

Оценка почечной функции у больных почечно-клеточным раком до и после радикальной нефрэктомии

М.И. Коган, А.А. Гусев, С.В. Евсеев
Ростовский ГМУ, Ростов-на-Дону

Контакты: Андрей Анатольевич Гусев gusev_rost@mail.ru

Число больных почечно-клеточным раком (ПКР) ежегодно увеличивается. При этом радикальная нефрэктомия (РНЭ) остается стандартом лечения злокачественных опухолей почки и наиболее часто выполняемой операцией в хирургии этой патологии. Значительное число больных раком почки имеют сниженную почечную функцию, которая ухудшается после удаления функционирующей почечной ткани вместе с опухолью. Это способствует сохранению низких показателей общей выживаемости больных ПКР при улучшении канцерспецифической выживаемости.

Мы изучили почечную функцию у 48 больных ПКР до операции и в течение 1 года после РНЭ. У всех больных определялась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта—Голта без нагрузки и с белковой нагрузкой. По данным спиральной компьютерной томографии вычисляли объем почечной паренхимы.

Больные старше 60 лет имели исходно сниженную почечную функцию по сравнению с пациентами моложе 60 лет (СКФ 77,4 против 103,6 мл/мин/1,73 м²). После операции снижение почечной функции у женщин было более выраженным (СКФ 84,92 против 92,54 мл/мин/1,73 м²). Пациенты с метастатическим ПКР имели исходно более низкую почечную функцию и значительную потерю ее после оперативного лечения по сравнению с больными с неметастатическими формами опухоли. Выполнение нагрузочной пробы показало значительное снижение функционального почечного резерва у больных ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, радикальная нефрэктомия, скорость клубочковой фильтрации, почечная функция

Evaluation of renal function in patients with renal cell carcinoma before and after radical nephrectomy

M.I. Kogan, A.A. Gusev, S.V. Evseyev
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

There is an increase in the number of patients with renal cell carcinoma (RCC) every year. At the same time radical nephrectomy (RN) remains the standard treatment of renal malignancies and the most common surgical procedure for this pathology. A considerable number of patients with kidney cancer have diminished renal function that worsens after removal of functioning kidney tissue together with a tumor. This promotes retained low overall survival rates in patients with RCC, by improving cancer-specific survival.

Renal function was studied in 48 patients with RCC prior to and 1 year after RN. In all the patients, glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the Cockcroft-Gault equation with and without protein load. Renal parenchyma volume was calculated by spiral computed tomography.

Patients aged over 60 years had decreased baseline renal function as compared to those aged under 60 years (GFR 77.4 versus 103.6 ml/min/1.73 m²). The postoperative reduction in female renal function was more pronounced (GFR, 84.92 versus 92.54 ml/min/1.73 m²). Patients with metastatic RCC had lower baseline renal function and its significant postoperative loss than those with the non-metastatic forms of a tumor. A load test showed a substantially decreased renal reserve in patients with RCC.

Key words: renal cell carcinoma, radical nephrectomy, glomerular filtration rate, renal function

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 90–95 % всех опухолевых поражений почки [1, 2]. В России в 2008 г. определено 17 тыс. 563 новых случая ПКР [3]. При этом распространенные опухоли встречаются в 45,6 % наблюдений [4], а метастатические формы все еще остаются значимой частью ПКР (28–32 %) [2].

В последнее десятилетие доля локализованных опухолей увеличилась до 55,4 % [4], и это сказалось на онкологических результатах лечения. Так, 5-летняя канцерспецифическая выживаемость при локальных формах ПКР составляет 86–98 %, однако при этом не

наблюдается значительного роста общей выживаемости. Такая ситуация безусловно нуждается в анализе, прежде всего в оценке влияния хирургического лечения на выживаемость пациентов.

Радикальная нефрэктомия (РНЭ) по-прежнему остается «золотым стандартом» хирургического лечения ПКР, в том числе при терапии малых опухолей, и проводится более чем в 80 % случаев [5].

Оценка влияния хирургии на почечную функцию необходима еще в связи с тем, что у 26 % пациентов с локальными опухолями, здоровой противоположной почкой и нормальным предоперационным уровнем

креатинина скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин [6].

Даже при исходном уровне СКФ 60–90 мл/мин пациенты, подвергнутые РНЭ, имеют 58 % риск ее снижения < 60 мл/мин [7].

У этой группы больных в 2 раза повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений и в 4,5 раза — риск летального исхода [8].

