

Активное наблюдение опухолей почки, накапливающих рентгеноконтрастное вещество

П.Л. Криспен, Р.Е. Гринберг, Д.И.Т. Чен, Р.Г. Уззо

Отделение онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз

ACTIVE SURVEILLANCE OF ENHANCING RENAL TUMORS

P.L. Crispin, R.E. Greenberg, D.Y.T. Chen, R.G. Uzzo

Department of Urologic Oncology Fox Chase Cancer Center

Introduction: Prompt surgical excision remains the standard of care for clinically localized enhancing renal tumors, for this reason the natural history of untreated renal cell carcinoma (RCC) has not been established. In order to increase our understanding of the natural history of RCC we reviewed our experience with the active surveillance of enhancing renal tumors.

Methods: We reviewed our renal cancer database for enhancing renal masses that were radiographically observed for a period of at least 12 months. Variables examined included patient age, gender, lesion size on presentation, radiographic tumor characteristics, duration of active surveillance, linear tumor growth rate, incidence, type of surgical intervention, and surgical pathology.

Results: 109 patients with 124 sporadic enhancing renal tumors were identified undergoing a period of active surveillance of at least 12 months. Mean patient age was 69.8 years (median 73, range 35–87). Mean duration of active surveillance was 33.4 months (median 26, range 12–156). Multifocal disease was present in 9% (10/109) patients on presentation. Tumor size on presentation was a mean of 2.61 cm (median 2.0, range 0.4–12.0). Overall mean tumor growth rate was 0.28 cm/yr (median 0.21, range -1.4–2.47). Observed linear growth rates were independent of patient age, gender, tumor size on presentation, and radiographic characteristics (solid versus cystic), $p > 0.05$. Of the patients initiating a period of active surveillance 36% (39/109) eventually underwent definitive therapy. Extirpative and ablative therapies were used in 72% (28/39) and 28% (11/39) of the patients undergoing surgical intervention, respectively. Malignant pathology was present in 90% (35/39) of the patients undergoing treatment. Of the malignant tumors evaluated, 68% were clear cell RCC.

Conclusions: Our current series reveals that the majority of small enhancing renal tumors show a slow interval growth and they are malignant. The investigation and development of clinical and radiographic predictors of future tumor growth would be of great benefit in order to avoid unnecessary intervention in selected patients.

В течение последних трех десятилетий отмечается неуклонный рост заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР) [1, 2]. Данный факт во многом объясняется рутинным использованием современных методов диагностики при заболеваниях брюшной полости, в зону визуализации которых также попадают почки. В связи с повышением частоты выявления рака почки наблюдается увеличение числа хирургических вмешательств по поводу данного заболевания [2]. Оперативное лечение остается стандартным тактическим подходом при всех клинически локализованных опухолях почек, накапливающих контраст. Это обусловлено низкой эффективностью существующих видов системного лечения диссеминированного ПКР [3, 4]. Опубликовано лишь небольшое количество сообщений, касающихся течения клинически локализованного ПКР у больных, не получавших лечения. Однако существует группа пациентов, имеющих высокий операционно-анестезиологический риск или отказывающихся от операции. Данная категория больных предоставляет нам уникальную возможность изучить течение клинически локализованного рака почки без лечения путем регулярного выполнения исследования органов брюшинного пространства и брюшной полости с помощью современных методов визуализации.

Мы провели метаанализ девяти серий наблюдений различных медицинских учреждений и нашего собственного опыта активного наблюдения опухолей почки, накапливающих контраст, что позволило обнаружить несколько важных находок [5]. В большинстве случаев новообразования росли медленно, но по результатам гистологического исследования имели злокачественную природу. Лишь в 1% случаев отмечено появление отдаленных метастазов в процессе наблюдения. Настоящее сообщение представляет опыт нашего института в отношении тактики активного наблюдения опухолей почки, который основан на наибольшем числе случаев среди опубликованных в настоящее время серий наблюдений.

