

Национальный институт рака, Киев

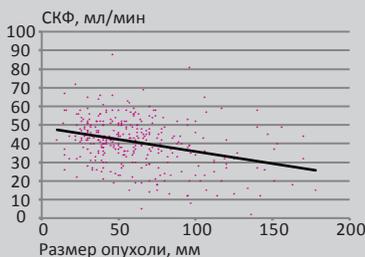
ЗАВИСИМОСТЬ ФУНКЦИИ ПОЧКИ ОТ РАЗМЕРА ОПУХОЛИ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ



А.Э. Стаховский, Э.А. Стаховский,
Ю.В. Витрук, О.А. Войленко,
П.С. Вукалович, В.А. Котов,
О.Н. Гаврилюк

Адрес:

Стаховский Александр Эдуардович
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 259-01-86
E-mail: stakhovsky9@gmail.com



Ключевые слова: почечно-клеточный рак, резекция почки, почечная недостаточность, функция почки.

В данной работе авторами была поставлена цель изучить влияние опухоли почки и непосредственно ее размера на функцию последней. С этой целью проанализированы результаты обследования пациентов с верифицированным почечно-клеточным раком в разных стадиях и изучена у них функция почек. Скорость клубочковой фильтрации, которую обычно определяют с использованием расчетных формул, в этом исследовании рассчитано с помощью метода динамической нефросцинтиграфии, что позволило оценить функцию каждой почки в отдельности. В результате исследования авторы пришли к выводу, что при увеличении размера опухоли функция почки, содержащей опухоль, снижается. Также отмечена достоверная разница между функцией почек с опухолями размером до 7 см и теми почками, в которых опухоль превысила 7 см.

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 4% от общего числа новообразований злокачественного генеза и диагностируется все чаще в условиях применения методов ультразвуковой диагностики [1]. В настоящее время, в связи с увеличением количества выявляемых случаев ПКР, повышается интерес к анатомическим и функциональным изменениям в почке под действием новообразования. В мире отмечают тенденцию к увеличению количества выявленных форм ПКР, а также оперативных вмешательств на почке [2].

Основными методами хирургического лечения при ПКР остаются радикальная и парциальная нефрэктомия. Но, несмотря на значительное увеличение количества парциальных нефрэктомий, обусловленное развитием хирургической техники и повышением опыта хирурга, все равно сохраняется тенденция к преобладанию органосохраняющих оперативных вмешательств при ПКР [3]. На сегодня в мировой и отечественной литературе не очень хорошо изучено влияние опухоли на функцию пораженной почки. Основная трудность состоит в отсутствии стандартизованного метода измерения почечной функции в условиях диагностики ПКР. С другой стороны, с возрастом у пациентов происходит общее снижение почечной функции. Особо остро этот вопрос стоит у пациентов после радикальной нефрэктомии, у которых развитие почечной недостаточности и последующих осложнений может привести к снижению общей выживаемости [4].

В мировой практике используют метод оценки функции почки путем расчетных формул, в которых задействованы масса тела пациента и уровень креатинина крови. Недостатком таких методик явля-

ется нестабильность уровня креатинина во времени и зависимость этого уровня от многих факторов [5]. Компенсаторное повышение функции контралатеральной почки может маскировать начало развития хронической почечной недостаточности и как следствие — сердечно-сосудистой патологии. Учитывая все вышесказанное, мы сформулировали цель — изучить влияние размера опухоли почки на ее функцию у пациентов с ПКР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике пластической и восстановительной онкоурологии Национального института рака в период с 2008 по 2012 г. обследованы и получили лечение 749 пациентов с ПКР. Все пациенты были подвергнуты комплексному обследованию, которое включало сбор анамнестических данных, физикальное обследование, а также клинико-лабораторные и рентгеноурологические методы исследования. В окончательный анализ включены 334 пациента с наличием гистологически верифицированного ПКР, односторонней опухоли, а также обязательным условием включения пациента в работу было выполнение динамической нефросцинтиграфии на дооперационном этапе. К критериям исключения отнесены: множественные опухоли почки, наличие двухсторонних опухолей почки и гистологические типы, которые не соответствовали ПКР.

