

УДК 616.61-006-08

АНАЛИЗ МЕДИАНЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ С ПОМОЩЬЮ АДАПТИРОВАННОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ HENG

Жумалиева В.А., Сирота В.Б., Беркут М.В.

КГП «Карагандинский государственный медицинский университет», Караганда,
e-mail: nika26041986@mail.ru

Проведен анализ медианы выживаемости больных раком почки с учетом адаптированной прогностической модели HENG. Учитывались следующие характеристики: стадия заболевания по классификации TNM и отечественной интерпретации, вид проведенного лечения, общесоматический статус по шкале Карновского (ОСС^{оп}), динамика уровня гемоглобина на момент поступления (Hb^{1оп}) и выписки из стационара (Hb^{2оп}), размер опухоли (L, в см), наличие распада. При анализе медианы выживаемости в исследуемых группах пациентов определены как немодифицируемыми, так и модифицируемыми факторами.

Ключевые слова: рак почки, прогноз, прогностическая модель HENG

ANALYSIS OF THE MEDIAN OF SURVIVAL OF PATIENTS CANCER OF THE KIDNEY BY MEANS OF THE ADAPTED PREDICTIVE HENG MODEL

Zhumaliyeva V.A., Sirota V.B., Berkut M.V.

MSE «Karaganda State Medical university», Karaganda, e-mail: nika26041986@mail.ru

The analysis of a median of survival of patients with cancer of a kidney taking into account the adapted predictive HENG model is carried out. The following characteristics were considered: disease stage on classifications of TNM and domestic interpretation, a type of the carried-out treatment, the all-somatic status by a scale Karnovsky (OSS^{op}), dynamics of level of hemoglobin at the time of receipt (Hb^{1op}) and an extract from a hospital (Hb^{2op}), the tumor size (L, in cm), disintegration existence. In the analysis of a median of survival in studied groups of patients are defined both not modified, and modified factors.

Keywords: cancer of a kidney, forecast, predictive HENG model

Как в странах СНГ, так и в мире наблюдается тенденция роста удельного веса заболеваемости раком почки в структуре общей онкологической заболеваемости с ежегодным приростом более 189 тыс. случаев, что составляет в структуре злокачественных новообразований почек у мужчин 2,2% и 1,5% – у женщин [1, 9]. Преобладают случаи рака почки, которые развиваются из почечной паренхимы и гистологически является светлоклеточными карциномами. У детей также встречается нефробластома (опухоль Вильмса) [2]. По темпам прироста почечноклеточная карцинома занимает 2 место среди всех злокачественных новообразований, демонстрируя ежегодный двукратный прирост [3, 4]. В нашей республике ежегодно выявляются 830-840 новых случаев рака почки [1].

Цель. Оценить медиану выживаемости пролеченных пациентов с диагнозом рак почки в Областном онкологическом диспансере г. Караганды с учетом параметров прогностической модели HENG.

Материалы и методы исследования

Для ретроспективного анализа были слепым случайным образом отобраны истории болезни 150 пациентов, получивших лечение по основному диагнозу – renal cell carcinoma (далее – RCC) за период

2009 по 2011 гг. в КГП «Областной Онкологический Диспансер» г. Караганды.

Следуя клиническим рекомендациям ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при RCC [9], наиболее широко используемой моделью в прогностических целях и для оценки выживаемости после различных видов лечения, остается модель (далее – модель HENG), основанная на результатах лечения больных в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Факторами риска, негативно влияющими на выживаемость больных, являются следующие: низкий общесоматический статус по шкале Карновского (<70%), повышение ЛДГ, низкий уровень гемоглобина, повышенный уровень скорректированного Ca²⁺ в сыворотке крови и интервал от первичной постановки диагноза RCC до начала терапии менее 1 года [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Эпидемиологически RCC встречался в предложенной выборке у обоих полов: 49,3% мужчины и 50,7% женщины, соответственно. Возрастной диапазон наших пациентов был разнообразен – от 21 года до 90 лет, причем возрастная кривая заболеваемости раком почки у лиц обоего пола имеют пик в возрасте 51-60 лет – 32,67% случаев (49 человек), 28,67% случаев в возрасте 61-70 лет (43 человека), и 19,3% (29 человек) случаев в возрасте старше 70 лет. Частота встречаемости RCC минимальна в возраст-

те от 3-40 лет и составляет 5,33% (8 пациентов). Средний возраст при этом составил 53,3±3,8 года.