Материалы и методы

Используя базу данных нашего института, мы отобрали все случаи подтвержденных радиологически объемных образований почки, накапливающих контраст, зарегистрированные в Онкологическом центре Фокс Чейз с января 2000 до июля 2006 г. Пациенты, у которых период наблюдения составлял менее 12 мес, исключены из анализа. Все новообразования были расценены как злокачественные опухоли, ограниченные почкой, на основании данных радиологических исследований. В анализ включены только солидные опухоли и сложные кистозные

образования с радиографически доказанными признаками роста. Больные наследственными формами ПКР исключены из анализа.

В качестве изучаемых признаков отобрали возраст и пол больных, показания к активному наблюдению, размеры поражения, длительность активного наблюдения, радиографические характеристики опухоли (солидная или кистозная), мультифокальность роста, скорость линейного роста опухоли, вид хирургического вмешательства, результаты гистологического исследования операционного материала. Мультифокальный рост определяли как наличие нескольких опухолей в одной почке или наличие двусторонних опухолей, накапливающих контраст. Показания к активному наблюдению подразделяли на абсолютные, относительные и элективные. К абсолютным показаниям относили наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, обуславливающих крайне высокий операционно-анестезиологический риск. Относительными показаниями к активному наблюдению считали желание избежать потенциальной необходимости в пересадке почки (диализ или трансплантация) вследствие лечения новообразования, подозрительного в отношении ПКР. К группе больных с элективными показаниями к наблюдению относили пациентов, отказавшихся от операции несмотря на низкий операционно-анестезиологический и нефрологический риск.

Регулярно, через каждые 3—6 мес, выполняли радиологическое обследование. Измеряли размер опухоли, за который принимали ее диаметр в наибольшем измерении. Скорость роста опухоли рассчитывали как среднее изменение диаметра за 1 год в течение всего времени наблюдения. Все опухоли, удаленные хирургическим путем, подвергали гистологическому исследованию. Патологическую категорию T оценивали только в случаях хирургического удаления опухоли.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения GraphPad (InStat, США). Разницу результатов считали статистически достоверной при значении $p < 0,05$ (2-tailed).

Характеристика больных ($n=109$; 124 опухоли)

Показатель	Значение
Число пациентов с мультифокальными опухолями (%)	10 (9)
Возраст на момент установления диагноза, годы	69,8 (73; 35—87)
Пол, м/ж (%)	78 (72)/31 (28)
Размер опухоли на момент выявления, см	2,61 (2,0; 0,4—12,0)
Длительность наблюдения, мес	33,4 (26; 12—156)
Скорость роста опухоли, см/год	0,28 (0,21; 1,4—2,47)

Примечание. Где не указано иначе, данные представлены как среднее (медиана; разброс).

Результаты

В исследование включены 109 пациентов с 124 спорадическими опухолями почки, накапливающими контраст, период наблюдения за которыми составил не менее 12 мес (см. таблицу). Средний возраст больных был равен 69,8 года (медиана 73 года; от 35 до 87 лет). 72% (78/109) пациентов были мужчинами. Длительность периода наблюдения составила 12—156 мес (в среднем 33,4; медиана 26). У 65 (60%) пациентов имелись элективные показания к активному наблюдению. Абсолютные и относительные показания были у 31 (28%) и 13 (12%) больных соответственно.

Средний размер опухоли на момент выявления составил 2,61 см (медиана 2,0 см; от 0,4 до 12,0 см). Большинство (88%) новообразований на момент обращения больных в клинику имели размер до 4 см. Средняя линейная скорость роста опухоли составила 0,28 см/год (медиана 0,21 см/год; от 1,4 до 2,47 см/год). Увеличения размеров не зарегистрировано у 31 (25%) больного, находившегося под активным наблюдением. После исключения из анализируемой когорты новообразований, не увеличившихся в размерах, средняя скорость роста составила 0,39 см/год. 85% наблюдавшихся поражений, по радиографическим данным, имели солидную структуру. Остальные 15% опухолей почки были классифицированы как сложные кисты, накапливающие контраст. Мультифокальные новообразования на момент первичного обращения были выявлены у 10 (9%) больных, что составило 20% (25 из 124) всех опухолей.

