

Роль ожирения у больных почечно-клеточным раком

И.Б. Кравцов, В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, С.В. Фастовец, И.В. Хорошевская

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Игорь Борисович Кравцов ibkravtsov@mccr.ru

Почечно-клеточный рак занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований мочеполовой системы. Наряду с курением и наследственными синдромами, связанными с мутациями в гене Von Hippel–Lindau (VHL), ожирение является одним из основополагающих факторов риска развития почечно-клеточного рака. Появляющиеся данные указывают на причинно-следственную связь ожирения с возникновением почечно-клеточного рака. В крупном исследовании в рамках проекта «Метаболический синдром и рак» были собраны клинические данные о кровяном давлении, индексе массы тела, уровнях глюкозы крови, холестерина и триглицеридов у 560 388 человек. Отдельно взятые высокие уровни глюкозы и триглицеридов, а также высокие индекс массы тела и артериальное давление коррелировали с повышенным риском развития почечно-клеточного рака у мужчин, в то время как только индекс массы тела имел значимую корреляцию у женщин.

Ключевые слова: рак почки, почечно-клеточный рак, ожирение

Для цитирования: Кравцов И.Б., Солодкий В.А., Павлов А.Ю. и др. Роль ожирения у больных почечно-клеточным раком. Онкоурология 2023;19(1):17–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-17-24

The role of obesity in patients with renal cell carcinoma

I.B. Kravtsov, V.A. Solodky, A. Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, S.V. Fastovets, I.V. Khoroshevskaya

Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Igor Borisovich Kravtsov ibkravtsov@mccr.ru

Renal cell carcinoma is one of the most common malignant neoplasms of the genitourinary system. Along with smoking and hereditary syndromes associated with mutations in the Von Hippel–Lindau (VHL) gene, obesity is one of the main risk factors for the development of renal cell carcinoma. Emerging data indicate a causal relationship between obesity and development of renal cell carcinoma. In a large study within the framework of the Metabolic Syndrome and Cancer project, clinical data on blood pressure, body mass index, blood glucose, cholesterol and triglycerides were collected in 560,388 people. Individually, high glucose and triglyceride levels, as well as high body mass index and blood pressure, correlated with an increased risk of renal cell carcinoma in men, while only body mass index had a significant correlation in women.

Keywords: kidney cancer, renal cell carcinoma, obesity

For citation: Kravtsov I.B., Solodky V.A., Pavlov A.Yu. et al. The role of obesity in patients with renal cell carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):17–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-17-24

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований мочеполовой системы с высокой летальностью [1]. Ежегодно в мире на его долю приходится примерно 4 % всех новых случаев рака [2]. В структуре заболеваемости преобладают пациенты мужского пола в возрасте от 60 до 70 лет. В течение последних десятилетий был проанализирован большой объем данных о вли-

янии ожирения/индекса массы тела (ИМТ) на возникновение ПКР, в результате чего выявлена связь с точки зрения канцерогенеза. Таким образом, ожирение стало одним из установленных и модифицируемых факторов риска развития ПКР как у мужчин, так и у женщин [3, 4]. Следует обратить внимание на то, что взаимосвязь между ожирением и ПКР до конца не изучена для всех стадий заболевания и результаты исследования противоречивы [5, 6].

Взаимосвязь ожирения и почечно-клеточного рака

В настоящее время самым эффективным лечением локализованного и местно-распространенного ПКР является хирургический метод. Однако известно, что примерно у 30 % пациентов, перенесших резекцию почки или радикальную нефрэктомия, в течении жизни развиваются отдаленные метастазы. Также важно отметить, что у 15 % пациентов с ПКР выявляется наличие метастатического поражения уже при первичном установлении диагноза.

Выбор наилучшего терапевтического подхода к терапии ПКР является основополагающим для того, чтобы исключить токсическое воздействие препаратов на организм и улучшить результаты лечения. В последние годы были разработаны несколько препаратов, которые существенно улучшили прогноз больных ПКР. Их основными точками приложения являются эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF – бевацизумаб) и его рецептор (VEGFR – сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб и тивозаниб), мишень рапамицина млекопитающих (mTOR – темсиролимус и эверолимус), ингибиторы контрольных точек программируемой клеточной гибели (PD-1 – ниволумаб и пембролизумаб) и его лиганд (PD-L1 – атезолизумаб), цитотоксический антиген Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4 – ипилимумаб). Несмотря на значительные успехи в понимании молекулярных основ канцерогенеза ПКР и распространения метастазов, выбор терапевтической последовательности для каждого пациента по-прежнему основывается на клинических соображениях.

