

Мультилокулярная кистозная почечная неоплазия низкого злокачественного потенциала: опыт НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук, Г.Д. Ефремов, С.И. Самойлова

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1

Контакты: Геннадий Дмитриевич Ефремов efremov.gen@yandex.ru

Введение. Мультилокулярная кистозная почечная неоплазия низкого злокачественного потенциала (МКПННЗП), или мультилокулярный кистозный почечно-клеточный рак (ПКР), в настоящее время выделена в отдельную нозологическую единицу. В литературе не опубликованы результаты крупных исследований, основанных на большом количестве наблюдений.

Цель исследования — систематизация клинических и патоморфологических характеристик МКПННЗП.

Материалы и методы. В период с января 2011 г. по декабрь 2015 г. в клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина среди 588 больных ПКР диагностированы 32 случая МКПННЗП. Нами были изучены и продемонстрированы клинико-морфологические характеристики данного заболевания, хирургические подходы к его лечению и отдаленные результаты.

Результаты. МКПННЗП составила 5,44 % случаев среди всех гистологических форм ПКР. Большинство (75 %) больных не имели клинических проявлений заболевания. Стадия опухолевого процесса T1a соответствовала 65,6 % опухолей, стадия T1b — 28,1 % и стадия T2 — только 6,2 %. Во всех случаях неоплазия характеризовалась средней и умеренной дифференцировкой (G_{1-2}) ядерной градации Интернационального общества урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP). Отмечено, что только 25 % больных имели нормальный показатель индекса массы тела. У 31 из 32 пациентов прослежены отдаленные результаты. Медиана наблюдения составила 29 (14–66) мес. Ни у одного пациента не выявлено признаков прогрессирования заболевания.

Заключение. Больные МКПННЗП обладают наилучшим онкологическим прогнозом среди пациентов с ПКР. Необходимость классификации этой опухоли по системе TNM в настоящее время является сомнительной. В качестве хирургического лечения следует использовать только органосохраняющие операции. В случае МКПННЗП рекомендуется увеличить периоды между контрольными обследованиями, предложенные для больных ПКР, а комплекс диагностических манипуляций должен быть сведен до минимума.

Ключевые слова: мультилокулярная кистозная почечная неоплазия низкого злокачественного потенциала, опухоль почки, прогноз, стадия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-34-38

Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential: experience of N.N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology

B. Ya. Alekseev, I. M. Shevchuk, G. D. Efremov, S. I. Samoylova

N. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Introduction. Multilocular cystic renal cell neoplasm of low malignant potential (MCRCNLMP) or multilocular cystic renal cell carcinoma (MCRCC) is classified as a distinct nosological unit. Currently, in literature there are no results of studies based on a large number of observations.

Objectives: to systemize clinical and pathomorphological characteristics of MCRCNLMP.

Materials and methods. In the period from January 2011 to December 2015 in the clinic of the N. N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology, 32 cases of MCRCNLMP were diagnosed among 588 patients. We have studied clinical and morphological characteristics of this disease, surgical approaches to its treatment, and long-term results, which we present in this article.

Results. MCRCNLMP comprised 5.44 % of all histological cases of RCC. The majority (75 %) of patients didn't have clinical manifestations of the disease. T1a tumor stage corresponded to 65.6 % of tumors, T1b stage to 28.1 %, and T2 stage only to 6.2 %. In all cases neoplasm was characterized by moderate and mild differentiation (G_{1-2}) per the grading system of the International Society of Urological Pathology (ISUP). Only 25 % of patients had normal body mass index. In 31 of 32 patients, long-term outcomes were observed. Median follow-up duration was 29 (14–66) months. Progression of the disease wasn't observed in any of the patients.

Conclusion. Patients with MCRCNLMP have the best oncological prognosis among patients with RCC. The necessity of classification of this tumor in accordance with the TNM system is currently dubious. Only organ-preserving surgeries should be used in treatment of the disease. For cases of MCRCNLMP, it is recommended to increase periods of control examinations proposed for patients with RCC, and diagnostic manipulations should be minimal.

