

Результаты радикального хирургического лечения пациентов с почечно-клеточным раком I стадии и анализ факторов прогноза

И.А. Зеленкевич

ГУ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь, Минск

Контакты: Илья Анатольевич Зеленкевич zelenkevich@tut.by

В ходе исследования проведены оценка общей и скорректированной выживаемости, а также анализ роли клинических, морфологических и лабораторных показателей в прогнозировании результатов хирургического лечения больных почечно-клеточным раком (ПКР) I стадии. Установлена высокая общая и скорректированная выживаемость больных ПКР I стадии. Определен независимый фактор прогноза — скорость оседания эритроцитов, — статистически значимо связанный с риском смерти от основного заболевания.

Ключевые слова: рак почки, хирургическое лечение, прогностические факторы, общая выживаемость, скорректированная выживаемость, скорость оседания эритроцитов

Results of radical surgical treatment in patients with stage I renal cell carcinoma and analysis of prognostic factors

I.A. Zelenkevich

N.N. Aleksandrov Republican Scientific-and-Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

The study estimated overall and adjusted survival rates and analyzed the role of clinical, morphological, and laboratory parameters in predicting the results of surgical treatment in patients with Stage I renal cell carcinoma (RCC). The patients with RCC were found to have high overall and adjusted survival rates. An independent prognostic factor, such as erythrocyte sedimentation rate, that was statistically significantly related to the risk of death from the underlying disease was identified.

Key words: renal carcinoma, surgical treatment, prognostic factors, overall survival, adjusted survival, erythrocyte sedimentation rate

Введение

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) в Республике Беларусь (РБ) неуклонно растет. Если в 2000 г. она составляла 12,6 на 100 тыс. населения, то в 2010 г. — 18,9. В последние годы в связи с развитием медицины, появлением новых методов диагностики, а также большей доступностью медицинского обслуживания увеличился процент больных, у которых заболевание диагностировано на ранних стадиях. Так, в 2000 г. в Республике Беларусь было выявлено 196 новых случаев ПКР I стадии (15,3%), а в 2010 г. — 862 из 1772, т. е. более 48,6%.

До недавнего времени «золотым стандартом» в лечении операбельного ПКР являлась нефрэктомия. В последние 15 лет возрос интерес к выполнению резекции почки вследствие улучшения методов визуализации новообразований и совершенствования хирургической техники. Однако до настоящего времени нет определенного мнения о целесообразности выполнения органосохраняющих операций при опухоли почки размером > 4 см.

Таким образом, актуальной является разработка обоснованных рекомендаций по выбору метода оперативного лечения при ПКР I стадии. Для решения

этой задачи прежде всего необходимо исследовать выживаемость и определить факторы прогноза для пациентов данной категории.

Цель исследования — оценка общей и скорректированной выживаемости, а также анализ роли клинических, морфологических и лабораторных показателей в прогнозировании результатов лечения больных ПКР I стадии.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ПКР I стадии (pT1N0M0), которым в отделении онкоурологической патологии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в 1998—2008 гг. было проведено лечение по радикальной программе.

В исследование не включены пациенты:

- с единственной функционирующей почкой;
- при наличии значимой патологии контралатеральной почки, что обусловило выполнение органосохраняющей операции по абсолютным показаниям;
- с синхронными опухолями (рак желудка, поджелудочной железы, легкого и др.);

• выбывшие из-под наблюдения сразу после проведенного лечения.

Для статистического анализа были использованы следующие показатели:

- демографические — пол, возраст;
- морфологические — гистологический тип опухоли, степень злокачественности;
- данные клинического обследования — сторона поражения, наличие болевого синдрома, макрогематурия;
- данные лабораторных исследований — эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мочевины, билирубин, общий белок, креатинин;
- методы проведенного хирургического лечения — резекция почки, нефрэктомия, нефрадrenalэктомия.

Статус пациентов и причины смерти получены из канцер-регистра РБ на 1 января 2010 г.

