

© А.А. Гусев, С.В. Евсеев, З.М. Ахохов, 2017

УДК 616.62-006-089

DOI 10.21886/2306-6424-2017-5-1-20-25

ISSN 2308-6424

ИЗМЕНЕНИЕ БИОЛОГИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА: СРАВНЕНИЕ ДВУХ ДЕКАД В ОДНОМ ЛЕЧЕБНОМ ЦЕНТРЕ

А.А. Гусев¹, С.В. Евсеев², З.М. Ахохов³

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ростов-Главный» ОАО «РЖД»;

Батайск, Россия

³МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи г. Таганрога»;

Таганрог, Россия

Автор для связи: Гусев Андрей Анатольевич

Тел./факс: +7 (863) 201-44-48; e-mail: gusev_rost@mail.ru

Введение. Эпидемиологическими исследованиями отмечен прогрессивный рост заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР). Не смотря на улучшение лучевой диагностики ПКР, количество первично метастатических форм и количество вторично прогрессивных форм после радикального хирургического лечения остается довольно высоким, без явной тенденции снижения. Это может быть связано с изменением биологии самого ПКР, выражающейся в повышении агрессивности опухолевой ткани. Однако исследований по изменению биологических характеристик опухолей в течение длительного периода времени очень мало.

Цель исследования. Оценить и сравнить профили больных ПКР, морфологические характеристики опухолей почек, варианты хирургического лечения и его результаты в двух последовательных декадах.

Материалы и методы. В исследование включено 306 оперированных и мониторируемых больных ПКР. Пациенты разделены на две группы: 1 группа – 149 больных, пролеченных с 1996 по 2005 г. и 2 группа – 157 больных, пролеченных с 2006 по 2015 гг. В группах анализированы профили больных и морфологические характеристики опухолей.

Результаты. У пациентов 2 группы опухоли >4 см характеризовались более низкой степенью дифференцировки ткани (G2-G3) в сравнении с аналогичными по размерам опухолями 1 группы (54,54% против 48,57%) и стадией T3a (60% против 42,26%). Аналогичная разница отмечена для опухолей размерами 4-7 см (G2-G3 – 67,69% против 57,75%; T3a – 79,54% против 32,15%). Опухоли 2 группы в стадиях T1a, T1b, T2 и T3a реже имели высокую степень дифференцировки (G1) в сравнении с опухолями аналогичных стадий 1 группы (52,17% против 59,26%, 35,71% против 58,06%, 11,11% против 18,75% и 12,12% против 28%, соответственно). Во 2 группе чаще, чем в 1 группе, отмечалось регионарное и отдаленное метастазирование (34,6% против 20,33%). Выживаемость во 2 группе снизилась в сравнении с 1 группой (3-летняя: общая – 78,37% против 83,02%, онкоспецифическая – 81,43% против 87,15%; 5-летняя: общая – 73,86% против 79,21%, онкоспецифическая – 78,69% против 83,91%).

Выводы. Проведенный сравнительный анализ показал увеличение агрессивного потенциала опухолей во 2 группе в сравнении с 1 группой.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, размеры опухолей, стадия, дифференцировка, морфологический вариант, выживаемость.

CHANGES IN BIOLOGY OF RENAL CELL CARCINOMA: COMPARISON OF TWO DECADES IN ONE HEALTH CENTER

A.A. Gusev¹, S.V. Evseev², Z.M. Akhokhov³

¹Rostov State Medical University of the Ministry Health of the Russian Federation;

Rostov-on-Don, Russian Federation

²Railway Clinical Hospital at the st. Rostov-Glavniy JSC «Russian Railways»;

Bataysk, Russian Federation

³City Emergency Hospital Taganrog; Taganrog, Russian Federation

Introduction. Epidemiological studies noted a progressive increase in the incidence of renal cell carcinoma (RCC). Despite the improvement in radiation diagnosis of RCC, the number of primary metastatic forms and number of secondary progressive forms after radical surgical treatment remains high with no apparent downward trend. This may be due to changes in the biology of RCC, which is expressed in the increasing aggressiveness of the tumor tissue. However, studies on the biological characteristics of the change in tumor for a long period of time is very small.