Проведен анализ потенциальных клинических и радиографических факторов прогноза роста опухоли. Скорость опухолевого роста достоверно не различалась у мужчин (медиана — 0,22 см/год, средняя — 0,28 см/год) и женщин (медиана — 0,19 см/год, средняя — 0,28 см/год; $p > 0,05$). Возраст больных на момент диагноза также не обладал прогностической значимостью в отношении скорости роста опухолей почки ($p > 0,05$). В качестве потенциальных радиографических признаков, позволяющих предсказать увеличе-

ние новообразования почечной паренхимы, изучали наличие кистозного компонента и исходный размер опухоли. Размер опухоли на момент диагноза не коррелировал с ее ростом в дальнейшем ($p > 0,05$). Также не отмечено различий в скорости увеличения размеров почечных новообразований в зависимости от их строения — солидного (медиана 0,22 см/год; средняя — 0,28 см/год) или кистозного (медиана 0,16 см/год; средняя 0,28 см/год; $p > 0,05$).

39 (36%) пациентам, исходно находившимся под активным наблюдением, в итоге было проведено лечение, хирургическое или аблативное. Хирургическое вмешательство выполнено в 28 (72%) случаях: открытая ($n=17$) или лапароскопическая ($n=1$) резекция почки и открытая ($n=3$) или лапароскопическая ($n=7$) нефрэктомия. Аблативное лечение проводили 11 (28%) больным: эмболизацию ($n=1$), чрескожную радиочастотную абляцию ($n=2$), лапароскопическую ($n=7$) или чрескожную криоабляцию ($n=1$).

При гистологическом исследовании злокачественные опухоли выявлены у 35 (90%) пациентов, получавших лечение. Большинство опухолей имело строение почечно-клеточного светлоклеточного рака ($n=24$), в остальных наблюдениях верифицированы папиллярный ($n=9$), хромофобный ($n=1$) варианты ПКР и рак собирательных трубочек ($n=1$). Точное патологическое стадирование было возможно только в случаях хирургического удаления опухоли. Большинство (80%; 16 из 20) удаленных новообразований отнесено к стадии T1a, в остальных наблюдениях диагностированы категории T1b (10%), T2 (5%) и T3b (5%). Все доброкачественные опухоли ($n=4$) имели строение онкоцитомы.

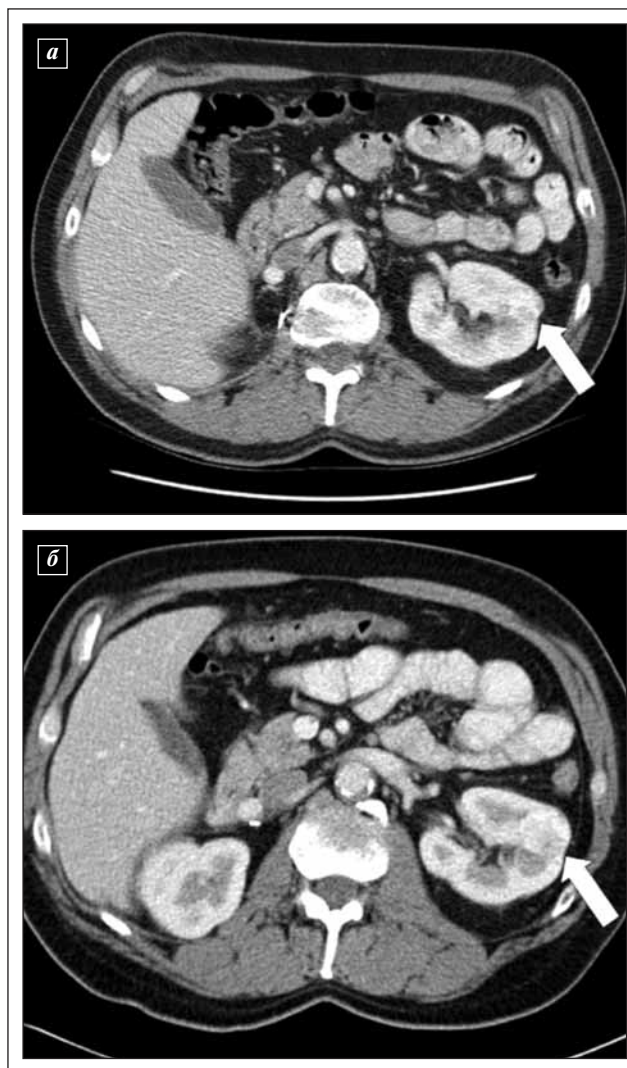
Приводим наблюдение пациента, находившегося под динамическим наблюдением по поводу опухоли почки (см. рисунок).