В работе была использована гистологическая классификация опухолей почки по ВОЗ [5], согласно которой 96,7% случаев представлены почечноклеточными опухолями, из которых доля clear cell RCC 67,3% – 101 случай [6], 1,3% мезенхимального происхождения опухоли и 2,0% нефробластического. В соответствии с Международной Классификации Болезней (ICD-O) в 96,67% случаи инициированы злокачественными формами новообразований. 3,33% случаев – это доброкачественные опухоли паренхимы почки – онкоцитомы, которые встречаются в 20 раз реже, чем RCC. Важно отметить, что именно эти 5 случаев клинически себя никак не проявляли и были обнаружены случайно по данным ультразвукового исследования в ходе профилактических осмотров.

На базе II абдоминального отделения Областного Онкологического Диспансера г. Караганды за указанный период у 69 пациентов (в 46,% случаев) были произведе-

ны радикальные нефрэктомии, 39,3% случаев нефрэпинефрэктомий и 5% – нефрэпинефруретерозэктомий. У пациентов с 3 и 4 стадиями опухолевого процесса для верификации диагноза и определения распространенности процесса были произведены в 7 случаях (4,67%) биопсия опухолевого узла под контролем УЗИ, в 6 случаях (4,0%) лапаротомия и биопсия опухолевого узла без других радикальных вмешательств.

Далее для сравнительного анализа медианы выживаемости пролеченных пациентов были отобраны 101 истории болезней пациентов с диагнозом заболевания clear-cell RCC, который был верифицирован гистологически. Как показывают результаты однофакторного анализа, имеет место тенденция к получению более благоприятного прогноза у пациентов с хромофобным раком по сравнению с таковым у больших папиллярным или обычным светлоклеточным раком. Однако прогностическое значение различий в гистологическом строении нивелируется стадией опухолевого процесса [8]. Вся совокупность наблюдений была разбита на 3 группы (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов раком почки по группам с учетом стадии и вида лечения

Стадия заболевания	группа А	группа В	группа С
	I, II	III	IV
Классификация по TNM	T ₁ NoMo, T ₂ NoMo	T ₃ NoMo, T ₂ N ₁ Mo	T ₄ NoMo
Вид лечения	Хирургическое	Комбинированное	Симптоматическое
Абсолютное число, n	83	18	13
%	82,18%	17,82%	8,67%

Оценивая 3-х летнюю выживаемость после различных видов лечения, в соответствии с моделью HENG, прогностическими критериями в данном исследовании были выбраны динамика уровня гемоглобина на момент поступления (Hb^{1cp}) и выписки из стационара

(Hb^{2cp}), общесоматический статус по шкале Карновского (ОСС^{cp}); а с учетом рекомендаций Европейской ассоциации урологов при RCC в перечень критериев прогноза были добавлены: размер опухоли (L, в см), наличие распада и стадирование по TNM (табл. 2).

Таблица 2

Обзор анатомических, гистологических и клинических показателей, включенных в прогностическую модель для локализованного и метастатического clear cell RC carcinoma

Абсолютное число (n)	группа А	группа В	группа С
	83	18	13
Стадия по TNM	T ₁ NoMo, T ₂ NoMo	T ₃ NoMo, T ₂ N ₁ Mo	T ₄ NoMo
Hb ^{1cp} до операции, г/л	132,8±3,240	120,3±4,585	105,3±3,062
Hb ^{2cp} после операции, г/л	108,2±4,763	103,6±3,96	97,2±4,75
ОСС ^{cp} по Карновскому, %	78,07	71,67	52,3
L, см	5,78±1,46	11,5±3,42	19,3±1,0
Распад, %	3,61	16,6	23,08

Учитывая клинические рекомендации ESMO, все пациенты для определения прогноза могут быть разделены на следующие группы: благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости 30 мес.), промежуточного (1 или 2 фактора риска, медиана выживаемости 14 мес.) и плохого прогноза (3 и более факторов риска, медиана выживаемости 6 мес.).