Наряду с курением и наследственными синдромами, связанными с мутациями в гене Von Hippel–Lindau (VHL), ожирение является одним из основополагающих факторов риска развития ПКР. Ожирение – заболевание, определяемое как ИМТ, превышающий 30 кг/м², и характеризующееся ростом белой жировой ткани [7]. Несмотря на то что ИМТ легко рассчитать, этот показатель не позволяет оценить характер распределения жировой массы. Так, у лиц с хорошо развитой мускулатурой или с преимущественно подкожным распределением жира ИМТ может быть таким же, как и у лиц с интраабдоминальным (висцеральным) ожирением. Высокое значение ИМТ при висцеральном ожирении ассоциировано с гораздо более высоким риском метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Альтернативные показатели, точнее характеризующие избыток висцерального жира, включают окружность талии и соотношение окружностей талии и бедер: >102 см и >0,9 у мужчин; >88 см и >0,8 у женщин соответственно. Показано, что для корректной классификации ожирения при хронической болезни почек критерий окружности талии превосходит критерий ИМТ. Эпидемиологически известно, что существует тесная связь ожирения с некоторыми соматическими

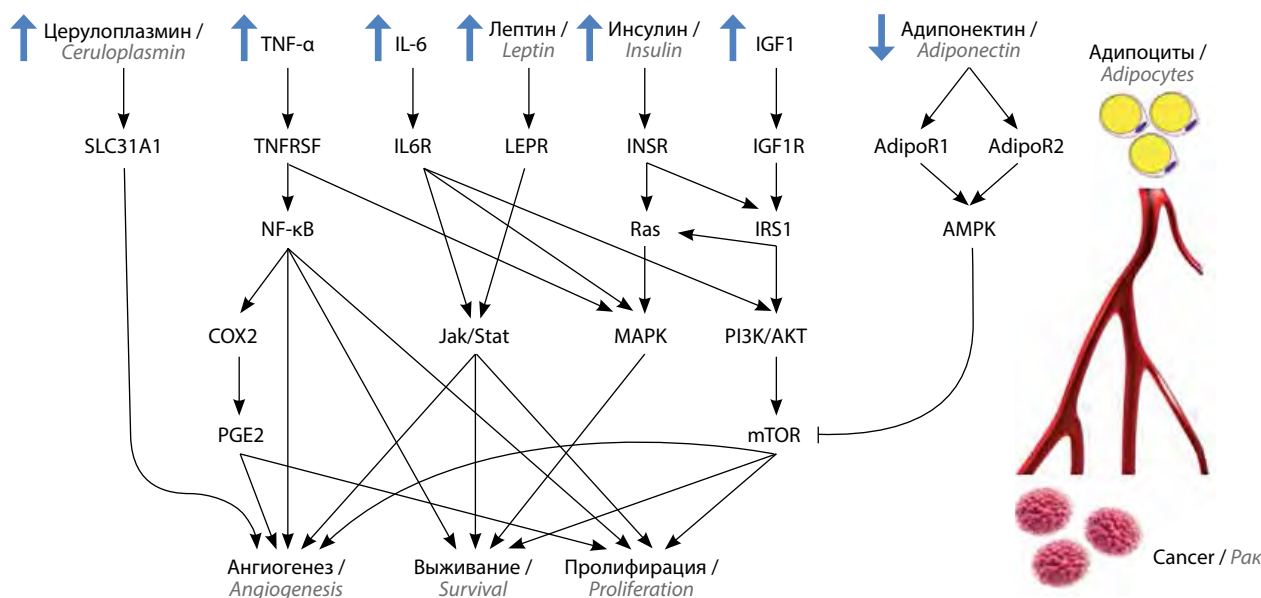
заболеваниями, к которым относятся непереносимость глюкозы вплоть до развития сахарного диабета 2-го типа, дислипидемия, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. В области профилактики рака ожирение является 2-й по распространенности причиной канцерогенеза после курения [7]. Известно, что расширение висцерального кровотока, которое вызывает абдоминальное ожирение, также тесно связано с ростом раковых клеток [8]. Считают, что к 2025 г. заболеваемость ожирением в мире достигнет 21 % у женщин. Поэтому взаимосвязь между раком и ожирением является чрезвычайно важной проблемой здравоохранения.

В недавно опубликованной обзорной статье, посвященной роли ожирения в развитии рака мочеполовой системы с особым акцентом на уротелиальный рак и рак предстательной железы, подчеркнуты интригующие, но противоречивые данные о связи ожирения с опухолевым ответом на терапию и выживаемостью [9].

Белая жировая ткань – сложная клеточная система, содержащая в дополнение к адипоцитам множество клеток, таких как жировые стромальные клетки, которые питают эндотелий и генерируют предшественников адипоцитов [9], а также широкий спектр врожденных и адаптивных иммунных клеток, к которым относятся Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и тучные клетки. Эти типы клеток совместно вырабатывают активные вещества, участвующие в регуляции сигнальных путей, ведущих к канцерогенезу.

