

УДК 616.61-006.6-033.2-091.8-036

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Долбик-Воробей Ю. Г.¹, Летковская Т. А.¹, Минич А. А.², Киселев П. Г.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Почечно-клеточный рак — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований почки. Большая часть в структуре заболеваемости принадлежит светлоклеточному варианту почечно-клеточного рака. Прогноз выживаемости при данном заболевании в значительной степени зависит от стадии заболевания на момент установления диагноза. В настоящее время для диагностики преимущественно используются ультразвуковая диагностика, компьютерная томография и гистологическое исследование опухолевой ткани. Однако эти методы требуют особого технического оснащения и высокой квалификации специалистов. По этой причине ранняя диагностика заболевания часто бывает затруднена. Часто диагноз устанавливается уже при наличии гематогенных или лимфогенных метастазов. Это побуждает к поиску клинико-морфологических факторов, которые позволили бы судить о неблагоприятном течении опухолевого процесса. Нашей целью явилось изучить клинико-морфологические факторы, влияющие на выживаемость пациентов с морфологически верифицированным диагнозом метастатического почечно-клеточного рака.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, 5-летняя выживаемость, гематогенные метастазы, факторы прогноза.

Введение. Почечно-клеточный рак является наиболее распространенным новообразованием почек, составляя 75–90 % злокачественных опухолей почки [1]. Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака составляет 60–70 % всех случаев почечно-клеточного рака. Полагают, что он возникает из эпителиальных клеток, выстилающих проксимальные каналцы. Хотя пациенты всех возрастных групп, включая детей, подвержены риску его возникновения, подавляющее большинство случаев развивается у пациентов старше 40 лет, и большинство пациентов составляют мужчины, с соотношением примерно 1,5:1 [2].

У пациентов с почечно-клеточным раком метастатическое распространение развивается приблизительно в 33 % случаев [3]. Клиническое ведение пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком осложняется отсутствием значительной эффективности имеющихся методов лечения. Распространенные локализации метастазирования включают легкие, печень, кости, головной мозг и надпочечники, а в публикациях различных авторов подробно описываются случаи распространения почечно-клеточного рака практически в любую часть тела. Часто в метастатический процесс

вовлекается более одной системы органов. Метастазы могут быть обнаружены как при постановке диагноза, так и через определенный промежуток времени после нефрэктомии. Приблизительно у 20–30 % пациентов с почечно-клеточным раком имеются метастазы на момент установления диагноза, а у 30–50 % в конечном итоге появляются метастазы после нефрэктомии [4]. Короткий интервал между нефрэктомией и развитием метастазов ассоциируется с худшим прогнозом. Пациенты с метастатическим почечно-клеточным раком имеют неблагоприятный прогноз: медиана выживаемости составляет всего 6–12 месяцев, средняя продолжительность жизни 6–12 месяцев, а 2-летняя выживаемость составляет 10–20 % [3].

Цель работы — изучение клинико-морфологических факторов, влияющих на выживаемость пациентов с морфологически верифицированным диагнозом метастатического почечно-клеточного рака.

Материалы и методы. Материалом послужили клинико-морфологические данные 636 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом различных гистологических вариантов почечно-клеточного рака и наличием

ем отдаленных гематогенных и/или лимфогенных метастазов, проходивших лечение на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 2005–2015 гг. Статистическая обработка данных производилась при помощи программы Statistica 10.0, используемые методы: описательная статистика, метод Каплана — Майера. Статически достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди анализируемых пациентов 439 составили мужчины (69,03 %), средний возраст на момент установления диагноза составил $56,47 \pm 9,49$ лет, медиана возраста 56 лет (диапазон 27–86 лет); 197 пациентов — женщины (30,97 %), средний возраст — $56,47 \pm 9,48$ лет, медиана возраста — 56 лет (диапазон 28–83 года), соотношение мужчины:женщины — 2,23:1.

Среди пациентов мужского пола 5-летняя выживаемость была сопоставима (387 случаев (88,15 %)) с пациентами женского пола (176 случаев (89,34 %)), однако при исследовании методом Каплана — Майера мы получили большую статистически достоверную выживаемость у женщин по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$). В долгосрочной перспективе выживаемость у женщин была почти в 2 раза

выше, чем у мужчин (мужчины: 10-летняя выживаемость — 155 случаев (35,31 %), 15-летняя — 37 случаев (8,43 %), женщины: 10-летняя выживаемость — 102 случая (51,78 %), 15-летняя — 30 случаев (15,23 %)), однако статистическая достоверность этих данных не подтверждается ($p > 0,05$).