В течение 3 лет после РНЭ у 21,6 % пациентов отмечается прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и 6,0 % больных умирают от осложнений, связанных с ними [9, 10].

Материалы и методы

Нами последовательно обследованы 48 больных до и после РНЭ при ПКР.

Для оценки почечной функции определяли СКФ без нагрузки и с белковой нагрузкой по формуле Кокрофта—Голта: $СКФ = 1,228 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес} / \text{сывороточный креатинин}$. Измерение проводили до операции, на 12-й день и через 3, 6, 9, 12 мес после операции. Для исследования СКФ с нагрузкой использовали однократный пероральный прием белка из расчета 1 г белка на 1 кг массы тела в условиях физического и эмоционального покоя. СКФ определяли до белковой нагрузки и через 4 ч после нее.

По данным спиральной компьютерной томографии (КТ) в эти же сроки оценивали объем паренхимы контралатеральной относительно опухолевого поражения почки путем вычисления суммы объемов срезов органа (величина площади отдельного среза, умноженная на величину толщины среза в миллиметрах) при шаге 2–6 мм (рис. 1) [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2007. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали за равный 0,05. Статистически значимым для всех показателей считали критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика больных представлена в табл. 1.

У 29 (60,4 %) больных опухоли были размером > 70 мм, у 14 (29,2 %) — в пределах 40–70 мм и у 5 (10,4 %) — < 40 мм, но располагались интратанально в средней части почки. Средние размеры опухолей в возрастной группе > 60 лет были больше, чем в группе < 60 лет. По данным морфологического исследования, 70,8 % опухолей имели стадию Т3, 25 % — Т1.

У 27 (56,25 %) пациентов опухоли располагались в левой почке, у 18 (37,5 %) — в правой, двустороннее поражение выявлено у 3 (6,25 %) больных. По расположению опухолей в почке значимой разницы поражения различных сегментов не отмечено.

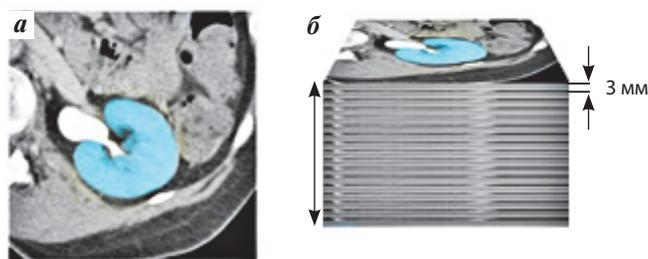


Рис. 1. Определение объема почечной паренхимы по данным КТ: а — площадь среза паренхимы (выделено голубым цветом); б — измеряемая площадь паренхимы (выделено голубым)

У 28 (58,3 %) больных СКФ > 90 мл/мин/1,73 м², у 16 (33,3 %) — 60–90 мл/мин/1,73 м² и у 4 (8,4 %) < 60 мл/мин/1,73 м².

Все больные с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² были старше 60 лет.

Таблица 1. Характеристика больных

| Параметр | Значение | |
|---|----------------------|---------------------|
| | < 60 лет | ≥ 60 лет |
| Число пациентов, n (%) | 30 (62,5) | 18 (37,5) |
| Средний возраст (пределы) | 49,12 (37–57) | 68,13 (61–89) |
| Мужчины, n (%) | 16 (53,3) | 7 (38,9) |
| Женщины, n (%) | 14 (46,7) | 11 (61,1) |
| Средний размер опухоли, мм | 70,19 | 78,3 |
| Размер опухоли, n (%) | | |
| < 4 см | 1 (3,3) | 4 (22,2) |
| 4–7 см | 11 (36,7) | 3 (16,7) |
| > 7 см | 18 (60) | 11 (61,1) |
| Стадия, n (%) | | |
| T1a | –8 (26,7) | 4 (22,2) |
| T1b | 1 (3,3) | – |
| T2 | 18 (60) | 1 (5,5) |
| T3a | 3 (10) | 9 (50) |
| T3b | – | 4 (22,2) |
| Средняя СКФ до операции, n (%) | | |
| > 90 | 21 (70) | 7 (38,9) |
| 60–90 | 9 (30) | 7 (38,9) |
| < 60 | – | 4 (22,2) |
| Средняя СКФ (пределы), мл/мин/1,73 м ² | | |
| до операции | 103,59 (72,7–143,4) | 77,43 (33,85–126,3) |
| 12-е сутки | 84,59 (61,84–118,14) | 68,72 (47,1–104,9) |
| 3 мес | 92,29 (67,1–126,7) | 68,27 (47,64–94,3) |
| 6 мес | 88,31 (56,4–130,0) | 66,15 (45,9–107,8) |
| 9 мес | 89,34 (66,4–113,5) | 67,12 (48,19–107,8) |
| 12 мес | 95,66 (69,4–111,7) | 69 (49,19–103,5) |