Objective. To evaluate and compare the profiles of patients with RCC, the morphological characteristics of renal tumors, the options for surgical treatment and its results in two consecutive decades.

Materials and methods. The study included 306 operated and monitored patients with RCC. The patients were divided into two groups: 1 group - 149 patients treated from 1996 to 2005 and 2 group - 157 patients treated from 2006 to 2015. The group analyzed the profiles of patients and morphological characteristics of the tumor.

Results. In patients of the group 2, tumors >4 cm were characterized by a lower degree of tissue differentiation (G2-G3) compared to the group 1 (54.54% vs. 48.57%) and T3a (60% vs. 42.26%). A similar difference was noted for tumors measuring 4-7 cm (G2-G3 - 67.69% vs. 57.75%, T3a - 79.54% vs. 32.15%). Tumors of the group 2 in the stages T1a, T1b, T2 and T3a are less frequent had a high degree of differentiation (G1) in comparison with tumors of similar stages of group 1 (52.17% vs. 59.26%, 35.71% vs. 58.06%, 11.11% vs. 18.75% and 12.12% vs. 28%, respectively.) In the group 2, regional and distant metastasis was noted more often than in group 1 (34.6% vs. 20.33%). Survival in group 2 decreased in comparison with group 1 (3-year-old: total - 78.37% vs. 83.02%, oncological - 81.43% vs. 87.15%, 5-year-old: total - 73.86% vs. 79.21%, oncological - 78.69% vs. 83.91%).

Conclusions. The comparative analysis showed an increase in aggressive tumor potential in group 2 compared to group 1.

Keywords: renal cell carcinoma, tumor size, stage, differentiation, morphological variant, survival.

Введение

Исследователи отмечают прогрессивный рост количества злокачественных опухолевых заболеваний. Такая же тенденция отмечена и для злокачественных опухолей почки. Если в 2006 г. опухолевые поражения почки в США были обнаружены в 38890 случаях [1], то в 2016 г. такие же поражения почек зафиксированы в 62700 случаях [2]. Таким образом, за 10 лет заболеваемость раком почки увеличилась в 1,6 раза. Почечно-клеточный рак остается самым распространенным злокачественным поражением почки (до 85%). Кроме увеличения заболеваемости, возможно, наблюдаются изменения и биологических характеристик злокачественных опухолей, что влияет на результаты лечения. Выявление новых тенденций в биологии опухолей почки должно помочь в определении новых

возможностей своевременной диагностики и лечения ПКР. Исследования не больших когорт больных ПКР может помочь определить перспективные направления проведения расширенных исследований.

Цель исследования — оценить и сравнить профили больных ПКР, морфологические характеристики опухолей почек, варианты хирургического лечения и его результаты в двух последовательных декадах. Сравнение результатов исследования и данных литературы помогут понять вероятные тенденции изменений биологических особенностей ПКР.

Материалы и методы

С 1996 по 2015 гг. в центре были прооперированы 846 больных ПКР. В анализ включены 306 пациентов, которым проводился тщательный мо-

нитинг. Первую группу составили 149 больных ПКР, оперированных с 1996 по 2005 гг. (10 лет), во вторую группу вошли 157 пациентов, оперированных с 2006 по 2015 гг.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и электронных таблиц Excel 2010. Сравнительный анализ в разных группах проводили, применяя лагранговый критерий, достоверность данных оценивали для уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов и опухолей представлена в таблице 1.

Распределение стадий (T) по размерам опухолей представлено в таблице 2.

Степени дифференцировки (G) ПКР по размерам опухолей представлены в таблице 3.

Степени дифференцировки (G) ПКР по стадиям (T) представлены в таблице 4.