Градации возраста пациентов произведена согласно Всемирной организации здравоохранения, причем в исследуемой группе люди молодого возраста (18–44 года) составили 58 пациентов (9,12 %), люди среднего возраста (45–59 лет) — 350 пациентов (55,03 %), люди пожилого возраста (60–74 года) — 207 пациентов (32,55 %), люди старческого возраста (75–90 лет) — 21 пациент (3,30 %), долгожителей (свыше 90 лет) в исследуемой группе выявлено не было.

Как видно из таблицы 1, 5-летняя выживаемость пациентов в различных возрастных группах сопоставима, однако если рассматривать 10- и 15-летнюю выживаемость, то в результате исследования выявлено снижение выживаемости пациентов старших возрастных групп по сравнению с молодыми пациентами и пациентами среднего возраста, что коррелирует с мировыми литературными данными.

Таблица 1 — Выживаемость в различных возрастных группах

Выживаемость	Возраст пациентов			
	18–44 года	45–59 лет	60–74 года	75–90 лет
5 лет и более	53 пациента (91,34 %)	313 пациентов (89,43 %)	182 пациента (87,92 %)	15 пациентов (71,43 %)
10 лет и более	25 пациентов (43,10 %)	162 пациента (46,29 %)	67 пациентов (32,37 %)	3 пациента (14,29 %)
15 лет и более	6 пациентов (10,34 %)	34 пациента (9,71 %)	10 пациентов (4,83 %)	0 пациентов (0,00 %)

В исследуемой группе пациентов наблюдалось следующее распределение по гистологическим вариантам почечно-клеточного рака: 620 случаев (97,48 %) — светлоклеточный почечно-клеточный рак, 12 случаев (1,89 %) — папиллярный, 2 случая (0,31 %) — хромофобный, 2 случая (0,31 %) — светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак. Причем 5-летняя выживаемость у пациентов со светлоклеточным вариантом почечно-клеточного рака составила 551 случай (88,87 %), с хромофобным вариантом — 2 случая (100,00 %), с папиллярным вариантом — 9 случаев (75,00 %) и с папиллярным светлоклеточным вариантом почечно-клеточного рака — 1 случай (50,00 %). 10-летняя выживаемость у пациентов со светлоклеточным раком почки составила 253 слу-

чая (40,81 %), 15-летняя — 67 случаев (10,81 %); 10-летняя выживаемость пациентов с папиллярным вариантом почечно-клеточного рака составила 4 случая (33,33 %), пациентов с 10-летней и 15-летней выживаемостью в остальных группах выявлено не было.

Клиническая стадия T1 на момент установления диагноза выявлена в 185 случаях (29,09 %), из них 5-летний рубеж выживаемости преодолели 170 пациентов (91,89 %), 10-летний — 79 пациентов (42,70 %), 15-летний — 20 пациентов (10,81 %).

Клиническая стадия T2 установлена в 68 случаях (10,69 %), из них более 5 лет после установления диагноза прожили 58 пациентов (85,29 %), более 10 лет — 35 пациентов (51,47 %), более 15 лет — 8 пациентов (11,76 %).

Клиническая стадия T3 установлена в 304 случаях (47,80 %), 5-летняя выживаемость после установления диагноза выявлена у 261 пациента (85,86 %), 10-летняя — у 127 пациентов (41,78 %), 15-летняя — у 36 пациентов (11,84 %).

Клиническая стадия T4 установлена в 79 случаях (12,42 %), из них более 5 лет после установления диагноза прожили 67 пациентов (84,81 %), более 10 лет — 9 пациентов (11,39 %), более 15 лет — 3 пациента (3,80 %).

Таким образом, мы видим снижение в долгосрочной перспективе (10 и более лет) выживаемости пациентов с повышением клинической стадии на момент установления диагноза, что, однако, не подтверждается статистически ($p > 0,05$), тогда как 5-летняя выживаемость сохраняется на высоком уровне вне зависимости от клинической стадии опухоли (85,29 % у пациентов с клинической стадией T1 против 84,81 % у пациентов с клинической стадией 4), однако статистически достоверно снижение 5-летней выживаемости пациентов с повышением клинической стадии на момент установления диагноза ($p < 0,05$).

Данные о степени дифференцировки опухоли в нашем исследовании были доступны только о 373 пациентах. Из них высокая степень дифференцировки опухоли (G1) была выявлена в 76 случаях (20,38 %), средняя (G2) — в 223 случаях (59,79 %), низкая (G3) — в 68 случаях (18,23 %), недифференцированные опухоли (G4) были выявлены в 6 случаях (1,61 %).