Прогностически неблагоприятной группой с наиболее низкой медианой выживаемости 6 месяцев будет группа С на основании наличия 6 факторов риска. В данной группе были 8,67% пациентов, которым не была показана специфическая терапия, которые после верификации диагноза консилиумом врачей были направлены на симптоматическое лечение, у которых достоверно определена инвазия опухоли за пределы фасции Герота (в том числе смежное распространение на ипсилатеральный надпочечник, брыжейку толстого кишечника, диафрагму). Предоперационный уровень $Hb^{1cp}=105,3\pm 3,062$ г/л. Этот показатель I степени анемизации пациентов на момент поступления в стационар, вероятно, связан с токсичным воздействием на костный мозг продуктов распада опухоли, о чем свидетельствует высокий процент интраоперационно фиксированного распада опухолевого узла, равный 23,08%; либо с замещением почечной паренхимы опухолевым узлом. Размер опухоли в группе С составил $L=19,3\pm 1,0$ см, максимальная величина узла среди трех рассматриваемых групп. Дополни-

тельно наличие афункционалирующей почки может быть подтверждено на догоспитальном этапе посредством экскреторной урографии. Вопрос по поводу коррекции II степени анемизации Hb^{2cp} после операции, в нашем случае – $97,2\pm 4,75$ г/л должен решаться еще на этапе стационара.

Промежуточный тип прогноза, с медианой выживаемости 14 мес, соответствует исследуемой группе В. Это группа пациентов с III стадией заболевания получили комбинированный тип лечения (помимо оперативного, иммунотерапию) на основании: распространения опухоли на крупные вены (почечная вена и/или ее ветви) 3 случая, инвазии паранефральной клетчатки 7 случаев, либо наличие метастатических изменений в 1 регионарном лимфатическом коллекторе, в том числе параортальные лимфатические узлы, размерами опухолевого узла от 1,5 до 4 см – 3 случая. Факторами риска в этой группе являются: III стадия заболевания, достаточно высокий уровень интраоперационно фиксированного распада опухоли – 16,6% и показатель I степени анемизации пациентов на момент выписки из стационара $Hb^{2cp}=103,6\pm 3,96$ г/л, чаще всего обусловленный интраоперационной кровопотерей, либо как в 3 случаях – образованием гематомы ложа почки. На амбулаторном этапе этот 3-й фактор риска можно нивелировать. Данным пациентам показана консультация терапевта и коррекция уровня гемоглобина железосодержащими препаратами.

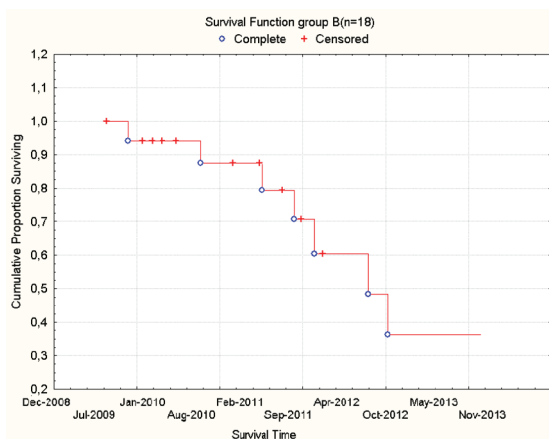


Рис. 1. Функция выживаемости группы А с числом наблюдений $n=83$ (1.01.2009 -15.03.2013 гг.)