У мужчины 61 года случайно выявлено объемное образование левой почки, накапливающее контраст, диаметром 2 см. Пациент отказался от предложенного лечения, предпочтя активное наблюдение. Новообразование наблюдали в течение 24 мес, периодически выполняя радиографическое исследование. Опухоль имела скорость роста 0,35 см/год и увеличилась в диаметре до 2,7 см. Пациент согласился на хирургическое вмешательство. Гистологическое исследование удаленного во время резекции почки материала выявило светлоклеточный ПКР второй степени анаплазии, T1a.

Обсуждение

Хирургическое удаление остается стандартом медицинской помощи больным опухолями почки, накапливающими контраст. К сожалению, не все пациенты данной категории являются подходящими кандидатами для стандартных методов лечения. Продолжающаяся увеличиваться ожидаемая продолжительность жизни населения позволяет ожидать потенциальный рост числа людей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. У пациентов с низким соматическим статусом риск, ассоциированный с лечением локализованного ПКР, может превышать риск жизни с новообразованием, подозрительным на рак, без лечения. В особенности это касается больных пожилого и старческого возраста. Однако

прогноз пациентов, страдающих клинически локализованным раком почки, не получавших лечения, сложно оценить, так как биологическое течение подобных опухолей не изучено. В настоящее время особенности течения клинически локализованного ПКР оцениваются в сериях пациентов, находящихся под динамическим наблюдением. Рассматривая результаты современных исследований, важно не упускать из виду показание к включению пациентов в группу наблюдения. В опубликованных работах абсолютные, относительные и элективные показания встречаются в 28, 12 и 60% случаев соответственно. В нашей серии показания к наблюдению у большинства больных расценены как элективные, тогда как в других исследованиях этот показатель составляет только 14–32%. В ранее опубликованных работах наиболее часто активное наблюдение использовали по абсолютным (39–68%) и относи-



Объемное образование почки, накапливающее контраст. Рентгенограммы, выполненные в сентябре 2004 г. (а) и в сентябре 2006 г. (б)

тельным (7—47%) показаниям [6—9]. Независимо от показаний как врачу, так и пациенту всегда необходимо учитывать риск, ассоциированный с отсрочкой операции и инициацией наблюдения.