Из них 5-летняя выживаемость у пациентов с высокой степенью дифференцировки опухоли (G1) наблюдалась в 73 случаях (96,05 %), 10-летняя — в 35 случаях (46,05 %), 15-летняя — в 5 случаях (6,58 %).

Так, 5-летняя выживаемость у пациентов со средней степенью дифференцировки опухоли (G2) составила 193 случая (86,54 %), 10-летняя — 88 случаев (39,46 %), 15-летняя — в 22 случаях (9,87 %).

У пациентов с низкой степенью дифференцировки опухоли (G3) 5-летняя выживаемость составила 58 случаев (85,29 %), 10-лет-

няя — 15 случаев (22,06 %), 15-летняя — 5 случаев (7,35 %).

А 5-летняя выживаемость пациентов с недифференцированным почечно-клеточным раком (G4) составила 4 случая (66,67 %), 10-летняя — 3 случая (50,00 %), случаев 15-летней выживаемости выявлено не было.

В результате нашего исследования было выявлено значительное снижение 10-летней выживаемости пациентов со средней (G2) и низкой (G3) дифференцировкой опухоли по сравнению с пациентами с высокодифференцированными опухолями (G1): 39,46 % и 22,06 % против 46,05 % соответственно, а также резкое снижение 15-летней выживаемости у пациентов с низкой степенью дифференцировки (G3) и недифференцированными (G4) опухолями (7,35 % и 0,00 % соответственно) по сравнению с пациентами со средней степенью дифференцировки (G2) опухоли (9,87 %), что, однако, не подтверждается при расчете методом Каплана — Майера ($p > 0,05$).

Важным прогностическим признаком является стадия опухоли по TNM классификации на момент установления диагноза. В ходе исследования пациенты были распределены на 4 группы: 1) без метастазов на момент установления диагноза; 2) с наличием лимфогенных метастазов на момент установления диагноза; 3) с наличием гематогенных метастазов на момент установления диагноза; 4) с наличием лимфогенных и гематогенных метастазов на момент установления диагноза.

Группа 1 (пациенты без метастазов на момент установления диагноза): 549 случаев (86,32 %), из них T1 — 187 случаев (34,06 %), T2 — 66 случаев (12,02 %), T3 — 290 случаев (52,82 %), T4 — 6 случаев (1,09 %). Данные о выживаемости пациентов приведены в таблице 2.

Группа 2 (пациенты с наличием лимфогенных метастазов на момент установления диагноза): 28 случаев, из которых T1 — 4 случая (14,29 %), T2 — 1 случай (3,57 %), T3 — 22 случая (78,57 %), T4 — 1 случай (3,57 %). Данные о выживаемости пациентов приведены в таблице 3.

Таблица 2 — Выживаемость пациентов в группе 1

Стадия	Выживаемость		
	5 лет и более	10 лет и более	15 лет и более
T1	172 (91,98 %)	81 (43,32 %)	21 (11,23 %)
T2	59 (89,39 %)	36 (54,54 %)	8 (12,12 %)
T3	251 (86,55 %)	124 (42,76 %)	34 (11,72 %)
T4	5 (83,33 %)	1 (16,67 %)	0 (0,00 %)

Таблица 3 — Выживаемость пациентов в группе 2

Стадия	Выживаемость		
	5 лет и более	10 лет и более	15 лет и более
T1	3 (75,00 %)	2 (50,00 %)	0 (0,00 %)
T2	1 (25,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
T3	21 (95,45 %)	6 (27,28 %)	1 (4,55 %)
T4	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

Группу 3 (пациенты с наличием гематогенных метастазов на момент установления диагноза) составили 48 случаев, из них T1 — 8 случаев (16,67 %), T2 — 5 случаев (10,42 %),

T3 — 30 случаев (62,50 %), T4 — 5 случаев (10,42 %). Данные о выживаемости пациентов приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Выживаемость пациентов в группе 3

Стадия	Выживаемость		
	5 лет и более	10 лет и более	15 лет и более
T1	7 (87,50 %)	2 (25,00 %)	1 (12,50 %)
T2	4 (80,00 %)	1 (20,00 %)	0 (0,00 %)
T3	25 (83,33 %)	4 (13,33 %)	2 (6,67 %)
T4	5 (100,00 %)	1 (20,00 %)	0 (0,00 %)

Группа 4 (пациенты с наличием лимфо-генных и гематогенных метастазов на момент установления диагноза) — 11 случаев. Пациен-

тов с T1 и T2 выявлено не было, T3 — 9 (81,82 %), T4 — 2 (18,18 %). Данные о выживаемости пациентов приведены в таблице 5.

