

Прогнозирование выживаемости пациентов с IV стадией рака почки

Л.В. Мириленко, А.В. Полуянчик

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова
Республика Беларусь, 223 040 Минская область, Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Людмила Владимировна Мириленко ludamirilen@gmail.com

Проведена оценка эффективности лечения и определены факторы прогноза скорректированной выживаемости (СВ) у пациентов с распространенным раком почки, пролеченных в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии за период с 1999 по 2011 г. Установлено, что независимое неблагоприятное влияние на СВ оказывают 7 факторов: наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, наличие отдаленных метастазов в костях, низкая степень дифференцировки опухоли, саркоматозная дифференцировка опухоли, уровень гемоглобина в крови < 125 г/л у женщин и < 150 г/л у мужчин, скорость оседания эритроцитов ≥ 40 мм/ч, нерадикальный характер операции. Разработана многомерная математическая модель для определения принадлежности пациентов с IV стадией рака почки к группам риска: низкого (не более 2 неблагоприятных факторов), промежуточного (3–4 неблагоприятных фактора) и высокого (более 4 неблагоприятных факторов). Медиана выживаемости в группах низкого, среднего и высокого риска составила соответственно 34,7; 17,2 и 4,0 мес, 3-летняя СВ – 48,6; 24,6 и 3,2 %.

Ключевые слова: рак почки, почечно-клеточный рак, факторы прогноза, группы риска, метастазы, IV стадия рака почки, лимфатические узлы, степень дифференцировки, медиана выживаемости, многомерная математическая модель, скорректированная выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-30-40

Prediction of survival in patients with Stage IV kidney cancer

L. V. Mirilenko, A. B. Poluyanchik

N. N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy Agrotown, Minsk District, Minsk Region 223 040, Republic of Belarus

The efficiency of treatment was evaluated and the predictors of adjusted survival (AS) were identified in patients with disseminated kidney cancer treated at the Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology in 1999 to 2011 (A. E. Okeanov, P. I. Moiseev, L. F. Levin. Malignant tumors in Belarus, 2001–2012. Edited by O. G. Sukonko). Seven factors (regional lymph node metastases; distant bone metastases; a high-grade tumor; sarcomatous tumor differentiation; hemoglobin levels of < 125 g/l in women and < 150 g/l in men; an erythrocyte sedimentation rate of 40 mm/h; palliative surgery) were found to have an independent, unfavorable impact on AS. A multidimensional model was built to define what risk group low (no more than 2 poor factors), moderate (3–4 poor factors), and high (more than 4 poor factors) the patients with Stage IV kidney cancer belonged to. In these groups, the median survival was 34.7, 17.2, and 4.0 months and 3-year AS rates were 48.6, 24.6, and 3.2 %, respectively.

Key words: kidney cancer, renal cell carcinoma, prognostic factors, risk groups, metastases, Stage V kidney cancer, lymph nodes, differentiation grade, median survival, multidimensional mathematical model, adjusted survival

Введение

Рак паренхимы почки составляет 2–3 % всех злокачественных новообразований у взрослых. Всего в мире выявляется около 12 новых случаев рака почки (РП) на 100 тыс. населения в год, соотношение встречаемости у мужчин и женщин – 3:2 [1, 2]. Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) постоянно растет, в Республике Беларусь за 10 лет – с 2001 по 2011 г. – она выросла в 2,4 раза – с 1275 до 3122 случаев в год. Местно-распространенный либо диссеминированный опухолевый процесс (IV стадия) встречается в 14,5 % всех впервые выявлен-

ных случаев. Смертность данной категории пациентов остается очень высокой. Одногодичная летальность при IV стадии РП составляет 19,4 %, 5-летняя скорректированная выживаемость (СВ) – около 13 % [3].

Вследствие гетерогенности данной категории пациентов, низкой эффективности системного лечения, а также высокой стоимости современных лекарственных средств (таргетная терапия) целесообразным является дифференцированный подход к лечению с учетом прогноза исхода заболевания. В настоящее время для повышения точности определения прогноза тече-

ния и исхода заболевания при разных локализациях и стадиях применяют математические модели, учитывающие весь комплекс факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения. Математические модели, прогнозирующие выживаемость пациентов с распространенным ПКР созданы и используются в ряде стран мира (модели R. Motzer, D. Heng) [4, 5]. Однако эти модели включают такие показатели, как индекс Карновского, скорректированный по альбумину уровень кальция в крови, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, определение которых не является рутинной практикой в большинстве учреждений практического здравоохранения стран СНГ. Следовательно, провести валидизацию указанных моделей на соответствующей категории пациентов в нашей стране не представляется возможным. Кроме того, модели R. Motzer и D. Heng не применяются для пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом, что исключает из рассмотрения значительную группу пациентов, характеризующуюся низкой средней продолжительностью жизни. И наконец, можно предположить, что в Беларуси естественная история РП несколько отличается от стран Запада, также как ожидаемая продолжительность жизни в популяции. Все вышеперечисленное служит убедительным основанием для разработки собственной математической модели.

Цель настоящего исследования — разработка многомерной математической модели для определения принадлежности пациентов с IV стадией РП к группам риска, статистически и клинически значимо различающимся по выживаемости.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные пациентов с распространенным РП (IV стадия по классификации UICC, 2009 г.), которым в отделении онкоурологической патологии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в 1999–2011 гг. было проведено хирургическое лечение (радикальное или паллиативное). В исследование включены пациенты, у которых опухолевый процесс выявлен впервые, время наблюдения составило не менее 7 мес.

В исследование не включены пациенты с синхронным опухолевым процессом (рак желудка, поджелудочной железы, легкого и др.), а также выбывшие из-под наблюдения непосредственно после проведенного хирургического лечения.

Всего в исследование вошли 338 пациентов: 254 (75,1 %) мужчины и 84 (24,9 %) женщины. Средний возраст составил 55,4 года (от 17 до 80 лет), медиана — 55 лет (табл. 1). Отдаленные метастазы диагностированы у 224 (66,3 %) пациентов, у 194 (57,4 %) — единичные, у 30 (8,9 %) — множественные (табл. 2).