Биологическая связь рака с ожирением полностью не изучена, хотя множество молекулярных механизмов было широко исследовано и постулировано относительно влияния биомаркеров, обусловленных ожирением, на риск развития рака и его прогрессирование. Были задействованы возможные биологические механизмы, такие как адипокины (лептин, адипонектин), инсулин/инсулиноподобный фактор роста (IGF), хроническое воспаление и половые стероиды, а также различные молекулы (церулоплазмин, фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин 6 (IL-6), желудочный ингибиторный полипептид (GIP), С-пептид, пептид YY, панкреатический полипептид и ингибитор активатора плазминогена 1). Эти молекулы, связанные с адипоцитами, вступают в прямой контакт с раковыми клетками через кровообращение, где они индуцируют несколько клеточных путей, в результате чего происходят стимуляция ангиогенеза, выживание и пролиферация раковых клеток (см. рисунок) [9].

Пути показывают влияние адипоцитов на развитие рака. Вещества, высвобождаемые из адипоцитов, диффундируют через кровоток и достигают раковых клеток, где они активируют различные клеточные пути, приводящие к клеточной пролиферации, выживаемости и ангиогенезу.



Пути влияния адипоцитов на развитие рака [9] (объяснение в тексте). SLC31A1 – высокоаффинный белок поглощения меди 1; TNF-α – фактор некроза опухоли α; TNFRSF – суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли; IL-6 – интерлейкин 6; IL6R – субъединица рецептора интерлейкина 6; INSR – рецептор инсулина; MAPK – митоген-активированная протеинкиназа; IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1; IGF1R – инсулиноподобный рецептор фактора роста 1; IRS1 – субстрат рецептора инсулина 1; AdipoR1 и AdipoR2 – рецептор адипонектина белок 1 и 2; AMPK – АМФ-активированная протеинкиназа

Ways of influence of adipocytes on the development of cancer [9] (explanation in the text). SLC31A1 – high affinity copper uptake protein 1; TNF-α – tumor necrosis factor α; TNFRSF – tumor necrosis factor receptor superfamily; IL-6 – interleukin-6; IL6R – interleukin-6 receptor subunit; INSR – insulin receptor; MAPK – mitogen-activated protein kinase; IGF1 – insulin-like growth factor 1; IGF1R – insulin-like growth factor receptor 1; IRS1 – insulin receptor substrate 1; AdipoR1 and AdipoR2 – adiponectin receptor proteins 1 and 2; AMPK – AMP-activated protein kinase

Состояние, известное как инсулинорезистентность, действительно существует у пациентов с ожирением и связано с высоким уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) и инсулина в крови. Рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R) и рецепторы инсулина (INSR) через взаимодействие с субстратом рецептора инсулина 1 (IRS1), путями PI3K/AKT, mTOR/cyclin D1, mTOR/HIF1A/VEGF и Ras индуцируют клеточную пролиферацию/ангиогенез и блокируют апоптоз [10, 11].

Кроме того, у пациентов с ожирением отмечается высокий уровень гормона лептина, который взаимодействует со своим рецептором (LEPR), стимулируя пролиферацию и выживаемость раковых клеток, а также вовлекая пути MAPK, Jak/Stat и PI3K/AKT. Адипонектин, в свою очередь, через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 оказывает антимоторное действие, тем самым ингибируя процесс ангиогенеза [12]. Также у пациентов с ожирением наблюдается высокий уровень церулоплазмин-индуцированного жировой тканью вещества, которое взаимодействует с его рецептором SLC31A1, продуцирующим VEGF и, следовательно, стимулирующим ангиогенез рака [13]. Провоспалительные цитокины, в частности TNF-α и IL-6, запускают выработку циклооксигеназы 2 (COX2 или PTGS2), которая, в свою очередь, продуцирует простагландин E2 (PGE2), спо-

собствуя прогрессированию рака. Следует отметить, что PGE2 может вызывать высвобождение воспалительных и ангиогенных факторов раковыми клетками и, следовательно, способствовать изменению микроокружения раковых клеток в иммуносупрессивную среду. Активация транскрипционного фактора NF-κB TNF-α усиливает антиапоптотические факторы, такие как BCL-2, которые повышают выживаемость раковых клеток за счет увеличения количества циклина D1 и циклина E; происходят повышение клеточной пролиферации, а также увеличение количества нескольких цитокинов, например IL-1, -2 и -6, обладающих провоспалительным действием. Комплексный рецептор IL-6/IL-6 индуцирует путь PI3K/AKT, что приводит к усилению пролиферации раковых клеток и антиапоптотическому эффекту.

