

Отдаленные результаты лечения больных несветлоклеточным почечно-клеточным раком

А.А. Мухомедьярова¹, Б.Я. Алексеев^{2,3}, А.С. Калпинский¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Альбина Анатольевна Мухомедьярова albina_onc@mail.ru

Цель исследования – изучение факторов прогноза безрецидивной и общей выживаемости больных неметастатическим несветлоклеточным почечно-клеточным раком (нсПКР) после хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование вошли 279 (13,62 %) пациентов с нсПКР из базы данных, включающей 2049 пациентов с локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) без отдаленных метастазов, которым в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнили хирургическое лечение в период с 2002 по 2018 г. Соотношение мужчин и женщин составило 1,36:1; 161 (57,7 %) мужчина и 118 (42,3 %) женщин. Медиана времени наблюдения – 34,5 (1–141) мес. Пациентам выполнили хирургическое вмешательство в объеме радикальной нефрэктомии ($n = 117$; 41,9 %) или резекции почки ($n = 160$; 57,4 %), радиочастотная термоабляция проведена 2 (0,7 %) больным. Стандартным (открытым) чрезбрюшинным доступом выполнили операцию 135 (48,4 %) больным, лапароскопическим доступом – 144 (51,6 %). По данным послеоперационного гистологического исследования хромофобный ПКР выявлен у 110 (39,4 %) больных, папиллярный ПКР 1-го типа – у 79 (28,3 %), папиллярный ПКР 2-го типа – у 63 (22,6 %); у 27 больных диагностировали редкие и смешанные виды нсПКР (с учетом небольшого числа случаев из анализа они исключены). Стадия pT1a установлена у 129 (46,2 %) пациентов, pT1b – у 72 (25,8 %), pT2a – у 18 (6,5 %), pT2b – у 8 (2,9 %), pT3a – у 31 (11,1 %), pT3b – у 4 (1,4 %), pT4 – у 1 (0,4 %), pN+ – у 16 (5,7 %).

Результаты и заключение. Прогрессирование заболевания диагностировали у 13 (4,7 %) больных, умерли от прогрессирования нсПКР 9 (3,2 %) больных. По данным выполненного анализа наибольшие безрецидивную и общую выживаемость зарегистрировали в группах папиллярного ПКР 1-го типа и хромофобного ПКР.

По данным проведенного корреляционного анализа по Спирмену в группе нсПКР выявлена статистически достоверная корреляция вероятности прогрессирования с размером опухоли ($R = 0,23$; $p < 0,0001$), патологоанатомической стадией pT ($R = 0,24$; $p = 0,0001$), сосудистой инвазией ($R = 0,36$; $p < 0,0001$), стадией pN+ ($R = 0,4$; $p < 0,0001$), хирургическим краем резекции ($R = 0,5$; $p < 0,0001$), гистологическим вариантом ($R = 0,14$; $p = 0,02$) и степенью дифференцировки по Фурману ($R = 0,16$; $p = 0,02$). По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса на безрецидивную выживаемость оказывали влияние наличие некроза ($p = 0,04$), стадия pT ($p = 0,03$), также отмечалась тенденция влияния сосудистой инвазии ($p = 0,08$). На опухолевоспецифическую выживаемость достоверно влияли стадия pT ($p = 0,01$), степень дифференцировки по Фурману ($p = 0,04$), на общую выживаемость достоверно не оказывал влияния ни один из факторов. Таким образом, по данным регрессионного анализа Кокса наиболее значимым прогностическим фактором, влияющим на безрецидивную, общую и опухолевоспецифическую выживаемость в группе нсПКР, стала стадия pT ($p < 0,05$).

Ключевые слова: рак почки, хирургическое лечение, несветлоклеточный рак почки, хромофобный рак почки, папиллярный рак почки

Для цитирования: Мухомедьярова А.А., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Отдаленные результаты лечения больных несветлоклеточным почечно-клеточным раком. Онкоурология 2021;17(3):39–46. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-39-46.

Long-term treatment outcomes of patients with non-clear cell renal cell carcinoma

A.A. Mukhomedyarova¹, B.Ya. Alekseev^{2,3}, A.S. Kalpinskiy¹

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Al'bina Anatol'evna Mukhomedyarova albina_onc@mail.ru

Objective: to analyze factors affecting relapse-free and overall survival of patients with non-metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) after surgical treatment.

