

Стоит отметить, что исследование проводилось на выборке больных, в которой вероятность возможного неблагоприятного исхода была чрезвычайно высокой. Тем не менее первые результаты использования малых доз ИЛ-2 в комбинации с ИФН в этой группе пациентов оказались положительными.

Окончательное заключение об эффективности режимов будет сделано позже. Кроме того, с 1 января 2006 г. проводится набор (рандомизация) в дополнительную группу «ИФН в монорежиме», эффективность которой будет сопоставлена с эффективностью комбинации ИЛ-2 и ИФН.

Рекомендуемая литература

1. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. Interleukin-2 and interferon- α_2 based immunotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol 2004;22:7.
2. Calugiuri M.A. Low-dose recombinant interleukin-2 therapy: rationale and poten-

tial clinical applications. Am J Clin Oncol 1994;17:199.
3. Gitlitz B., Figlin R. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell cancer. Urol Clin North Am 2003;30(3):589–600.
4. Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. et al. A randomized study of low-dose interleukin-2 plus interferon-alpha first line therapy for metastatic RCC. Tumor 1993;79:397–400.

5. Margolin K. Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. Semin Oncol 2000; 27(2): 194–203.
6. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 1998;338:1272.

Оценка течения инцидентального и симптомного почечно-клеточного рака после радикального оперативного лечения

А.А. Гусев, В.Л. Медведев, А.В. Шангичев, Д.Г. Пасечник, М.И. Коган

Ростовский государственный медицинский университет

EVALUATION OF THE NATURAL HISTORY OF INCIDENTAL AND SYMPTOMATIC RENAL-CELL CARCINOMA AFTER RADICAL SURGERY

A.A. Gusev, V.L. Medvedev, A.V. Shangichev, D.G. Pasechnik, M.I. Kogan

Rostov State Medical University

This retrospective study assessed the prognostic value of different clinical and morphological factors of renal-cell carcinoma (RCC) in patients undergoing radical surgery. The paper describes a clinical study of 149 patients operated on in 1997 to 2003. The patients were divided into two groups: a) those with incidental carcinoma and b) those with symptomatic carcinoma. Cancer-specific survival determined by the Kaplan-Meier method. Patients with incidental RCC show a higher cancer-specific survival than those with symptomatic RCC. The asymptomatic course of renal tumor (incidental RCC) has a better prognosis of cancer-specific and relapse-free survival rate.

Органосохраняющая хирургия почечно-клеточного рака (ПКР) по избирательным (элективным) показаниям привлекает большое внимание исследователей. Отбор пациентов для такого вмешательства должен быть основан на определении прогноза течения опухолевого процесса [1–7]. В связи с этим исследование факторов прогноза течения ПКР — важная задача для дальнейшего развития органосохраняющей хирургии рака почки. Однако большинство известных факторов, достоверно влияющих на прогноз течения ПКР, таких как стадия, степень дифференцировки и морфологический тип опухоли [8–10], верифицируются только после выполнения оперативного вмешательства, поэтому актуальной задачей является определение и «дооперационных» факторов прогноза течения ПКР. Установлено, что наиболее благоприятное течение, в том числе и при выполнении органосохраняющих операций, имеют локальные опухоли, особенно размером до 4 см, т.е. так называемые малые опухоли [1, 2, 5, 6, 11]. Количество таких опухолей неуклонно увеличивается (до 6% в год)

[4], что напрямую связано с расширением ультразвукового скрининга и обнаружением опухолей почек при их бессимптомном течении, что принято определять как инцидентальный рак почки [7, 11–17], частота которого, по данным литературы, составляет от 20 до 61% [2, 3, 5, 11, 12, 18] от всех случаев ПКР. По нашим данным, количество «малых» опухолей при инцидентальном ПКР составляет 39,34%, тогда как при симптомном ПКР их количество значительно меньше — 12,5%. Кроме того, в ранее проведенном нами исследовании были определены и другие клинко-морфологические особенности инцидентального ПКР, которые, возможно, влияют на прогноз течения ПКР [19].

Целью работы явилось определение особенностей инцидентального ПКР на основе оценки его течения после радикального оперативного лечения.

Материалы и методы

В основу ретроспективного анализа положены результаты исследования и лечения 149 пациентов с ПКР в период с 1997 по 2003 г.

Показатели выживаемости оценивали методом Каплана – Мейера (расчет выживаемости моментным методом), а также используя таблицы времен жизни. Сравнительный анализ в разных группах проводили, применяя лагранговый критерий, достоверность данных оценивали для уровня значимости 0,05.

Все больные ПКР были разделены на две группы: больные с клиническими проявлениями опухоли почки (88 человек – 59,07%) составили группу симптомного рака, больные ПКР, выявленным случайно при УЗИ (61 человек – 40,93%), – группу инцидентального (бессимптомного) рака.

