

Прогностические факторы у больных почечно-клеточным раком и роль Онкофага в улучшении выживаемости после хирургического лечения

Б.Я. Алексеев, Г.А. Франк, Ю.Ю. Андреева, А.С. Калпинский

МНИОИ им. П.А. Герцена

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH RENAL-CELL CARCINOMA AND A ROLE OF ONCOPHAGE IN INCREASING SURVIVAL RATES AFTER SURGICAL TREATMENT

B. Ya. Alekseyev, G. A. Frank, Yu. Yu. Andreyeva, A. S. Kalpinsky

P. A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

The prognostic value of the Fuhrman renal-cell carcinoma (RCC) gradation system has been supported by numerous studies. The high RCC grade after Fuhrman is a sign of the high risk of recurrence even in patients with the early stages of the disease, in clear-cell tumor in particular. The anticancer vaccine Oncophage is recommended to prevent a recurrence and/or to increase a relapse-free period in patients with early stages of RCC. While using this vaccine, one should follow the Fuhrman histological gradation system and use a coordinated multi-disciplinary approach to treating this group of patients. This paper describes the Fuhrman histological gradation system, indications for the use of Oncophage in patients with the early stages of ECC and a moderate risk of a recurrence. The role of urological surgeons, oncologists, and pathomorphologists in the treatment of patients with early stages of ECC is also considered.

Key words: renal cell cancer, Fuhrman's nuclear grade, oncophage vaccine

Введение

До недавнего времени ни один препарат не показал своей эффективности при назначении в режиме адъювантного лечения у больных с ранними стадиями почечно-клеточного рака (ПКР). Первым препаратом, продемонстрировавшим эффективность при адъювантной терапии ПКР после хирургического лечения, является противораковая вакцина Онкофаг. В 2008 г. Минздравсоцразвития России препарат Онкофаг зарегистрирован для лечения пациентов с метастатическим ПКР с промежуточным риском¹ развития рецидива заболевания после выполненной нефрэктомии. В рамках масштабного международного исследования III фазы установлено, что адъювантное лечение Онкофагом больных ПКР ранних стадий снижает риск развития рецидива заболевания на 48% по сравнению только с нефрэктомией [1]. Документы для регистрации также поданы в Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) для одобрения использования Онкофага у больных с ранними стадиями ПКР.

Отбор кандидатов на лечение аутогенной терапевтической вакциной производится на основании

ряда характеристик заболевания. Одной из основных является система гистологической градации по Fuhrman, которая в сочетании с TNM-классификацией опухолей используется для определения прогноза показателей выживаемости и выделения группы больных с начальными стадиями ПКР и промежуточным риском развития рецидива заболевания. Для онкологов, урологов и патоморфологов описаны необходимые условия, требуемые для сохранения опухолевой ткани каждого пациента и изготовления Онкофага в централизованной лаборатории производителя. Противоопухолевая вакцина Онкофаг проста и безопасна в применении и может стать дополнительным методом лечения, снижающим риск развития рецидива у пациентов с ранними стадиями ПКР.

Гистологическая градация ПКР: система градации по Fuhrman

До появления системы гистологической градации по Fuhrman было сложно достоверно прогнозировать исход заболевания больных ПКР, используя только клиническую стадию заболевания по классификации Международного союза по борьбе с раком (UICC — Union Internationale Contre le Cancer). Например, отмечалось отсутствие различий показателей выживаемости больных со стадиями T1—T3 без признаков метастазирования; более значительные расхождения в показателях опухолевоспецифической выживаемости наблюдались при метастатическом ПКР. Для более точной классификации больных ПКР и улучшения прогностических возможностей S.A. Fuhrman и соавт. [2] разработали простую

¹Промежуточный риск предполагает наличие первичной опухоли I/II стадии (pT1b/pT2 опухоли) с высокой нуклеарной степенью злокачественности по классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC) или III стадии (pT3a опухоли) по классификации AJCC с низкой степенью злокачественности при отсутствии поражения лимфатических узлов (ЛУ) и резидуальных или метастатических очагов заболевания после хирургического лечения локализованного ПКР.

Таблица 1. Критерии системы градации по Fuhrman* [2]

Степень по Fuhrman	Критерий	Число пациентов, %
I	Клетки с маленькими (~10 мкм) круглыми равномерными контурами ядра; ядрышки незаметные или полностью отсутствуют	10—15
II	Клетки с более крупными (~15 мкм) ядрами; небольшими неровностями контуров ядра; ядрышки заметны при высоком разрешении (×400)	35—55
III	Клетки с крупными ядрами (~20 мкм); ядра с заметными неровностями контуров; очень большие ядрышки, заметны при низком разрешении (×100)	25—35
IV	То же, что и степень III, но с дольчатыми, причудливыми плеоморфными ядрами и крупными ядрышками и хроматиновыми конденсатами	5—15

*Градация по участку с самой высокой степенью злокачественности.