Обсуждение

Соотношение мужчин и женщин больных ПКР (табл. 1) остается достаточно стабильным (1,6:1 и 1,3:1) и соответствует соотношению, представленному в литературе (1,2:1 – 2,2:1) [3].

В исследовании отмечена тенденция изменения заболеваемости ПКР по возрасту в виде увели-

Таблица 1.

Характеристика пациентов и опухолей

Характеристики	1 группа	2 группа
количество пациентов	149	157
мужчины (%)	61,74	56,0
возраст (%):		
20-29 (лет)	0,67	1,91
30-39	3,59	3,81
40-49	22,16	19,11
50-59	24,16	35,71
60-69	28,86	29,27
70-79	19,46	8,27
80-89 (лет)	1,1	1,92
инцидентальный ПКР (%)	40,93	44,85
правая сторона поражения (%)	47,65	45,86
размеры опухоли (%):		
< 4 см	23,49	7,01
4-7	47,65	41,4
7-10	19,46	29,94
> 10 см	9,4	21,66
операции:		
радикальная нефрэктомия	84,7	70,6
резекция почки	15,3	29,6
стадии ПКР (%):		
T1a	18,12	14,65
T1b	20,8	8,92
T2*	10,74	5,73
T3a	33,56	63,06
T3b	16,01	7,64
T4	0,77	-
степень дифференцировки:		
G1	36,24	20,38
G2	44,96	57,96
G3	18,8	21,66
метастазы		
N1	11,41	18,04
M1	8,92	16,56

Характеристики	1 группа	2 группа
гистовариант: светлоклеточный папиллярный хромофобный	77,85 13,43 8,72	75,64 15,34 9,02
выживаемость (%) общая 3-летняя 5-летняя онкоспецифическая 3-летняя 5-летняя	 83,02 79,21 87,15 83,91	 78,37 73,86 81,43 78,69

*- в 1 группе не проводилось перестадирование ПКР после изменения классификации.

Таблица 2.

Стадии (Т) ПКР по размерам опухолей (%)

Размер	Группы	T1a	T1b	T2	T3a	T3b
< 4 см	1 гр.	80	-	-	14,29	5,71
	2 гр.	92	-	-	8	-
4 – 7 см	1 гр.	-	43,66	-	42,26	14,08
	2 гр.	-	25,46	-	60	14,54
7 – 10 см	1 гр.	-	-	42,85	32,15	25
	2 гр.	-	-	15,91	79,54	4,55
> 10 см	1 гр.	-	-	28,58	57,14	14,28
	2 гр.	-	-	6,06	87,88	6,06

Таблица 3.

Степени дифференцировки (G) и размеры опухолей (%)

Размер	Группы	G1	G2	G3
до 4 см	1 гр.	51,43	42,86	5,71
	2 гр.	45,45	45,45	9,09
4 – 7 см	1 гр.	42,25	40,85	16,9
	2 гр.	32,31	56,92	10,77
7 – 10 см	1 гр.	17,25	55,17	27,58
	2 гр.	12,76	65,96	21,27
> 10 см	1 гр.	7,14	50	42,86
	2 гр.	-	52,94	47,06

Таблица 4.

Дифференцировка опухолей (G) по (Т) стадиям (%)

Стадия	Группы	G1	G2	G3
T1a	1 гр.	59,26	37,67	3,07
	2 гр.	52,17	34,78	13,05
T1b	1 гр.	58,06	32,26	9,68
	2 гр.	35,71	57,14	7,15
T2	1 гр.	18,75	62,5	18,75
	2 гр.	11,11	77,77	11,11
T3a	1 гр.	28	50	22
	2 гр.	12,12	61,62	26,26
T3b	1 гр.	12,5	50	37,5
	2 гр.	16,67	58,33	25,0

чения заболеваемости в возрастной группе 50-70 лет преимущественно за счет снижения заболеваемости в возрастной группе 70-79 лет. Эту тенденцию, вероятно, не следует рассматривать как негативную, так как она значимо не меняет средний возраст больных ПКР ($58,79 \pm 13,47$ и $54,68 \pm 12,35$). При этом пик заболеваемости остается в 6-ой и 7-ой декадах жизни, что соответствует данным других исследователей [3-5].