Функцию почки в виде скорости клубочковой фильтрации (СКФ) определяли методом динамической нефросцинтиграфии, который позволяет оценить функцию каждой отдельной почки.

После учета всех факторов включения и исключения в анализе приняли участие 334 пациента. Данные по каждому пациенту внесены в базу данных, проведен анализ

полученной информации. В анализе была использована: клиническая информация о заболевании, возраст, пол, гистологический тип опухоли, стадия заболевания, диаметр опухоли на основании КТ. Пациенты также стратифицированы на группы в зависимости от размера опухоли. В 1-ю группу вошли больные с опухолями размером <4 см (соответствуют клинической стадии T1a), 2-ю составили пациенты с образованиями максимальным диаметром 4–7 см (клинически группа T1b), 3-ю — 7–10 см (клинически соответствует стадии T2a) и в 4-ю вошли пациенты с образованиями >10 см в диаметре (T2b при локализованном ПКР). Проведена оценка изменений функции в исследуемых группах. При сравнении по группам использовали оценку нормальности распределений по Шапиро-Уилку, и в дальнейшем было выполнено попарное сравнение групп с помощью t-теста. Нам также удалось воспользоваться возможностью сравнить функцию пораженной почки с таковой непораженной контралатеральной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст общей группы составил $54,7 \pm 10,4$ года; средний максимальный размер опухоли для группы — $61,1 \pm 31,9$ мм; общая СКФ — $85,8 \pm 19,8$ мл/мин и среднее значение СКФ в пораженной почке было $40,7 \pm 12,8$ мл/мин. Результаты показателей описательной статистики общей группы и отдельно стратифицированных по размеру представлены в табл. 1.

Исследуемые группы были статистически сопоставимы по возрасту и полу при использовании метода χ^2 ($p=0,57$ и $p=0,6$ соответственно). При оценке суммарной СКФ в группах не выявлено статистически достоверной разницы в оценке функции почек между группами сравнения, несмотря на заметную тенденцию к снижению функции. Средние значения суммарной СКФ для 4 групп составили $89,3 \pm 19,4$; $86,7 \pm 19,8$; $82,7 \pm 20,4$ и $77,7 \pm 18,32$ мл/мин соответственно. Несмотря на тенденцию к снижению суммарной СКФ в группах, статистически достоверной разницы при попарном сравнении (1-й со 2-й, 2-й с 3-й, 3-й с 4-й) не выявлено. Данные попарного сравнения суммарной СКФ представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, статистическая достоверность появлялась только тогда, когда сравнивали группы, не стоящие рядом, так, t-тест выявил достоверное отличие между функциями у пациентов 1-й группы по отношению к 3-й ($p=0,04$) и 4-й группе ($p=0,001$). Также выявлено достоверное отличие между 2-й и 4-й группой ($p=0,01$). Это можно объяснить небольшой выборкой пациентов или компенсаторными механизмами, которые ведут к увеличению СКФ в противоположной почке. Поэтому при переходе из стадии в стадию ухудшение суммарной функции еще не настолько критично. Однако резкое снижение суммарной СКФ в группе доказывает гипотезу о воз-

можном влиянии опухолевого процесса на функцию почки.

Следующим шагом был анализ вышеуказанных групп с учетом функции пораженной почки. Средние значения СКФ пораженной почки в исследуемых группах составили $44,1 \pm 10,3$; $42,3 \pm 11,9$; $36,9 \pm 14,2$ и $31,5 \pm 15$ мл/мин соответственно. Здесь показатели статистической достоверности улучшились и, кроме тенденции, появилась и статистически достоверная разница при сравнении 2-й и 3-й групп ($p=0,007$). Также была близка к достоверности разница между 3-й и 4-й группой ($p=0,07$). Сравнение не стоящих рядом групп лишь усилило уже до того существовавшую достоверность. Данные попарного сравнения СКФ пораженной почки представлены в табл. 3.