141 (94,63%) больному была выполнена радикальная нефрэктомия, 8 пациентам с ПКР – резекция почки: 6 больным с инцидентальным ПКР (T1aN0M0 – 5 и T1bN0M0 – 1) и 1 с симптомным ПКР (T1aN0M0) – по элективным показаниям, а 1 пациентке с симптомным ПКР единственной функционирующей почки – по абсолютным показаниям.

Результаты и обсуждение

На момент завершения исследования умерли 22 (14,76%) пациента, из них 16 (10,74%) – от прогрессирующего ПКР (табл. 1). Среди умерших больных только 1 был с инцидентальным ПКР. Медиана наблюдения составила 37,10 + 28,07 мес.

Из 9 пациентов с отдаленными метастазами умерли 7, живы двое: один больной с метастазами в ребра (мультифокальный T2N0M1) – 8 мес; и больной с метастазом в хвост поджелудочной железы (T3aN1M1), который был удален при радикальной нефрэктомии, – 36 мес. У последнего через 22 мес были обнаружены множественные метастазы в легкие. Пятеро умерших больных имели множественные метастазы в регионарные лимфатические узлы. У одного из них опухоль была в стадии T1b.

Общая и онкоспецифическая выживаемость всех 149 пациентов представлена в табл. 2.

Наибольшее количество умерших от рака почки приходится на 1-й и 2-й годы после оперативного лечения: 1-летняя онкоспецифическая выживаемость составила 95,55%, 2-летняя – 89,45% [20].

Таблица 1. Характеристика умерших от прогрессирующего ПКР после радикальной нефрэктомии

Возраст	Стадия*	G	Морфологический вариант	Время до смерти, мес
52	T3aN0M1 ^a	G3	Светлоклеточный	53
58	T4N1M0	G2	То же	11
59	T3bN2M0	G2	“-	1,5
50	T3bN2M1 ^a	G2	“-	1
59	T3bN2M0	G3	“-	14
61	T3bN2M0	G2	“-	8
46	T3aN0M1 ^{***}	G3	“-	16
70	T3bN0M1 ^c	G2	“-	19
67	T3aN0M1 ^c	G3	“-	10
64	T3bN0M0	G3	Папиллярный	18
56	T3bN2M1 ^a	G3	Светлоклеточный	18
55	T3aN2M0	G3	То же	20
73	T1bN2M0	G3	Папиллярный	17
49	T3bN0M0	G2	Светлоклеточный	32
48	T3aN0M1 ^a	G3	То же	8
44	T3bN0M0	G2	“-	8

Примечание. * Данные послеоперационного морфологического исследования.

** Инцидентальный ПКР.

^a – метастазы в легкие; ^b – метастаз в позвоночник; ^c – метастаз в ипсилатеральный надпочечник.

Таблица 2. Общая и онкоспецифическая выживаемость (в %) больных ПКР

Выживаемость	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя
Общая	95,05	85,18	83,02	81,51	79,21
Онкоспецифическая	95,55	89,45	87,15	86,35	83,91

Таблица 3. Выживаемость (в %) больных в группах симптомного и инцидентального рака почки

Выживаемость	Симптомный ПКР		Инцидентальный ПКР	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая	76,37	70,75	91,42	89,31
Онкоспецифическая	78,85	76,41	96,77	93,87

При сравнении выживаемости больных в группах инцидентального и симптомного ПКР отмечается лучшая выживаемость в группе инцидентального ПКР (табл. 3, рис. 1) [2, 3, 6, 14, 21], хотя различия являются статистически значимыми для общей выживаемости ($p=0,016$) и не являются значимыми для онкоспецифической ($p=0,511$) вследствие недостаточного количества летальных случаев в группе инцидентального рака.