систему градации, которая на основании характеристик ядер клеток ПКР обладает независимой прогностической ценностью [3].

Система гистологической градации по Fuhrman основана на 4 морфоядерных критериях: 1) степень анизонуклеоза, 2) наличие ядрышек, 3) хроматиновый узор и 4) размер ядра. Подробная информация о критериях градации по Fuhrman приводится в табл. 1, а микроскопические характеристики каждой степени злокачественности показаны на рис. 1.

S.A. Fuhrman и соавт. [2] отметили, что 15% опухолей имеют признаки сразу нескольких степеней злокачественности. Результаты большинства исследований свидетельствуют о существовании взаимосвязи между самой высокой степенью злокачественности, представленной в опухоли, и показателями выживаемости больного, в то время как преобладающая степень злокачественности не обязательно оказывает значительное воздействие на показатели выживаемости [4]. Степень злокачественности по Fuhrman

определяется на основании образцов с самой высокой степенью злокачественности независимо от локализации ПКР [5]. Для прогностической точности за основу градации важно взять самую высокую, а не преобладающую степень злокачественности.

Прогностическое значение

Прогностическая достоверность гистологической градации по Fuhrman была установлена в ходе ряда исследований. S.A. Fuhrman и соавт. [2] доказали, что при ПКР низких степеней злокачественности по шкале Fuhrman (степени I и II) вероятность наличия метастазирования и развития местного рецидива при первично выявленном ПКР меньше, а показатели опухолевоспецифической выживаемости лучше, чем при опухолях высокой степени злокачественности по шкале Fuhrman (табл. 2) [20]. Самый высокий уровень прогностической достоверности наблюдается при светлоклеточных опухолях, составляющих 70—80% всех случаев ПКР, 2-е место занимают папиллярные опухоли, на долю которых

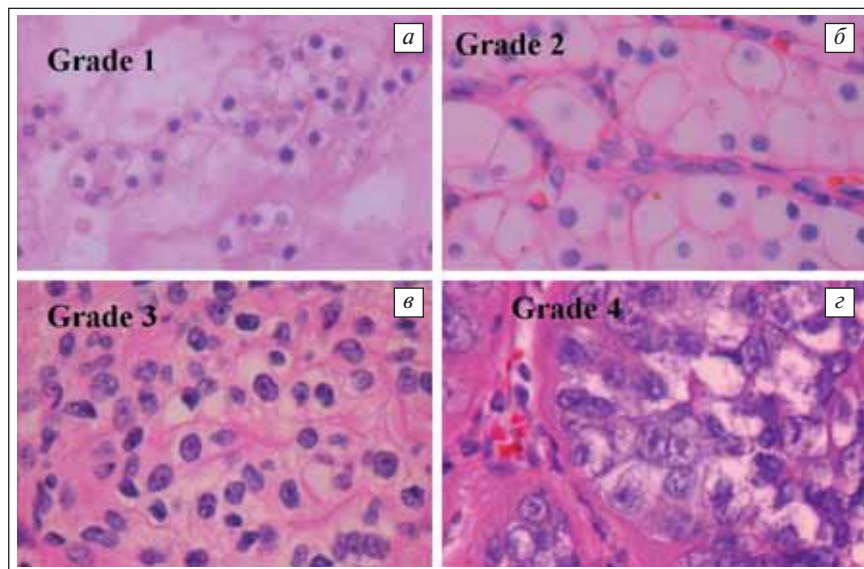


Рис. 1. Микроскопические характеристики степеней злокачественности по Fuhrman: а — степень I по Fuhrman. Опухоли характеризуются четко округлыми диаметром до 10 мкм ядрами. Ядерный хроматин в виде тонких нитей, ядрышки единичные, мелкие. Крайне редко наблюдаются митозы; б — степень II по Fuhrman. Опухоли характеризуются большим размером ядер (15 мкм), которые сохраняют округлую форму. Контуров ядер с небольшие неровностями, небольшие ядрышки хорошо заметны при большом разрешении (×400); в — степень III по Fuhrman. Клетки рака содержат ядра размером около 20 мкм, контуры их очень неровные. Для данной степени также характерно наличие крупных ядрышек, заметных даже при низком разрешении (×100); г — степень IV по Fuhrman. Наблюдается интенсивный анизонуклеоз с крупными дольчатыми и причудливыми плеоморфными ядрами. Ядерный хроматин неравномерно конденсирован и выглядит гиперхромным при стандартной окраске гематоксилином и эозином. Ядрышки очень заметные, крупные и часто полиморфные; обычно наблюдаются множественные митозы. [Изображения предоставлены Susan A. Fuhrman, MD]