Таблица 2. Средний уровень СКФ у мужчин и женщин до операции и после нее

| Группа | СКФ, мл/мин/1,73 м ² | | | | | |
|---------|---------------------------------|----------------|-------|-------|-------|--------|
| | До операции | После операции | | | | |
| | | 12-й день | 3 мес | 6 мес | 9 мес | 12 мес |
| Мужчины | 91,38 | 74,75 | 87,18 | 79,18 | 88,82 | 92,54 |
| Женщины | 96,14 | 79,23 | 81,45 | 79,85 | 77,85 | 84,92 |

Таблица 3. Средние показатели СКФ в группе пациентов с метастатическим ПКР

| Группа пациентов | СКФ, мл/мин/1,73 м ² | | | | | |
|------------------|---------------------------------|----------------|-------|-------|-------|--------|
| | До операции | После операции | | | | |
| | | 12-й день | 3 мес | 6 мес | 9 мес | 12 мес |
| С метастазами | 84,92 | 70,18 | 78,51 | 72,94 | 77,47 | 78,09 |
| Без метастазов | 98,97 | 80,86 | 91,84 | 85,95 | 92,85 | 100,74 |

В анализируемой группе мужчины составили 47,9 %, женщины — 52,1 %. В возрастной группе > 60 лет преобладали женщины, а в группе < 60 лет — мужчины.

Изменение среднего уровня СКФ у мужчин и женщин представлено в табл. 2.

Исходный средний показатель СКФ у женщин был достоверно выше (96,14 мл/мин против 91,38 мл/мин). Среди женщин СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² отмечена у 12,5 % пациенток, тогда как среди мужчин у 19,5 %. Через 12 мес после операции средний показатель СКФ у мужчин достиг исходного уровня (92,54 мл/мин), тогда как у женщин оказался значимо снижен по сравнению с исходным (84,92 мл/мин).

В возрасте > 60 лет были 37,5 % пациентов. Средний уровень СКФ в группе больных < 60 лет оказался значимо выше, чем в группе пациентов > 60 лет. При этом у последних снижение почечной функции (СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м²) отмечено у 22,2 % больных, чего не наблюдалось среди пациентов < 60 лет. После нефрэктомии (12-е сутки) снижение СКФ было более значимым в группе < 60 лет. Через 12 мес СКФ в возрастных группах < 60 и ≥ 60 лет оказалась пропорционально сниженной (рис. 2).

У 35 % больных отмечен первичный метастатический ПКР.

Средние показатели СКФ у больных с метастатическим ПКР и без метастазов до и после операции представлены в табл. 3.

У пациентов с метастатическим поражением средний показатель СКФ был значимо ниже по сравнению

с больными неметастатическим ПКР (84,92 мл/мин против 98,97 мл/мин). Через 12 мес после операции в группе пациентов с неметастатическим ПКР средняя СКФ достигла исходного уровня (100,74 мл/мин), тогда как у больных метастатическим ПКР оказалась ниже исходного (78,09 мл/мин).

В общей группе больных среднее значение СКФ резко снижалось на 12-е сутки после операции с некоторым повышением через 3 мес, снижением через 6 мес и последующим постепенным ростом до 12 мес, но не достигало исходного дооперационного уровня

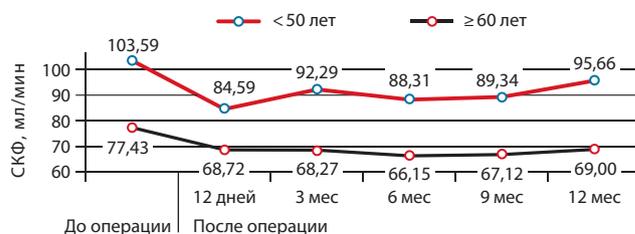


Рис. 2. Динамика СКФ в возрастных группах (< 60 и ≥ 60 лет)

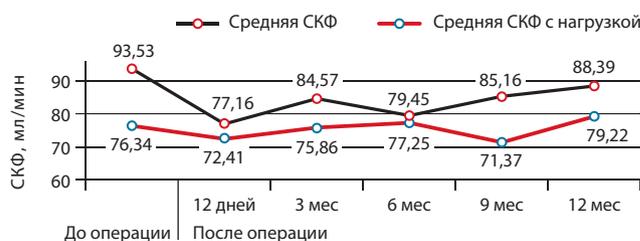


Рис. 3. СКФ без нагрузки и СКФ с нагрузкой до и после операции

($p < 0,001$). Однако корреляция показателей дооперационного уровня СКФ и СКФ через 3 мес в отличие от СКФ на 12-й день и через 6–9 мес отсутствовала.