Взаимодействие между жировой тканью (адипоцитами и другими клетками белой жировой ткани) и раком может быть сведено к следующей последовательности: 1) у пациентов с ожирением индукция раковых клеток может быть обусловлена хроническим воспалением в жировой ткани и воспалением, вызванным цитокинами и хемокинами, а также ферментами внеклеточного матрикса, которые могут повлечь повреждение генетической информации внутри клеток, вызывая мутации, приводящие к канцерогенезу;

2) клетки, полученные из жировой ткани, которые инфильтрируют раковые клетки, высвобождают адипокиновую сигнализацию, которая может привести к развитию рака; 3) адипоциты, продуцирующие жирные кислоты/метаболиты и нарушения работы иммунной системы, вместе могут способствовать агрессивности рака [14]. Клеточные взаимодействия регулируются через индуцированные адипоцитами паракринные и контактные сигналы, в то время как стимуляция врожденной и адаптивной иммунной системы происходит через гибель адипоцитов, вызванную недостаточным поступлением кислорода [15].

Для обоснования того, как биологический механизм поддерживает развитие рака, обусловленного ожирением, предлагается белок, связывающий жирные кислоты с жировой тканью (А-FABP), который является еще одним важным медиатором, преимущественно экспрессирующимся в зрелых адипоцитах и участвующим в транспорте липидов, внутриклеточной модуляции липидного обмена и регуляции экспрессии генов. Повышенные уровни А-FABP в сыворотке крови человека наблюдались при ожирении [16] и коррелировали с ростом клеток рака молочной железы [17]. J. Нао и соавт. показали, что повышенные уровни циркулирующего А-FABP выявляются у тучных пациентов с раком молочной железы, индуцировали агрессивность рака молочной железы в образцах как тканей человека, так и мышинной модели, стимулировали стволовость рака молочной железы через сигнальный путь IL-6/Stat3/ALDH1, абляция А-FABP уменьшала ассоциированный с ожирением рост клеток рака молочной железы в различных мышинных моделях [18]. Это исследование предоставило новые доказательства взаимосвязи между ожирением и развитием рака молочной железы, что было дополнительно отмечено С. Greenhill [19]. Это подчеркнуло активность общих сигнальных путей при различных видах рака.

Патологическая оценка и прогностическая ценность жировой ткани при почечно-клеточном раке

Согласно данным 8-го издания AJCC/TNM, инвазия жировой ткани периренального и/или почечного синуса опухолью почки должна рассматриваться как стадия pT3a независимо от гистотипа или размера опухоли [20–22]. Расширение за пределы фасции Героты, включая непрерывное расширение в ипсилатеральный надпочечник, следует рассматривать как стадию pT4 [2, 20, 21]. С учетом этой системы стадирования и прогностической ценности перинефрической жировой инвазии большое значение имеет точный отбор проб периренального и почечного синусового жира. Особое внимание следует уделить оценке перинефральной жировой инвазии. Макроскопически граница с гладкой выпуклой наружной поверхностью, даже если она выходит за пределы нормальной почки, не является

диагностическим признаком жировой инвазии. Потеря гладкого контура или неравномерное расположение узелков, выступающих в жир, вероятнее всего, будет выявлять инвазию околопочечного жира. В таком случае необходимо провести гистологическое исследование нескольких участков ткани, взятых перпендикулярно границе опухолевого жира. При микроскопическом исследовании опухолевые клетки, которые соприкасаются с жировой тканью или опухолевыми гнездами, располагающиеся в виде неправильных языков в жир с десмоплазией или без нее, являются диагностическими аспектами инвазии [21–23].

Почечный синус – часть жировой ткани, расположенная в пределах почки и не отделенная от коры почек фиброзной капсулой, окружающая многочисленные вены и лимфатические сосуды. Пролиферация жировой ткани в этом месте формирует поражение, называемое липоматозом почечного синуса, которое характеризуется доброкачественной пролиферацией жира и атрофией почечной паренхимы. Часто данная патология ассоциируется с хроническим пиелонефритом, почечным литиазом и гидронефрозом, а также возникает у лиц в возрасте от 60 лет, при ожирении и воздействии стероидов [24, 25].