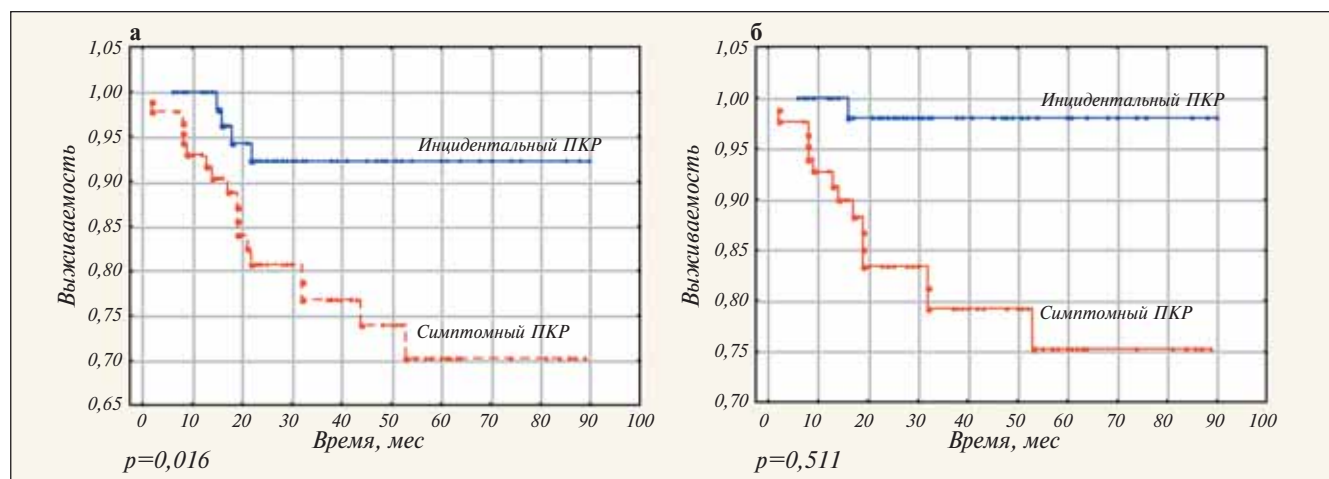


Рис. 1. Общая (а) и онкоспецифическая (б) выживаемость больных в группах симптомного и инцидентального ПКР

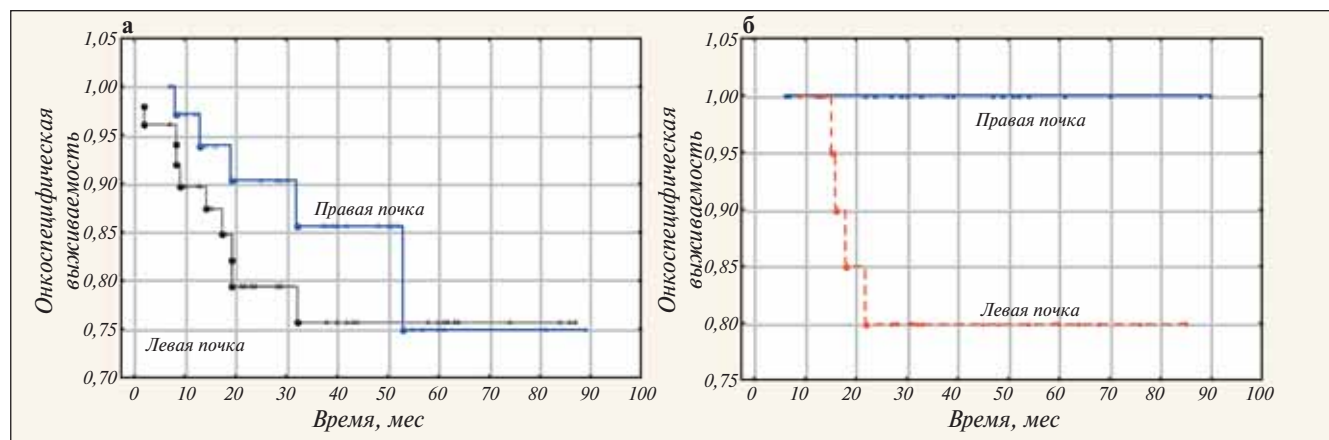


Рис. 2. Онкоспецифическая выживаемость в группах симптомного (а) и инцидентального (б) ПКР в зависимости от стороны поражения

Общая и онкоспецифическая выживаемость мужчин были несколько ниже, чем выживаемость женщин. 3-летняя общая выживаемость мужчин составила 80,75%, 5-летняя – 75,99%; женщин – 88,54 и 81,63% соответственно ($p=0,175$). 3-летняя онкоспецифическая выживаемость мужчин составила 86,27%, 5-летняя – 82,52%; женщин – 88,54 и 81,63% соответственно ($p=0,591$). Женщин, умерших от причин, не связанных с ПКР, не было.

Общая и онкоспецифическая выживаемость в различных возрастных группах представлена в табл. 4.

В группе до 30 лет умерших нет, в группе 30–39 лет умер 1 больной не от ПКР. Отмечается тенденция (статистически незначимая) снижения онкоспецифической выживаемости в возрастной группе 50–59 лет, особенно выраженная на 2-м (84%) и 4-м (64,12%) годах, и в группе 70–79 лет на 2-м году (89,36%) после оперативного лечения ПКР. Возможно, это связано с тем, что в этих возрастных группах местно-распространенные формы ПКР (50–59 лет – 58,34%, 70–79 лет – 51,73%) встречались чаще, чем в других возрастных группах.