приходится от 10 до 15% случаев заболевания, а хромобластные опухоли характеризуются менее выраженной корреляцией [6]. В первоисточнике показатели выживаемости классифицировали по 3 основным категориям: больные с опухолями I степени злокачественности с благоприятным прогнозом (5-летняя выживаемость в 64% случаев); большая группа пациентов с опухолями II и III степени злокачественности с плохим прогнозом (5-летняя выживаемость в 34 и 31% случаев соответственно) и пациенты с опухолями IV степени злокачественности с наихудшим прогнозом (5-летняя выживаемость в 10% случаев). S.A. Fuhrman и соавт. выделяли II и III степени злокачественности как отдельные категории, несмотря на прогностическое совпадение, из-за различий в морфологических характеристиках ядер клеток. L.J. Medeiros [6] и D.J. Grignon и соавт. [7] отмечали преимущество показателей выживаемости больных с опухолями I и II степени по сравнению с новообразованиями III и IV степени. A. Zisman и соавт. [21] на когорте 478 пациентов с ПКР продемонстрировали статистически значимое различие показателей выживаемости у больных с различной степенью злокачественности по Fuhrman. Гистологическая градация по Fuhrman является независимым фактором прогноза выживаемости во всех этих исследованиях, проводимых за период более 20 лет.

D. Bretheau и соавт. [9] выявили, что степень злокачественности по Fuhrman как фактор прогноза коррелирует с другими параметрами, такими как стадия и размер опухоли, метастатическое поражение ЛУ, синхронные метастазы, опухолевый тромбоз почечной вены. Ни у одного из наблюдавшихся ими больных ПКР I или II степени по Fuhrman не обнаружено метастатического поражения ЛУ, в то время как у пациентов с ПКР III и IV степени поражение выявлено в 12 и 54% случаев соответственно. Статистически значимое улучшение показателей выживаемости имело место у больных с опухолями I и II степени злокачественности по сравнению с новообразованиями III и IV степени (см. табл. 2). V. Ficarra и соавт. [12] обнаружили схожую корреляцию в исследовании 333 пациентов после радикальной нефрэктомии, показатели выживаемости в группе больных с опухолями I и II степени злокачественности были выше, чем в группе с опухолями III или IV степени.

Следует отметить, что больные с опухолями I и II стадии по классификации UICC и высокой степенью злокачественности подвержены высокому риску развития рецидива заболевания и поэтому им может понадобиться дополнительное лечение после нефрэктомии. A. Minervini и соавт. [13] установили статистически достоверное различие показателей

Таблица 2. Показатели выживаемости, основанные на прогностических группах градации по Fuhrman, — 14 исследований, оценивающих все гистологические типы*

Автор	Год	Число пациентов	Гистологический вариант	UICC стадии	5-летняя выживаемость в соответствии со степенью по Fuhrman				Существенные отличия в показателях выживаемости по степеням
					I	II	III	IV	
Fuhrman [2]	1982	103	Все	I—IV*	65	30	32	10	I>II, III>IV
Medeiros [6]	1988	121	Все	I—IV*	85	70	21	23	I, II>III, IV
Grignon [7]	1989	103	Все	I—IV*	88		80	43	I, II>IV
Munichor [8]	1992	79	Все	I—IV*	50	55	11	14	I, II>III, IV
Bretheau [9]	1995	190	Все	I—IV	76	72	51	35	I, II>III, IV
Usubutun [10]	1998	165	Все	I—IV	97	83	78	66	I, II>III, IV
Tsui [11]	2000	643	Все	I—IV	89	65	46		I>II>III, IV
Ficarra [12]	2001	333	Все	I—IV	94	86	59	31	I, II>III>IV
Minervini [13]	2002	213	Все	I—IV	96	87	60		I, II>III, IV
Amin [14]	2002	405	Все	I—IV	100	94	80	35	I, II>III>IV
Ficarra [15]	2003	1446	Все	I—IV	86	80	59	29	I>II>III>IV
Erdogan [16]	2004	75	Все	I—IV	85	61	12	6	I, II>III, IV
Ficarra [17]	2005	388	Светлоклеточный	I—IV	100	90	77	55	I, II>III>IV
Patard [18]	2005	4063	Все	I—IV	89	72	50	28	I>II>III>IV

*Опубликовано с разрешения: G. Novara и соавт. [19].

