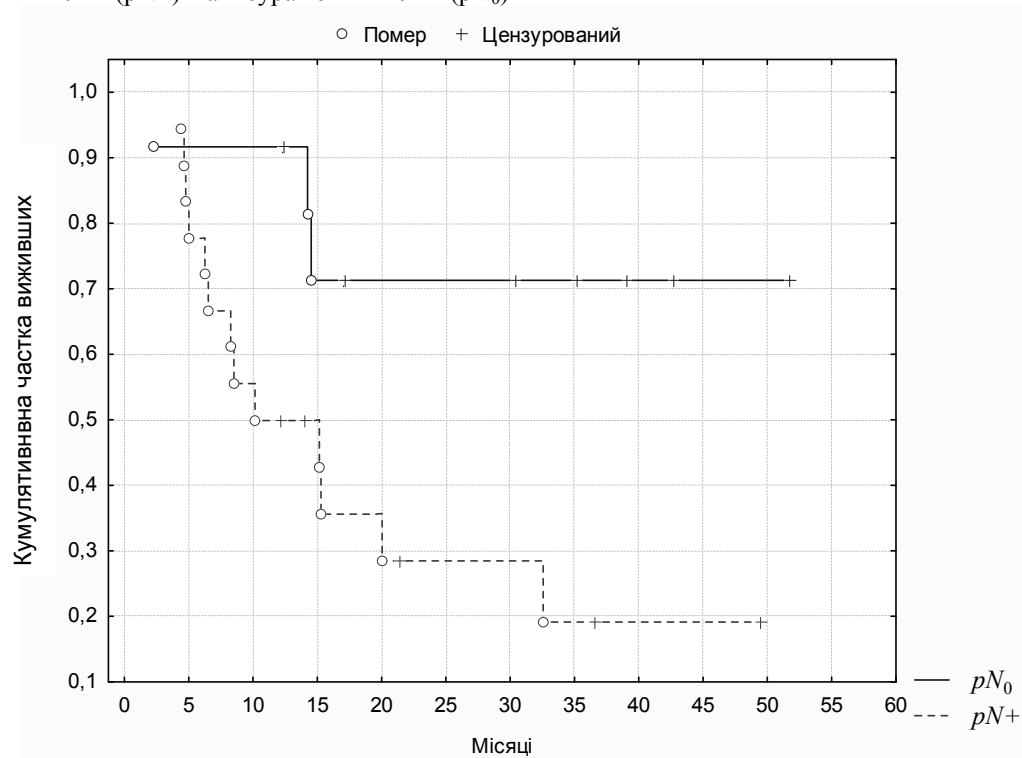


Рис. 2. Загальна виживаність пацієнтів IV стадії РН з ураженими ЛВ ($pN+$) ($n=18$, $Me=11,17$) і не ураженими ЛВ (pN_0) ($n=12$, $Me=17,13$) незалежно від проведення системної терапії в післяопераційному періоді ($p=0,03$).

Встановлено вірогідну різницю ($p = 0,02$) у загальній виживаності поміж пацієнтами IV стадії з ураженими ЛВ ($pN+$) та неураженими ЛВ (pN_0),

яким не проводилась системна терапія в післяопераційному періоді (рис. 3).