Таблица 4. Общая (О) и онкоспецифическая (ОС) выживаемость (в %) пациентов в разных возрастных группах

Выживаемость	40–49 лет		50–59 лет		60–69 лет		70–79 лет	
	О	ОС	О	ОС	О	ОС	О	ОС
1-летняя	93,55	93,55	94,28	94,28	95,00	94,44	98,15	98,08
2-летняя	89,88	89,88	84,00	84,00	80,16	91,07	89,79	89,36
3-летняя	85,38	85,38	78,75	78,75	78,20	88,85	87,30	86,73
5-летняя	78,61	78,61	64,12	64,12	70,60	80,21	76,08	78,36

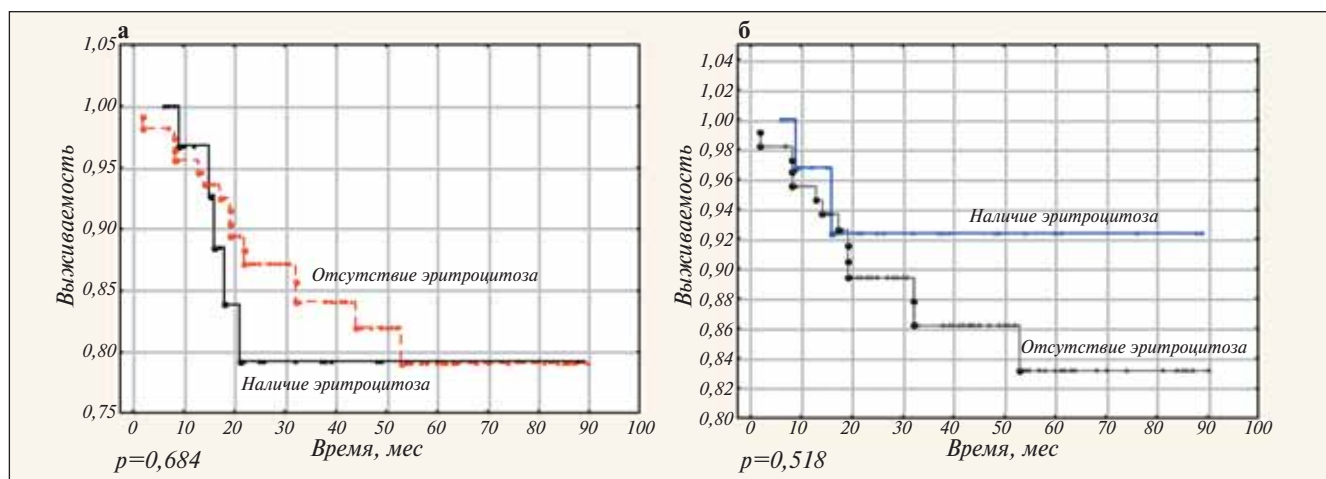


Рис. 3. Общая (а) и онкоспецифическая (б) выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия эритроцитоза

Статистически значимой разницы онкоспецифической выживаемости ($p=0,076$) в отличие от общей ($p=0,007$) в зависимости от стороны поражения опухолевым процессом в целом среди всех больных не отмечено. Однако статистически значимая разница онкоспецифической выживаемости по этому критерию определена в группе инцидентального ПКР ($p=0,019$; рис. 2, табл. 5). В литературе аналогичных данных нет. Вероятно, это связано с преобладанием высокодифференцированных и умеренно-дифференцированных форм (55,88 и 44,12% соответственно) инцидентального ПКР в правой почке в сравнении с левой почкой (51,85% против 37,04%).

Несмотря на то что артериальная гипертензия определена

Таблица 5. Онкоспецифическая выживаемость (в %) в группах симптомного и инцидентального ПКР в зависимости от стороны поражения

Почка	Симптомный ПКР		Инцидентальный ПКР	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Правая	86,09	74,05	100	100
Левая	74,40	68,73	75,42	65,91

Таблица 6. Выживаемость (в %) больных ПКР в зависимости от типа роста опухоли

Выживаемость	Экстраренальный		Инtrarенальный		Смешанный	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая	96,83	87,93	86,80	—	74,65	69,29
Онкоспецифическая	95,26	86,45	81,37	73,36	80,52	74,74

Примечание. Здесь и в табл. 7 и 9: прочерк — показатель некорректен из-за большой погрешности.