5-летней опухолевоспецифической выживаемости пациентов с pT2 опухолями III—IV степени злокачественности, составляющей лишь 20%, по сравнению с показателями выживаемости больных с pT2 опухолями I—II степени (72,2%). В исследовании К.Н. Tsui и соавт. [11] показатели 5-летней выживаемости пациентов с pT1 опухолями III и IV степени злокачественности составили 60 и 0% соответственно. Несмотря на то что показатели выживаемости в этих 2 исследованиях сильно отличаются друг от друга, оба исследования подтверждают тот факт, что пациенты с опухолями I или II стадии и степенью злокачественности III или IV подвергаются высокому риску развития рецидива заболевания и летального исхода. На момент диагностики ПКР большинство больных уже имеют местно-распространенный процесс, у значительного числа пациентов диагностируют опухоли высокой степени злокачественности. По данным исследования А. Minervini и соавт. [13], 13% pT1 опухолей и 26% опухолей pT2 характеризовались III—IV степенью злокачественности. К.Н. Tsui и соавт. [11] установили, что у больных с опухолью I стадии 9% имели III—IV степень злокачественности. Учитывая плохой прогноз больных с подобными характеристиками, им необходимо назначение адъювантного лечения.

Ограничение метода оценки степеней злокачественности

Наличие расхождений в показателях выживаемости прооперированных больных свидетельствует о неоднородности морфологии ядер клеток и гетерогенности степеней злокачественности по Fuhrman в пределах отдельных опухолей почки. М. Al-Aunati и соавт. [22] обнаружили сразу несколько степеней злокачественности в 53% исследованных случаев ПКР. Следовательно, отбор образцов может оказать существенное влияние на определение степени градации данной опухоли. Однако вопрос о количестве участков опухоли, необходимых для определения степени злокачественности, остается открытым [23].

Изменение степени злокачественности также может быть вызвано качеством и типом фиксации ткани перед исследованием. N.S. Goldstein [24] описал изменения в ядрышках и структуре хроматина в неверно фиксированных тканях. Кроме того, прогностическая достоверность градации по Fuhrman может нуждаться в дополнительном стратифицировании в зависимости от гистологического подтипа ПКР: светлоклеточный, папиллярный или хромофобный. D. Sika-Poatonu и соавт. [4] предположили, что при папиллярных вариантах ПКР ядрышковая градация более важна, чем степень по Fuhrman, а другие исследователи считают, что при хромофобных вариантах ПКР градация по Fuhrman также не дает надежных прогностических результатов [11].

Воспроизводимость результатов разных исследователей

Несколько авторов оценили воспроизводимость результатов при применении системы градации по Fuhrman [5, 9, 17, 22, 25, 26]. В целом воспроизводимость оценки степени злокачественности разными патоморфологами определена от хорошей до умеренной, хотя результаты исследования, включившего 196 больных ПКР, показали 95% совпадение с оценками патоморфологами степени дифференцировки ядер клеток по Fuhrman [9, 23]. В рамках другого большого исследования 2042 больных ПКР стратифицировали по гистологическому типу и степени злокачественности, определяемых без использования стандартизированной системы, после чего при исследовании с применением стандартизированной системы градации клиники Мейо около 1/3 светлоклеточных и хромофобных вариантов опухолей почки были присвоены более высокие степени злокачественности, и только у одного из 12 больных степень была понижена [9]. В рамках того же исследования в половине случаев папиллярного рака опухолям присвоили более высокую степень. Пересмотренные степени оказались более точными в прогнозировании летального исхода.

Для пациентов, которым показано лечение Онкофагом, значительное влияние на выживаемость при ПКР могут оказать более тщательная гистологическая и патолого-анатомическая оценки степени ядерной атипии, в особенности при определении различий между II и III степенью по Fuhrman. До регистрации в России препарата Онкофаг различие между II и III степенью не влияло на выбор адъювантного лечения после нефрэктомии.

В настоящее время точное стадирование имеет большое значение в связи с появлением доказанного адъювантного лечения для больных с более высокой степенью атипии. В научных работах бытует мнение, что проблема оценки стадирования опухоли присутствовала всегда.

Данные литературы подтверждают существенную значимость проблемы неправильной оценки степени злокачественности опухолей. V. Ficcaro и соавт. [17] провели анализ опухолей 388 больных ПКР и подтвердили, что у 30% пациентов степень дифференцировки опухоли после пересмотра повышается от II к III по Fuhrman. Похожие данные получили С.М. Lohse и соавт. [5] при анализе 2042 случаев ПКР. Пятилетняя опухолевоспецифическая выживаемость для больных со II степенью по Fuhrman составила 87%, тогда как в подгруппе больных, у которых степень дифференцировки повышена до III, этот показатель был равен только 59%. Таким образом, воспроизводимость оценки

степени злокачественности опухолей почки можно улучшить, четко определив параметры градации разнородных опухолей.