Общая и скорректированная выживаемость вычислены методом Каплана—Майера. Потенциальные прогностические факторы категоризированы, затем проведен моновариантный анализ с помощью регрессионной модели Кокса. Для всех анализируемых показателей рассчитаны отношения рисков (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ), уровень статистической значимости. Показатели с $p < 0,1$ включены в мультивариантный анализ. В качестве порогового уровня значимости принята величина $p = 0,05$. Расчеты выполнены в программном комплексе STATISTICA 7.0.

Результаты

Всего в исследование были включены 626 пациентов: 342 (54,6%) мужчины, 284 (45,4%) женщины. Средний возраст 55 лет (от 23 до 81 года), интерквартильный диапазон 48–63 года. Характеристика пациентов приведена в табл. 1, величины анализируемых лабораторных показателей — в табл. 2. Резекция была выполнена 324 (51,8%) больным, нефрэктомия — 252 (40,3%), нефрадrenalэктомия — 50 (7,9%).

Медиана наблюдения за больными составила 53,5 мес (от 6,7 до 131,8 мес), интерквартильный диапазон 29,5 — 81,8 мес. За период наблюдения от основного заболевания умерли 18 (2,9%) пациентов, от других причин — 19 (3,0%). Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) для всей когорты больных составила 94,3% (95% ДИ 92,1–95,9), скорректированная 5-летняя выживаемость — 97,4% (95% ДИ 95,9–98,5%) (рис. 1). Пятилетняя ОВ в группах больных с выполненной резекцией и оргоуносящей операций — $96,3 \pm 1,1\%$ и $92,7 \pm 1,6\%$ ($p = 0,089$), скорректированная 5-летняя выживаемость — $99,0 \pm 0,6\%$ и $96,5 \pm 1,3\%$ ($p = 0,070$) соответственно.

По результатам моновариантного анализа (табл. 3) установлено, что из всех исследуемых показателей

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Число пациентов	%
Пол:		
женщины	284	45,4
мужчины	342	54,6
Возраст, медиана (квартили) 55 (49–63)		
< 40 лет	47	7,5
40–49 лет	137	21,9
50–59 лет	234	37,4
60–69 лет	153	24,4
≥ 70 лет	55	8,8
Боль:		
есть	492	78,6
нет	134	21,4
Сторона:		
правая	340	54,3
левая	284	45,7
Полус:		
верхний	169	27,0
средний	267	42,7
нижний	190	30,3
Распространенность:		
< ½ почки	568	90,7
> ½ почки	58	9,3
Степень дифференцировки:		
G ₁	411	65,7
G ₂	201	32,1
G ₃	14	2,2
Морфологический вариант:		
светлоклеточный	571	91,2
папиллярный	37	5,9
хромофобный	9	1,5
типа собирательных канальцев	7	1,1
саркоматозный тип	2	0,3
Объем операции:		
резекция	324	51,8
нефрэктомия	252	40,3
нефрадrenalэктомия	50	8,0
Лимфодиссекция:		
проведена	320	51,1
не проведена	306	48,9

Примечание. Размер, медиана (квартили) 3,5 (3,0–4,5).