Key words: multilocular cystic renal neoplasia of low malignant potential, tumor of the kidney, prognosis, stage

Введение

Заболеваемость раком почки увеличивается с каждым годом как в России, так и во всем мире [1, 2]. Почечно-клеточный рак (ПКР) — гетерогенная опухоль, включающая более десятка морфологических единиц, отличающихся по гистологическому строению, клиническим характеристикам и прогнозу. Большинство (70–80 %) случаев ПКР представлено светлоклеточным вариантом. Классификация ПКР расширяется с каждым пересмотром, что связано с обнаружением генетических различий и накоплением эпидемиологических данных. Однако среди специалистов нет единого мнения о градации ПКР: существующие варианты дискутируются, разрабатываются новые, не всегда получающие эпидемиологическое подтверждение. Постоянный пересмотр патоморфологической классификации и системы TNM значительно осложняет проведение масштабных исследований и анализ материала. Интересно, что при оценке сопоставимых по численности и клиническим характеристикам групп больных разные авторы получают противоположные данные.

Несмотря на более чем 200-летнюю историю изучения ПКР, открытие существенных звеньев патогенеза этих опухолей произошло в последние 30 лет. Каждый год исследователи продолжают описывать новые морфологические варианты. В 1981 г. классификация опухолей почки включала 9 нозологий, в 2004 г. — уже 50, в том числе был выделен в отдельную морфологическую единицу мультилокулярный кистозный ПКР, известный также как мультилокулярный светлоклеточный ПКР или мультикистозный светлоклеточный ПКР. Макроскопически опухоль представляет собой кистозное образование с перегородками, клеточный состав которых при микроскопическом исследовании характеризуется наличием комплексов высокодифференцированного (G_1) светлоклеточного ПКР [3].

Многочисленные публикации, содержащие информацию о более чем 200 больных мультилокулярным кистозным ПКР, период наблюдения за которыми превышал 5 лет, отражают индолентность течения заболевания. Нет сведений о рецидивном или метастатическом характере данной патологии [4–6]. В 1992 г. было создано интернациональное общество урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP), которое регулярно проводит конференции по основным проблемам урологии. В 2012 г. состоялась очередная встреча, посвященная раку почки, в рамках которой был рассмотрен ряд вопросов, касающихся обновления градации ПКР, существовавшей в классификации Всемирной организации здравоохранения с 2004 г. По решению экспертов мультилокулярный кистозный ПКР был отнесен к опухолям с низким потенциалом злокачественности. Таким образом, в настоящее время при описании этой

патологии следует использовать термин «мультилокулярная кистозная почечная неоплазия низкого злокачественного потенциала (МКПННЗП)». Кроме этого, было определено, что описанная морфологическая единица по степени злокачественности (ISUP) может быть оценена, как G_1 или G_2 . Однако четких диагностических критериев этой нозологии в настоящий момент не существует, а также остается нерешенным вопрос относительно необходимости классификации опухоли по системе TNM [7].

В настоящем исследовании приведены результаты исследования 32 клинических наблюдений МКПННЗП, диагностированной в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 2004 г.

Материалы и методы

В клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина в период с января 2011 г. по декабрь 2015 г. было проведено лечение 588 больным раком почки. МКПННЗП была диагностирована в 32 случаях, что составило 5,44 % наблюдений.

Всем пациентам в рамках предоперационного обследования были выполнены сбор анамнеза заболевания, осмотр онкологом и урологом, мультиспиральная компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография или КТ органов грудной клетки, динамическая нефросцинтиграфия, лабораторные исследования крови и мочи.

В каждом случае оперативного лечения материал был доставлен в патологоанатомическую лабораторию, где подвергнут тщательному исследованию и анализу двумя патологоанатомами, специализирующимися в области урологии-онкологии. Дифференцировку опухоли определяли в соответствии с ядерной градацией по Фурману. Стадию опухолевого процесса устанавливали по существующей системе классификации TNM (7-е издание). Размер опухоли был оценен как наибольший диаметр узлового образования до операции по данным КТ, после операции — по результатам макроскопического исследования удаленного препарата.

Все больные, подвергшиеся хирургическому вмешательству, находились под медицинским контролем. Так, в 1-й год наблюдения проводили обследование в следующем объеме: общий осмотр, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ/рентгенография органов грудной клетки, клинический анализ крови и мочи. Биохимический анализ крови выполняли всем больным в 1-й год наблюдения — каждые 3 мес, со 2-го по 5-й год включительно — 1 раз в 6 мес и ежегодно при последующем ведении.