Модели прогнозирования исходов ПКР

Точные прогностические методы позволяют отбирать больных, которым поможет адъювантное лечение. В прогностических системах стадирования ПКР, включающих дифференцировку ядер клеток как параметр определения риска и прогнозирования клинического исхода заболевания, используют интегрированную систему классификации UCLA (UISS — UCLA integrated staging system) [3], модель клиники Мейо SSIGN [27] и номограммы Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) [28]. Модели UISS и SSIGN проанализированы и одобрены. Метод UISS позволяет выделить группы пациентов с низким, умеренным и высоким риском развития рецидива, метастатических и неметастатических поражений, используя TMN-классификацию, систему гистологической градации по Fuhrman и систему оценки общего состояния больных по шкале ECOG (рис. 2). Согласно системе UISS, 5-летняя опухолевоспецифическая выживаемость пациентов с неметастатическим ПКР с низким, умеренным и высоким риском составляет 92, 67 и 44% соответственно. Для больных тех же групп риска с метастатическим ПКР показатели 3-летней выживаемости равнялись 37, 23 и 12%. Для пациентов со светлоклеточным ПКР алгоритм SSIGN клиники Мейо включает стадию, размер, степень злокачественности и некроза, а клинический исход рассчитывается, исходя из общей суммы баллов.

Возможность прогнозировать результаты лечения по степени дифференцировки ядер клеток позволила планировать наиболее эффективные схемы терапии. Система градации характеризуется умеренной воспроизводимостью у патоморфологов и в медицинских учреждениях. Применение системы оценки степени злокачественности, как самостоятельно, так и в сочетании с другими факторами риска, позволит улучшить планирование адъювантного лечения.

Использование Онкофага в лечении больных ПКР с умеренным риском

Использование системы градации по Fuhrman позволяет врачам прогнозировать вероят-

ность развития рецидива заболевания у больных ПКР, но отсутствие методов эффективного послеоперационного лечения при начальных стадиях ПКР не позволяло улучшить результаты лечения. У 40% пациентов с ПКР умеренного риска прогрессирование заболевания выявляют в течение 5 лет, а показатели выживаемости в этом случае составляют всего 1 год. Продолжительность жизни таких больных иногда увеличивается благодаря лечению доступными лечебными препаратами, но нередко такое лечение ассоциировано с побочными эффектами, ухудшающими качество жизни. Таким образом, основная цель при назначении адъювантного лечения — предотвращение развития рецидива ПКР. По данным Международного многоцентрового рандомизированного открытого исследования III фазы, включавшего более чем 700 пациентов с локализованным и местно-распространенным ПКР, противораковая вакцина Онкофаг решает эту медицинскую проблему [1]. Полученные результаты свидетельствуют о снижении риска развития рецидива у больных с неметастатическим ПКР промежуточного риска (Ib/II стадия по AJCC, высокая степень злокачественности, III стадия T1/2/3a по AJCC, низкая степень злокачественности) на 48%. В этом исследовании при среднем периоде наблюдения 3,8 года зафиксировано 30 (16,3%) рецидивов в группе лечения Онкофагом и 55 (30,9%) —

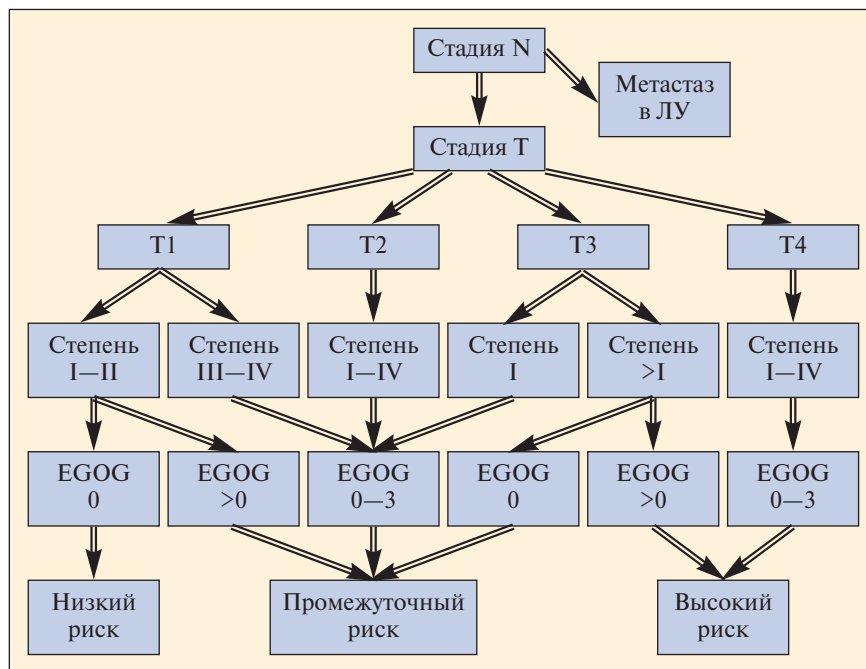


Рис. 2. Алгоритм интегрированной системы классификации UCLA для определения риска развития рецидива. Схема оценки группы риска по UISS для пациентов с локализованным и местно-распространенным ПКР. Следует двигаться сверху вниз, применяя стадии N и T по UICC, степень по Fuhrman и ECOG-PS. Опубликовано с разрешения: J. Lat и соавт. [29].