Процент инцидентальных опухолей выше в экономически развитых странах (60-65%) [6] и значительно ниже (9,33%) [7] в странах с неразвитой экономикой. В исследовании отмечается некоторое увеличение количества бессимптомных (инцидентальных) опухолей (44,85% против 40,93%), такую же тенденцию отмечают другие исследователи [6], связывая ее с совершенствованием и распространением лучевой диагностики. Бессимптомные опухоли в сравнении с симптомными, как показали исследования, характеризуются меньшими размерами, более ранними стадиями и, в конечном итоге, лучшей выживаемостью [6,8].

По стороне поражения почек опухолевым процессом разница в группах была незначительна (правая почка — 47,65% против 45,86%).

Во второй группе отмечается снижение количества малых (<4 см) опухолей (7,01% против 23,49%) за счет увеличения количества опухолей > 7 см (51,6% против 28,86%) ($p < 0,05$). Возможно, что с увеличением количества больных ПКР с крупными опухолями связан незначительный рост количества инцидентальных ПКР во второй группе. Тенденция увеличения количества крупных опухолей не может определяться только, как биологическая, так как значительно зависит от различных социальных факторов.

Количество органосохраняющих операций (резекций почки) во второй группе удвоилось (29,6% против 15,3%), что согласуется с общемировой тенденцией развития органосохраняющей хирургии ПКР [9].

Сравнение групп по стадиям (Т) опухолей показало значительное увеличение местно распространенных (Т3а) опухолей (63,06% против 33,56%) во второй группе, в основном, за счет снижения количества локальных опухолей (49,66% в I гр. против 29,3% во II гр.) ($p < 0,05$). Снижение количества опухолей в стадии Т3b связано с изменением классификации. Рост количества распространенных опухолей коррелирует с увеличением размеров опухолей во второй группе. Тенденция роста количества местно распространенных опухолей подчеркнута и другими исследованиями [10], хотя не столь значимая. Это, возможно, связано с более коротким (5 лет) периодом исследования.

Вместе с увеличением размеров и количества местно распространенных форм опухолей во второй группе отмечено увеличение количества

средне и низко дифференцированных опухолей (G2-3) в сравнении с первой группой (79,62% против 63,76%).

Также во второй группе выявлено увеличение вовлеченности регионарных лимфоузлов (N1) в опухолевый процесс (18,04% против 11,41%) и первично метастатических (M1) форм ПКР (16,56% против 8,92%). Эти данные соответствуют данным, полученным в других исследованиях [9,10].

При сравнении в группах различных по размеру опухолей оказалось, что опухоли более 4 см во второй группе характеризовались более высокой стадией (табл. 2) и более низкой степенью дифференцировки (табл. 3), в сравнении с аналогичными по размеру опухолями первой группы. При сравнении степени дифференцировки опухолей разных стадий (табл. 4) оказалось, что опухоли всех стадий, исключая стадию Т3b, второй группы характеризовались более низкой степенью дифференцировки, в сравнении с аналогичными по стадии опухолями первой группы.

Светлоклеточный вариант (табл. 1) остается основным морфологическим типом ПКР в обеих группах (77,85% и 75,64%). Незначительно количество папиллярных (13,43% и 15,34%) и хромофобных (8,72% и 9,02%) ПКР. Это соотношение морфологических типов ПКР подтверждается и в других исследованиях [11].

Общая трёхлетняя и пятилетняя выживаемости во II группе уменьшилась, в сравнении с I группой (78,37% и 73,86% против 83,02% и 79,21%, соответственно); аналогичное снижение произошло при оценке трёхлетней и пятилетней онкоспецифической выживаемости (81,43% и 78,69 против 87,15% и 83,91%). Скорее всего, это связано с повышенной агрессивностью ПКР (Т-стадия, дифференцировка, размеры) II группы в сравнении с I группой, а таргетная терапия остается пока малодоступной для пациентов с метастатическим ПКР. Однако данные по общей выживаемости незначительно отличаются от данных по общей выживаемости (75%), полученных в других исследованиях [11].