Результаты

Средний возраст 32 больных МКПННЗП (16 женщин и 16 мужчин) составил $48,56 \pm 4,49$ (28–74) года,

средний возраст всей популяции пациентов с ПКР ($n = 588$) — $58,12 \pm 12,47$ (18–86) года. Из 32 больных МКПННЗП у 15 (46,87 %) определялось опухолевое поражение правой почки, у 17 (53,13 %) — левой (табл. 1).

Что касается клинических проявлений болезни, большинство пациентов не предъявляли жалоб при первичном обращении. Лишь в 8 (25 %) случаях клиническая картина характеризовалась болями в пояснице на стороне опухолевого поражения (табл. 2). Семейный анамнез ПКР, а также билатеральное опухолевое поражение не прослеживались ни в одном случае.

Всем больным было проведено хирургическое лечение. В 9 (28,1 %) случаях выполнена нефрэктомия, у 7 пациентов эндовидеохирургическим способом. Органосохраняющая операция в виде резекции почки выполнена 23 (71,9 %) пациентам, в 11 (47,8 %) случаях применен лапароскопический доступ (см. табл. 2).

Средний размер опухоли составил $5,53 \pm 1,20$ (2,0–11,2) см в диаметре. Распределение больных в соответствии с классификацией TNM было следующим: опухолевое поражение, соответствующее стадии T1a, диагностировано у 21 (65,6 %), T1b — у 9 (28,1 %), T2a — у 1 (3,1 %), T2b — у 1 (3,1 %) больного.

При гистологическом исследовании удаленных образцов опухолевой ткани высокая степень дифференцировки (G_1) диагностирована у 17 (53,1 %), умеренная (G_2) — у 15 (46,9 %) пациентов.

Средний уровень клиренса креатинина до выполнения оперативного вмешательства составил 82,6 мл/мин.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, полу и стороне опухолевого поражения

Table 1. Patient distribution by age, sex, and affected side

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients
Возраст на момент постановки диагноза, лет: Age at diagnosis, years:	
28–30	2
31–40	13
41–50	8
51–60	5
≥ 60	4
Пол: Sex:	
женский female	16 (50 %)
мужской male	16 (50 %)
Сторона опухолевого поражения: Affected side:	
правая right	15 (46,87 %)
левая left	17 (53,13 %)

Таблица 2. Распределение пациентов по клинико-морфологическим характеристикам болезни и объему проведенного лечения

Table 2. Patient distribution by clinical and morphological disease characteristics and extent of performed treatment

Характеристика Characteristic	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Клинические проявления болезни: Clinical symptoms of the disease:	
жалоб нет no complaints	24 (75)
тянущие боли в пояснице на стороне опухоли drawing pain in the lower back at the affected side	8 (25)
Выполненная операция: Performed surgery:	
открытая нефрэктомия open nephrectomy	2 (6,25)
лапароскопическая нефрэктомия laparoscopic nephrectomy	7 (21,87)
открытая резекция почки open kidney resection	12 (37,50)
лапароскопическая резекция почки laparoscopic kidney resection	11 (35,38)
Стадия по TNM: TNM stage:	
T1aN0M0	21 (65,6)
T1bN0M0	9 (28,1)
T2aN0M0	1 (3,1)
T2bN0M0	1 (3,1)
Степень дифференцировки по Фурману: Furhman nuclear grade:	
G_1	17 (53,1)
G_2	15 (46,9)

В послеоперационном периоде (5-е сутки) скорость клубочковой фильтрации соответствовала 77,1 мл/мин, причем в случае органосохраняющего лечения — 86,2 мл/мин, а у больных, перенесших нефрэктомию, — 55,0 мл/мин.

Отметим, что у 22 (68,75 %) пациентов при обследовании наряду с опухолевыми изменениями наблюдались простые кисты почек (билатеральные — 8, одной почки — 8, печени — 3), а также камни в почках ($n = 9$) и желчном пузыре ($n = 2$), опухоль надпочечника ($n = 1$), очаговые изменения в легких ($n = 1$).