в группе наблюдения ($p=0,004$, относительный риск 0,521, $n=362$) [1].

Для принятия решения о применении Онкофага для адьювантного лечения больных ПКР с промежуточным риском потребуются консилиум с участием многопрофильной команды врачей. Онкофаг изготавливают специально для каждого конкретного пациента. Это не традиционное лекарство, которое можно заказать или изготовить заранее. Для подготовки опухоли к отправке и для изготовления этой противораковой вакцины используются уникальные инструменты и методики. Соблюдение указанных патоморфологических параметров патоморфологом и хирургом играет очень важную роль в обеспечении сохранности опухолевой ткани для возможности последующего изготовления вакцины Онкофаг.

Роль хирургов, онкологов и онкоурологов

Хирургам рекомендуется рассматривать каждого больного ПКР с локализованным и местнораспространенным процессом заболевания (наличие которого определено перед операцией при помощи стандартных методов визуализации) как кандидата на проведение терапии вакциной Онкофаг. После операции следует сохранить как можно больше опухолевого материала пациента, а затем отправить его в центральную лабораторию производителя, где изготавливают Онкофаг. Патоморфолог должен будет определить, подходит ли опухоль по стадии, гистологической степени, общему качеству и жизнеспособности для назначения Онкофага. В соответствии с требованиями производителя, пока определяются эти параметры, опухоль должна храниться в замороженном состоянии в медицинском учреждении.

Лечащий врач, уролог или онколог, должен владеть навыками всех необходимых процедур, связанных с применением противоопухолевой вакцины Онкофаг. Онкофаг — это лечебная вакцина, доставляемая в ампулах одноразового применения и вводимая пациенту в виде амбулаторных инъекций после восстановления больного после операции. По сравнению с цитостатическими или цитотоксическими препаратами введение Онкофага легко переносится и не требует госпитализации. Низкая токсичность Онкофага позволяет исключить противопоказания, существующие при использовании традиционной химиотерапии (ХТ), особенно при лечении пожилых пациентов (например, сердечно-сосудистые заболевания).

Роль патоморфологов

Гистологическая градация опухоли, определяемая патоморфологом, является важным этапом прогностической оценки и планирования лечения ПКР. Патоморфолог играет решающую роль в определе-

нии показаний к назначению Онкофага больным с промежуточным риском развития рецидива ПКР (Ib/II стадия по AJCC с высокой степенью злокачественности по Fuhrman, III стадия T1/2/3a по AJCC с низкой степенью злокачественности по Fuhrman). Патоморфолога, работающего с операционной бригадой, вызывают для быстрой заморозки как можно большего объема удаленной опухолевой ткани с целью ее сохранения до момента получения результатов патоморфологического исследования. В случае назначения Онкофага опухолевую ткань в замороженном состоянии отправляют производителю с соблюдением соответствующих требований, и онколог или уролог берет на себя ответственность по введению вакцины.

Обсуждение

Гистологическая градация отражает специфические морфологические характеристики опухоли, определяющие ее биологическую агрессивность [23]. Существует по меньшей мере 7 систем градации ПКР, позволяющих классифицировать степень дифференцировки опухоли. Однако предложенная S.A. Fuhrman система градации ядер клеток обладает большей прогностической достоверностью и характеризуется более высокой степенью надежности по сравнению с системами, основанными на цитоплазматических или морфологических характеристиках опухолевой клетки [2, 5, 19, 30]. Кроме того, в нескольких исследованиях была подтверждена взаимосвязь между степенью злокачественности по Fuhrman, клинической стадией заболевания и показателями выживаемости [9, 29, 31]. Система Fuhrman стала самой распространенной системой градации ПКР во всем мире [1]. Больным с промежуточным риском развития рецидива рака может помочь адьювантное лечение Онкофагом. Приведенные выше клинические данные свидетельствуют о том, что риск развития рецидива рака у пациентов, получивших Онкофаг, снижается почти на 50%.