Всем пациентам выполнена нефрэктомия либо резекция почки с одновременным или отсроченным удалением метастазов (при наличии возможности) или без их удаления. Радикальная операция проведена 120 (35,5 %) пациентам, паллиативная — 218 (64,5 %). У 32 (9,5 %) пациентов дополнительно удалялись метастатические очаги. Системное лечение после операции включало терапию интерфероном — 34 (10,1 %) пациента, интерлейкином-2 — 16 (4,7 %), 100 (29,6 %) пациентам проведены курсы общей гипертермии с доксорубицином, 11 (3,3 %) — другие виды систем-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Число пациентов	
	абс.	%
Пол:		
муж.	254	75,1
жен.	84	24,9
Возраст, лет:		
< 60	232	68,6
≥ 60	106	31,4
Индекс массы тела, кг/м ² :		
< 20	17	5,0
≥ 20	321	95,0
Наличие симптомов:		
боль	168	49,7
макрогематурия	77	22,8
пальпируемая опухоль	35	10,4
температура выше нормы	40	11,8
Сторона поражения:		
правая	163	48,2
левая	175	51,8
Категория pT:		
pT1	17	5,0
pT2	9	2,7
pT3	227	67,2
pT4	85	25,1
pN:		
pN0	199	58,9
pN1–N2	139	41,1
Размер, см:		
≤ 7	103	30,5
7,1–10,0	118	34,9
> 10,0	117	34,6
Отдаленные метастазы:		
отсутствуют	114	33,7
единичные	194	57,4
множественные	30	8,9
Степень дифференцировки:		
G ₁	29	8,6
G ₂	152	45,0
G ₃	157	46,4
Морфологический вариант:		
светлоклеточный + остальные	299	88,5
саркоматозная дифференцировка	39	11,5

Таблица 2. Локализация отдаленных метастазов

Локализация	Число пациентов	
	абс.	%*
Легкие	155	45,9
Кости	56	16,6
Печень	16	4,7
Контралатеральный надпочечник	11	3,3
Головной мозг	6	1,8
Другие органы	14	4,1

* Процент (%) рассчитан к общему числу пациентов.

ного лечения, 177 (52,4 %) пациентов не получали никакого системного лечения.

Для статистического анализа были использованы следующие параметры: демографические (пол, возраст), клинические (индекс массы тела — ИМТ, артериальное давление, наличие боли, макрогематурии, пальпируемой опухоли, повышенной температуры тела); степень распространенности опухоли (TNM, UICC 2009 г.), наличие метастазов в лимфатических узлах (ЛУ), степень дифференцировки, морфологический вариант, размер опухоли в наибольшем измерении, лабораторные показатели (уровень эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, концентрация гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень мочевины, креатинина, билирубина, общего белка в сыворотке крови), наличие и локализация отдаленных метастазов, вид системного лечения, а также характер оперативного вмешательства (радикальное либо паллиативное).

СВ и медиана выживаемости определены по методу Каплана—Майера. Для сравнения данных по выживаемости в 2 группах использован *log-rank*-тест, в 3 и более — критерий хи-квадрат. Отношения рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ) получены с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Для выявления показателей, статистически значимо связанных с риском смерти от основного заболевания, проведен моновариантный анализ СВ по всем отдельным показателям. Для удобства последующего клинического применения разработанной в настоящем исследовании классификации количественные лабораторные показатели были дихотомизированы. Для поиска граничных значений использован CutPoint-анализ, который основан на нахождении минимального значения *P* (значимости различий) в рисках для групп, определяемых точкой деления [6].

Показатели, связанные с риском смерти от основного заболевания с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ включены в качестве предикторов в мультивариантную модель с процедурой пошагового исключения переменных. На основании состава предикторов мультивариантной модели определены прогностические классы: высокий, умеренный (средний) и низкий риски.

Валидизация полученной модели проведена методом бутстрэп в 2 этапа. На 1-м этапе метод бутстрэп применен для валидизации показателей, вошедших в мультивариантную модель. На 300 наборах данных, сгенерированных из исходного набора путем случайной выборки с возвращением, проведен мультивариантный анализ с процедурой принудительного включения переменных, вошедших в результирующую модель, полученную на исходном наборе. Показатели, прошедшие валидизацию, были использованы для определения прогностических групп.

На 2-м этапе метод бутстрэп использован для получения бутстрэп-скорректированной выживаемости (бутстрэп-СВ) в прогностических группах. Каждый из 200 наборов данных, сгенерированных из исходного набора путем случайной выборки с возвращением, классифицирован в соответствии с разработанным правилом на группы высокого, среднего и низкого рисков. Бутстрэп-СВ в группах разного риска рассчитана как среднее значение выживаемости в 200 соответствующих группах.

Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Расчеты выполнены в программном комплексе SPSS17.0.

Результаты

Медиана наблюдения за пациентами составила 31 (от 7 до 116) мес. За время наблюдения зарегистрировано 242 (71,6 %) случая смерти от основного заболевания, от других причин — 6 (1,8 %) случаев. Медиана СВ составила 17,8 мес (95 % ДИ 14,0–22,6), 1-, 2- и 3-летняя СВ — 60,8 % (95 % ДИ 55,5–66,2), 43,3 % (95 % ДИ 37,9–48,7) и 31,8 % (95 % ДИ 26,7–36,9) соответственно.

Поскольку в исследование включены пациенты, получившие лечение с 1999 по 2011 г., представляется логичным при проведении анализа выживаемости стратифицировать выборку по годам (периодам) лечения. Однако расчет и сравнение СВ пациентов, пролеченных в 1999–2005 гг. и в 2006–2011 гг., показали отсутствие различий ($p = 0,844$): медиана выживаемости 136 пациентов, получивших лечение в 1999–2005 гг., составила 17,4 мес, 1- и 3-летняя выживаемость — 60,2 % (4,2 %) и 31,7 % (4,0 %), медиана выживаемости 202 пациентов 2006–2011 гг. — 17,8 мес, 1- и 3-летняя выживаемость — 61,4 % (3,5 %) и 31,2 %

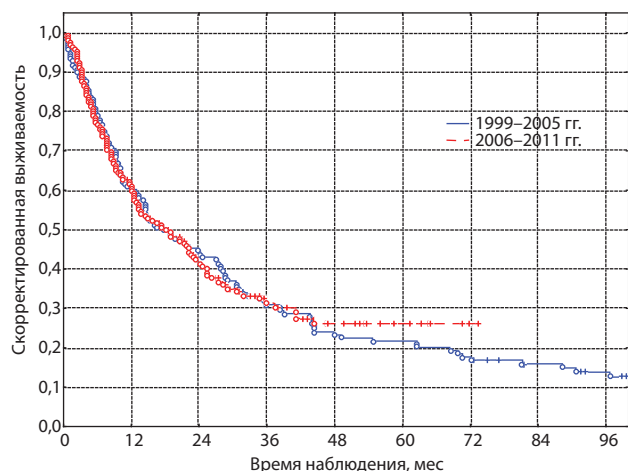


Рис. 1. Скорректированная выживаемость пациентов, получивших лечение в периоды 1999–2005 и 2006–2011 гг.