Materials and methods. This study included 279 (13.62 %) nccRCC patients from the database containing information on 2049 patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma (RCC) without distant metastases who underwent surgical treatment in the Department of Urologic Oncology, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute between 2002 and 2018. Gender ratio was 1.36:1 (161 men (57.7 %) and 118 women (42.3 %)). Median follow-up time was 34.5 months (range: 1–141 months). Patients had undergone either radical nephrectomy ($n = 117$; 41.9 %) or kidney resection ($n = 160$; 57.4 %) or radiofrequency thermal ablation ($n = 2$; 0.7 %). Standard (open) transperitoneal approach was used in 135 patients (48.4 %) patients, whereas 144 (51.6 %) patients were operated on via laparoscopic approach. Postoperative histological examination demonstrated that 110 participants (39.4 %) had chromophobe RCC, while 79 (28.3 %) and 63 (22.6 %) individuals had type 1 and type 2 papillary RCC, respectively. Twenty-seven patients were found to have rare or mixed variants of nccRCC (they were excluded from the analysis due to their relatively small number). Patients were diagnosed with the following stages of cancer: pT1a ($n = 129$; 46.2 %), pT1b ($n = 72$; 25.8 %), pT2a ($n = 18$; 6.5 %), pT2b ($n = 8$; 2.9 %), pT3a ($n = 31$; 11.1 %), pT3b ($n = 4$; 1.4 %), pT4 ($n = 1$; 0.4 %), and pN+ ($n = 16$; 5.7 %).

Results and conclusion. 13 patients (4.7 %) were diagnosed progressive disease; 9 patients (3.2 %) died due to nccRCC progression. The highest relapse-free and overall survival rates were registered in the patients with type 1 papillary RCC and chromophobe RCC.

Spearman's correlation analysis showed a significant correlation between the risk of disease progression and tumor size ($R = 0.23$; $p < 0.0001$), pT stage ($R = 0.24$; $p = 0.0001$), vascular invasion ($R = 0.36$; $p < 0.0001$), pN+ stage ($R = 0.4$; $p < 0.0001$), surgical resection margin ($R = 0.5$; $p < 0.0001$), histological variant ($R = 0.14$; $p = 0.02$), and Furman differentiation grade ($R = 0.16$; $p = 0.02$). The following factors were found to have an impact on relapse-free survival according to multivariate Cox regression: presence of necrosis ($p = 0.04$), pT stage ($p = 0.03$), and vascular invasion ($p = 0.08$), although the last variable failed to reach statistical significance. Cancer-specific survival was significantly affected by pT stage ($p = 0.01$) and Furman differentiation grade ($p = 0.04$). None of the factors demonstrated significant associations with overall survival. Thus, the most significant prognostic factor affecting relapse-free, overall, and cancer-specific survival in nccRCC patients was the pT stage ($p < 0.05$).

Key words: renal cell carcinoma, surgical treatment, non-clear cell renal cell carcinoma, chromophobe renal cell carcinoma, papillary renal cell carcinoma

For citation: Mukhomedyarova A.A., Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S. Long-term treatment outcomes of patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):39–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-39-46.

Введение

Результаты морфологических, генетических и клинических исследований, проведенных к настоящему времени, продемонстрировали, что почечно-клеточный рак (ПКР) — не одно заболевание, а группа опухолей с различными вариантами гистологического строения, клиническими проявлениями и разным ответом на лекарственную терапию, в основе патогенеза которых лежат изменения в разных генах [1, 2]. Международное общество урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP)

в 2016 г. модифицировало классификацию Всемирной организации здравоохранения опухолей почек 2001 г., включающую теперь более 50 гистологических вариантов. Наиболее распространенным гистологическим вариантом опухолей почек является светлоклеточный ПКР (сПКР), который встречается в 80–85 % случаев, остальные 15–20 % представляют собой отдельную группу — несветлоклеточный ПКР (нсПКР). К часто встречающимся вариантам нсПКР относят папиллярный ПКР (пПКР) 1-го и 2-го типов и хромофобный ПКР (хрПКР) [3].

Цель исследования – изучение факторов прогноза безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости больных неметастатическим нсПКР после хирургического лечения.