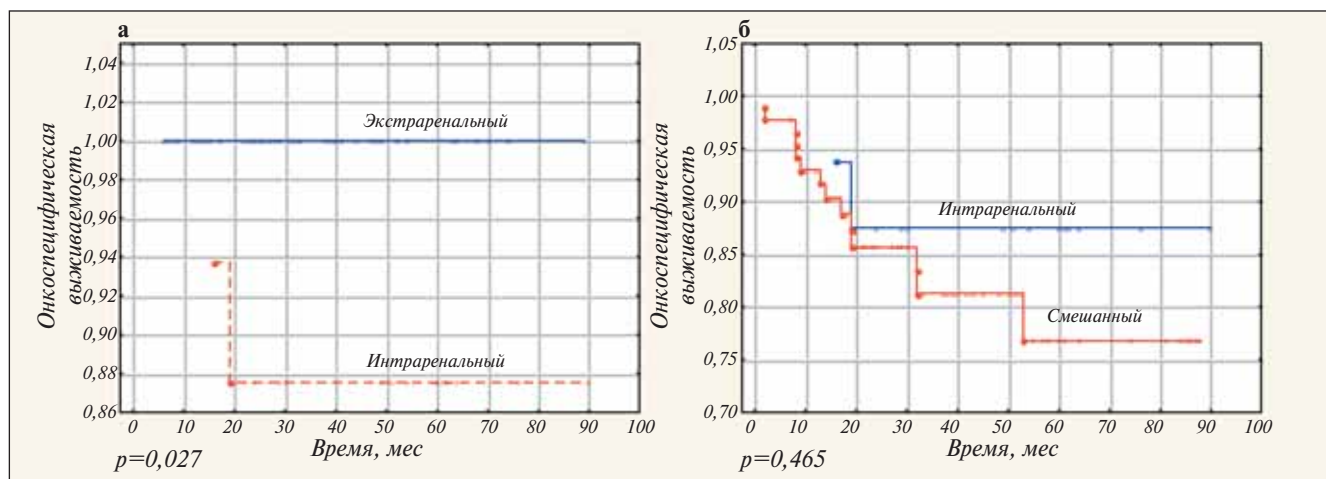


Рис. 4. Онкоспецифическая выживаемость в зависимости от типа роста опухоли

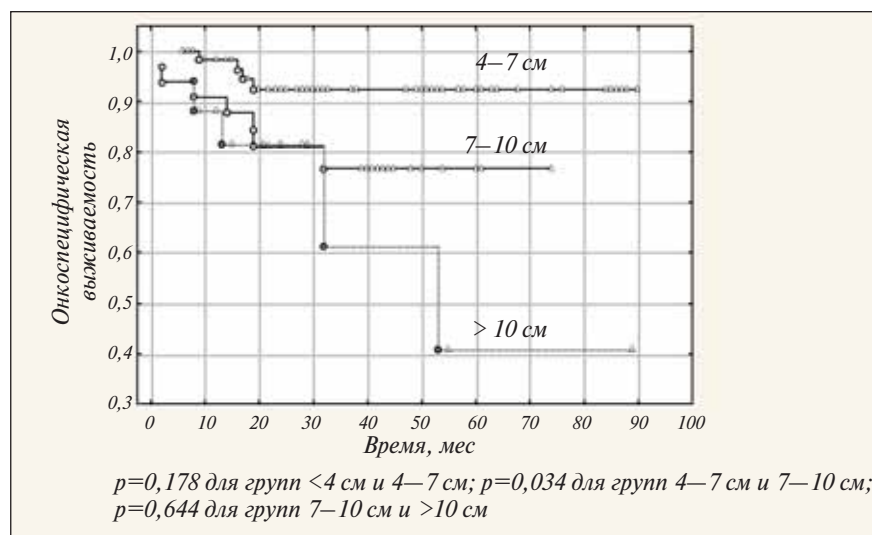


Рис. 5. Онкоспецифическая выживаемость в зависимости от размеров опухолей

Таблица 7. Онкоспецифическая выживаемость (в %) в зависимости от размеров опухоли

Выживаемость	Размер опухоли, см		
	4-7	7-10	> 10
3-летняя	92,29	75,30	64,99
5-летняя	89,47	71,58	—

Примечание. В группе до 4 см умерших от ПКР не было.