Таблица 3. Результаты моновариантного анализа (клинические факторы)

Показатель	Параметры выживаемости и ОР				
	3-летняя выживаемость, % (SE)	Me	ОР	95 % ДИ ОР	p-уровень
Пол: жен. (n = 84) муж. (n = 254)	34,4 (5,7) 30,5 (3,1)	15,1 18,8	1,00 1,02	— 0,76–1,38	— 0,875
Возраст, лет (количественный)	—	—	1,00	0,99–1,01	0,833
Возраст, лет: < 60 (n = 232) ≥ 60 (n = 106)	29,8 (3,3) 34,8 (5,1)	15,0 22,6	1,00 0,83	— 0,63 - 1,10	— 0,192
ИМТ, кг/м ² (количественный)	—	—	0,98	0,95 - 1,01	0,181
ИМТ*, кг/м ² : < 30 (n = 266) ≥ 30 (n = 68)	30,8 (3,1) 32,9 (6,0)	17,3 18,3	1,00 0,98	— 0,95–1,01	— 0,179
САД, мм рт.ст. (количественный)	—	—	0,99	0,99–1,00	0,104
САД, мм рт. ст.: < 140 (n = 231) > 140 (n = 107)	29,3 (3,3) 35,6 (5,0)	14,7 22,4	1,00 0,80	— 0,61–1,05	— 0,113
ДАД, мм рт.ст. (количественный)	—	—	0,99	0,98–1,00	0,086
ДАД, мм рт. ст.: < 90 (n = 281) > 90 (n = 57)	32,1 (3,1) 28,9 (6,3)	17,3 19,1	1,00 0,86	— 0,61–1,21	— 0,388
Боль: нет (n = 170) есть (n = 168)	38,1 (4,1) 24,3 (3,6)	25,5 13,1	1,00 1,37	— 1,06–1,77	— 0,015
Макрогематурия: нет (n = 261) есть (n = 77)	32,2 (3,1) 28,9 (5,8)	15,2 22,5	1,00 0,96	— 0,71–1,29	— 0,775
Пальпируемая опухоль: нет (n = 303) есть (n = 35)	30,6 (2,9) 38,0 (8,9)	17,2 23,0	1,00 0,97	— 0,64–1,47	— 0,898
Сторона: правая (n = 163) левая (n = 175)	30,5 (3,9) 33,2 (3,9)	17,4 17,7	1,00 1,00	— 0,78–1,29	— 0,973

(3,9 %) (рис. 1). Следовательно, стратификация исходного набора по годам при проведении моно- и мультивариантного анализа не требуется.

Моновариантный анализ СВ был проведен по всем отдельным показателям. В табл. 3 и 4 представлены результаты: 3-летняя выживаемость, медиана выживаемости, ОР, 95 % ДИ и значимость различий в рисках.

Следует отметить, что количественные показатели, такие как возраст, ИМТ, параметры артериального давления, размер опухоли, и данные лабораторных исследований включались в моновариантные модели и как количественные (в этих случаях 3-летняя выживаемость и медиана выживаемости в таблице отсутствуют) и как качественные (для лабораторных показателей — норма/не норма).

Окончание табл. 3

Показатель	Параметры выживаемости и ОР				
	3-летняя выживаемость, % (SE)	Me	ОР	95 % ДИ ОР	p-уровень
Критерий pT: pT1–T2 (<i>n</i> = 26) pT3a (<i>n</i> = 174) pT3b (<i>n</i> = 53) pT4 (<i>n</i> = 85)	31,3 (10,8) 27,0 (3,6) 27,3 (7,2) 42,8 (5,7)	24,2 16,0 13,3 26,5	1,00 1,53 1,48 1,05	— 0,90–2,59 0,81–2,72 0,60–1,83	— 0,114 0,204 0,871
Критерий pN: pN0 (<i>n</i> = 199) pN1–N2 (<i>n</i> = 139)	36,6 (3,7) 23,6 (4,1)	21,9 13,1	1,00 1,46	— 1,13–1,88	— 0,004
Критерий M: M0 (<i>n</i> = 114) M1 (<i>n</i> = 224)	39,2 (4,9) 27,4 (3,3)	26,0 14,6	1,00 1,29	— 0,99–1,69	— 0,063
Отдаленные метастазы: отсутствуют (<i>n</i> = 114) единичные (<i>n</i> = 194) множественные (<i>n</i> = 30)	39,2 (4,9) 28,3 (3,6) 21,1 (8,7)	26,0 15,5 7,8	1,00 1,24 1,87	— 0,94–1,63 1,15–3,04	— 0,133 0,011
Локализация метастазов: нет (<i>n</i> = 114) легкие (<i>n</i> = 155) печень (<i>n</i> = 16) кости (<i>n</i> = 56) головной мозг (<i>n</i> = 6) контралатеральный надпочечник (<i>n</i> = 11) другие органы (<i>n</i> = 14)	39,2 (4,9) 26,4 (4,0) 25,0 (10,8) 20,9 (5,8) 50,0 (20,4) 28,3 (15,5) 50,5 (14,8)	26,0 13,7 13,1 13,6 1,3 10,4 24,0	1,00 1,30 1,41 1,66 1,53 1,28 0,84	— 0,97–1,74 0,78–2,55 1,16–2,39 0,56–4,21 0,59–2,78 0,39–1,83	— 0,082 0,261 0,006 0,408 0,536 0,662
Размер опухоли (количественный)	—	—	1,01	0,99–1,04	0,369
Размер опухоли, см: < 7 (<i>n</i> = 103) 7,1–10,0 (<i>n</i> = 118) > 10,0 (<i>n</i> = 117)	29,6 (5,0) 32,6 (4,8) 31,5 (4,6)	19,8 18,3 13,7	1,00 1,07 1,2	— 0,78–1,47 0,88–1,65	— 0,668 0,249
Степень дифференцировки: G ₁ –G ₂ (<i>n</i> = 181) G ₃ (<i>n</i> = 157)	38,0 (3,9) 23,7 (3,8)	24,9 9,5	1,00 1,78	— 1,38–2,30	— < 0,001
Морфологический вариант: светлоклеточный + остальные (<i>n</i> = 299) саркоматозный (<i>n</i> = 39)	34,0 (3,0) 11,1 (6,1)	21,7 4,4	1,00 2,72	— 1,87–3,94	— < 0,001
Температура: норма (<i>n</i> = 298) > нормы (<i>n</i> = 40)	32,7 (3,0) 22,1 (7,3)	19,9 9,3	1,00 1,54	— 1,07–2,22	— 0,020
Системное лечение: нет (<i>n</i> = 177) иммунотерапия (<i>n</i> = 54) ОГТ (<i>n</i> = 100)	30,8 (3,6) 29,6 (8,2) 33,8 (5,2)	16,6 14,3 19,5	1,00 1,05 0,85	— 0,72–1,55 0,64–1,14	— 0,792 0,280
Операция: радикальная (<i>n</i> = 120) паллиативная (<i>n</i> = 218)	42,8 (4,9) 25,0 (3,3)	28,5 13,4	1,00 1,59	— 1,21–2,08	— < 0,001

* Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м²) определен у 1 пациента, поэтому приняты градации: < 30 кг/м² — отсутствие ожирения и ≥ 30 кг/м² — наличие ожирения.

В результате моновариантного анализа установлено, что неблагоприятными факторами прогноза, статистически значимо связанными с увеличением риска смерти от РП являются:

- наличие множественных отдаленных метастазов, при котором риск умереть от основного заболевания в 1,87 раза (95 % ДИ 1,15–3,04; *p* = 0,011) выше, чем при отсутствии отдаленных метастазов, 3-летняя

Таблица 4. Результаты моновариантного анализа (лабораторные показатели)

Показатель (число пациентов)	Параметры выживаемости и ОР				
	3-летняя выживаемость, % (SE)	Me	ОР	95 % ДИ ОР	p-уровень
Эритроциты, $10^{12}/л$	—	—	0,88	0,73–1,04	0,140
Эритроциты, $10^{12}/л$: < 3,7 ($n = 28$) 3,7–5,1 ($n = 231$) > 5,1 ($n = 79$)	25,0 (8,2) 31,1 (3,3) 34,0 (6,0)	12,6 18,4 23,6	1,00 0,82 0,79	— 0,53–1,27 0,48–1,29	— 0,378 0,351
Гемоглобин, г/л	—	—	0,99	0,99–1,00	0,039
Гемоглобин, г/л: < 116 ($n = 106$) ≥ 116 ($n = 232$)	26,8 (4,7) 33,3 (3,4)	14,1 19,5	1,00 0,91	— 0,69–1,19	— 0,497
Лейкоциты, $10^9/л$	—	—	1,06	1,04–1,09	< 0,001
Лейкоциты, $10^9/л$: ≤ 8,8 ($n = 247$) > 8,8 ($n = 91$)	33,9 (3,3) 24,6 (4,9)	18,9 14,4	1,00 1,23	— 0,94–1,63	— 0,134
Тромбоциты, $10^9/л$	—	—	1,00	1,000–1,001	0,108
Тромбоциты, $10^9/л$: ≤ 400 ($n = 245$) > 400 ($n = 93$)	35,1 (3,3) 21,5 (4,7)	21,7 12,5	1,00 1,38	— 1,04–1,83	— 0,024
СОЭ, мм/ч	—	—	1,01	1,00–1,01	< 0,001
СОЭ, мм/ч: 1–29 ($n = 134$) ≥ 30 ($n = 204$)	39,8 (4,6) 25,7 (3,4)	25,3 12,8	1,00 1,53	— 1,18–1,99	— 0,002
Мочевина, ммоль/л	—	—	1,06	0,99–1,13	0,086
Мочевина, ммоль/л: ≤ 8,3 ($n = 302$) > 8,3 ($n = 36$)	31,8 (2,9) 27,9 (8,1)	17,9 14,6	1,00 1,22	— 0,82–1,79	— 0,327
Креатинин, мкмоль/л	—	—	1,01	1,01–1,02	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л: ≤ 110 ($n = 250$) > 110 ($n = 42$)	35,1 (3,3) 15,3 (6,8)	21,5 13,2	1,00 1,51	— 1,03–2,21	— 0,022
Билирубин, мкмоль/л	—	—	0,96	0,93–0,99	0,006
Билирубин, мкмоль/л: < 20 ($n = 318$) > 20 ($n = 20$)	29,7 (2,8) 59,4 (12,2)	16,8 34,9	1,00 0,48	— 0,24–0,97	— 0,04
Общий белок, г/л	—	—	0,99	0,97–1,01	0,457
Общий белок, г/л: 65–85 ($n = 301$) < 65 ($n = 14$) > 85 ($n = 19$)	31,6 (2,9) 23,8 (11,9) 35,5 (11,2)	17,7 12,8 25,6	1,00 1,30 0,86	— 0,69–2,46 0,51–1,46	— 0,419 0,582

СВ составляет 21,1 % (8,7 %) против 39,2 % (4,9 %) при M0 ($p = 0,035$);

- наличие метастазов в костях, повышающее риск в 1,66 раза (95 % ДИ 1,16–2,39; $p = 0,006$) по сравнению с риском при отсутствии отдаленных метастазов, 3-летняя СВ пациентов с метастазами в костях состав-

ляет 20,9 % (5,8 %) против 39,2 % (4,9 %) при M0 ($p = 0,009$);

- наличие поражения регионарных ЛУ, увеличивающее риск смерти от основного заболевания в 1,46 раза (95 % ДИ 1,13–1,88; $p = 0,004$) по сравнению с отсутствием поражения ЛУ, 3-летняя СВ —

23,6 % (4,1 %) против 36,6 % (3,7 %) при N0 ($p = 0,004$);