Таблица 5 — Выживаемость пациентов в группе 4

Стадия	Выживаемость		
	5 лет и более	10 лет и более	15 лет и более
T3	8 (88,89 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
T4	2 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

В ходе исследования было установлено, что выживаемость пациентов в группе 1 значительно выше по сравнению с другими группами, а также установлено снижение выживаемости пациентов с увеличением размера опухоли и вовлечением соседних структур в опухолевый процесс.

Метастатический потенциал почечно-клеточного рака крайне variabelen. В ходе исследования установлено, что чаще всего метастазы встречались в легких — 380 случаев (59,75 %), костях — 210 случаев (33,02 %), лимфатических узлах — 163 случая (25,63 %), надпочечниках — 141 случай (22,17 %), печени — 97 случаев (15,25 %), головном мозге — 93 случая (14,62 %). Реже метастазы встречались в поджелудочной железе — 58 случаев (9,12 %), контрлатеральной почке — 55 случаев (8,65 %), брюшине — 36 случаев (5,66 %), мягких тканях — 24 случая (3,77 %), плевре — 18 случаев

(2,83 %), коже — 11 случаев (1,73 %), щитовидной железе — 7 случаев (1,10 %), молочной железе — 4 случая (0,63 %), желудке — 3 случая (0,47 %), желчном пузыре — 3 случая (0,47 %), селезенке — 3 случая (0,47 %), яичниках — 2 случая (0,31 %), глазу — 2 случая (0,31 %), влагалище — 2 случая (0,31 %), мочевом пузыре — 2 случая (0,31 %), языке — 2 случая (0,31 %), тонкой кишке — 1 случай (0,16 %), матке — 1 случай (0,16 %), носовой полости — 1 случай (0,16 %) и в сердце — 1 случай (0,16 %). Данные о выживаемости пациентов с различной локализацией метастазов приведены в таблице 6.

В результате исследования не выявлено значительных различий 5-летней выживаемости пациентов с метастазами различных локализаций, однако 15-летняя выживаемость определено ниже у пациентов с метастазами, поражающими головной мозг и брюшину.

Таблица 6 — Выживаемость пациентов с различной локализацией метастазов

Локализация метастаза	Количество пациентов	Выживаемость		
		5 лет и более	10 лет и более	15 лет и более
Легкие	380	331 (87,10 %)	147 (38,68 %)	35 (9,21 %)
Кости	210	177 (84,29 %)	67 (31,90 %)	13 (6,19 %)
Лимфатические узлы	163	148 (90,80 %)	53 (32,52 %)	11 (6,75 %)
Надпочечники	141	132 (93,62 %)	66 (46,81 %)	13 (9,22 %)
Печень	97	84 (86,60 %)	37 (38,14 %)	9 (9,28 %)
Головной мозг	93	77 (82,80 %)	31 (33,33 %)	1 (1,08 %)
Поджелудочная железа	58	55 (94,83 %)	41 (70,69 %)	16 (27,59 %)
Контрлатеральная почка	55	52 (94,55 %)	29 (52,73 %)	10 (18,18 %)
Брюшина	36	33 (91,67 %)	11 (30,56 %)	1 (2,77 %)
Мягкие ткани	24	20 (83,33 %)	9 (37,50 %)	2 (8,33 %)
Плевра	18	13 (72,22 %)	6 (33,33 %)	1 (5,56 %)
Кожа	11	11 (100,00 %)	8 (72,73 %)	3 (27,27 %)
Щитовидная железа	7	7 (100,00 %)	4 (57,14 %)	0 (0,00 %)
Молочная железа	4	2 (50,00 %)	1 (25,00 %)	0 (0,00 %)
Желудок	3	3 (100,00 %)	1 (33,33 %)	1 (33,33 %)
Селезенка	3	2 (66,67 %)	1 (33,33 %)	0 (0,00 %)
Желчный пузырь	3	3 (100,00 %)	2 (66,67 %)	0 (0,00 %)
Яичники	2	2 (100,00 %)	2 (100,00 %)	1 (50,00 %)
Глаз	2	2 (100,00 %)	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)
Влагалище	2	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)	0 (0,00 %)
Мочевой пузырь	2	2 (100,00 %)	1 (50,00 %)	0 (0,00 %)
Язык	2	2 (100,00 %)	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)
Тонкая кишка	1	1 (100,00 %)	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)
Матка	1	1 (100,00 %)	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)
Носовая полость	1	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Сердце	1	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

Заключение. Среди анализируемых пациентов мужчины составили 69,03 % случаев, женщины — 30,97 %, среди пациентов мужского пола 5-летняя выживаемость была достоверно ниже, чем у пациентов женского пола ($p < 0,05$), в долгосрочной перспективе выживаемость у женщин была почти в 2 раза выше, чем у мужчин (мужчины: 10-летняя выживаемость — 35,31 %, 15-летняя — 8,43 % случаев, женщины: 10-летняя выживаемость — 51,78 %, 15-летняя — 15,23 %), что, однако, статистически не подтверждено ($p > 0,05$).