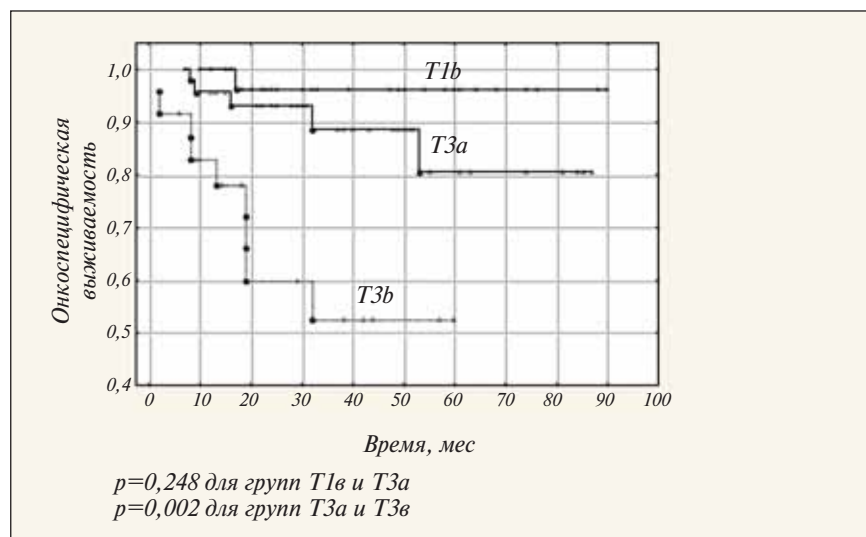


Рис. 6. Онкоспецифическая выживаемость в зависимости от стадии (T) опухоли

Таблица 8. Онкоспецифическая выживаемость (в %) в зависимости от стадии (T)

Выживаемость	T1b	T3a	T3b
3-летняя	93,89	89,48	48,55
5-летняя	89,62	80,03	—

Примечание. В группах T1a, T2 умерших от ПКР не было, T4 — один случай.

как фактор риска развития рака почки [29], статистически значимых различий в выживаемости пациентов в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии не выявлено.

Отмечается некоторая тенденция улучшения показателей онкоспецифической выживаемости у пациентов с наличием эритроцитоза (рис. 3), однако эти различия в сравнении с выживаемостью больных без эритроцитоза не являются статистически значимыми.

Показатели онкоспецифической выживаемости группы пациентов с экстраренальным типом роста опухолей статистически значимо ($p=0,027$) отличались от таковых в группах пациентов с интратренальным и смешанным типом роста опухолей, между которыми значимых различий не было (табл. 6, рис. 4), что соответствует данным других авторов [6].

Можно предположить связь количества высокодифференцированных опухолей (экстраренальный тип — 60%, интратренальный — 43,75%, смешанный — 22,73%), количества локальных опухолей (экстраренальный тип — 71,12%, интратренальный — 62,5%, смешанный — 36,36%), а также количества «малых» (до 4 см) опухолей (экстраренальный тип — 42,22%, интратренальный — 25%, смешанный — 13,63%) в группах и показателей выживаемости. Но при этом остается необъяснимым отсутствие статистически значимых различий выживаемости между группами пациентов с интратренальным и смешанным типами роста опухолей.

При анализе онкоспецифической выживаемости в группах пациентов с размерами опухолей до 4 см и 4-7 см, 4-7 см и 7-10 см, 7-10 см и > 10 см статистически значимые различия определяются только между группой 4-7 см и группой 7-10 см ($p=0,034$; рис. 5, табл. 7). Вероятно, это связано с тем, что количество опухолей в стадии T3b в группе 7-10 см (25%) значительно превышало количество опухолей в такой же стадии в группе 4-7 см (14,08%) при относительном равенстве ко-

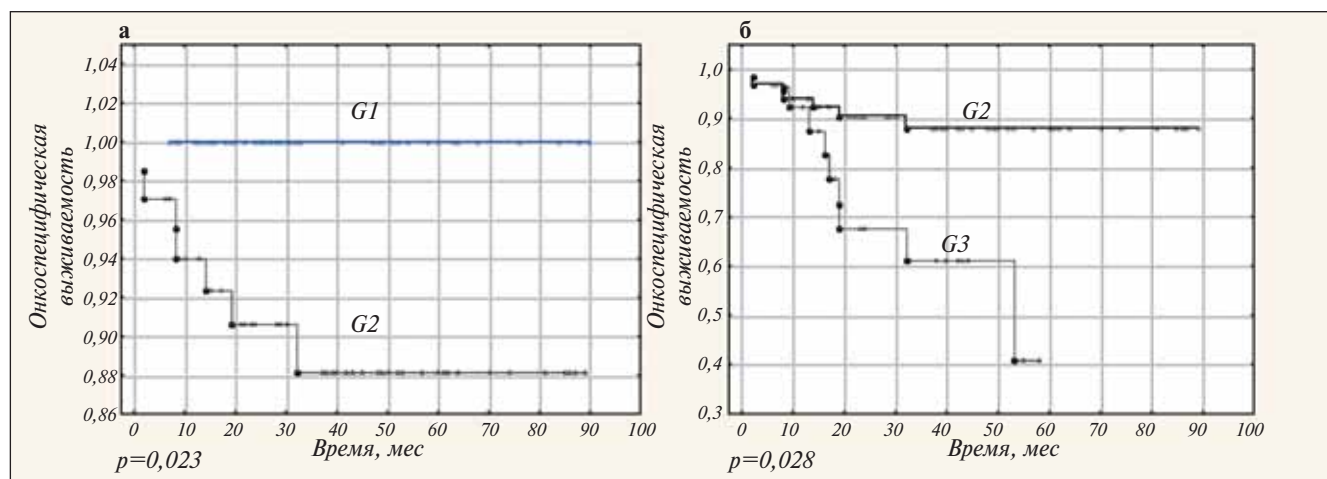


Рис. 7. Онкоспецифическая выживаемость в зависимости от степени дифференцировки (G)

личества локальных опухолей и опухолей в стадии T3a.