Поскольку в жировой ткани синуса имеются многочисленные притоки лимфатических сосудов и почечных вен, инвазия в этот компартмент может привести к диссеминации опухоли. Действительно, почечный синус был признан основным путем экстра-ренального распространения и шансы инвазии в синус почки возрастают с увеличением размера опухоли, особенно при размере более 4 см [26–28]. Необходимо обратить внимание на то, что при светлоклеточном ПКР в опухоли ≥ 7 см в наибольшем размере инвазия почечного синуса наблюдается более чем в 90 % случаев. Эти наблюдения также были подтверждены для папиллярного и хромофобного типов рака, при которых вовлечение почечного синуса в опухолевый процесс встречается реже. Даже при карциномах, которые ограничены почками (pT1/pT2), синусовая жировая инвазия может присутствовать и связана с риском метастазирования [26, 29, 30]. Контакт с жировой тканью почечного синуса или рыхлой соединительной тканью, которая выходит за пределы почечной паренхимы, указывает на инвазию почечного синуса и любое пространство внутри синуса, выстланное эндотелием, необходимо рассматривать как инвазию опухоли в почечный синус независимо от размера образования [22].

Вовлечение жира почечного синуса указывает на меньшую выживаемость, чем вовлечение только периренальной жировой ткани. R.H. Thompson и соавт., проанализировав данные 205 пациентов со светлоклеточным ПКР pT3a, обнаружили, что у пациентов с жировой инвазией почечного синуса риск летального исхода на 63 % выше по сравнению с пациентами с околопочечной

инвазией [28, 31]. Поскольку значение этого параметра было описано лишь недавно, исследования, проводимые на материале без точной выборки, следует рассматривать с осторожностью [32, 33].

Ожирение и риск развития почечно-клеточного рака

Согласно эпидемиологическим данным, собранным в 1990-е годы, тесно прослеживается взаимосвязь между ожирением и риском возникновения ПКР у женщин [34]. Однако совсем недавно эта связь была зафиксирована в одинаковой степени у обоих полов [35]. Согласно исследованию, проведенному в США в течение 8 лет, оценивающему зависимость возникновения ПКР от массы тела, измеренной в определенное время, показана взаимосвязь между исходным ИМТ и риском ПКР, а также дальнейшим риском при повышении ИМТ в возрасте 50 лет. Доказано, что прибавка массы тела, равная или превышающая 20 кг, в более молодом возрасте достоверно связана с риском развития ПКР [36].

В 2013 г. М. Dobbins и соавт. опубликовали результаты метаанализа, основанного на 98 наблюдательных исследованиях, проведенных с 1985 по 2011 г., в которых оценивалась взаимосвязь между ожирением и риском развития рака. Авторы определили, что по сравнению с лицами с нормальным ИМТ относительный риск ПКР у тучных мужчин составляет 1,57 и у тучных женщин – 1,72 [37]. Необходимо отметить, что в большой шведской мужской популяции относительный риск возникновения ПКР составлял 1,8 и возрастал у лиц с ИМТ, постепенно увеличивающимся на 15 % в течение 6 лет, по сравнению с лицами без изменений массы тела [38].

Важность ИМТ как фактора риска также была продемонстрирована попыткой включить его в новые критерии стратификации пациентов с ПКР, которые получали ингибиторы иммунных контрольных точек. В исследовании D.J. Martini и соавт. в популяции пациентов, получавших в основном анти-PD-1 в монорежиме, оценены 3 переменные: ИМТ, отношение моноцитов к лимфоцитам (MLR) и количество метастазов. Была введена новая переменная D_met, которая объединяла количество и локализацию метастазов и составляла 0 при наличии менее 2 метастазов, 1 – при более 2 метастазах (без метастазов в печени) и 3 – при более 2 метастазах с метастазами в печени. Пациенты были разделены на группы: очень высокого риска прогрессирования (MLR $\geq 0,93$ или MLR $< 0,93$, ИМТ < 24 кг/м² и D_met = 2) и низкого риска прогрессирования (ИМТ > 24 кг/м², MLR $< 0,93$, D_met < 2). Результаты показали, что у пациентов группы высокого риска общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования значительно ниже, чем у пациентов группы низкого риска. Это позволяет предположить, что используемые переменные являются многообещающими факторами для прогнозирования выживаемости [39].

Появляющиеся данные указывают на причинно-следственную связь ожирения с возникновением ПКР. Анализ 20 генов, коррелирующих с ожирением, полученных из биоптатов почек, показал, что пациенты с высоким уровнем метилирования рецепторов лептина подвержены риску рецидива с последующей значительно более короткой безрецидивной выживаемостью по сравнению с пациентами с низким уровнем метилирования [40]. В ретроспективном исследовании «случай–контроль» Q. Wang и соавт. оценили взаимосвязь между циркулирующими уровнями 14 биомаркеров, ассоциированных с ожирением, и риском развития ПКР. Результаты показали, что лица с высокими уровнями С-пептида, IL-6 и TNF- α имели значительно более высокий риск развития ПКР по сравнению с лицами с низкими уровнями этих биомаркеров [41]. Полученные данные еще в большей степени подтверждают роль хронического воспаления и инсулинового пути в патогенном росте ПКР.