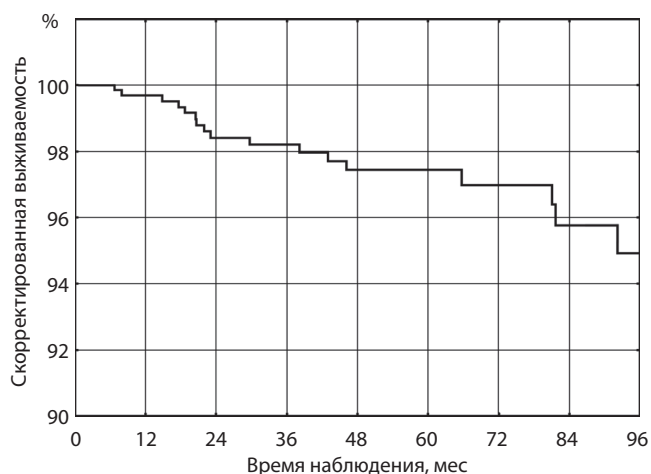


Рис. 1. Скорректированная выживаемость больных ПКР I стадии

Таблица 2. Лабораторные показатели

Показатель	Медиана	Нижний и верхний квартили
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,9	4,5–5,2
Гемоглобин, г/л	114,5	135–154
Лейкоциты, $10^9/л$	6,4	5,4–7,7
Тромбоциты, $10^9/л$	236,5	189–285
СОЭ, мм/ч	8	4–15
Мочевина, ммоль/л	5,7	4,7–6,9
Билирубин, мкмоль/л	10,0	7,4–15,9
Общий белок, г/л	74	71–78
Креатинин*, мкмоль/л	86	78–97

* Креатинин определен у 503 пациентов.

только степень дифференцировки и СОЭ статистически значимо ассоциированы со смертью от рака. Так, при наличии G_3 риск неблагоприятного исхода увеличивается в 5,8 раза (95% ДИ 1,24–26,6; $p = 0,026$) по сравнению с G_1 . При СОЭ 30 мм/ч и более риск повышается в 8,4 раза (95% ДИ 3,04–23,11; $p < 0,001$) по сравнению со значениями этого показателя в пределах нормы.

Перечисленные показатели были включены в мультивариантный анализ, по данным которого только СОЭ явилась независимым прогностическим фактором, влияющим на скорректированную выживаемость (табл. 4).

Пятилетняя скорректированная выживаемость при значениях СОЭ в пределах нормы составила 99,0% (95% ДИ 97,6–99,7), при повышении СОЭ > 30 мм/ч — 86,5% (95% ДИ 73,7–94,3; $p < 0,001$) (рис. 2, табл. 5).

Анализ зависимости ОВ от отдельных исследуемых факторов показал, что статистически значимое влия-

Таблица 3. Мультивариантный анализ скорректированной выживаемости

Параметр	ОР	95% ДИ	p
Пол:			
мужчины/женщины	1,00	0,39–2,53	0,994
Возраст, лет:			
$< 60 / \geq 60$	1,39	0,54–3,60	0,493
Сторона:			
левая/правая	0,56	0,21–1,50	0,250
Полус:			
верхний	1,0		
средний	0,78	0,26–2,33	0,658
нижний	0,77	0,24–2,54	0,672
Распространенность:			
$> 1/2$ почки / $< 1/2$ почки	0,77	0,18–3,42	0,736
Размер, см:			
$> 4 / < 4$	1,39	0,55–3,53	0,491
Степень дифференцировки:			
G_1	1,0		
G_2	1,80	0,67–4,88	0,246
G_3	5,74	1,24–26,6	0,026
Морфологический вариант:			
светлоклеточный	1,0		
папиллярный	2,49	0,71–8,75	0,154
Эритроциты*:			
$> 5,1 / 3,7–5,1$	0,73	0,23–2,26	0,585
Гемоглобин:			
< 115	1,0		
116–164	0,41	0,09–1,78	0,232
> 164	0,29	0,03–3,18	0,309
Лейкоциты:			
$\geq 8,9 / < 8,9$	1,50	0,49–4,55	0,476
Тромбоциты:			
< 160	1,0		
160–319	0,95	0,27–3,33	0,942
$> 319^{**}$	–	–	–
СОЭ:			
< 15	1,0		
16–29	2,06	0,54–7,88	0,290
≥ 30	8,38	3,04–23,11	$< 0,001$
Мочевина:			
$\geq 8,3 / < 8,3$	1,54	0,35–6,72	0,566
Билирубин:			
$> 20,5 / \leq 20,5$	2,21	0,73–6,73	0,162
Общий белок:			
$\geq 65 / < 65$	0,57	0,13–2,51	0,461
Креатинин***:			
$> \text{нормы} / \text{норма}$	2,55	0,53–12,38	0,244

* $< 3,7$ мкмоль/л — у 7 пациентов; ** выживаемость в группе $100 \pm 1,1\%$, оценку параметров произвести невозможно; *** меньше нормы — у 4 пациентов.