Анализ онкоспецифической выживаемости в группах больных с различными стадиями (T) опухолевого процесса выявил статистически значимые различия между группой T3в и группами T3а и T1в [9] и не выявил — между T1в и T3а (рис. 6, табл. 8). Возможно, отсутствие значимого различия выжива-

Таблица 9. Выживаемость (в %) в зависимости от степени дифференцировки (G) опухолей

Выживаемость	G1		G2		G3	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая	95,69	92,26	82,36	80,58	57,90	—
Онкоспецифическая	100	100	87,74	84,10	58,69	—

Примечание. В группе G1 умерших от ПКР не было.

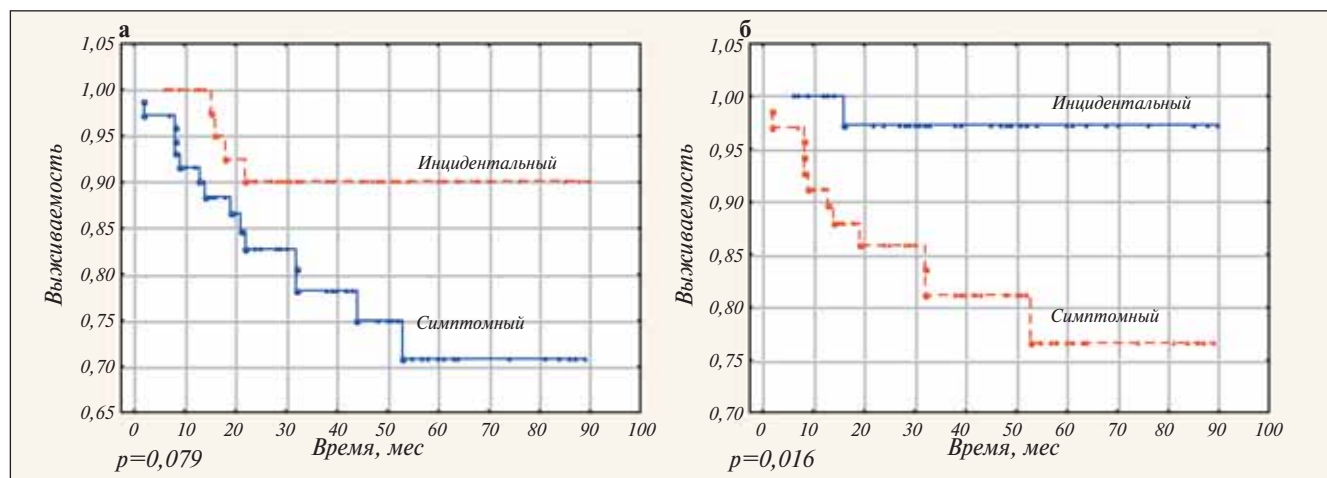


Рис. 8. Общая (а) и онкоспецифическая (б) выживаемость в группах симптомного и инцидентального ПКР (светлоклеточный морфологический вариант)

емости между группами T1в и T3а связано с относительно одинаковым количеством в этих группах пациентов с регионарным метастазированием (N2 — 2 и 3 соответственно, N1 — по одному).

Анализ выживаемости по степени дифференцировки (G) опухо-

Таблица 10. Выживаемость (в %) больных со светлоклеточным ПКР в группах симптомного и инцидентального рака почки

Выживаемость	Симптомный ПКР		Инцидентальный ПКР	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая	78,71	71,77	87,56	82,37
Онкоспецифическая	81,18	75,30	94,49	88,89

Таблица 11. Стадия опухолевого процесса и сроки обнаружения рецидива ПКР

Метастазы в легкие	TNM	G	Время до обнаружения метастазов, мес
Единичные	T1aN2M0	G1	58
	T1bN1M0	G2	56
	T3aN0M0	G2	60
Множественные	T2*N0M0	G2	31 (2)
	T3aN1M1**	G2	22 (14)
	T3v***N0M0	G3	6 (18)

Примечание. В скобках — время с момента обнаружения метастазов до завершения исследования.

* Инцидентальный ПКР.

** Метастаз в хвост поджелудочной железы (удален во время операции).

*** Сочетание ПКР и уротелиального рака мочеоточника.

лей показал статистически значимые различия для всех групп (рис. 7, табл. 9) [9].