У 1 больного 29 лет было диагностировано синхронное опухолевое поражение левой почки и левого надпочечника, причем 24 мес назад он перенес адреналэктомию справа по поводу феохромоцитомы правого надпочечника. В нашей клинике пациенту выполнены адреналэктомию слева и резекция левой почки лапароскопическим доступом. При гистологическом исследовании операционного материала диагностированы феохромоцитома надпочечника и МКПННЗП.

В этом случае было проведено молекулярно-генетическое исследование. Выявлена гетерозиготная мутация pR167W. Таким образом, у больного диагностирован синдром Von Hippel–Lindau (VHL), что косвенно может говорить о схожести МКПННЗП и светлоклеточного ПКР.

У 1 пациента по данным КТ органов грудной полости обнаружены очаговые изменения в легких, расцененные как метастатические. Они представляли собой 2 мягкотканых образования в базальных отделах правого легкого размером 0,3 и 0,8 см в диаметре. С учетом неоднозначности в интерпретации выявленных изменений, а также полученного результата гистологического исследования — МКПННЗП, для которой не описаны случаи метастатической болезни, — пациент после проведения нефрэктомии был оставлен под строгий динамический контроль. Срок наблюдения за больным составил 64 мес. По данным КТ динамика обнаруженных изменений в легких не зарегистрирована. Таким образом, диагноз метастатического поражения (T1bN0M1) был изменен в пользу локализованного опухолевого процесса (T1bN0M0).

Из 32 пациентов в клинике наблюдался 31 (98,88 %). Судьба 1 больного в настоящее время неизвестна. Медиана времени наблюдения составила 29 (13–66) мес. Все пациенты живы без признаков прогрессирования опухолевого процесса в виде метастазов и рецидива МКПННЗП.

Обсуждение

Согласно проведенным исследованиям случаи кистозного поражения почек выявляются более чем у 27 % обследуемых лиц старше 50 лет [8]. Большинство обнаруженных очагов — простые паренхиматозные кисты почки. МКПННЗП составляют от 4 до 15 % всех случаев ПКР [9]. В настоящем исследовании она зарегистрирована в 32 (5,44 %) из 588 случаев ПКР. Установить диагноз МКПННЗП до проведения хирургического лечения представляет определенные трудности. Эту нозологию следует дифференцировать с поликистозом почек, простыми кистами почек и ПКР, ассоциированным с кистой. Благодаря применению КТ и магнитно-резонансной томографии возможно выделить группу больных с наличием кистозного поражения почек, представляющих интерес в соответствии с системой классификации по Bosniak и требующих немедленного или отсроченного хирургического лечения [10, 11]. Кроме того, отметим, что в настоящем исследовании прослежена тенденция к наличию сопутствующего кистозного поражения паренхиматозных органов (19 (59,4 %) из 32 больных). Возможно, этот фактор может служить дополнительным диагностическим критерием в пользу МКПННЗП.

Наряду с другими авторами в нашей работе показано, что МКПННЗП подвергнуты лица более моло-

дого возраста, чем в популяции ПКР в целом [4, 5]. Так, средний возраст 32 больных МКПННЗП составил 48,56 года, тогда как среди 588 пациентов с ПКР — 58,12 года. Проведенные исследования показали, что число случаев обнаружения простых кист почек увеличивается с возрастом, а риск наличия МКПННЗП возрастает у более молодых больных с мультикистозным поражением почек [12, 13].

Большинство случаев МКПННЗП диагностируют случайно при профилактическом обследовании, так как симптомы, характерные для других неоплазий ПКР (боль, гематурия и артериальная гипертензия), описаны в литературе довольно редко [4, 5, 9]. В настоящем исследовании только 8 (25 %) больных имели клинические симптомы в виде тянущей боли в пояснице на стороне опухолевого поражения, что могло быть связано с проявлением сопутствующей мочекаменной болезни, которую нам удалось диагностировать у 9 (28,12 %) пациентов.

МКПННЗП выделена в отдельную нозологическую единицу. Однако ряд авторов показали отсутствие различий в случае обнаружения делеции в коротком плече хромосомы 3p между МКПННЗП и светлоклеточным ПКР. Мутация гена *VHL* была выявлена у 25 % больных МКПННЗП, что еще раз свидетельствует в пользу аналогичности этих неоплазий [14]. В нашем исследовании синдром VHL диагностирован в 1 случае.