Таблица 4. Параметры модели пропорциональных рисков Кокса для скорректированной выживаемости

Параметр	Значение	
	Степень дифференцировки ($G_3/G_1 + G_2$)	СОЭ ($\geq 30 / < 30$)
Beta	1,131	1,894
Standard Error	0,766	0,491
t-value	1,478	3,854
Exponent beta	3,100	6,648
Wald Statist.	2,184	14,855
p	0,139	<0,001

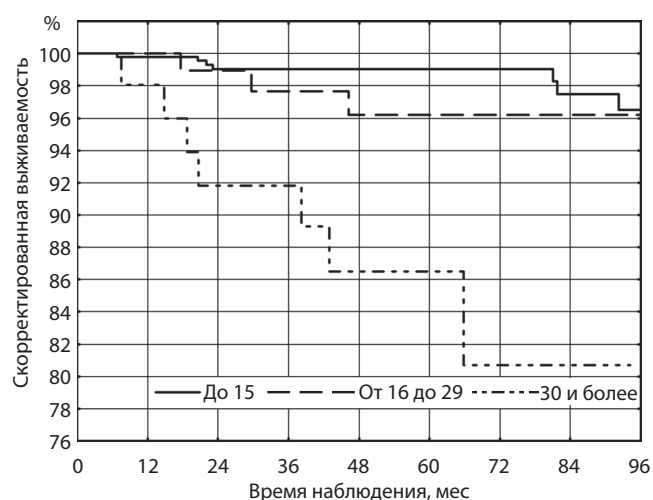


Рис. 2. Скорректированная выживаемость больных ПКР I стадии в зависимости от СОЭ

Таблица 5. Скорректированная выживаемость в зависимости от СОЭ

Параметр	Значение		
	СОЭ < 15	СОЭ 16–29	СОЭ ≥ 30
Число пациентов, n	475	100	51
Медиана наблюдения, мес	53,5	56,1	52,3
5-летняя выживаемость, %	99,0	96,2	86,5
95 % ДИ 5-летней выживаемости	97,6–99,7	90,1–98,9	73,7–94,3

ние оказывают следующие: возраст, морфологический вариант и СОЭ (табл. 6).

Пациенты в возрасте 60 лет и старше имеют в 2 раза больший риск смерти после радикального хирургического лечения (ОР 2,06; 95 % ДИ 1,08–3,93; $p = 0,028$). Папиллярный вариант опухоли значительно неблагоприятнее, чем светлоклеточный

Таблица 6. Моновариантный анализ ОВ

Показатель	ОР	95 % ДИ	p
Пол:			
мужчины/женщины	1,49	0,76–2,93	0,246
Возраст, лет:			
< 60 / ≥ 60	2,06	1,08–3,93	0,028
Сторона:			
левая/правая	0,86	0,45–1,84	0,643
Полус:			
верхний	1,0		
средний	1,27	0,57–2,85	0,560
нижний	1,13	0,47–2,73	0,787
Распространенность:			
> 1/2 почки / < 1/2 почки	0,99	0,38–2,58	0,899
Размер, см:			
> 4 / < 4	1,04	0,54–2,03	0,491
Степень дифференцировки:			
G_1	1,0		
G_2	1,90	0,97–3,71	0,060
G_3	2,77	0,64–11,90	0,171
Морфологический вариант:			
светлоклеточный	1,0		
папиллярный	2,46	1,02–5,94	0,046
Эритроциты*:			
> 5,1 / 3,7–5,1	0,67	0,30–1,47	0,313
Гемоглобин:			
< 115	1,0		
116–164	0,89	0,21–3,72	0,875
> 164	0,68	0,11–4,01	0,666
Лейкоциты:			
8,9 и > / до 8,9	1,95	0,94–4,03	0,072
Тромбоциты:			
< 160	1,0		
160–319	0,93	0,38–2,25	0,870
> 319**	–	–	–
СОЭ:			
< 15	1,0		
16–29	1,21	0,54–7,88	0,707
≥ 30	4,96	2,39–10,29	< 0,001
Мочевина:			
$\geq 8,3 / < 8,3$	1,48	0,52–4,18	0,461
Билирубин:			
> 20,5 / $\leq 20,5$	0,94	0,33–2,66	0,908
Общий белок:			
$\geq 65 / < 65$	0,46	0,18–1,18	0,107
Креатинин***			
> нормы / норма	1,73	0,50–5,96	0,384