На примере других злокачественных образований установлено, что, несмотря на раннюю диагностику, у пациентов, лечение которых заключалось только в оперативном вмешательстве, остается определенная степень риска развития рецидива и летального исхода. Например, в 25% случаев оперативное лечение больных местно-распространенным раком прямой кишки не приводит к излечению [32]. После оперативного лечения рака толстой кишки (РТК) III стадии показатели 5-летней выживаемости составили 58% [33]. При наличии метастазов РТК в ЛУ показатели выживаемости были еще ниже — 55%. При раке молочной железы (РМЖ) ранних стадий риск развития рецидива достигает около 36% через 5 лет и 55% — через 15 лет [34]. Даже пациенты с небольшими (≤ 1 см) Neg-2-

положительными опухолями имеют 22% риск развития рецидива в течение 5 лет после операции [35]. Признав недостаточность оперативного лечения как единственного способа предотвращения прогрессирования заболевания, онкологи начали применять на практике методики адъювантного лечения, чтобы улучшить показатели безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости [36]. Еще в 1990 г. удалось добиться существенного улучшения показателей БРВ и ОВ (снижение смертности на 33%) в результате адъювантного лечения РТК III стадии фторурацилом и левамизолом [37]. Оригинальная схема применения данных лекарственных средств была дополнена оксалиплатином, в результате чего показатели БРВ улучшились: у больных, прошедших курс лечения фторурацилом, левамизолом и оксалиплатином, отмечалось снижение риска рецидива на 23% по сравнению с пациентами, прошедшими курс лечения только фторурацилом и левамизолом [38]. Следует отметить, что в рамках данного исследования возникали побочные эффекты III или IV степени. Также была доказана эффективность адъювантного лечения РТК II стадии терапевтической противораковой вакциной: у больных, прошедших курс лечения, риск развития рецидива и летального исхода снизился на 42% по сравнению с пациентами, перенесшими только оперативное вмешательство [39].

Активно практикуется адъювантное лечение РМЖ начальных стадий, которое предполагает применение антрациклинов (например, эпирубицин, доксорубицин), тамоксифена, циклофосфамида, доцетаксела, трастузумаба (при Her-2-позитивных случаях рака) и других лекарственных препаратов. Метаанализ Координационного центра международной группы по изучению РМЖ ранних стадий (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) показал, что адъювантная ХТ позволяет добиться существенного повышения показателей 15-летней ОВ и БРВ по сравнению с оперативным лечением [34]. В результате проведенных исследований удалось сравнить результаты адъювантной ХТ непосредственно после операции и отсроченного лечения, которое начинали только после развития рецидива; разница в показателях смертности свидетельствует о том, что откладывать проведение адъювантной ХТ небезопасно [34].

Онкофаг — первый препарат для адъювантной терапии, продемонстрировавший свою эффективность при лечении ПКР начальных стадий. Риск развития рецидива у больных ПКР с промежуточным риском снижается на 50% после лечения Онкофагом, что свидетельствует о высокой степени эффективности по сравнению с результатами адъювантного лечения РТК и РМЖ ранних стадий.

По показателям безопасности Онкофаг значительно превосходит традиционные цитостатические или цитотоксические препараты, применяемые в рамках адъювантного лечения. По результатам исследования III фазы побочных эффектов III или IV степени, связанных с терапией Онкофагом, не наблюдалось. Большинство зарегистрированных побочных эффектов имело легкую или среднюю степень тяжести и носило преходящий характер. Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами Онкофага в этом исследовании были эритема в месте инъекции (49,7%), уплотнение (48,1%), боль в спине (12,3%), головная боль (12,3%) и слабость (10,4%). Побочных эффектов III—IV степени токсичности, связанных с приемом Онкофага, не зарегистрировано. За время проведения исследования прекратили применение Онкофага только 3 (0,9%) больных. Вышеупомянутые характеристики делают Онкофаг привлекательным препаратом для применения в онкологической практике.

Выводы

Система гистологической градации по Fuhrman помогает клиницистам выделять больных ПКР промежуточного риска развития рецидива после хирургического лечения, доля которых весьма значительна. Ранее после удаления опухоли тактика ведения этих пациентов сводилась лишь к наблюдению, но статистические данные свидетельствуют о том, что в случае развития рецидива рака прогноз чаще всего неблагоприятный. Тем не менее при принятии решения о назначении адъювантного лечения пациентам с начальными стадиями заболевания необходимо учитывать соотношение эффективности и токсичности препаратов, что является важным для больных без явных признаков заболевания в послеоперационном периоде, которые возобновляют свой привычный образ жизни. Идеальное адъювантное лечение должно обеспечить пациентам существенное снижение риска развития рецидива, не ухудшая качества жизни. Начиная с 2008 г. в РФ для адъювантного лечения больных ПКР промежуточного риска применяют новый препарат — Онкофаг. Каждый участник многопрофильной врачебной команды, в которую входят патоморфологи, хирурги, урологи и онкоурологи, играет важную роль в идентификации перед операцией круга возможных кандидатов, которым может понадобиться лечение новым препаратом по окончании периода восстановления после нефрэктомии. Онкологи, имеющие опыт лечения других видов рака начальных стадий, несомненно, оценят Онкофаг как приемлемый препарат для лечения больных ПКР с промежуточным риском развития рецидива, так как терапия Онкофагом увеличивает БРВ пациентов.