- низкая степень дифференцировки опухоли, при которой риск в 1,78 раза (95 % ДИ 1,38–2,30; $p < 0,001$) выше, чем при высокодифференцированными и умеренно-дифференцированными опухолями, 3-летняя СВ – 23,7 % (3,8 %) при G₃ против 38,0 % (3,9 %) при G₁–G₂ ($p < 0,001$);

- саркоматозный морфологический вариант опухоли, при наличии которого риск умереть от основного заболевания в 2,72 раза (95 % ДИ 1,87–3,94; $p < 0,001$) выше, чем при других вариантах, 3-летняя СВ – 11,1 % (6,1 %) против 34,0 % (3,0 %) ($p < 0,001$);

- боль, при наличии которой риск увеличивается в 1,37 раза (95 % ДИ 1,06–1,77), медиана выживаемости – 13,1 мес против 25,5 мес при отсутствии данного симптома ($p = 0,015$);

- повышенная температура тела, наличие которой повышает риск умереть от основного заболевания в 1,54 раза (95 % ДИ 1,07–2,22), медиана выживаемости – 9,3 мес против 19,9 мес при нормальной температуре ($p = 0,020$);

- характер операции: отсутствие возможности провести радикальную операцию увеличивает риск смерти для пациентов с IV стадией РП в 1,59 раза (95 % ДИ 1,21–2,08, $p < 0,001$), 3-летняя СВ после паллиативной операции составляет 25,0 % (3,3 %), при радикальной – 42,8 % (4,9 %) ($p < 0,001$).

Из лабораторных показателей статистически значимо ассоциированы с риском смерти от основного заболевания для пациентов с IV стадией РП: уровень гемоглобина в крови ($p = 0,039$), лейкоцитов в крови ($p < 0,001$), СОЭ ($p < 0,001$), уровень креатинина ($p < 0,001$) и билирубина ($p = 0,006$) в сыворотке крови.

Не установлено статистически значимого влияния на прогноз заболевания таких факторов, как пол, возраст, ИМТ, показатели артериального давления, сторона поражения, наличие макрогематурии, пальпируемой

опухоли, а также степень местной распространенности опухоли (критерий pT классификации TNM), размер опухоли, мочевины и общий белок в крови.

Обращает на себя внимание тот факт, что характер операции более значимо влияет на риск смерти от основного заболевания, чем наличие отдаленных метастазов. Так, риск при наличии отдаленных метастазов в 1,29 раза (95 % ДИ 0,99–1,69, $p = 0,063$) выше по сравнению с M0, при паллиативном характере операции в 1,59 раза (95 % ДИ 1,21–2,08, $p < 0,001$) выше, чем при радикальном хирургическом лечении (рис. 2а).

Медиана выживаемости 33 пациентов с отдаленными метастазами, которым выполнена радикальная операция, составила 27,4 мес, 1- и 3-летняя СВ – 81,6 % (6,8 %) и 40,9 % (9,2 %), в то время как у 17 пациентов без отдаленных метастазов, но с паллиативной операцией соответствующие показатели – 4,0 мес, 35,3 % (11,6 %) и 11,8 % (7,8 %) (рис. 2б).

Также следует отметить, что параметры выживаемости в группе пациентов без отдаленных метастазов (M0) после проведенной радикальной операции и в группе пациентов с диагностированным распространенным РП, которым проведена радикальная операция, практически полностью совпадают: медиана выживаемости 28,5 и 27,4 мес соответственно, 3-летняя СВ – 44,3 % (5,4 %) и 40,9 % (9,2 %).

Цель настоящего исследования – определение групп риска, основанных на числе неблагоприятных факторов, поэтому количественные показатели, статистически значимо влияющие на выживаемость, должны быть дихотомизированы. Как показано в табл. 4, разделение лабораторных показателей по существующим границам нормы/не нормы существенно уменьшает значимость различий в рисках по сравнению с использованием их в моновариантных моделях как количественных показателей. Можно предположить, что для пациентов исследуемой категории (IV стадия ПКР) существуют границы разделения коли-

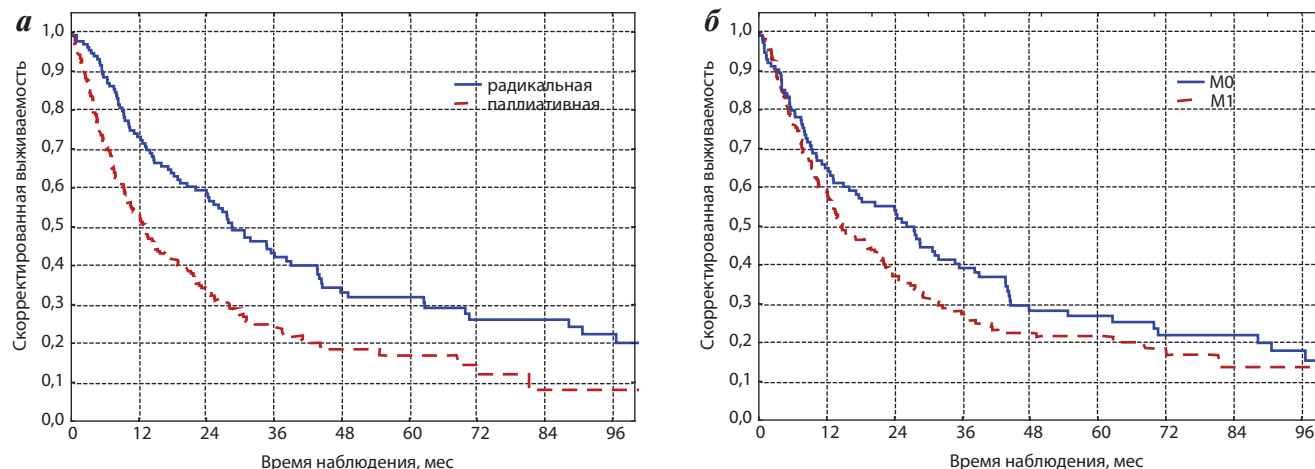


Рис. 2. Скорректированная выживаемость в зависимости от наличия отдаленных метастазов (а) и характера операции (б)