Примечания. * Ниже 3,7 мкмоль/л — у 7 пациентов; ** выживаемость в группе — $100 \pm 1,1\%$, оценку параметров произвести невозможно; *** ниже нормы — у 4 пациентов.

Таблица 7. Параметры модели пропорциональных рисков Кокса для ОВ

Показатель	Beta	Standard Error	t-value	Exponent beta	Wald Statist.	p
Возраст, лет: < 60 / ≥ 60	0,497	0,351	1,417	1,644	2,007	0,157
Степень дифференцировки	0,193	1,034	-0,187	0,824	0,035	0,852
Морфологический вариант	0,879	0,454	1,937	2,410	3,754	0,053
Лейкоциты	0,361	0,398	0,908	1,435	0,824	0,364
СОЭ	1,464	0,394	1,719	4,322	13,828	< 0,001

Таблица 8. ОВ в зависимости от СОЭ

Значение СОЭ	Число пациентов	Медиана наблюдения, мес	5-летняя выживаемость, %	95 % ДИ 5-летней выживаемости
< 15	475	53,5	96,0	93,8–97,6
16–29	100	56,1	96,2	90,1–98,9
≥ 30	51	52,3	77,8	64,7–88,7

(ОР 2,46; 95 % ДИ 1,02–5,94; $p = 0,046$). При значениях СОЭ ≥ 30 мм/ч риск выше в 5 раз (95 % ДИ 2,39–10,29,11; $p < 0,001$).

В соответствии со схемой исследования в мультивариантный анализ включены перечисленные показатели, а также те, уровень значимости которых соответствует условию $p < 0,1$: степень дифференцировки (ОР 1,90; 95 % ДИ 0,97–3,71; $p = 0,060$) и уровень лейкоцитов крови (ОР 1,95; 95 % ДИ 0,94–4,03; $p = 0,072$). По результатам мультивариантного анализа установлено, что статистически значимое влияние на ОВ оказывает только СОЭ (табл. 7).

В табл. 8 представлены параметры 5-летней ОВ при различных значениях СОЭ.

Таким образом, установлено, что как на скорректированную, так и на ОВ независимое влияние оказывает только СОЭ.

Обсуждение

В первую очередь следует отметить, что при лечении больных ПКР I стадии достигнуты высокие показатели выживаемости. В нашем исследовании 5-летняя скорректированная выживаемость составила 97,4 % (95 % ДИ 95,9–98,5). Аналогичные результаты радикального хирургического лечения пациентов ПКР I стадии получены и в других странах. Так, по данным F. Becker (Германия) [1], 5-летняя скорректированная выживаемость 488 пациентов, получивших органосохраняющее хирургическое лечение в 1975–2002 гг., составила 97,8 %, 369 пациентов после нефрэктомии — 95,8 %. В 2003 г. были опубликованы результаты органосохраняющего лечения 344 пациентов с ПКР I стадии в клинике Мейо [2]. Пятилетняя скорректированная выживаемость соста-

вила 94,4 %. По данным российских авторов, этот показатель равен 94–98 % [3].