Также была исследована связь метаболических факторов с риском развития ПКР. В крупном исследовании в рамках проекта «Метаболический синдром и рак» были собраны клинические данные о кровяном давлении, ИМТ, уровнях глюкозы крови, холестерина и триглицеридов у 560 388 человек. Отдельно взятые высокие уровни глюкозы и триглицеридов, а также высокие ИМТ и артериальное давление коррелировали с повышенным риском развития ПКР у мужчин, в то время как только ИМТ имел значимую корреляцию у женщин. Интересно, что артериальное давление и уровень триглицеридов у мужчин и ИМТ у женщин независимо ассоциировались с повышенным риском возникновения ПКР, но биологическое взаимодействие между оцениваемыми факторами и риском ПКР не обнаружено [42]. Эти данные подчеркивают важность определенных метаболических факторов, хотя, бесспорно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить точную взаимосвязь между метаболическими профилями и риском развития ПКР.

Опыт Российского научного центра рентгенодиагностики

В Российском научном центре рентгенодиагностики проведено пилотное исследование связи ИМТ с ПКР.

За 6 лет хирургическое лечение по поводу ПКР выполнено 388 пациентам. Радикальная нефрэктомия – в 209 случаях, из них в 196 – лапароскопическим доступом. В 179 случаях выполнена лапароскопическая резекция почки с опухолью. Характеристика пациентов представлена в таблице.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ИМТ ≥ 25 кг/м² соответствует избыточной массе тела, ИМТ ≥ 30 кг/м² – ожирению.

У 75,26 % из 388 пациентов были диагностированы избыточная масса тела и ожирение. ИМТ ≥ 30 кг/м²

Характеристика пациентов и оперативных вмешательств (n = 388)

Characteristics of the patients and surgical interventions (n = 388)

Характеристика Characteristic	Резекция почки (n = 179) Kidney resection (n = 179)	Нефрэктомия (n = 209) Nephrectomy (n = 209)
Средний возраст, лет Mean age, years	60,5	60,9
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	28,57	28,98
Длительность операции, мин Operative time, min	117,4	138,05
Объем кровопотери, мл Blood loss volume, mL	199,3	274,7
Число койко-дней Hospital bed-days	13,2	14,86

отмечен у 49,6 % пациентов, 11 % из них имели ожирение III степени.

При выборе вида хирургического лечения учитывали локализацию и размер опухоли, удаленность от собирательной системы и другие показатели согласно нефрометрической шкале R.E.N.A.L., а также соматическое состояние пациента. В группе резекций почки средний балл по шкале R.E.N.A.L. составил 5,5; ИМТ — 28,57 кг/м², размер опухоли — 30 мм, время операции — 117 мин, объем кровопотери — 200 мл. В группе нефрэктомии: ИМТ — 28,98 кг/м², размер опухоли — 76 мм, время операции — 138 мин, объем кровопотери — 275 мл (см. таблицу).

Наш опыт показал, что прибавка массы тела достоверно связана с риском развития ПКР, что согласуется с международными данными. Однако стоит отметить, что ИМТ у наших пациентов не влиял на возможность проведения радикального лапароскопического лечения, время хирургического вмешательства и объем кровопотери.

В группе нефрэктомии время операции и объем кровопотери выше за счет необходимости мобилизации почки полностью, а не только над зоной опухоли, полной мобилизации почечной ножки и мочеточника.

Заключение

Ожирение связано с секрецией большого количества провоспалительных цитокинов, которые вызывают хроническое воспалительное состояние низкой степени тяжести. Парадоксально, но воспаление связано как с подавлением опухоли, так и с ее прогрессией. Воспаление необходимо для того, чтобы иммунная система хозяина убивала раковые клетки. Однако было доказано, что хроническое воспаление способствует прогрессированию рака. Таким образом, хроническое воспалительное состояние, поддерживаемое адипоцитами, может модулировать иммунный контроль и, следовательно, оказывать прямое воздействие

как на локальную микросреду опухоли, так и на отдаленные опухолевые клетки (посредством системных эффектов эндокринных сигналов).

Воспалительные реакции играют решающую роль на различных стадиях развития опухоли, включая инициацию, прогрессирование, злокачественное превращение, инвазию и метастазирование. Воспалительные цитокины обнаруживаются в плазме пациентов с ПКР и связаны с плохим прогнозом.