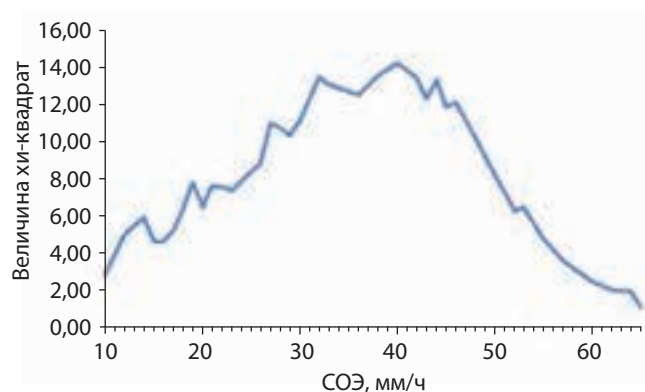


Рис. 3. CutPoint-анализ для показателя СОЭ

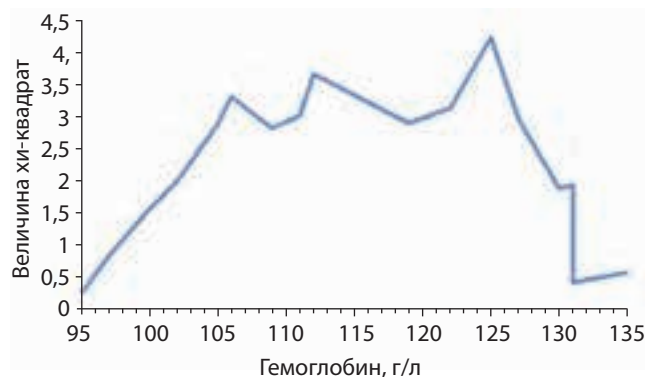


Рис. 4. CutPoint-анализ для уровня гемоглобина крови (женщины)

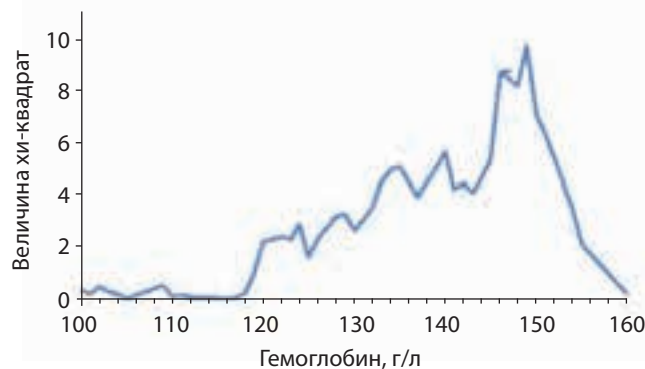


Рис. 5. CutPoint-анализ для уровня гемоглобина (мужчины)

чественных лабораторных показателей на группы, максимально различающиеся по риску смерти от основного заболевания, не совпадающие с «общетерапевтическими» (норма/не норма). Для определения этих границ для каждого показателя применен CutPoint-анализ [6]. Приведем результаты проведенного анализа для тех показателей, которые в дальнейшем вошли в мультивариантную модель — СОЭ и уровень гемоглобина в крови.

На рис. 3 для показателя СОЭ представлен график зависимости величины хи-квадрат от значения точки разделения.

Максимальному значению хи-квадрат и, следовательно, минимальному значению P соответствует зна-

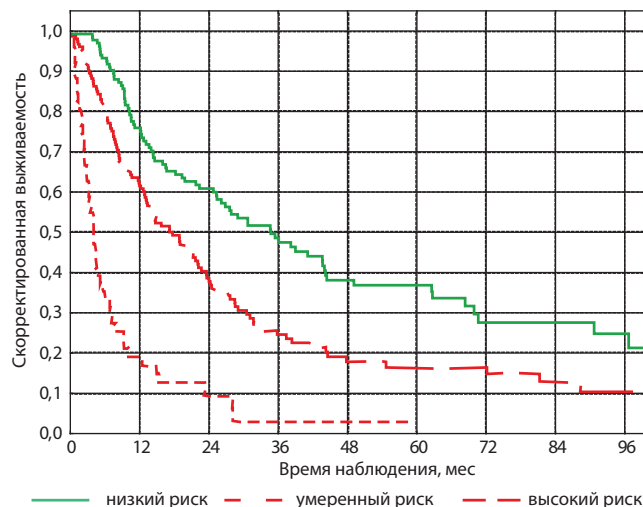


Рис. 6. Выживаемость в группах риска

чение СОЭ 40 мм/ч. Таким образом, в результате проведенного анализа для показателя СОЭ в качестве точки разделения была принята величина 40 мм/ч. Медиана СВ в группе пациентов со значениями СОЭ ≥ 40 мм/ч составляет 12,0 мес, 3-летняя СВ — 21,8 % (3,6 %), в группе пациентов с СОЭ < 40 мм/ч соответствующие показатели — 25,3 мес и 39,8 % (4,0 %), ОР 1,61 (95 % ДИ 1,25–2,08; $p < 0,001$).

Как известно, нормы уровня гемоглобина и эритроцитов в крови для мужчин и женщин различны, что обусловлено гормональными и конституциональными гендерными отличиями [7]. На рис. 4 и 5 представлены графики зависимости величины хи-квадрат от значений точки разделения по показателю «уровень гемоглобина в крови» отдельно для мужчин и женщин.

Как видно на рис. 5 и 6, границы, определяющие точку разделения с максимальной значимостью различий в выживаемости для мужчин и женщин, действительно не совпадают: для мужчин — 150 г/л, для женщин — 125 г/л.

В табл. 5 приведены параметры СВ и ОР для групп пациентов, определенных границей разделения уровня гемоглобина в крови 116 г/л, и групп, определенных границей 150 г/л для мужчин и 125 г/л для женщин.