Следующим этапом мы провели анализ опухолей, которые по классификации TNM 2010 г. относятся к категории T1, и сравнили их с оставшейся группой пациентов. Таким образом, у нас сформировались группы, стратифицированные по размеру опухоли <7 см и >7 см. Данные анализа в этих группах представлены в табл. 4. Отмечена высокая статистически достоверная разница в функции среди пациентов этих двух групп, так, для суммарной СКФ $p=0,003$, а при анализе СКФ пораженной почки достоверность была еще выше ($p=0,00001$).

Для проверки нашей теории мы попарно сравнили функцию пораженной и непораженной почки для каждого отдельного пациента в исследуемых группах. Результаты анализа представлены в табл. 5. В 1-й и 2-й группах не отмечено статистически достоверной разницы между функцией пораженной и контралатеральной почки ($p=0,53$ и $p=0,14$). Увеличение размера образования >7 см придало разнице между группами статистической достоверности. Так, в группе пациентов с опухолями 7–10 см средние показатели составили $36,9 \pm 14,2$ и $45,7 \pm 13,6$ мл/мин ($p=0,0004$). Для опухолей размером >10 см СКФ составила $31,5 \pm 15$ и $46,2 \pm 12,2$ мл/мин соответственно ($p=0,00001$).

После оценки взаимосвязи с расчетом парных коэффициентов корреляции мы представили зависимость СКФ пораженной почки от размера опухоли и изобразили это в виде графика. Как видно из рисунка, существует корреляционная зависимость между функцией пораженной почки и размером опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этой работе показано, что размер опухоли и снижение СКФ независимо коррелируют у пациентов с ПКР. Эта информация подтверждает теорию о связи снижения почечной функции и онкогенеза и является первой работой, которая продемонстрировала прямую корреляцию между увеличением размера опухоли и снижением СКФ [6]. Существует ряд возможных

механизмов, которые могут объяснить подобную связь и, вероятнее всего, именно комбинация нескольких механизмов приводит к такой ассоциации. Одним из возможных объяснений может быть то, что при увеличении размера опухоли происходит разрушение почечной ткани: либо путем прямой инвазии в паренхиму, либо механическим изменением архитектуры почки посредством сдавливания почечной паренхимы, собирательных трубочек, канальцев и нефронов. Также опухоль может секретировать неизвестные факторы, которые могут угнетать функцию почки, и при увеличении размера опухоли секреция этих факторов может возрастать, снижая СКФ [7]. Оба эти механизма определяют опухоль как первичную патологию и хроническую почечную недостаточность как вторичное явление после развития опухолевого процесса.

Частота детекции ПКР растет ежегодно начиная с 70-х годов прошлого столетия. Частично это можно объяснить выявлением малых, асимптоматичных, опухолей в результате более частого использования метода ультразвуковой диагностики и КТ в клинической практике [2]. Однако диагностирование этих маленьких образований не может полностью объяснить повышение частоты детекции ПКР, так как увеличение количества нелокализованных форм ПКР также имеет место [8]. Несмотря на своевременное выявление и лечение малых бессимптомных форм, уровни смертности от ПКР продолжают расти. Это может навести на мысль, что или эффективность методов лечения при ПКР снизилась в последнее время (что маловероятно из-за большей выявляемости и возможности более раннего лечения), или ПКР стал менее подвержен терапии в последние десятилетия. Вполне вероятно, что природа самой опухоли может изменяться в результате повышения неизвестного на сегодня канцерогенного фактора. В настоящее время невозможно сказать, может ли хроническая болезнь почек стать таким фактором, однако растет количество доказательств связи между ней и ПКР [9]. Дополнительные исследования необходимы для дальнейшего изучения характеристик такой взаимосвязи. Размер 7 см все еще остается критичным для ПКР, по нашей работе мы четко видим отличия в СКФ в группах пациентов с новообразованиями размером <7 см и >7 см.