Проведение пробы с белковой нагрузкой показало значительное снижение функционального почечного резерва у пациентов с ПКР. Изменения показателей СКФ с нагрузкой предшествовали аналогичным последующим изменениям СКФ без нагрузки (рис. 3).

При этом средний объем почечной паренхимы к 3 мес уменьшился на 2,75% ($p > 0,05$), а в последующем увеличился к 12 мес на 9,36% от исходного уровня ($p < 0,05$). Аналогично предыдущим данным корреляция показателей СКФ и объема почечной паренхимы отсутствовала до 6 мес исследования (рис. 4).

Интересным является тот факт, что в группе больных метастатическим ПКР показатель СКФ с нагрузкой увеличился на 12-е сутки после удаления опухоли, это, вероятно, связано с удалением из организма большой опухолевой массы, значительно большей в случаях метастатического, чем неметастатического ПКР (рис. 5).

Последующие изменения СКФ были аналогичны в группах метастатического и неметастатического ПКР (рис. 6).

Обсуждение

В нашем исследовании исходно сниженная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² с которой связан высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, госпитализации и летальности [10, 12], определена у 11,4% больных ПКР. Аналогичные цифры (10,6%) были получены Н.Г. Jeon и соавт. [9] и авторами когортных исследований взрослого населения США [13], но эти значения значительно меньше, чем полученные в работах М.А. Clark и соавт. (22%) [14], Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (26%) [12] и исследовании S.M. Lucas и соавт. (27%) [15]. По нашим данным, у больных ПКР отмечались более высокие показатели СКФ: > 90 мл/мин/1,73 м² — 54,3%, 60–90 мл/мин/1,73 м² — 34,3%, если сравнивать с результатами исследования М.А. Clark (19 и 59% соответственно).

В литературе мы не встретили данных о различиях почечной функции у мужчин и женщин с ПКР. Однако М.А. Clark и соавт. отмечают принадлежность к женскому полу как фактор риска развития почечной недостаточности [14]. По нашим данным, у женщин определялись более высокая исходная СКФ и более выраженное снижение почечной функции после РНЭ.

Возраст пациентов как фактор риска сниженной почечной функции определен во многих исследованиях [12, 14, 16], что подтверждается и нашими данными. Однако увеличение возраста не служило фактором риска более выраженного снижения почечной функции после РНЭ.

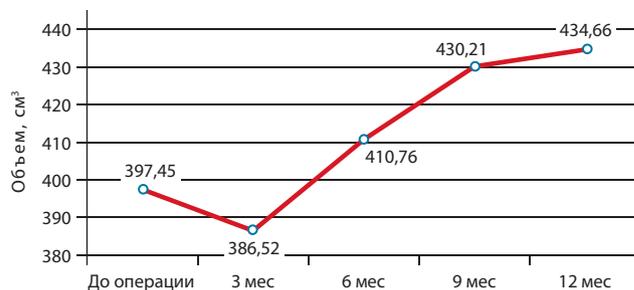


Рис. 4. Изменение объема почечной паренхимы

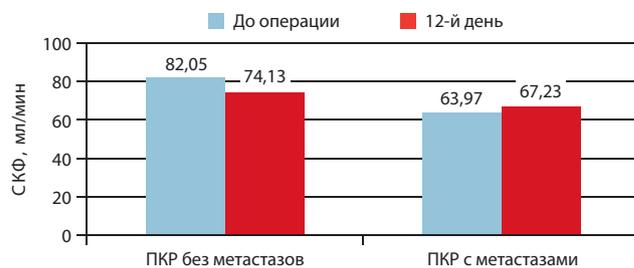


Рис. 5. СКФ с нагрузкой до и после операции у больных метастатическим и неметастатическим ПКР