Таким образом, отдаленные результаты хирургического лечения, по данным различных исследователей, идентичны с точностью до статистической ошибки и объективно близки к 100 %, т. е. к практически полному излечению. Поэтому для этой когорты больных актуальными становятся усилия, направленные на улучшение качества жизни, более широкое применение органосохраняющих методов лечения.

Исследования факторов прогноза исхода заболевания как при локализованном, так и при распространенном ПКР проводятся в последнее время во многих крупных центрах Европы, США, стран СНГ. Общеизвестными прогностическими факторами при РП являются: стадия, степень дифференцировки, наличие некроза опухоли, гистологический тип опухоли, общее состояние больного, некоторые цитогенетические маркеры. Однако для локализованных форм ПКР, особенно для I стадии (T1N0M0), характерно уменьшение числа влияющих факторов. По результатам нашего исследования только СОЭ явилась независимым прогностическим фактором, влияющим на скорректированную выживаемость.

Аналогичные результаты получены и в других исследовательских центрах. По данным японских ученых, опубликованных в 2009 г. [4], с помощью мультивариантного анализа установлено, что при локализованном ПКР (T1–T3) статистически значимое влияние на скорректированную выживаемость имеют стадия и СОЭ, однако при T1 независимым прогностическим фактором, влияющим на скорректированную выживаемость, оказалась только СОЭ.

В исследование, проведенное в 2005 г. в клинике Мейо [5], были включены 3008 пациентов после нефрэктомии. Установлено, что СОЭ была ассоциирована с риском смерти от основного заболевания при светлоклеточной, папиллярной и хромофобной формах рака почки. ОР составило 3,6 (95 % ДИ 1,1–1,9), 3,8 (95 % ДИ 1,4–10,6) и 10,3 (95 % ДИ 1,2–89,5) соответственно. Эта зависимость сохранялась при мультивариантном анализе для светлоклеточного рака (ОР 1,5; 95 % ДИ 1,2–2,0).

В 2006 г. корейские ученые [6] исследовали влияние лабораторных показателей (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, кальций, белок, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, СОЭ, щелочная фосфатаза) в группе 355 пациентов. Независимыми прогностическими факторами, влияющими на скорректированную выживаемость при локализованных формах ПКР, явились СОЭ и щелочная фосфатаза.

Таким образом, многочисленные исследования показали, что наибольшее влияние как на скоррек-

тированную, так и на ОВ пациентов с ПКР I стадии оказывает СОЭ. На наш взгляд, это связано с тем, что при опухолях, ограниченных почкой, показатели, определяющие состояние больного, еще не имеют значительных отклонений, а повышение СОЭ > 30 мм/ч характеризует наличие агрессивной формы опухоли и приводит к худшим результатам хирургического лечения.

Выводы

- Установлена высокая ОВ и скорректированная выживаемость ($94,3 \pm 1,1\%$ и $97,4 \pm 0,7\%$ соответственно) больных ПКР I стадии после радикального хирургического лечения.

- У пациентов с ПКР I стадии после радикального хирургического лечения только СОЭ является независимым фактором прогноза, статистически значимо связанным с риском смерти от основного заболевания (ОР 6,65; 95 % ДИ 2,54–17,42; $p < 0,001$).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Becker F., Siemer S., Humke U. et al. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006;49(2):308–13.
2. Krejci K.G., Blute M.L., Cheville J.C. et al. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic features predictive of patient outcome. *Urology* 2003 Oct;62(4):641–6.

3. Матвеев В.Б., Матвеев Б.П., Волкова М.И. Роль органосохраняющего хирургического лечения рака почки на современном этапе. *Онкоурология* 2007; 2:5–11.
4. Kawai Y., Matsuyama H., Korenaga Y. et al. Preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in Japanese patients with localized clear cell renal cell carcinoma. *Urol Int* 2009;83(3):306–10.

5. Sengupta S., Lohse C.M., Cheville J.C. et al. The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 106(2):304–12.
6. Lee S.E., Byun S.S., Han J.H. et al. Prognostic significance of common preoperative laboratory variables in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006;98(6):1228–32.