Материалы и методы

В исследование вошли 279 (13,62 %) пациентов с нсПКР из базы данных, включающей 2049 пациентов с локализованным и местно-распространенным ПКР без отдаленных метастазов, которым в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнили хирургическое лечение в период с 2002 по 2018 г. Соотношение мужчин и женщин составило 1,36:1; 161 (57,7 %) мужчины и 118 (42,3 %) женщины. Медиана времени наблюдения – 34,5 (1–141) мес. Опухолевое поражение правой почки диагностировали у 136 (48,7 %) пациентов, левой почки – у 128 (45,9 %), билатеральное поражение – у 15 (5,4 %). Возраст пациентов на момент включения в исследование варьировал от 16 до 77 лет, средний возраст составил 57,6 ± 11,5 года. Медиана размера опухоли почки в общей популяции пациентов составила 4,2 см (интерквартильный размах 2,9–6 см).

Пациентам выполнили хирургическое вмешательство в объеме радикальной нефрэктомии ($n = 117$; 41,9 %) или резекции почки ($n = 160$; 57,4 %), радиочастотная термоабляция проведена 2 (0,7 %) больным. Стандартным (открытым) чрезбрюшинным доступом выполнили операцию 135 (48,4 %) больным, лапароскопическим доступом – 144 (51,6 %). По данным послеоперационного гистологического исследования хрПКР выявлен у 110 (39,4 %) больных, пПКР 1-го типа – у 79 (28,3 %), пПКР 2-го типа – у 63 (22,6 %); у 27 больных диагностировали редкие и смешанные виды нсПКР (с учетом небольшого числа случаев из анализа они исключены). В нашем исследовании мультифокальное опухолевое поражение в группе нсПКР выявили у 24 (8,6 %) пациентов, билатеральное поражение – у 15 (5,4 %). Преимущественно встречались локализованные опухоли: стадия pT1a установлена у 129 (46,2 %) пациентов, pT1b – у 72 (25,8 %), pT2a – у 18 (6,5 %), pT2b – у 8 (2,9 %). Стадия pT3a выявлена у 31 (11,1 %) пациента, pT3b – у 4 (1,4 %), pT4 – у 1 (0,4 %), pN+ – у 16 (5,7 %). Патоморфологические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Мы оценили результаты лечения 3 наиболее частых гистологических вариантов нсПКР: пПКР 1-го и 2-го типов и хрПКР. Рак собирательных канальцев и смешанные варианты исключены в связи с недостаточным для анализа числом пациентов. По данным планового морфологического исследования наиболее часто ($n = 142$; 50,9 %) в нашем исследовании диагностировали пПКР.

К неблагоприятным патоморфологическим факторам относят наличие саркоматоидного компонента, сосудистой инвазии и некрозов [3]. В исследуемой группе сосудистую инвазию выявили у 13,3 %

Таблица 1. Патоморфологическая характеристика пациентов с несветлоклеточным почечно-клеточным раком

Table 1. Pathomorphological characteristics of patients with non-clear cell renal cell carcinoma

Характеристика Characteristic	n (%)
Гистологический вариант: Histological variant:	
папиллярный 1-го типа type 1 papillary	79 (28,3)
папиллярный 2-го типа type 2 papillary	63 (22,6)
хромофобный chromophobe	110 (39,4)
рак собирательных канальцев collecting duct	3 (1,1)
смешанные mixed	18 (6,5)
другие редкие варианты other rare variants	6 (2,1)
Саркоматоидный компонент: Sarcomatous component:	
есть yes	5 (1,8)
нет no	274 (98,2)
Сосудистая инвазия: Vascular invasion:	
есть yes	37 (13,3)
нет no	242 (86,7)
Некрозы: Necrosis:	
есть yes	60 (21,6)
нет no	219 (78,4)
Стадия: Stage:	
pT1a	129 (46,2)
pT1b	72 (25,8)
pT2a	18 (6,5)
pT2b	8 (2,9)
pT3a	31 (11,1)
pT3b	4 (1,4)
pT4	1 (0,4)
pN+	16 (5,7)
Дифференцировка опухоли: Tumor differentiation grade:	
1	24 (14,2)
2	95 (56,2)
3	22 (13,0)
4	4 (2,4)
нет данных no data	24 (14,2)

пациентов, некрозы – у 21,6 %, саркоматоидный компонент – у 1,8 %. Более чем у половины ($n = 151$; 56,2 %) пациентов диагностировали умеренно-дифференцированные опухоли, однако у 14,2 % пациентов отсутствовали данные о степени дифференцировки, что связано с ретроспективной оценкой гистологических исследований. Из анализа степени дифференцировки исключены больные хрПКР.