У 31 пациента при сроках наблюдения от 13 до 66 мес (медиана 29 мес) признаков прогрессирования опухолевого процесса не зарегистрировано. В литературе не описаны случаи развития рецидива или метастазов МКПННЗП [15]. Кроме того, при анализе гистологического материала не обнаруживаются сосудистая или экстракапсулярная инвазия, саркоматоидные изменения, низкая дифференцировка опухоли, что подтверждается и в нашем исследовании [9].

Заключение

Таким образом, больные МКПННЗП обладают наилучшим онкологическим прогнозом среди пациентов с ПКР. Следовательно, необходимость классификации этой опухоли по системе TNM в настоящее время сомнительна. В качестве хирургического лечения по возможности следует применять только органосохраняющие операции, поскольку большинство больных, требующих обращения к специалисту в процессе наблюдения, — лица, перенесшие нефрэктомию и страдающие вследствие развившейся хронической болезни почек [16, 17]. Такие пациенты в большей степени нуждаются в наблюдении нефрологом, чем онкологом.

Обоснованным является мнение, что периоды контрольных обследований, рекомендованных для больных ПКР, должны быть увеличены в случае МКПННЗП, а комплекс диагностических манипуляций сведен до минимума [4, 5].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. PMID: 23485231.
3. Lopez-Beltran A., Scarpelli M., Montironi R., Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006;49(5):798–805. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.11.035. PMID: 16442207.
4. Bhatt J.R., Jewett M.A., Richard P.O. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: pathological T staging makes no difference to favorable outcomes and should be reclassified. *J Urol* 2016;196(5):1350–5. DOI: 10.1016/j.juro.2016.05.118. PMID: 27341751.
5. Li T., Chen J., Jiang Y. et al. Multilocular cystic renal cell neoplasm of low malignant potential: a series of 76 cases. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(6):553–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.03.017. PMID: 27108004.
6. Mazzucchelli R., Scarpelli M., Montironi R. et al. Multilocular cystic renal cell neoplasms of low malignant potential. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2012;34(5):235–8. PMID: 23301382.
7. Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1469–89. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1. PMID: 24025519.
8. Montironi R., Lopez-Beltran A., Cheng L., Scarpelli M. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Eur Urol* 2013;63:400–1.
9. Kuroda N., Ohe C., Mikami S. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2012;27(8):969–74. DOI: 10.14670/HH-27.969. PMID: 22763870.
10. You D., Shim M., Jeong I.G. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: clinicopathological features and preoperative prediction using multiphase computed tomography. *BJU Int* 2011;108(9):1444–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10247.x. PMID: 21722289.
11. Israel G.M., Hindman N., Bosniak M.A. et al. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology* 2004;231(2):365–71. DOI: 10.1148/radiol.2312031025. PMID: 15128983.
12. Pedersen J.F., Emamian S.A., Nielsen M.B. Simple renal cyst: relations to age and arterial blood pressure. *Br J Radiol* 1993;66(787):581–4. DOI: 10.1259/0007-1285-66-787-581. PMID: 8374720.
13. Gong K., Zhang N., He Z. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: an experience of clinical management for 31 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134(4):433–7. DOI: 10.1007/s00432-007-0302-1. PMID: 17846788.
14. Halat S., Eble J.N., Grignon D.J. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma is a subtype of clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2010;23(7):931–6. DOI: 10.1038/modpathol.2010.78. PMID: 20348877.
15. Jhaveri K., Gupta P., Elmi A. et al. Cystic renal cell carcinomas: do they grow, metastasize, or recur? *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(2): 292–6. DOI: 10.2214/AJR.12.9414. PMID: 23883243.
16. Webster W.S., Thompson R.H., Cheville J.C. et al. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2007;70(5):900–4. DOI: 10.1016/j.urology.2007.05.029. PMID: 18068445.
17. Koga S., Nishikida M., Hayashi T. et al. Outcome of surgery in cystic renal cell carcinoma. *Urology* 2000;56(1):67–70. PMID: 10869626.

Статья поступила: 10.02.2017. Принята в печать: 03.04.2017.

Article received: 10.02.2017. Accepted for publication: 03.04.2017.