Несмотря на значительные успехи в лечении локализованного ПКР, рецидивы заболевания и метастазирование остаются основной причиной смертности от рака. В настоящее время становится все более очевидным, что метаболические изменения, обеспечивающие измененный энергетический статус и секрецию эндокринных факторов, способствуют онкогенезу. Злокачественные образования должны избегать иммунной системы и полагаться на обильный источник энергии для роста и образования метастазов. Гипертрофическое расширение адипоцитов при ожирении может обеспечить такой источник энергии, а также модулировать противоопухолевый иммунный ответ. Прогресс в понимании ключевой роли адипоцитов в «конфликте» опухоли и иммунной системы имеет решающее значение для выявления ранних изменений в микроокружении опухоли, которые способствуют злокачественному прогрессированию, и может послужить обоснованием для разработки новых противоопухолевых методов лечения.

Взаимосвязь развития рака почки и ожирения изучается уже довольно давно, однако возникает больше вопросов, чем ответов. К развитию ожирения приводит множество факторов, таких как питание, генетическая предрасположенность, низкий уровень активности. Эти же факторы могут приводить и к развитию ПКР. Необходимы более глобальные многоцентровые всесторонние исследования, направленные на анализ причин взаимосвязи ожирения и рака почки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arabsalmani M., Mohammadian-Hafshejani A., Ghoncheh M. et al. Incidence and mortality of kidney cancers, and human development index in Asia; a matter of concern. *J Nephropathol* 2017;6(1):30–42. DOI: 10.15171/jnp.2017.06
2. Kabaria R., Klaassen Z., Terris M.K. Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:45–52. DOI: 10.2147/IJNRD.S75916
3. Chow W.H., Gridley G., Fraumeni J.F.Jr, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343(18):1305–11. DOI: 10.1056/NEJM200011023431804
4. Johansson M., Carreras-Torres R., Scelo G. et al. The influence of obesity-related factors in the etiology of renal cell carcinoma – a mendelian randomization study. *PLoS Med* 2019;16(1):e1002724. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002724
5. Hakimi A.A., Furberg H., Zabor E.C. et al. An epidemiologic and genomic investigation into the obesity paradox in renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(24):1862–70. DOI: 10.1093/jnci/djt310
6. Steffens S., Ringe K.I., Schroeer K. et al. Does overweight influence the prognosis of renal cell carcinoma? Results of a multicenter study. *Int J Urol* 2013;20(6):585–92. DOI: 10.1111/iju.12000
7. Budny A., Grochowski C., Kozłowski P. et al. Obesity as a tumour development triggering factor. *Ann Agric Environ Med* 2019;26(1):13–23. DOI: 10.26444/aaem/100664
8. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: Weighing the evidence. *Eur Urol* 2013;63(5):800–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.013
9. Santoni M., Cimadamore A., Massari F. et al. Key role of obesity in genitourinary tumors with emphasis on urothelial and prostate cancers. *Cancers* 2019;11(9):1225. DOI: 10.3390/cancers11091225
10. Massari F., Ciccarese C., Santoni M. et al. Metabolic phenotype of bladder cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:46–57. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.03.005
11. Stone T.W., McPherson M., Gail Darlington L. Obesity and cancer: existing and new hypotheses for a causal connection. *EBioMedicine* 2018;30:14–28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.022
12. Ulrich C.M., Himbert C., Holowatyj A.N., Hursting S.D. Energy balance and gastrointestinal cancer: risk, interventions, outcomes and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15(11):683–98. DOI: 10.1038/s41575-018-0053-2
13. Gao Q., Zheng J., Yao X., Peng B. Adiponectin inhibits VEGF-A in prostate cancer cells. *Tumour Biol* 2015;36(6):4287–92. DOI: 10.1007/s13277-015-3067-1
14. Lengyel E., Makowski L., DiGiovanni J., Kolonin M.G. Cancer as a matter of fat: the crosstalk between adipose tissue and tumors. *Trends Cancer* 2018;4(5):374–84. DOI: 10.1016/j.trecan.2018.03.004
15. Romero I.L., Mukherjee A., Kenny H.A. et al. Molecular pathways: trafficking of metabolic resources in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 2015;21(4):680–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2198
16. Hotamisligil G.S., Bernlöhner D.A. Metabolic functions of FABPs – mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(10):592–605. DOI: 10.1038/nrendo.2015.122
17. Hancke K., Grubeck D., Hauser N. et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(2):367–77. DOI: 10.1007/s10549-009-0577-9
18. Hao J., Zhang Y., Yan X. et al. Circulating adipose fatty acid binding protein is a new link underlying obesity-associated breast/mammary tumor development. *Cell Metab* 2018;28(5):689–705. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.07.006
19. Greenhill C. A-FABP links obesity and breast cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(10):566. DOI: 10.1038/s41574-018-0085-2
20. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388
21. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edn. France, Lyon: IARC, 2016.
22. Trpkov K., Grignon D.J., Bonsib S.M. et al. Handling and staging of renal cell carcinoma. The international society of urological pathology consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1505–17. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31829a85d0
23. Samaratunga H., Gianduzzo T., Delahunt B. The ISUP system of staging, grading and classification of renal cell neoplasia. *J Kidney Cancer VHL* 2014;1(3):26–39. DOI: 10.15586/jkcvhl.2014.11
24. Cimadamore A., Palagonia E., Piccinni P. et al. Inguinal bladder hernia with lipomatosis of the bladder wall: a potential clinical pitfall for cancer. *Urologia* 2019;86(1):35–8. DOI: 10.1177/0391560319834494
25. Wahal S.P., Mardi K. Idiopathic renal replacement lipomatosis: a rare renal pseudo tumor. *J Cancer Res Ther* 2014;10(2):428–30. DOI: 10.4103/0973-1482.136680
26. Bonsib S.M. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2004;28(12):1594–600. DOI: 10.1097/00000478-200412000-00007
27. Grignon D., Paner G.P. Renal cell carcinoma and the renal sinus. *Adv Anat Pathol* 2007;14(2):63–8. DOI: 10.1097/PAP.0b013e318032452e
28. Thompson R.H., Leibovich B.C., Cheville J.C. et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1218–21. DOI: 10.1097/01.ju.0000173942.19990.40
29. Bonsib S.M., Gibson D., Mhoon M., Greene G.F. Renal sinus involvement in renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24(3):451–8. DOI: 10.1097/00000478-200003000-00015
30. Thompson R.H., Blute M.L., Krambeck A.E. et al. Patients with pT1 renal cell carcinoma who die from disease after nephrectomy may have unrecognized renal sinus fat invasion. *Am J Surg Pathol* 2007;31(7):1089–93. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31802fb4af
31. Bertini R., Roscigno M., Freschi M. et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol* 2009;181(1):2027–32. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.048
32. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2009;22(suppl 2):S24–36. DOI: 10.1038/modpathol.2008.183
33. Margulis V., Tamboli P., Martin S.F. et al. Location of extrarenal tumor expression does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;178:1878–82. DOI: 10.1016/j.juro.2007.07.011
34. Chow W.H., McLaughlin J.K., Mandel J.S. et al. Obesity and risk of renal cell cancer. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 1996;5(1):17–21.
35. Setiawan V.W., Stram D.O., Nomura A.M. et al. Risk factors for renal cell cancer: The multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2007;166(8):932–40. DOI: 10.1093/aje/kwm170
36. Adams K.F., Leitzmann M.F., Albanes D. et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;168(3):268–77. DOI: 10.1093/aje/kwn122
37. Dobbins M., Decorby K., Choi B.C. The association between obesity and cancer risk: a meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med* 2013;2013:680536. DOI: 10.5402/2013/680536