Результаты

Общие сроки наблюдения за больными сПКР варьировали от 1 до 137 мес, медиана наблюдения – 33 мес, интерквартильный размах – 17–62 мес. Сроки наблюдения в группе нсПКР составили 1–258 мес, медиана наблюдения – 26 мес, интерквартильный размах – 15–53 мес.

Прогрессирование заболевания диагностировали у 13 (4,7 %) больных, умерли от прогрессирования нсПКР 9 (3,2 %) больных.

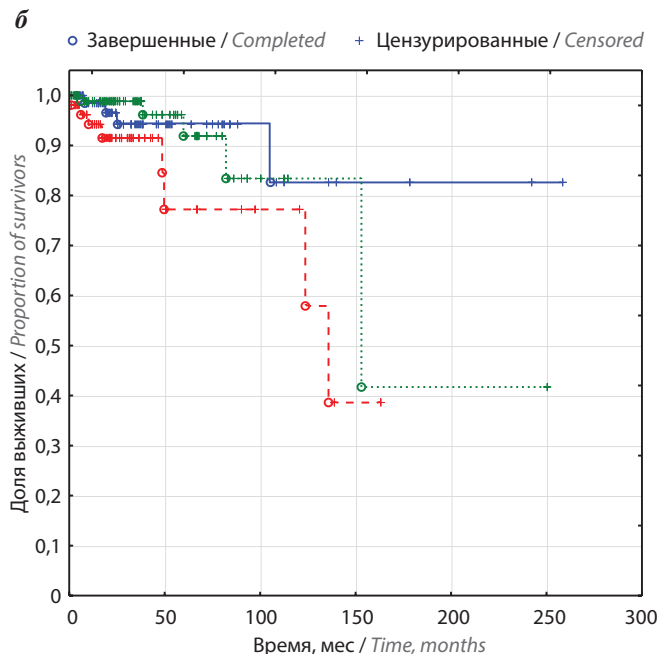
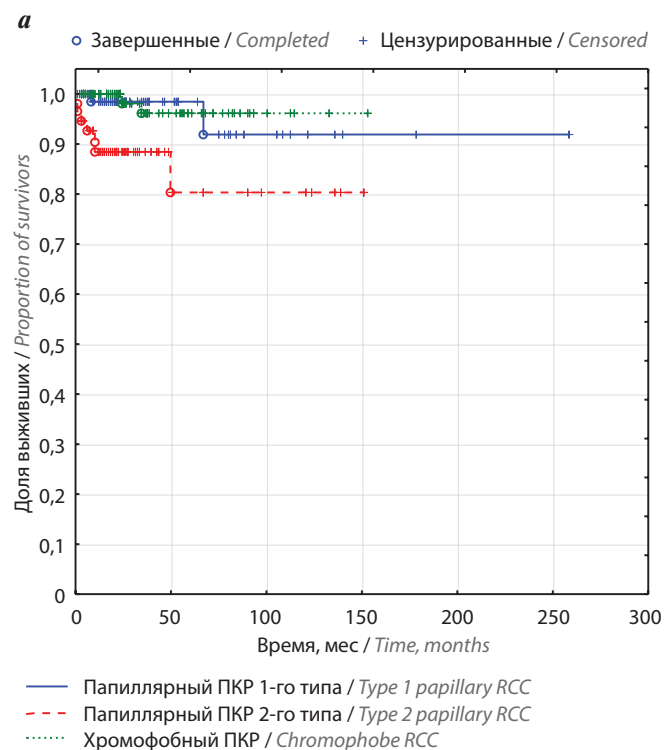
По данным выполненного анализа наибольшую БРВ зарегистрировали в группах пПКР 1-го типа и хрПКР (см. рисунок, табл. 2). При сравнении показателей БРВ всех подгрупп выявлены достоверные различия у пациентов с пПКР 1-го и 2-го типов ($p = 0,01$), а также в группах хрПКР и пПКР 2-го типа ($p = 0,002$), в то время как в группах пПКР 1-го типа и хрПКР различия были недостоверными ($p > 0,05$). Наиболее продолжительную ОВ зарегистрировали в группах

пПКР 1-го типа и хрПКР. Достоверные различия выявили при сравнении 5- и 10-летней ОВ в группах хрПКР (95,9 и 84,6 % соответственно) и пПКР 2-го типа (79,6 и 79,0 % соответственно) ($p = 0,03$).