Подтверждением этих данных стал анализ попарного сравнения функции пораженной и непораженной почки, который также обнаружил достоверную разницу между функцией почек, начиная с образований размером >7 см ($p=0,0004$). Основываясь на этом, можно сделать вывод, что при достижении опухолью размера 7 см происходит анатомо-функциональные изменения, которые ведут к начальным изменениям в СКФ пораженной опухолью почки. Эта информация может быть

Таблица 1. Параметры описательной статистики для исследуемых групп пациентов

Параметр\Группа	1-я (до 4 см)	2-я (4–7 см)	3-я (7–10 см)	4-я (>10 см)	Общие
Количество (n)	105	135	57	37	334
Возраст (годы)	54,6±10,6	55±10,2	54,6±10,9	54±10	54,7±10,4
Мужчины/женщины	67/38	77/58	32/25	23/14	199/135
Общая СКФ (мл/мин)	89,3±19,4	86,7±19,8	82,7±20,4	77,7±18,3	85,9±19,9
СКФ пораженной почки (мл/мин)	44,1±10,2	42,3±11,9	36,9±14,2	31,5±15	40,7±12,8
Максимальный диаметр	31,2±7,6	55,9±8,6	84,3±9,1	129,7±21,5	61,8±31,9

Таблица 2. Результаты попарного сравнения суммарной СКФ в исследуемых группах

Группы сравнения	1-я и 2-я	2-я и 3-я	3-я и 4-я	1-я и 3-я	1-я и 4-я	2-я и 4-я
Достоверность	0,31	0,2	0,2	0,04	0,001	0,01

Таблица 3. Результаты попарного сравнения СКФ пораженной почки в исследуемых группах

Группы сравнения	1-я и 2-я	2-я и 3-я	3-я и 4-я	1-я и 3-я	1-я и 4-я	2-я и 4-я
Достоверность	0,2	0,007	0,07	0,0003	0,00001	0,00001

Таблица 4. Результаты попарного сравнения суммарной СКФ и СКФ пораженной почки среди групп опухолей до 7 см и более 7 см

Параметр\Группа	1-я + 2-я (<7 см)	2-я + 3-я (>7 см)	Общие	p
Количество (n)	240	94	334	–
Общая СКФ (мл/мин)	87,8±19,6	80,7±19,6	85,9±19,9	0,003
СКФ пораженной почки (мл/мин)	43,1±11,2	34,7±11,9	40,7±12,8	0,00001

Таблица 5. Результаты попарного сравнения СКФ в пораженной и контралатеральной почке

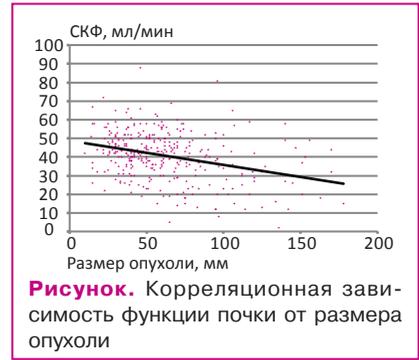
Группа (количество наблюдений)	СКФ пораженной почки (мл/мин)	СКФ		Достоверность, p
		контралатеральной почки (мл/мин)		
1 (105)	44,1±10,2	45,1±12,8		0,53
2 (135)	42,3±11,9	44,4±12,2		0,14
3 (57)	36,9±14,2	45,7±11,6		0,0004
4 (37)	31,5±15	46,3±12,3		0,00001

интересна еще и тем, что суммарная разница в СКФ между группами пациентов с опухолями <7 см и >7 см не является статистически достоверной (p=0,07), и теоретически такая зависимость не может быть показана в исследованиях, в которых использована классическая расчетная формула подсчета СКФ на основании уровня креатинина крови. Лимитирующими факторами в данной работе являются: ретроспективный характер исследования, проведенного в одном центре, и незначительное число наблюдений. Вторым недостатком может быть то, что в работе использована информация о пациентах, у которых выполнено оперативное лечение, и поэтому не рассматриваются ситу-

ации, когда хирургическое вмешательство не было проведено в связи с высоким анестезиологическим риском. Таким образом, мы можем говорить о своеобразной селекционной необъективности в группе пациентов, включенных в исследование. Еще одним недостатком работы может быть ретроспективный сбор информации о сопутствующих заболеваниях пациентов, что может не отображать реальной картины сопутствующей патологии. Все же работа является первым анализом зависимости функции почки от размера образования.