В соответствие с дизайном исследования на следующем этапе был проведен мультивариантный анализ СВ, в который в качестве предикторов были включены все показатели с уровнем $p < 0,05$: наличие/отсутствие метастатического поражения ЛУ, наличие/отсутствие отдаленных метастазов в костях, степень дифференцировки опухоли, морфологический вариант, наличие/отсутствие боли, температура тела, характер операции (радикальная/паллиативная), уровень гемоглобина в крови, лейкоциты в крови, СОЭ, уровень креатинина в сыворотке крови, билирубин. Сле-

Таблица 5. Результаты CutPoint-анализа для показателя «гемоглобин в крови»

Показатель (число пациентов)	Параметры выживаемости и ОР				
	3-летняя выжи- ваемость, % (SE)	Me	ОР	95 % ДИ ОР	p-уровень
Гемоглобин, г/л	—	—	0,99	0,99–1,00	0,039
Гемоглобин, г/л: < 116 (n = 106) ≥ 116 (n = 232)	26,8 (4,7) 33,3 (3,4)	14,1 19,5	1,00 0,91	— 0,69–1,19	— 0,497
Гемоглобин, г/л: < 125 и 150 (n = 249) ≥ 125 и 150 (n = 89)	24,6 (3,0) 49,3 (5,7)	14,6 35,7	1,00 0,59	— 0,44–0,80	— < 0,001

дует отметить, что любая мультивариантная регрессионная модель имеет ограничения на количество включаемых предикторов. Для регрессионной модели Кокса это количество, согласно правилам Harrell [8] должно быть как минимум в 10 раз меньше числа завершенных наблюдений. В исследуемой группе пациентов IV стадии ПКР от основного заболевания умерли 242 пациента. Следовательно, максимально допустимое число включаемых в регрессионную модель предикторов — 24. В нашем случае в мультивариантный анализ включено 12 предикторов.

В результате процедуры пошагового исключения переменных в мультивариантную модель вошли 7 показателей, статистически значимо влияющих на риск смерти от основного заболевания: наличие/отсутствие метастатического поражения ЛУ ($p < 0,001$), наличие/отсутствие отдаленных метастазов в костях ($p = 0,007$), степень дифференцировки опухоли ($p = 0,005$), морфологический вариант ($p < 0,001$), ха-

рактер операции (радикальная/паллиативная) ($p < 0,001$), уровень гемоглобина в крови ($p = 0,023$), СОЭ ($p = 0,030$) (табл. 6).

Внутренняя валидизация полученной мультивариантной модели на 300 наборах данных подтвердила значимость влияния на СВ всех 7 показателей.

Таким образом, установлено, что неблагоприятными факторами, влияющими на риск и выживаемость пациентов IV стадии ПКР, являются: наличие метастазов в ЛУ, наличие отдаленных метастазов в костях, низкая степень дифференцировки опухоли, саркоматозный морфологический вариант опухоли, нерадикальная операция, СОЭ ≥ 40 мм/ч, уровень гемоглобина в крови < 150 г/л у мужчин и < 125 г/л у женщин.

Пациенты с наличием не более 2 неблагоприятных факторов отнесены к группе низкого риска, 3–4 неблагоприятных факторов — к группе среднего риска, более 4 неблагоприятных факторов — к группе высокого риска. В группу низкого риска вошли 134 (39,6 %)

Таблица 6. Параметры мультивариантной модели

Показатель	Параметры мультивариантной модели				
	β	SE	ОР	95 % ДИ ОР	p-уровень
N1–N2/N0	0,493	0,136	1,64	1,26–2,14	< 0,001
G ₃ /G ₁ –G ₂	0,384	0,138	1,47	1,12–1,93	0,005
Метастазы в костях/нет	0,460	0,171	1,59	1,13 – 2,21	0,007
Морфологический вариант: саркоматозный/другие	0,821	0,204	2,27	1,52–3,39	< 0,001
Паллиативная/радикальная операция	0,626	0,146	1,87	1,41–2,49	< 0,001
Гемоглобин, г/л: Женщины < 125 / ≥ 125, Мужчины < 150 / ≥ 150	0,395	0,174	1,49	1,06–2,09	0,023
СОЭ, мм/ч: ≥ 40 / < 40	0,320	0,147	1,38	1,03–1,84	0,030

пациента, медиана выживаемости составила 34,7 мес (95 % ДИ 25,8–43,9), 1-, 2- и 3-летняя выживаемость – 75,9 % (3,8 %), 60,9 % (4,4 %) и 48,6 % (4,7 %) соответственно. В группу промежуточного риска вошли 153 (45,3 %) пациента. Медиана выживаемости в данной группе составила 17,2 мес (95 % ДИ 13,1–21,8), 1-, 2- и 3-летняя выживаемость – 61,5 % (4,0 %), 38,6 % (4,2 %) и 24,6 % (4,0 %) соответственно. В группу высокого риска вошел 51 (15,1 %) пациент, медиана выживаемости составила 4,0 мес (95 % ДИ 2,7–5,2), 1-, 2- и 3-летняя выживаемость – 19,0 % (5,6 %), 9,5 % (4,5 %) и 3,2 % (3,0 %) соответственно. Различия выживаемости в 3 группах риска статистически значимы ($p < 0,0001$) (рис. 6).

Внутренняя валидизация разработанной классификации выполнена методом бутстрэп с построением 200 вариантов наборов данных, каждый из которых получен путем «случайной выборки с возвращением» из исходного набора [6, 7]. Бутстрэп-СВ в группах низкого, умеренного и высокого рисков вычислена как среднее значение выживаемостей в соответствующей группе, рассчитанных для каждого набора. Одно- и 3-летняя бутстрэп-СВ составила для группы низкого риска 75,3 % (3,8 %) и 48,0 % (4,6 %), для группы умеренного риска – 61,1 % (4,0 %) и 24,7 % (34,9 %), для группы высокого риска – 19,3 % (5,5 %) и 3,6 % (2,3 %). Медиана выживаемости – 33,3; 17,1 и 4,0 мес соответственно.

Обсуждение

ПКР относится к химиорезистентным опухолям и в настоящее время остается самым летальным заболеванием из опухолей мочеполовой системы [2]. Пятилетняя выживаемость пациентов с локализованным РП превышает 90 %, а пациентов с распространенным РП составляет менее 5 %. К моменту установления диагноза у 14,5 % пациентов диагностируются отдаленные метастазы и примерно у 50 % после радикального хирургического лечения метастазы выявляются в отдаленные сроки наблюдения. Отсутствие эффективных методов системного противоопухолевого лечения, высокая вариабельность клинического течения распространенного РП, а также низкая выживаемость пациентов обуславливают необходимость определения факторов прогноза и разработки математических моделей, позволяющих прогнозировать течение заболевания и обеспечивающих дифференцированный подход к лечению пациентов данной категории.