Мы оценили влияние следующих факторов на вероятность прогрессирования, смерти от всех причин и от прогрессирования опухолевого процесса: размера опухоли, патологоанатомической стадии рТ, сосудистой инвазии, стадии рN+, положительного хирургического края резекции, гистологического варианта, степени дифференцировки по Фурману, наличия некрозов и саркоматоидного компонента в опухолевом узле, а также количества опухолевых узлов.

По данным проведенного корреляционного анализа по Спирмену в группе нсПКР выявлена статистически достоверная корреляция вероятности прогрессирования с размером опухоли ($R = 0,23$; $p < 0,0001$), патологоанатомической стадией рТ ($R = 0,24$; $p = 0,0001$), сосудистой инвазией ($R = 0,36$; $p < 0,0001$), стадией рN+ ($R = 0,4$; $p < 0,0001$), хирургическим краем резекции ($R = 0,5$; $p < 0,0001$), гистологическим вариантом ($R = 0,14$; $p = 0,02$) и степенью дифференцировки по Фурману ($R = 0,16$; $p = 0,02$). Достоверной корреляции с наличием некроза и саркоматоидного компонента в опухолевом узле, а также с количеством опухолевых узлов не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 3).

Также мы провели многофакторный анализ Кокса и оценили влияние размера опухоли, патологоанато-



Графики безрецидивной (а) и общей (б) выживаемости среди разных гистологических вариантов несветлоклеточного почечно-клеточного рака (ПКР)
 Plots for relapse-free (a) and overall (b) survival in patients with different histological variants of clear cell renal cell carcinoma (RCC)

Таблица 2. Сравнительная характеристика безрецидивной и общей выживаемости разных гистологических типов несветлоклеточного почечно-клеточного рака, %

Table 2. Comparison of relapse-free and overall survival between patients with different histological variants of non-clear cell renal cell carcinoma, %

Показатель Parameter	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	Общая выживаемость Overall survival
Папиллярный почечно-клеточный рак 1-го типа: Type 1 papillary renal cell carcinoma:		
5 лет 5 years	98,1	94,5
10 лет 10 years	90,5	81,9
Папиллярный почечно-клеточный рак 2-го типа: Type 2 papillary renal cell carcinoma:		
5 лет 5 years	80,2	79,6
10 лет 10 years	80,2	79,0
Хромофобный почечно-клеточный рак: Chromophobe renal cell carcinoma:		
5 лет 5 years	95,9	95,9
10 лет 10 years	95,9	84,6

Таблица 3. Анализ влияния патоморфологических факторов на исход (корреляция по Спирмену)

Table 3. Impact of pathomorphological factors on the outcome (Spearman correlation analysis)

Характеристика Characteristic	Риск прогрессирования Risk of progression	
	R	p
Размер опухоли Tumor size	0,23	<0,0001
Степень дифференцировки Differentiation grade	0,16	0,02
pT	0,24	0,0001
Сосудистая инвазия Vascular invasion	0,36	<0,0001
Гистологический вариант Histological variant	0,14	0,02
Стадия pN+ pN+ stage	0,40	<0,0001
Некроз Necrosis	0,02	0,66
Саркоматоидный компонент Sarcomatous component	0,02	0,64
Количество опухолей Number of tumors	0,06	0,29
Хирургический край резекции Surgical margin of resection	0,5	<0,0001

мической стадии, сосудистой инвазии, стадии pN+, гистологического варианта, степени дифференцировки по Фурману, наличия некрозов и саркоматоидного компонента в опухолевом узле, а также количества опухолевых узлов на БРВ, ОВ и опухолевоспецифическую выживаемость (ОСВ).