В нашей работе размер большинства опухолей увеличивался медленно при средней линейной скорости роста 0,28 см/год (от 1,4 до 2,47 см/год) для всех новообразований и 0,39 см/год после исключения из анализа опухолей, размеры которых не изменились. Эти данные совпадают с результатами нашего метаанализа, посвященного изучению линейной скорости роста опухолей почки, накапливающих контраст, в течение периода динамического наблюдения [5]. Метаанализ включил данные 9 серий наблюдений [9] из различных лечебных учреждений (234 опухоли). В опубликованных работах средняя линейная скорость роста колебалась от 0,09 до 0,86 см/год и составила в среднем 0,28 см/год (медиана 0,28 см/год). Важно подчеркнуть, что широкий разброс скорости роста отмечался в каждой индивидуальной серии. Так, некоторые опухоли увеличивались быстро, со скоростью 1,76 см/год, тогда как другие не изменялись в размерах на протяжении всего периода наблюдения. Частота выявления новообразований, не растущих в течение периода наблюдения, колеблется в разных исследованиях от 0 до 79%. В нашей работе радиографических признаков роста не зарегистрировано в 25% (31 из 124) случаев. Частота, клинические и радиографические признаки неувеличивающихся новообразований недавно изучались D. Kunkle и соавт. [10]. При этом не выявлено различий между опухолями, не увеличивающимися в размерах, и растущими в течение периода наблюдения в отношении клинических проявлений (случайно выявленные или вызывающие появление жалоб), размеров на момент выявления, а также радиографических признаков (кистозные или солидные). Интересно, что частота злокачественных новообразований в группах также оказалась одинаковой. Эти факты подтверждают, что отсутствие радиографических признаков роста не коррелирует со злокачественным строением опухоли.

При всей гетерогенности поведения новообразований почечной паренхимы, находящихся под наблюдением, желательным выделением клинических и патологических факторов, способных предсказать дальнейший рост и/или метастазирование опухоли. Потенциальными клиническими прогностическими признаками являются пол и возраст. В нашей серии наблюдений ни пол, ни возраст не коррелировали с дальнейшим течением опухолевого процесса. Это расходится с данными метаанализа E. Kouba и соавт. [11], которые отметили достоверную зависимость между возрастом пациента на момент первичного диагноза и дальнейшей скоростью роста

опухоли. Авторы отметили, что чем моложе пациент, тем выше скорость увеличения новообразования. Потенциальными радиологическими факторами прогноза кинетики опухолей почечной паренхимы являются исходные размеры опухоли и наличие кистозных компонентов. В нескольких сериях наблюдений исходный размер поражения не коррелировал со скоростью его роста [6, 7, 12, 13]. В нашем исследовании, включившем 124 опухоли, получены данные, подтверждающие опубликованную информацию. Кроме того, в нашей серии наблюдений кистозные опухоли росли в том же темпе, что и солидные новообразования. Этот результат согласуется с данными других авторов. Не исключено, что в дальнейших исследованиях кинетики опухолевого роста будут выделены молекулярные маркеры, способные предсказать гистологическое строение и дальнейшее биологическое течение заболевания. Подобные факторы прогноза опухолевого роста и морфологической структуры очага поражения могли бы позволить выбрать правильную лечебную тактику и избавить отобранных пациентов от ненужного хирургического вмешательства. В нашей серии наблюдений большинство (90%) опухолей, явившихся показанием к хирургическому вмешательству, гистологически были злокачественными. Наиболее часто (69%; 24 из 35) встречавшимся гистологическим подтипом ПКР являлся светлоклеточный. Частота выявления злокачественных новообразований в нашей серии наблюдений аналогична таковой в нашем метаанализе (92%; 120 из 131) [5]. Большинство (80%) опухолей, подвергнутых удалению, имели категорию T1a. Этот факт отражает небольшие размеры новообразований в нашей серии наблюдений, что следует учитывать при попытках аппроксимировать полученные данные на опухоли большего диаметра. Патологическую категорию T не оценивали у больных, подвергнутых аблативным методам лечения, вследствие недостаточного количества материала в биоптате.

Применение полученных данных на практике в отношении всех пациентов с опухолями почки, накапливающими контраст, лимитировано рядом обстоятельств. Большинство случайно выявленных новообразований почечной паренхимы имеет небольшие размеры. Однако важно принимать во внимание, что пытаясь предсказать клиническое поведение опухоли большего размера, мы опираемся на данные, касающиеся течения поражений относительно небольшого диаметра. Более того, следует помнить, что приведенные гистологические данные относятся только к оперированным пациентам. Поэтому всех больных, находящихся под динамическим наблюдением, можно рассматривать как потенциально страдающих ПКР.