В исследуемой группе пациентов наблюдались преимущественно случаи светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака (97,48 %).

В ходе исследования выявлено, что 5-летняя выживаемость пациентов в различных возрастных группах сопоставима, однако, если рассматривать 10- и 15-летнюю выживаемость, то наблюдается снижение выживаемости паци-

ентов старших возрастных групп (более 60 лет) по сравнению с молодыми пациентами (18–44 года) и пациентами среднего возраста (45–59 лет).

В ходе исследования было установлено, что выживаемость пациентов в группе без выявленных метастазов на момент установления диагноза значительно выше по сравнению с другими группами, а также установлено снижение выживаемости пациентов с увеличением размера опухоли и вовлечением соседних структур в опухолевый процесс.

Также обнаружено отсутствие статистически достоверного снижения в долгосрочной перспективе (10 и более лет) выживаемости пациентов с повышением клинической стадии на момент установления диагноза ($p > 0,05$), однако статистически достоверно снижение 5-летней выживаемости пациентов с повышением клинической стадии на момент установления диагноза ($p < 0,05$).

В результате нашего исследования было выявлено значительное снижение 10-летней выживаемости пациентов со средней (G2) и низкой (G3) дифференцировкой опухоли по сравнению с пациентами с высокодифференцированными опухолями (G1): 39,46 % и 22,06 % против 46,05 % соответственно, а также резкое снижение 15-летней выживаемости у пациентов с низкой степенью дифференцировки (G3) и недифференцированными (G4) опухолями (7,35 % и 0,00 % соответ-

ственно) по сравнению с пациентами со средней степенью дифференцировки (G2) опухоли (9,87 %), что, однако, не подтверждается при расчете методом Каплана — Майера ($p > 0,05$).

В результате исследования не выявлено значительных различий 5-летней выживаемости пациентов с метастазами различных локализаций, однако 15-летняя выживаемость определено ниже у пациентов с метастазами, поражающими головной мозг и брюшину.

Список цитированных источников

1. Огнерубов, Н. А. Метастатический почечно-клеточный рак без выявленного первичного очага / Н. А. Огнерубов, Т. С. Антипова, Г. Е. Гумарева // J. of modern oncology. — 2020. — Сер. 22. — Вып. 3. — С. 149–153.
2. Bostwick, D. J. Urologic surgical pathology / D. G. Bostwick, L. Cheng. — Philadelphia, PA, USA: Elsevier, Inc., 2014. — 1294 p. — P. 110–113.
3. Metastatic renal cell carcinoma / R. C. Flanigan [et al.] // Current Treatment Options in Oncology. — 2003. — Vol. 4, № 5. — P. 385–390.
4. Clinical impact of pancreatic metastases from renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis / P. Grassi [et al.] // PLoS ONE. — 2016. — Vol. 11, № 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0151662/.

Prognostic clinical and morphological factors in patients with renal cell carcinoma

Dolbik-Vorobei Y.¹, Letkovskaya T.¹, Minich A.², Kiselev P.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named A. A. Alexsandrov”, Minsk, Republic of Belarus

Renal cell carcinoma is the most common renal malignant neoplasm, accounting for 75–90 % of various malignancies. In patients with renal cell carcinoma metastatic spread develops approximately in 33 % of cases. Approximately 20–30 % of patients with renal cell carcinoma have metastases at the time of primary diagnosis and in 30–50 % metastases eventually develop after nephrectomy. Aim of the research was to investigate clinical and morphological factors influencing the survival rate of patients with morphologically verified metastatic renal cell carcinoma. Clinical and morphological data of 636 patients with morphologically verified diagnosis of various histological variants of renal cell carcinoma with presence of distant hematogenous and/or lymphogenous metastases were examined. The study revealed, that presence of metastases at the time of primary diagnosis and high grade of tumour differentiation were the main factors reducing patient survival.

Keywords: renal cell carcinoma, 5-year survival rate, haematogenous metastases, prognostic factors.

Поступила 05.09.2022