Выводы

В работе впервые показана корреляционная зависимость влияния размера опухоли почки на ее функциональное



состояние, а именно, по мере увеличения размера опухоли функция почки снижается. Сравнительная оценка СКФ в здоровых почках и функций пораженных опухолью почек после стратификации пациентов по размеру опухоли на группы выявила достоверное (p=0,00001) различие в группах с опухолями <7 см и >7 см, что соответствует стадиям T1 и T2.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patard J.J., Rodriguez A., Rioux-Leclercq N. et al. (2002) Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int.*, 90(4): 358–363.
2. Hock L.M., Lynch J., Balaji K.C. (2002) Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J. Urol.*, 167: 57–60.
3. Hollenback B.K., Taub D.A., Miller D.C. et al. (2006) National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of under utilization? *Urology*, 67: 254–259.
4. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N. Engl. J. Med.*, 351: 1296–1305.
5. Stevens LA et al. (2006) Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.*, 354: 2473–2483.
6. Wong G., Hayden A., Chapman J.R. et al. (2009) Association of CKD and cancer risk in older people. *J. Am. Soc. Nephro.*, 20: 1341–1350.
7. Donin N.L., Suh L.K., Barlow L. et al. (2011) Tumour diameter and decreased preoperative estimated glomerular filtration rate are independently correlated in patients with renal cell carcinoma. *BJU International.*, 109: 379–383.
8. Hollingworth J.M., Miller D.C., Dignault S., Hollenbeck B.K. (2006) Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 98(18): 1331–1334.
9. Shlipak M.G., Fried L.F., Crump C. et al. (2003) Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*, 107: 87–92.

Залежність функції нирки від розміру пухлини при нирково-клітинному раку

О.Е. Стаховський, Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.А. Войленко, П.С. Вукалович, В.А. Котов, О.М. Гаврилук

Національний інститут раку, Київ

Резюме. У роботі автори поставили за мету вивчення впливу пухлини нирки і безпосередньо її розміру на функцію нирки. З цією метою проаналізовано результати обстеження пацієнтів з верифікованим нирково-клітинним раком у різних стадіях захворювання та вивчено у них функцію нирок. Швидкість клубочкової фільтрації, яку зазвичай визначають із використанням розрахункових формул, у цій роботі обчислено методом динамічної нефросцинтиграфії, що дозволило оцінити функцію кожної нирки окремо. У результаті дослідження автори дійшли висновку, що при збільшенні розміру пухлини функція нирки, яка містить пухлину, знижується. Також відзначено достовірну різницю між функцією нирок з пухлинами розміром до 7 см та нирками, в яких пухлина перевищила 7 см.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, резекція нирки, ниркова недостатність, функція нирки.

Kidney function relation to size of the tumor in renal cell carcinoma

O.E. Stakhovskiy, E.O. Stakhovskiy, I.V. Vitruk, O.A. Voylenko, P.S. Vukalovich, V.A. Kотов, O.M. Gavrilyuk

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. In this work authors aimed to research the influence if the tumor and specifically tumor size on kidney function. They analyzed results of investigation of patients with verified renal cell carcinoma and studied kidney function in those patients. Gromerular filtration rate, that is usually approximately calculated with formulas for approximation, but in this study authors used nephro scintigraphy that allowed to estimate GRF separately in each kidney. Authors concluded that with increase in size of the tumors kidney function decreases. There was a significant difference in kidney function between kidneys harboring tumors below and over 7 cm.

Key words: renal cell carcinoma, partial nephrectomy, kidney insufficiency, kidney function.