По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса на БРВ оказывали влияние наличие некроза ($p = 0,04$), стадия pT ($p = 0,03$), также отмечалась тенденция влияния сосудистой инвазии ($p = 0,08$). На ОСВ достоверно влияли стадия pT ($p = 0,01$), степень дифференцировки по Фурману ($p = 0,04$), на ОВ достоверно не оказывал влияния ни один из факторов. Таким образом, по данным регрессионного анализа Кокса наиболее значимым прогностическим фактором, влияющим на БРВ, ОВ и ОСВ в группе нсПКР, стала стадия pT ($p < 0,05$).

Обсуждение

В настоящее время не существует разработанных прогностических моделей для когорты пациентов с нсПКР в силу редкой встречаемости и гистологической разнородности. Целями нашей работы были определение факторов прогноза для пациентов с нсПКР, сравнительный анализ и оценка выживаемости для каждого типа ПКР.

Полученные результаты соответствуют данным ранее проведенных исследований. Так, в 2018 г. В.С. Leibovich и соавт. при анализе результатов лечения пПКР выявили, что на риск прогрессирования и смерти достоверно влияли степень дифференцировки,

инвазия паранефральной клетчатки и уровень опухолевого тромба (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,84 и 95 % ДИ 0,77–0,89 соответственно), на риск прогрессирования хрПКР — саркоматоидный компонент, инвазия паранефральной или клетчатки почечного синуса, стадия pN+ (С-индекс 0,78; 95 % ДИ 0,69–0,87) [4].

Хромофобный ПКР составляет 5 % всех случаев ПКР, зачастую характеризуется спорадическим характером, однако существуют и наследственные формы, связанные с аутосомно-доминантным наследственным синдромом Берт–Хогг–Дюбе. Наличие синдрома Берт–Хогг–Дюбе предрасполагает к развитию фолликулярных гамартром кожи, кист легких, которые могут привести к спонтанному пневмотораксу, опухоли почки часто имеют мультифокальный и двусторонний характер поражения [5–11]. Использование степени дифференцировки по Фурману в качестве фактора прогноза для пПКР и хрПКР остается до конца не определенным [3, 12]. Например, наличие ядерного плеоморфизма при хрПКР может ложно завышать степень дифференцировки, хотя прогноз этого подтипа относительно благоприятный. В связи с этим для хрПКР разработаны несколько новых вариантов дифференцировки, например классификация Pauer [13–15]. D.S. Finley и соавт. выявили, что новая классификация Pauer эффективно стратифицирует пациентов с хрПКР и обладает более высокой точностью прогнозирования, поскольку не зависит от особенностей ядерного полиморфизма, что позволяет избежать переоценки рисков прогрессии опухоли [15].

Папиллярный ПКР является 2-м наиболее распространенным гистологическим вариантом (15–20 %) и впервые был описан в 1976 г. [16]. Первоначально ученые предполагали, что пПКР был связан с благоприятным прогнозом по сравнению со сПКР [17]. Однако позднее было доказано, что пПКР обладает гетерогенными гистологическими, цитогенетическими, молекулярными и клиническими характеристиками [18]. В 1997 г. новозеландские патоморфологи B. Delahunt и J.N. Eble выделили 1-й и 2-й типы пПКР [19]. В нашем исследовании наилучшие показатели выживаемости зарегистрированы в группах пПКР 1-го типа и хрПКР. Это связано с особенностями данных гистологических вариантов: высокая степень дифференцировки по Фурману, более низкий процент наличия некрозов, сосудистой инвазии и саркоматоидного компонента. При этом пПКР 2-го типа характеризуется высокой степенью злокачественности, наличием высокого потенциала метастазирования, количества некрозов и сосудистой инвазии и худшим прогнозом [20–22].

Несмотря на это, существуют данные крупных многоцентровых исследований, в которых не выявлено достоверной корреляции между гистологическим типом пПКР и выживаемостью после хирургического лечения. P. Vigot и соавт. провели ретроспективную

оценку французской базы данных по исследованию ПКР UroCCR и данных 19 клиник [23]. В исследование включили 486 пациентов с пПКР, которым в период с 2004 по 2014 г. выполнили резекцию почки. По данным проведенного анализа у пациентов с пПКР 1-го типа по сравнению с пПКР 2-го типа чаще встречались умеренно-дифференцированные опухоли G₂ (66,3 % против 46,1 %; $p < 0,001$) и реже встречались опухоли G₃ (20 % против 41 %; $p < 0,001$). В исследовании не выявлено каких-либо различий в показателях БРВ между пПКР 1-го и 2-го типов, единственным прогностическим фактором, влияющим на частоту развития местного рецидива, стала стадия >pT1 [23]. Теоретически у пациентов с пПКР 1-го типа выше риск выявления мультифокальных опухолей [24], тем не менее результаты многих исследований показали, что мультифокальность не связана со снижением показателей выживаемости [25]. В нашем исследовании также не выявлено влияния количества опухолевых узлов на выживаемость (БРВ, ОВ, ОСВ).