38. Samanic C., Chow W.H., Gridley G. et al. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control* 2006;17(7):901–9. DOI: 10.1007/s10552-006-0023-9
39. Martini D.J., Liu Y., Shabto J.M. et al. Novel risk stratification criteria of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) ASCO Genitourin. *Cancer* 2019;37:e16068. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e16068
40. Sidaway P. Kidney cancer: methylation of obesity-related genes is associated with prognosis. *Nat Rev Urol* 2017;14(8):452. DOI: 10.1038/nrurol.2017.94
41. Wang Q., Tu H., Zhu M. et al. Circulating obesity-driven biomarkers are associated with risk of clear cell renal cell carcinoma: a two-stage, case-control study. *Carcinogenesis* 2019;40(10):1191–7. DOI: 10.1093/carcin/bgz074
42. Häggström C., Rapp K., Stocks T. et al. Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma. *PLoS One* 2013;8(2):e57475. DOI: 10.1371/journal.pone.0057475

Вклад авторов

И.Б. Кравцов: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов: разработка дизайна исследования;

А.Г. Дзидзария, С.В. Фастовец: получение данных для анализа;

И.В. Хоросhevская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.B. Kravtsov: reviewing of publications of the article's theme, developing the research design, article writing;

V.A. Solodky, A.Yu. Pavlov: developing the research design;

A.G. Dzidzaria, S.V. Fastovets: obtaining data for analysis;

I.V. Khoroshevskaya: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Б. Кравцов / I.B. Kravtsov: <https://orcid.org/0000-0003-1671-369X>

В.А. Солодкий / V.A. Solodky: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>

А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>

А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>

С.В. Фастовец / S.V. Fastovets: <https://orcid.org/0000-0002-8665-3103>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» 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 Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 27.10.2022. Принята к публикации: 07.04.2023.

Article submitted: 27.10.2022. Accepted for publication: 07.04.2023.