В 1999 г. R. Motzer провел многофакторный анализ данных 670 пациентов с диссеминированным ПКР, наблюдавшихся в онкологическом центре Memorial Sloan-Kettering (MSKCC) с 1975 по 1996 г. и выделил 5 независимых показателей, коррелирующих с выживаемостью: соматический статус по шка-

ле Карновского, время от установления диагноза до начала лечения, ЛДГ сыворотки крови, уровень скорректированного кальция и уровень гемоглобина [4]. В зависимости от количества неблагоприятных прогностических факторов пациенты были разделены на 3 прогностические группы (низкого, промежуточного и высокого риска). Медиана выживаемости в группах низкого, промежуточного и высокого риска составила 20, 10 и 4 мес соответственно, 2-летняя выживаемость – 45, 17 и 3 % соответственно.

В 2009 г. D. Heng проанализировал данные 645 пациентов с метастатическим РП из 7 клиник США и Канады, пролеченных различными таргетными препаратами [5]. Из 5 прогностических факторов, определенных в модели R. Motzer, на выживаемость пациентов статистически значимо влияли 4 (за исключением уровня ЛДГ). Кроме того, неблагоприятными факторами, статистически значимо влияющими на выживаемость, оказались повышенные уровни нейтрофилов и тромбоцитов в крови. В зависимости от числа неблагоприятных прогностических факторов пациенты также были разделены на 3 прогностические группы: группа с благоприятным прогнозом (отсутствие факторов риска, $n = 133$), в которой медиана общей выживаемости (ОВ) не была определена, 2-летняя ОВ составила 75 %; группа промежуточного риска (1–2 фактора риска, $n = 301$) с медианой ОВ 27 мес, 2-летней ОВ – 53 % и группа высокого риска (3–6 факторов риска, $n = 152$), в которой медиана составила 8,8 мес и 2-летняя ОВ – 7 %.

Европейской ассоциацией урологов модели R. Motzer и D. Heng рекомендованы к применению при первичном распространенном РП. Однако указанные прогностические модели имеют ряд недостатков и ограничений. В модели R. Motzer использованы исторические данные, относящиеся к 1975–1999 гг. За прошедшее время изменились методы диагностики и лечения, естественная продолжительность жизни в популяции, состояние окружающей среды и т.д., что ограничивает возможность применения этой модели в современных условиях. В модели D. Heng все пациенты получили лечение таргетными препаратами, следовательно, использование ее для прогноза выживаемости при других методах лечения нецелесообразно. Обе модели основаны на данных как первичных пациентов, так и пациентов с прогрессированием. На наш взгляд математическая модель, прогнозирующая выживаемость, с точки зрения методологической корректности, должна создаваться на основе данных первичных пациентов. Кроме того, основным недостатком указанных моделей является то, что они распространяются на ограниченную категорию пациентов с IV стадией и не включают неметастатические формы первичного РП. И наконец, применение прогностических моделей, разработанных для США и Ка-

нады в других регионах, в частности на постсоветском пространстве, требует их валидации, проведение которой не представляется возможным из-за наличия показателей, определение которых не является рутинной практикой в большинстве онкоурологических клиник.

В нашем исследовании разработан метод определения прогноза выживаемости первичных пациентов с IV стадией ПКР. Выявлены неблагоприятные клинические факторы, статистически значимо связанные с более низкой продолжительностью жизни пациентов с IV стадией ПКР после проведенного хирургического лечения: наличие метастазов в ЛУ, наличие отдаленных метастазов в костях, низкая степень дифференцировки опухоли, саркоматозная дифференцировка опухоли, СОЭ ≥ 40 мм/ч, уровень гемоглобина в крови < 125 г/л у женщин и < 150 г/л у мужчин, нерадикальный характер операции. Медиана выживаемости и 3-летняя выживаемость в группе низкого риска (0–2 неблагоприятных фактора) составляют соответственно 35 мес и 48,6 %; в группе умеренного риска (3–4 неблагоприятных фактора) — 17 мес и 24,6 %; в группе высокого риска — 4 мес и 3,2 %. Применение данного метода определения прогноза позволит осуществить дифференцированный подход к лечению пациентов с IV стадией ПКР.

Выводы

- На СВ пациентов с IV стадией ПКР статистически значимое влияние оказывают: наличие метастатического поражения ЛУ, наличие отдаленных метастазов в костях, степень дифференцировки опухоли, морфологический вариант, наличие боли, температура тела, характер операции (радикальная/паллиативная), уровень гемоглобина в крови, лейкоциты в крови, СОЭ, уровень креатинина в сыворотке крови, билирубин.

- В результате мультивариантного анализа установлено, что независимое неблагоприятное влияние на СВ оказывают 7 факторов: наличие метастазов в ЛУ, наличие отдаленных метастазов в костях, низкая степень дифференцировки опухоли, саркоматозная дифференцировка опухоли, уровень гемоглобина в крови < 125 г/л у женщин и < 150 г/л у мужчин, СОЭ ≥ 40 мм/ч, нерадикальный характер операции.

- Разработана многомерная математическая модель для определения принадлежности пациентов с IV стадией РП к группам риска: низкого (не более 2 неблагоприятных факторов), промежуточного (3–4 неблагоприятных фактора) и высокого (более 4 неблагоприятных факторов). Медиана выживаемости в группах низкого, среднего и высокого риска составила соответственно 34,7; 17,2 и 4,0 мес, 3-летняя СВ — 48,6; 24,6 и 3,2 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics: 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8–31.
2. Pantuck A.J., Zisman A., Belldegrun A.S. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol 2001;166:1611–23.
3. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Злокачественные новообразования в Беларуси, 2001–2012. Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР, 2013. 373 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Malignant tumors in Belarus, 2001–2012. Edit. by O.G. Sukonko (In Russ.)].
4. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:2530–40.
5. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27(34):5794–9.
6. Mazumdar M., Glassman J. Categorizing a prognostic variable: Review of methods, codes for easy implementation and application to decision-making about cancer treatments. Stat Med 2000;19(1):113–32.
7. Tietz clinical guide to laboratory tests—4th ed. Edited by Alan H.B. Wu. 2006
8. Harrell F.E. Jr. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. NY: Springer Verlag, 2001. P. 279–281.