В исследовании N. Wagener и соавт. пПКР имел более благоприятный прогноз по сравнению со сПКР. Авторы объяснили это тем, что у пациентов с пПКР была диагностирована более низкая стадия T и обнаружены преимущественно регионарные, а не отдаленные метастазы [26]. В многофакторном регрессионном анализе Кокса ОСВ вариант пПКР ассоциировался со снижением риска смерти от прогрессирования опухолевого процесса (отношение рисков 0,76; $p = 0,007$) по сравнению со сПКР. Независимыми прогностическими факторами стали возраст, пол, стадия T, степень дифференцировки опухоли и вариант пПКР 1-го типа. Наличие у пациентов гистологического варианта пПКР 1-го типа достоверно уменьшало риск смерти от прогрессирования на 69 % ($p = 0,044$), в то время как пациенты с пПКР 2-го типа имели более высокую стадию T, а также большую склонность к регионарному и отдаленному метастазированию [18, 19, 24, 27–30]. При анализе пПКР 2-го типа не выявлено достоверных различий со сПКР. Аналогичные результаты получены в одном из самых крупных исследований, посвященных этой теме, K.A. Keegan и соавт. В анализ включили 17 605 пациентов, которым с 2000 по 2005 г. выполнили радикальное лечение по поводу ПКР. В многофакторном анализе выявлено влияние гистологического варианта на ОВ и ОСВ. У пациентов с гистологическими вариантами хрПКР и пПКР выживаемость оказалась достоверно выше (отношение рисков 0,56; 95 % ДИ 0,40–0,78) по сравнению с таковой при сПКР [31].

К ограничениям нашей работы относится ретроспективный характер исследования, что может привести к погрешности в установлении точных данных, в частности дата прогрессирования заболевания в значительной степени зависит от того, когда пациент проходил плановое обследование. Немаловажным

является отсутствие классификации хрПКР по Папер и центрального патоморфологического пересмотра в связи с изменениями гистологической классификации. Однако, несмотря на эти ограничения, полученные нами данные могут оказаться полезными для выбора тактики лечения пациентов с нсПКР, стратификации риска прогрессирования после проведения хирургического вмешательства и возможного изучения биомаркеров в этой разнородной группе больных.