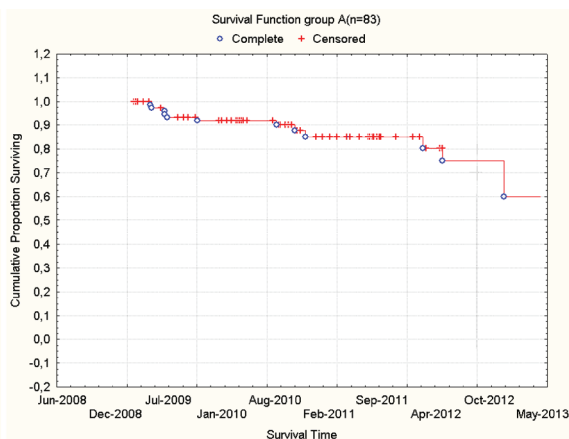


Рис. 2. Функция выживаемости группы В с числом наблюдений $n=18$ (1.01.2009 -15.03.2013 гг.)

Группа А наиболее прогностически благоприятна. Это пациенты I стадией заболевания, у которых опухоль ограничена почкой, и в наибольшем измерении $L=5,78\pm 1,46$ см. ОСС^{ср} по Карновскому составил 78,07%,

т.е. пациенты по функциональной активности способны к самообслуживанию либо нормальной деятельности, но с усилием, однако присутствуют те или иные симптомы заболевания.

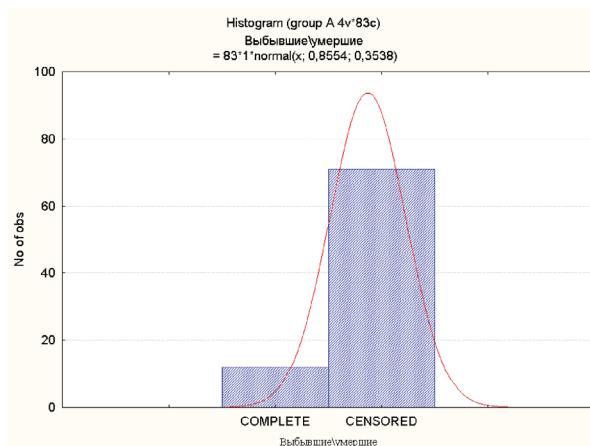


Рис. 3. Распределения признака в группе А

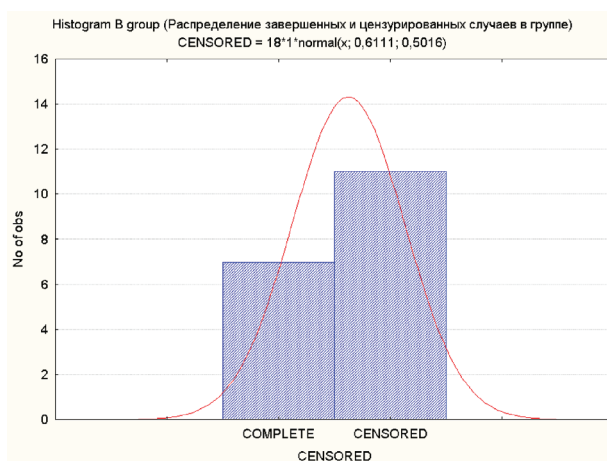


Рис. 4. Распределения признака в группе В

Далее для оценки собственных результатов лечения рака почки была использована процедура Каплана-Мейера – графиче-

ское построение функции выживаяния. Все результаты были обработаны в программе Statistica 6.0. (2006, Statsoft)

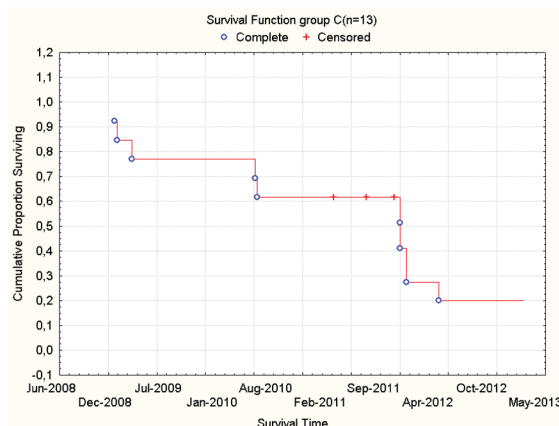


Рис. 5. Функция выживаемости группы С с числом наблюдений $n=13$ (1.01.2009 -15.03.2013 гг.)