Учитывая преобладание светлоклеточного морфологического варианта ПКР и небольшое количество пациентов с другими морфологическими вариантами опухолей почки, статистический анализ выживаемости проводили между группой больных со светлоклеточным ПКР и группой с другими морфологическими вариантами опухолей. В общей группе ПКР статистически значимых различий выживаемости пациентов этих групп не выявлено.

При сравнительном анализе групп больных с инцидентальным и симптомным ПКР светлоклеточный морфологический вариант показал статистически значимую лучшую онкоспецифическую выживаемость ($p=0,016$) в группе инцидентального ПКР (рис. 8, табл. 10) [6].

У 6 (4,03%) пациентов в результате послеоперационного наблюдения был выявлен рецидив ПКР — метастатическое поражение легких (табл. 11).

В группе инцидентального ПКР у 1 (1,66%) больного были выявлены множественные метастазы в легкие через 2 года и 7 мес после оперативного лечения, в группе симптомного ПКР — у 5 (5,62%) больных (3 — единичный, 2 — множественные). Двое больных с единичными метастазами в легкие были подвергнуты оперативному лечению, один от лечения отказался.

Выводы

Наибольшее количество умерших от рака почки (10,55%) приходится на 1-й и 2-й годы после оперативного лечения.

Бессимптомное течение опухоли (инцидентальный ПКР) имеет лучший прогноз онкоспецифической и безрецидивной выживаемости.

В группе инцидентального ПКР прогноз (онкоспецифическая выживаемость) зависит от стороны поражения, типа роста, степени дифференцировки (G) и морфологического типа опухоли. Лучший прогноз онкоспецифической выживаемости отмечается при поражении правой почки, экстраренальном типе роста опухоли, светлоклеточном морфологическом типе строения и высокой степени дифференцировки опухоли.

Литература

- Аляев Ю.Г., Крапивин А.А., Аль Агбар Н.И. «Маленькая» опухоль почки. Урология 2002;(2):3—7.
- Wehle M.J., Thiel D.D., Petrou S.P. et al. Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. Urology 2004; 64: 49—52.
- Vople A., Panzarella T., Rendon R.A. et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 2004; 100: 738—45.
- Kassouf W., Aprikian A.G., Laplante M. et al. Natural history of renal masses followed expectantly. J Urol 2004; 171: 111—3.
- Vallancien G., Torres L.O., Gurfinkel E. et al. Incidental detection of renal tumors by abdominal ultrasonography. Eur Urol 1990; 18: 94—6.
- Herr H.W. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year follow-up. J Urol 1999; 161: 33—5.
- Whang M., O'Toole K., Bixon R. et al. The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy. J Urol 1995; 154: 968—71.
- Luciani L.G., Cestari R., Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma — age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982—1997). Urol 2000; 56: 58—62.
- Gudbjartsson T., Hardarson S., Petursdottir V. et al. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implication for survival: a retrospective nationwide study of 629 patients. Eur Urol 2005; 48: 593—600.
- Ficarra V., Righetti R., Pilloni S. et al. Prognostic Factors in Patients with Renal Cell Carcinoma: Retrospective Analysis of 675 Cases. Eur Urol 2002; 41(2): 190—8.
- Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L. et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999; 281: 1628—31.
- Wunderlich H., Schumann S., Jantitzky V. et al. Increase of renal cell carcinoma incidence in central Europe. Eur Urol 1998; 33: 538—41.
- Hellsten, Johnsen J., Berge T. et al. Clinically unrecognized renal cell carcinoma: diagnostic and pathological aspects. Eur Urol 1990; 18 (Suppl 2): 2—3.
- Gudbjartsson T., Einarsson G.V., Magnusson J. A population-based analysis of survival and incidental diagnosing of renal cell carcinoma patients in Iceland, 1971—1990. Scand J Urol Nephrol 1996; 30: 451—5.
- Tosaka A., Ohya K., Yamada K. et al. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. J Urol 1990; 144: 1097—9.
- Mihara S., Nagano K., Kuroda K. et al. Efficacy of ultrasonic mass survey for abdominal cancer. J Med Syst 1998; 22: 55—62.
- Bretan P.N. Acquired renal cystic disease: is there a need for screening for renal cell carcinoma in patients with renal failure? Sem Urol 1994; 12: 89—92.
- Konnak J.W., Grossman H.B. Renal cell carcinoma as an incidental finding. J Urol 1985; 134: 1094—6.
- Гусев А.А., Коган М.И. Пасечник Д.Г. и др. Инцидентальный почечно-клеточный рак. В сб.: Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)». М., МНИОИ им. П.А. Герцена; 2—4 декабря 2004 г. с. 108—9.
- Jayson M., Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 1998; 51:203.
- 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.
- Grove J.S., Nomura A., Severson R.K. et al. The association of blood pressure with cancer incidence in a prospective study. Am J Epidemiol 1991;134(9): 942—7.