Заключение

Наилучшие показатели БРВ (5- и 10-летней) в группе нсПКР зарегистрированы у пациентов с гистологическими вариантами хрПКР и пПКР 1-го типа. Наиболее значимыми факторами прогноза, влияющими на БРВ, ОВ, ОСВ, стали гистологический вариант, размер опухоли, наличие сосудистой инвазии, положительного хирургического края, регионарных метастазов, а также патологоанатомическая стадия pT.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Linehan W.M., Zbar B., Klausner R.D. Renal carcinoma. In: The genetic basis of human cancer. 2nd ed. Eds.: B. Vogelstein, K.W. Kinzler. New York: McGraw-Hill, Medical Pub, 2002.
- Linehan W.M., Walther M.M., Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2163–72. DOI: 10.1097/01.ju.0000096060.92397.ed.
- Strigley 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.
- Leibovich B.C., Lohse C.M., Cheville J.C. et al. Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery. *Eur Urol* 2018;73(5):772–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.005.
- Thoenes W., Storkel S., Rumpelt H.J. et al. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants – a report on 32 cases. *J Pathol* 1988;155:277–87. DOI: 10.1002/path.1711550402.
- Nagashima Y. Chromophobe renal cell carcinoma: clinical, pathological and molecular biological aspects. *Pathol Int* 2000;50(11):872–8. DOI: 10.1046/j.1440-1827.2000.01131.x.
- Birt A.R., Hogg G.R., Dube W.J. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977;113(12):1674–7.
- Toro J.R., Glenn G., Duray P. et al. Birt–Hogg–Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999;135(10):1195–202. DOI: 10.1001/archderm.135.10.1195.
- Zbar B., Alvord W.G., Glenn G. et al. Risk of renal and colon neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt–Hogg–Dube Syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(4):393–400.
- Hao S., Long F., Sun F. et al. Birt–Hogg–Dube syndrome: a literature review and case study of a Chinese woman presenting a novel FLCN mutation. *BMC Pulm Med* 2017;21;17(1):43. DOI: 10.1186/s12890-017-0383-9.
- Tong Y., Schneider J.A., Coda A.B. et al. Birt–Hogg–Dube syndrome: a review of dermatological manifestations and other symptoms. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(1):87–101. DOI: 10.1007/s40257-017-0307-8.
- Delahunt B., Sika-Paotonu D., Bethwaite P.B. et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31(6):957–60. DOI: 10.1097/01.pas.0000249446.28713.53.
- Paner G.P., Amin M.B., Alvarado-Cabrero I. et al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. *Am J Surg Pathol* 2010;34(9):1233–40. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181e96f2a.
- Amin M.B., Paner G.P., Alvarado-Cabrero I. et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(12):1822–34. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181831e68.
- Finley D.S., Shuch B., Said J.W. et al. The chromophobe tumor grading system is the preferred grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma. *J Urol* 2011;186(6):2168–74. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.068.
- Mancilla-Jimenez R., Stanley R.J., Blath R.A. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976;38(6):2469–80. DOI: 10.1002/1097-0142(197612)38:6<2469::aid-cnrcr2820380636>3.0.co;2-r.
- Amin M.B., Amin M.B., Tamboli P. et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):281–91. DOI: 10.1097/00000478-200203000-00001.
- Pignot G., Elie C., Conquy S. et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007;69(2):230–5. DOI: 10.1016/j.urology.2006.09.052.
- Delahunt B., Eble J.N. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997;10(6):537–44.
- Sibony M., Vieillefond A. Non clear cell renal cell carcinoma. 2008 update in renal tumor pathology. *Ann Pathol* 2008;28(5):381–401. DOI: 10.1016/j.annpat.2008.07.009.
- Amin M.B., Corless C.L., Renshaw A.A. et al. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21(6):621–35. DOI: 10.1097/00000478-199706000-00001.
- Beck S.D.W., Patel M.I., Snyder M.E. et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(1):71–7. DOI: 10.1007/BF02524349.
- Bigot P., Bernhard J.-C., Gill I.S. et al. The subclassification of papillary renal cell carcinoma does not affect oncological outcomes after nephron sparing surgery. *World J Urol* 2016;34(3):347–52. DOI: 10.1007/s00345-015-1634-0.
- Delahunt B., Eble J.N., McCredie M.R. et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001;32(6):590–5. DOI: 10.1053/hupa.2001.24984.
- Dimarco D.S., Lohse C.M., Zincke H. et al. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology* 2004;64(3):462–7. DOI: 10.1016/j.urology.2004.04.016.
- Wagener N., Edelmann D., Benner A. et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. *PLoS One* 2017;12(9):e0184173. DOI: 10.1371/journal.pone.0184173.

27. Klatt T., Pantuck A.J., Said J.W. et al. Cytogenetic and molecular tumor profiling for type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1162–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1229.
28. Waldert M., Haitel A., Marberger M. et al. Comparison of type I and II papillary renal cell carcinoma (RCC) and clear cell RCC. *BJU Int* 2008;102(10):1381–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07999.x.
29. Alomari A.K., Nettey O.S., Singh D. et al. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of papillary renal cell carcinoma with emphasis on subtyping. *Hum Pathol* 2015;46(10):1418–26. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.06.006.
30. Capitanio U., Cloutier V., Zini L. et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009;103(11):1496–500. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08259.x.
31. Keegan K.A., Schupp C.W., Chamie K. et al. Histopathology in surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012;188(2):391–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.006.

Вклад авторов

А.А. Мухомедьярова: написание текста статьи, обзор публикация по теме статьи;
Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.A. Mukhomedyarova: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
B.Ya. Alekseev, A.S. Kalpinskiy: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.06.2021. Принята к публикации: 06.10.2021.

Article submitted: 09.06.2021. Accepted for publication: 06.10.2021.