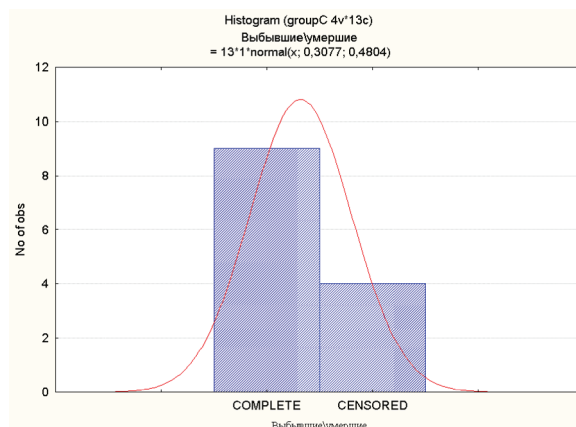


Рис. 6. Распределения признака в группе С

Согласно результатам собственного исследования медиана выживаемости в группе А будет превышать 30 месяцев, в группе В находится в пределах 15-17 мес. В группе С медиана выживаемости составляет 5-6 месяцев.

Выводы

Для использования прогностической модели Heng, необходимы такие данные, как общий анализ крови (СВС), таблица для оценки общесоматического статуса по шкале Карновского, данные гистологического заключения, форма 011-1/у, протокол операции, т.е. несомненно, доступные для врача-ординатора данные.

В группу благоприятного прогноза с медианой выживаемости до 30 месяцев могут быть отнесены все пациенты с I и II стадией заболевания, у которых опухоль ограничена почкой ($L < 5-7$ см), без MTS, с достаточным общесоматическим статусом по шкале Карновского ($> 70\%$), отсутствием анемии в СВС (уровень гемоглобина $> 120,0$ г/л).

Медиана выживаемости будет определяться немодифицируемыми факторами, такими как размер опухоли, наличие распада, стадирование по TNM. К модифицируемому фактору относится уровень гемоглобина крови, относительно модифицируемый же фактор в данном случае – ОСС^{ср} по Карновскому, т.к. посредством социальных служб, реабилитационных мероприятий возможно улучшение клинического статуса пациента и нивелирование данного фактора.

Список литературы

1. Алексеев Б.Я. Лечение распространенных форм рака почки с применением химиоэмболизации / Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. // Креативная онкология и хирургия. 2012. – № 3.
2. Брусина Е. Б. Эпидемиология рака / Брусина Е.Б., Магарилл Ю.А., Кутихин А.Г. – Учеб. пособие для последипломной подготовки специалистов – Кемерово: КемГМА – 2011. – 176 с.
3. Воробьев А.В. Морфологическая классификация опухолей почки. Доброкачественные новообразования (особенности диагностики и лечения)/ Воробьев А.В. // Практическая онкология – Т.6 – № 3 – 2005.
4. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология опухолей почки / Имянитов Е.Н. // Практическая онкология – Т. 6 – № 3 – 2005.
5. Петров С.Б. Основные принципы операций по поводу рака почки / Петров С.Б., Новиков Р.В. // Практическая онкология – Т.6 – № 3. – 2005.
6. Тимофеев И.В. Влияние частоты объективных ответов на продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком, получающих таргетную терапию / Тимофеев И.В.: Информация для медицинских работников» SUT-12-10. – М.: Бюро по изучению рака почки Общества онкологов-химиотерапевтов.
7. Escudier V., Kataja V Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при почечно-клеточном раке, Москва 2010. – Institute Gustave Roussy, France; Department of Oncology, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland.
8. Heng DY, Xie W, Regan M, et al. Prognostic factors for overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted agents: Results from a large multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27:5794-5799.
9. Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D.C., Hora M., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Mulders P.F.A., Patard J.-J., Sinescu I.C. Почечно-клеточный рак / пер. Ю.С. Серомолот; науч. ред. В.Б. Матвеев; Европейская ассоциация урологов, 2010.