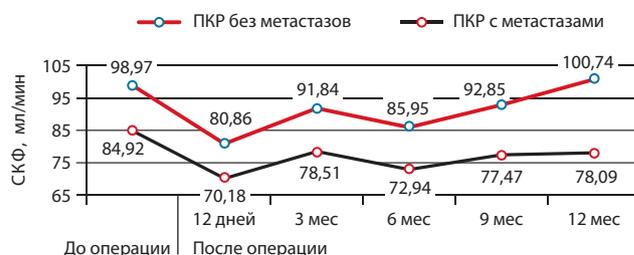


Рис. 6. СКФ у больных метастатическим и неметастатическим ПКР

В литературе мы не нашли сообщений по исследованиям почечной функции у больных метастатическим ПКР. По нашим данным, у этих пациентов отмечается исходно сниженная почечная функция и более выраженное снижение ее после нефрэктомии по сравнению с больными с неметастатическими формами ПКР. Это, несомненно, должно учитываться при проведении таргетной терапии 1-й линии, имеющей значительный процент таких осложнений, как артериальная гипертензия и снижение фракции сердечного выброса.

Зависимость послеоперационного показателя СКФ от исходного значения определена в ряде работ [12, 14, 15]. В нашем исследовании средняя СКФ до операции составила 93,53 мл/мин/1,73 м² и оказалась выше, чем таковая в исследованиях В.Р. Lane и соавт. — 84 мл/мин/1,73 м² [17], Y. Funahashi и соавт. — 68,5 мл/мин/1,73 м² [16] и S. Demirjian и соавт. — 50 мл/мин/1,73 м² [18]. Среднее снижение СКФ через 12 мес после нефрэктомии составило только 5,14 мл/мин/1,73 м², тогда как в работе G.J. Hwang —

26,3 мл/мин/1,73 м² через 18,5 мес после нефрэктомии [12]. При этом увеличение объема оставшейся почки в среднем составило 9,36%, как и в исследовании Y. Funahashi и соавт. (9,3%) [16], и коррелировало с показателями СКФ.

Заключение

1. Больные ПКР характеризуются сниженным функциональным почечным резервом.

2. Пациенты с ПКР старше 60 лет составляют группу риска развития почечной недостаточности, обуслов-

ленной исходно сниженной почечной функцией и значимой потерей ее после РНЭ.

3. Женщины имеют более высокий риск снижения почечной функции после РНЭ.

4. Пациенты с метастатической формой ПКР характеризуются исходно низкой почечной функцией и значительным снижением ее после РНЭ.

5. Функциональный почечный тест с белковой нагрузкой до операции является прогностическим фактором изменения почечной функции при наблюдении в течение 1 года после РНЭ.

ЛИТЕРАТУРА

- Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:193–205.
- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225–49.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. М., 2010.
- Гусев А.А., Медведев В.Л., Шангичев А.В. и др. Оценка течения инцидентального и симптомного почечно-клеточного рака после радикального лечения. *Онкоурология* 2006;(4):18–24.
- Dulabon L.M., Lowrance W.T., Russo P. et al. Trends in renal tumor surgery delivery within the United States. *Cancer* 2010; 116:2316.
- Novick A.C., Campbell S.C., Belldegrun A. et al. Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass. *J Urol* 2009;182:1271.
- Kim H.L., Shah S.K., Tan W., Shikanov S.A. et al. Estimation and prediction of renal function in patients with renal tumor. *J Urol* 2009; 181:2451–61.
- Lopes N.H., Paulitsch F.S., Pereira A. et al. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1443–9.
- Jeon H.G., Jeong I.G., Lee J.W. et al. Prognostic factors for chronic kidney disease after curative surgery in patients with small renal tumors. *Urology* 2009; 74:1064–9.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351: 1296–306.
- Lane B.R., Poggio E.D., Herts B.R. et al. Renal function assessment in the era of chronic kidney disease: renewed emphasis on renal function centered patient care. *J Urol* 2009;182:435–44.
- Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7:735–40.
- Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–47.
- Clark M.A., Shikanov S.A., Raman J.D. et al. Chronic kidney disease before and after partial nephrectomy. *J Urol* 2011;185:43–8.
- Lucas S.M., Stern J.M., Adibi M. et al. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 centimetres by ablative and extirpative techniques. *J Urol* 2008;179:75–9.
- Funahashi Y., Hattori R., Yamamoto T. et al. Relationship between renal parenchymal volume and single kidney glomerular filtration rate before and after unilateral nephrectomy. *Urology* 2011;77:1404–8.
- Lane B.R., Fergany A.F., Weight C.J., Campbell S.C. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. *J Urol* 2010;184:1286–90.
- Demirjian S., Weight C.J., Larson B.T. et al. Performance of the chronic kidney disease-epidemiology study equations for estimating glomerular filtration rate before and after nephrectomy. *J Urol* 2010;183:896–902.