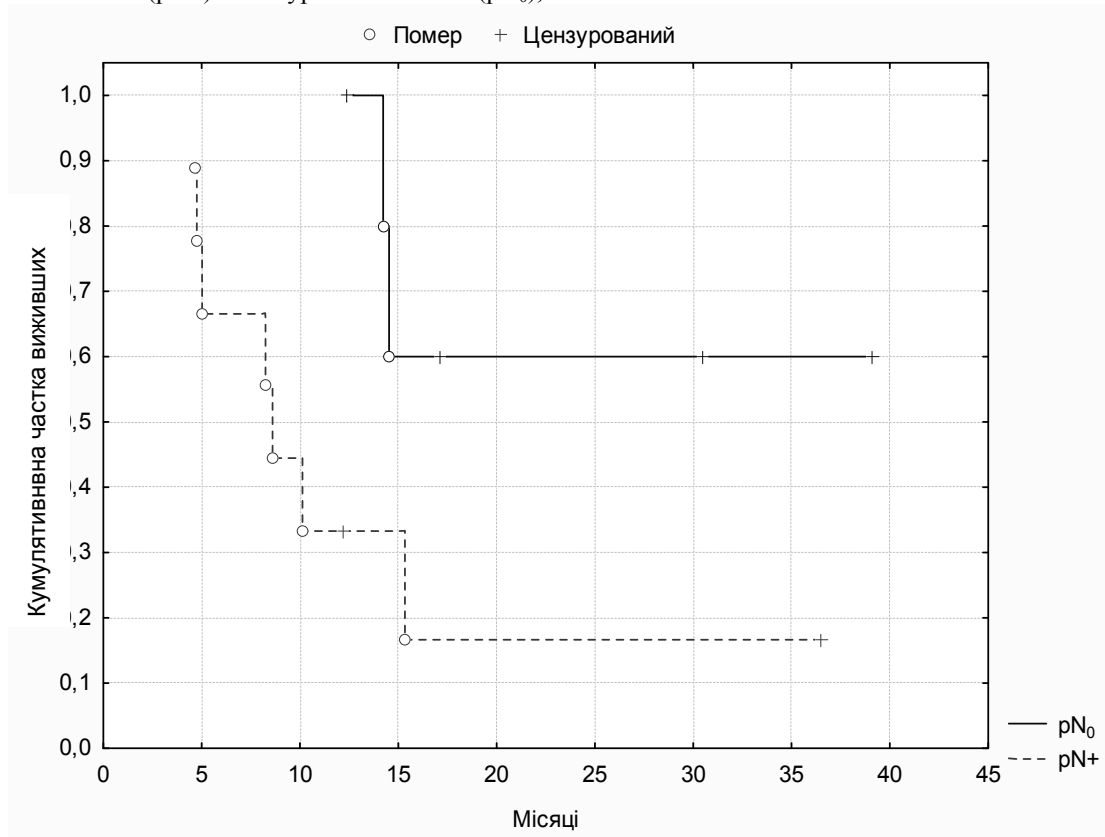


Рис. 3. Загальна виживаність пацієнтів IV стадії РН з ураженими ЛВ ($pN+$) ($n=9$, $Me=8,57$) і не ураженими ЛВ (pN_0) ($n=7$, $Me=14,53$) в групі пацієнтів без системної терапії в післяопераційному періоді ($p=0,02$).

Висновки:

1. У 36,5 % пацієнтів із місцево-поширеним та метастатичним РН гістологічно підтверджено метастатичне ураження ЛВ (pN_{1-2}).

2. Виконання ЛАЕ забезпечує адекватне стадіювання пухлинного процесу (у 11,2 % аналізованих хворих з місцево-поширеним та метастатичним РН стадію захворювання встановлено завдяки виконанню ЛАЕ і верифікації метастазів у ЛВ) і встановлення прогнозу захворювання.

3. Встановлено вірогідну різницю ($p=0,028$) у загальній виживаності поміж пацієнтами без гематогенних метастазів з одним (pN_1) та двома і більше (pN_2) ураженими ЛВ не залежно від проведення системної терапії в післяопераційному періоді. Виявлення метастатичного ураження ЛВ у хворих з РН IV стадії є прогностично несприятливим фактором. Тому ЛАЕ доцільно проводити у всіх хворих з інтраопераційним підозрінням на метастатичне ураження ЛВ з метою встановлення прогнозу захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В.П. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
2. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: Медиасфера, 2002. — 312 с.
3. Bleumer I., Oosterwijk E., De M.P. [et al.]. Immunotherapy for renal cell carcinoma // Eur Urol. — 2003. — Vol. 44. — P. 65—75.
4. Gez E., Libes M., Bar-Deroma R. et al. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience // Tumori. — 2002. — Vol. 88(6). — P. 500—502.
5. Godley P.A., Taylor M. Renal cell carcinoma // Curr. Opin. Oncol. — 2001. — Vol. 13. — P. 199—203.
6. Itano N.B., Blute M.L., Spotts B., Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy // J. Urol. — 2000. — Vol. 164(2). — P. 322.
7. Levy D.A., Slaton J.W., Swanson D.A., Dinney C.P. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma // J. Urol. — 1998. — Vol. 159(4). — P. 1163—1167.
8. Mickisch G., Carballido J., Hellsten S. et al. Guidelines on renal cell cancer // Eur. Urol. — 2001. — Vol. 40. — P. 252—203.

9. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal-cell carcinoma // *N Engl J Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 865—875.
10. Panchev P., Ianev K., Georgsev M. et al. «Fossa» carcinoma — a relapse or «rest» carcinoma of the kidney // *Khirurgiia (Sofia).* — 2000. — Vol. 56(3-4). — P. 33—34.
11. Peters P.C., Braun G.L. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma // *Urol. Clin. North Amer.* — 1980. — Vol. 7. — P. 705—709.
12. Saidi J.A., Newhouse J.H., Sawczuk I.S. Radiologic follow-up patients with T1-3a,b,c or T4N+M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy // *Urologi.* — 1998. — Vol. 52(6). — P. 1000—1003.
13. Takashi M., Hibi H., Ohmura M. et al. Renal fossa recurrence of a renal cell carcinoma 13 years after nephrectomy: a case report // *Int J Urol.* — 1997. — Vol. 4(5). — P. 508—511.

¹V.V. KOWALSKYY, ¹T.G. FETSYCH, ²Y.P. DIYCHUC, ²B.Z. KALMUK, ²N.O. KOVALCHUK,
²S.V. KOVALCHUK, ²M.B. KURTYAK, ²Y. IURCHYSHYN.

¹ *Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Oncology, Lviv*

² *Lviv State Oncological Regional Therapeutical and Diagnostical Center, Lviv*

PROGNOSTIC VALUE OF LYMPHOGENIC METASTASIS IN KIDNEY CANCER

The work is based on the results of treatment of 88 patients with locally advanced and metastatic kidney cancer (KC). Lymphadenectomy (LAE) was performed in 63 (71,6 %) cases. Metastatic lymph nodes (LN) were histologically confirmed in 23 (36,5 %) cases. The stage of disease in 11,2 % of the analyzed patients with locally advanced and metastatic disease were set due to performing of LAE and verification of metastasis to LN. Significant difference ($p=0,028$) in overall survival among patients without hematogenic metastasis but with one ($pN1$) and two and more ($pN2$) affected LN irrespectively from system therapy in the postoperative period was established. Detecting of metastatic LN in patients with stage IV KC is prognostically poor factor. Significant difference ($p=0,02$) in overall survival among patients with stage IV with affected ($pN+$) and unaffected (pN_0) LN was established.

Key words: kidney cancer, lymphadenectomy, metastatic lymph nodes.

Стаття надійшла до редакції: 26.12.2012 р.