Литература

1. Wood C., Srivastava P., Bukowski R. et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9633):145—54.
2. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655—63.
3. 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(5):1368—74.
4. Sika-Paotonu D., Bethwaite P.B., McCredie M.R. et al. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(9):1091—6.
5. Lohse C.M., Blute M.L., Zincke H. et al. Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2,042 patients. *Am J Clin Pathol* 2002;118(6):877—86.
6. Medeiros L.J., Jones E.C., Aizawa S. et al. Grading of renal cell carcinoma: Workgroup №2. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80(5):990—1.
7. Grignon D.J., Ayala A.G., El-Naggar A. et al. Renal cell carcinoma. A clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis of 103 cases. *Cancer* 1989;64(10):2133—40.
8. Munichor M., Lichtig C., Tzin G., Weiss A. Prognostic significance of granular cell content in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1992;22(3):204—8.
9. Bretheau D., Lechevallier E., de Fromont M. et al. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76(12):2543—9.
10. Usubutun A., Uygur M.C., Ayhan A. et al. Comparison of grading systems for estimating the prognosis of renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 1998;30(4):391—7.
11. 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(4):1090—5; quiz 1295.
12. Ficarra V., Righetti R., Martignoni G. et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int* 2001;67(2):130—4.
13. Minervini A., Lilas L., Minervini R., Selli C. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. *Cancer* 2002;94(10):2590—5.
14. 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(3):281—91.
15. Ficarra V., Prayer-Galetti T., Novella G. et al. Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;43(6):663—9.
16. Erdogan F., Demirel A., Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Int J Clin Pract* 2004;58(4):333—6.
17. Ficarra V., Martignoni G., Maffei N. et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;103(1):68—75.
18. Patard J.J., Leray E., Rioux-Leclercq N. et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2763—71.
19. Novara G., Martignoni G., Artibani W., Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;177(2):430—6.
20. Goldstein N.S. The current state of renal cell carcinoma grading. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80(5):977—80.
21. Zisman A., Pantuck A.J., Wieder 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(23):4559—66.
22. Al-Aynati M., Chen V., Salama S. et al. Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(5):593—6.
23. Engers R. Reproducibility and reliability of tumor grading in urological neoplasms. *World J Urol* 2007;25(6):595—605.
24. Goldstein N.S. Grading of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1999;26(3):637—42.
25. Lang H., Lindner V., de Fromont M. et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005;103(3):625—9.
26. Lanigan D., Conroy R., Barry-Walsh C. et al. A comparative analysis of grading systems in renal adenocarcinoma. *Histopathology* 1994;24(5):473—6.
27. 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(6):2395—400.
28. Kunkle D.A., Haas N.B., Uzzo R.G. Adjuvant therapy for high-risk renal cell carcinoma patients. *Curr Urol Rep* 2007;8(1):19—30.
29. Lam J.S., Shvarts O., Leppert J.T. et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174:466—72.
30. Francois C., Decaestecker C., De Lathouwer O. et al. Improving the prognostic value of histopathological grading and clinical staging in renal cell carcinomas by means of computer-assisted microscopy. *J Pathol* 1999;187(3):313—20.
31. Patard J.J., Kim H.L., Lam J.S. et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3316—22.
32. Rosen L.S., Bilchik A.J., Beart R.W. Jr. et al. New approaches to assessing and treating early-stage colon and rectal cancer: summary statement from 2007 Santa Monica Conference. *Clin Cancer Res* 2007;13(2 Pt 2):6853—6.
33. Taal B.G., Van Tinteren H., Zoetmulder F.A. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001;85(10):1437—43.
34. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687—717.
35. Rakkhit R., Broglio K., Peintinger F., Cardoso F. Significant increase recurrence rates among breast cancer patients with Her-2-positive, T1a,bN0M0 tumors [abstract 701]. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Conference 2008; December 13, 2008. San Antonio, Texas.
36. Chau I., Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer—what, when and how? *Ann Oncol* 2006;17(9):1347—59.
37. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S. et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322(6):352—8.
38. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2343—51.
39. Vermorken J.B., Claessen A.M., van Tinteren H. et al. Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9150):345—50.