Заключение

Тактика активного динамического наблюдения за опухолями почки, накапливающими рентгеноконтрастное вещество, позволила нам лучше понять биологическое поведение ПКР. Хотя большинство опухолей демонстрирует медленный темп роста, некоторые из них прогрессируют. В настоящее время не выявлено реальных факторов прогноза опухолевого роста и возможной прогрессии ПКР. Хирургическое удаление новообразований, находившихся под наблюдением в течение определенного периода времени, с последующим гистологическим исследо-

ванием операционного материала доказывает, что большинство опухолей является злокачественными. Дальнейшие исследования кинетики опухолевого роста и молекулярных маркеров позволят выделить более точные факторы прогноза гистологического строения новообразований почечной паренхимы и избежать ненужного хирургического вмешательства у отобранных больных. В связи с тем что подобные прогностические признаки пока не выявлены, всем пациентам, являющимся подходящими кандидатами для хирургического вмешательства, показано оперативное лечение.

Литература

1. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Fraumeni J.F. Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281(17):1628–31.
2. Hollingsworth J.M., Miller D.C., Daignault S., Hollenbeck B.K. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1331–4.
3. Clark J.I., Atkins M.B., Urba W.J. et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3133–40.
4. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998;338(18):1272–8.
5. Chawla S.N., Crispin P.L., Hanlon A.L. et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006;175(2):425–31.
6. Wehle M.J., Thiel D.D., Petrou S.P. et al. Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. *Urology* 2004;64(1):49–52.
7. Sowery R.D., Siemens D.R. Growth characteristics of renal cortical tumors in patients managed by watchful waiting. *Can J Urol* 2004;11(5):2407–10.
8. Lamb G.W., Bromwich E.J., Vasey P., Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy — natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004;64(5):909–13.
9. Kassouf W., Aprikian A.G., Laplante M., Tanguay S. Natural history of renal masses followed expectantly. *J Urol* 2004;171(1):111–3; discussion 3.
10. Kunkle D.A., Crispin P.L., Chen D.Y. et al. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol* 2007;177(3):849–54.
11. Kouba E., Smith A., McRackan D. et al. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol* 2007;177(2):466–70; discussion 70.
12. Bosniak M.A. Observation of small incidentally detected renal masses. *Semin Urol Oncol* 1995;13(4):267–72.
13. Bosniak M.A., Birnbaum B.A., Krinsky G.A., Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995;197(3):589–97.

Прогностическое значение экспрессии тимидинфосфорилазы, Bcl-2 и Ki-67 при раке почки T1—2N0M0

С.Л. Гуторов, Е.В. Степанова, Я.В. Вишневецкая, Е.В. Черноглазова, И.Н. Соколова, В.Б. Матвеев

Отделение химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

PROGNOSTIC VALUE OF EXPRESSION OF THYMIDINE PHOSPHORYLASE, Bcl-2, AND Ki-67 IN RENAL CANCER (T1—2N0M0)

S.L. Gutorov, Ye.V. Stepanova, Ya.V. Vishnevskaya, Ye.V. Chernoglazova, I.N. Sokolova, V.B. Matveev

Department of Chemotherapy and Combined Treatments for Malignancies, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The incidence of the relapse following radical nephrectomy for renal cancer is as high as 20—30%. The traditional predictors (including the histological type of a tumor) are insufficient to predict the likelihood of the relapse. The authors studied the expression of a number of molecular markers including thymidine phosphorylase (TP), Bcl-2, and Ki-67 and their prognostic value in patients with renal cancer (T1—2N0M0). The risk of progression significantly increased in higher grade of the tumor and in cases of TP hyperexpression. The favorable prognostic factors may include the absence of PT expression on the tumor cells.