Выводы

Опухоли последнего десятилетия характеризуются большей агрессивностью в сравнении с опухолями аналогичных размеров предыдущего десятилетия, что подтверждается ростом количества первично метастатических форм ПКР и снижением выживаемости. Причины такой тенденции могут быть определены, как при углубленных биологических исследованиях ПКР, так и путем проведения многоцентрового анализа.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(2):106-30.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332
3. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg.* 2004;93(2):88-96. doi: 10.1177/145749690409300202
4. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615-21. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.049
5. Campbell SC, Lane BR. Malignant renal tumors. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10thed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:1413-74.
6. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patient with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patient. *Urology.* 2005;66(6):1186-91. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.009
7. Sivaramakrishna B, Gupta NP, Wadhwa P, Hemal AK, Dogra PN et al. Pattern of metastases in renal cell carcinoma: A single institution study. *Indian J Cancer.* 2005;42(4):173-7.
8. Гусев А.А., Медведев В.Л., Шангичев А.В., Пасечник Д.Г., Коган М.И. Оценка течения инцидентального и симптомного почечно-клеточного рака после радикального оперативного лечения. *Онкоурология.* 2006;(4):18-24.
9. Gu L, Ma X, Li H, Chen L, Xie Y et al. Comparison of oncologic outcomes between partial and radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2016;25(4):385-393. doi:10.1016/j.suronc.2016.09.001.
10. Ray RP, Mahapatra RS, Khullar S, Pal DK, Kundu AK. Clinical characteristics of renal cell carcinoma: Five years review from a tertiary hospital in Eastern India. *Indian J Cancer.* 2016;53(1):114-7. doi: 10.4103/0019-509X.180851
11. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:45-52. doi: 10.2147/IJNRD.S75916

REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(2):106-30.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332
3. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg.* 2004;93(2):88-96. doi: 10.1177/145749690409300202
4. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615-21. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.049
5. Campbell SC, Lane BR. Malignant renal tumors. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10thed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:1413-74.
6. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patient with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patient. *Urology.* 2005;66(6):1186-91. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.009
7. Sivaramakrishna B, Gupta NP, Wadhwa P, Hemal AK, Dogra PN et al. Pattern of metastases in renal cell carcinoma: A single institution study. *Indian J Cancer.* 2005;42(4):173-7.
8. Gusev AA, Medvedev VL, Shangichev AV, Pasechnik DG, Kogan MI. Evaluation of the natural history of incidental and symptomatic renal-cell carcinoma after radical surgery. *Cancer Urology.* 2006;(4):18-24. (in Russ.)
9. Gu L, Ma X, Li H, Chen L, Xie Y et al. Comparison of oncologic outcomes between partial and radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2016;25(4):385-393. doi:10.1016/j.suronc.2016.09.001.
10. Ray RP, Mahapatra RS, Khullar S, Pal DK, Kundu AK. Clinical characteristics of renal cell carcinoma: Five years review from a tertiary hospital in Eastern India. *Indian J Cancer.* 2016;53(1):114-7. doi: 10.4103/0019-509X.180851
11. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:45-52. doi: 10.2147/IJNRD.S75916

Сведения об авторах

Гусев Андрей Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Тел./факс: +7 (863) 201-44-48; e-mail: gusev_rost@mail.ru

Евсеев Станислав Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-уролог «Дорожного урологического центра на ст. Батайск» НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный» ОАО «РЖД»

Тел./факс +7 (863) 544-52-48; e-mail: elet@mail.ru

Ахохов Залимхан Муаедович, врач урологического отделения МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи г. Таганрога»

Тел./факс +7 (919) 884-28-41; e-mail: dr.ahohov@mail.ru

Поступила: 2 марта 2017

Received: 2 March, 2017