

ОНКОУРОЛОГИЯ

УДК 616.6; 616-006

А. И. Горелов, А. В. Солдатенков, Д. С. Горелов, А. С. Селиванов

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАКА ПОЧКИ

Обзор литературы

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Рак почки составляет около 3 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями [1–3]. В России рак почки по темпам прироста онкологической заболеваемости устойчиво занимает 3-е место и в 50 % всех случаев уже имеет или приобретает позднее метастатический характер [4]. Более 80 % новообразований почки составляет почечно-клеточный рак (ПКР) [5]. Увеличение заболеваемости многие авторы связывают с расширением диагностических возможностей современных методов обследования, которые позволяют выявить ранние, бессимптомные формы рака. Однако у 10–30 % пациентов с впервые выявленным раком определяются отдаленные метастазы [6]. У почти 50 % больных с локализованным раком в течение первого года после операции появляются отдаленные метастазы [7].

Важную роль при выборе тактики лечения играют факторы прогноза. Необходимо учитывать, что пациенты с ПКР представляют собой гетерогенную группу с различными клиническими, лабораторными и морфологическими характеристиками, определяющими продолжительность и качество жизни. Факторы прогноза при раке почки можно разделить на несколько групп: клиническо-лабораторные, гистопатоморфологические, молекулярно-биологические; тактика лечения.

К клиническо-лабораторным факторам относят:

- наличие клинических симптомов заболевания на момент установления диагноза;
- снижение веса (>10 %), ускоренное СОЭ (>30 мм/ч) [8], анемию (уровень гемоглобина <10–13 г/дл), гиперкальциемию (>10 мг/дл), тромбоцитоз [9], гипоальбуминемия, возрастание уровня гаптоглобулина, ферритина, С-реактивного белка, орозомукоида, α -1-антитрипсина, интерлейкина-6;
- соматический статус по шкале Карновского <80 %;
- повышение более чем в 1,5 раза уровня лактатдегидрогеназы, а также высокий уровень щелочной фосфатазы;
- отсутствие в анамнезе нефрэктомии, длительный безрецидивный период после выполнения радикальной нефрэктомии (>24 месяцев);

© А. И. Горелов, А. В. Солдатенков, Д. С. Горелов, А. С. Селиванов, 2008

- короткий интервал между временем диагностирования заболевания и началом системного лечения при диссеминированном ПКР.

Важным прогностическим критерием служит отсутствие клинических проявлений и факт случайного обнаружения опухоли при обследовании. Прогноз в таком случае более благоприятен (5-летняя выживаемость — 82 %), чем у больных, имевших клинические симптомы болезни в анамнезе (5-летняя выживаемость — 60 %) [10].

По мнению Ohlmann с соавт., наличие метастазов на момент операции, гематурия и боль в боку являются наиболее значимыми прогностическими факторами для рецидива опухоли. Риск развития рецидива оценивается в 33,5 % при наличии одного, 70–83 % — двух и 95,6 % — трех факторов [11].

Гистопатоморфологические факторы отражают распространенность опухолевого процесса и включают в себя оценку опухоли по данным неинвазивных методов исследования, размеры опухоли при гистологическом исследовании, градация опухоли по TNM, степень анаплазии, доля светлоклеточного компонента в опухоли, наличие участков папиллярного строения.

Появление отдаленных метастазов резко ухудшает прогноз при раке почки. 5-летняя выживаемость больных диссеминированным раком почки составляет 14,6 %, что достоверно меньше, чем в группе пациентов с локализованной опухолью (57,3 %). При наличии отдаленных метастазов стадия T почечно-клеточного рака прогностического значения не имеет [12].

В последнее время появились и новые сводные данные крупнейших европейских онкологических центров о частоте разных стадий заболевания и выживаемости больных, основанные на анализе нескольких десятков тысяч наблюдений. При локализованном ПКР (стадии T1a/b — T2) стадия T1a выявляется в 48 % случаев (5-летняя выживаемость — 95,3 %, 10-летняя — 91,4 %), стадия T1b — в 34,8 % (5-летняя выживаемость — 91,4 %, 10-летняя — 83,4 %), а стадия T2 — в 17,2 % случаев (5-летняя выживаемость — 81,6 %, 10-летняя — 75,2 %) [13].

Пациенты с опухолью, ограниченной почкой, имеют лучший прогноз. Инвазия за пределы капсулы Герота (T3a) уменьшает выживаемость на 27 %, наличие опухолевого тромбоза почечной и нижней полой вен (T3b-c) — на 40 % [14]. Однако в соответствии с критериями TNM T3a стадия подразумевает одинаковую выживаемость пациентов как с инвазией в паранефральную клетчатку, так и с инвазией в надпочечник. Однако Han и соавт. в своем исследовании убедительно доказывают, что выживаемость пациентов с наличием инвазии опухоли в паранефральную клетчатку достоверно выше (средняя продолжительность жизни — 36 месяцев, 5-летняя выживаемость — 36 %), чем у пациентов с инвазией в надпочечник (средняя продолжительность жизни — 12,5 месяца и отсутствие 5-летней выживаемости) [15].

Также важным прогностическим критерием выживаемости пациентов при ПКР является наличие опухолевого тромба в почечных венах и нижней полой вене (НПВ) ниже (T3b) или выше (T3c) диафрагмы. Zisman и соавт. проанализировали выживаемость 207 пациентов с наличием опухолевого тромба и 607 пациентов без него. Было показано, что пациенты с опухолевым тромбом в почечных венах и НПВ имеют худший прогноз (5-летняя выживаемость 72 и 55 % соответственно), чем пациенты без опухолевого тромба (5-летняя выживаемость — 88 %) [16]. Они также показали, что пациенты с тромбом в НПВ имеют значительно больше негативных в прогностическом отношении факторов, таких как более обширное местное распространение, больше отдаленных метастазов, а также отсутствие влияния на 5-летнюю выживаемость уровня расположения тромба в НПВ (выше или ниже диафрагмы) [17].

Инвазия в коллатеральные вены и капилляры также является неблагоприятным фактором прогноза. При наличии микроваскулярной инвазии в сочетании с молодым возрастом повышается риск более раннего метастазирования [18].

Наличие метастазов в лимфатические узлы у больных раком почки ассоциировано с крайне плохим прогнозом. 5-летняя выживаемость наблюдается лишь у 5–30 % пациентов. Несмотря на то что статистически достоверных различий по оценке выживаемости в зависимости от N при раке почки выявлено не было, в группе больных с экстранодальным распространением опухоли показатели смертности в 2 раза превышали аналогичные среди пациентов, у которых опухоль не выходила за пределы капсулы лимфатического узла [19]. Гистологический вариант рака почки имеет прогностическую ценность, поскольку 5-летняя выживаемость больных со светлоклеточным, папиллярным и хромофобным ПКР достоверно отличается и по различным данным составляет 55–69; 87–89 и 82–87 % соответственно [20, 21]. Важную роль среди прогностических факторов при ПКР, особенно для светлоклеточного варианта, отводят гистологической степени злокачественности опухолей (G), классификацию которой разработали в 1982 г. S. A. Fuhrman и соавт. Градированная система гистологической степени злокачественности основывается на характеристике ядер опухолевых эпителиоцитов по форме, размерам, в том числе и ядрышек, а также по типу распределения хроматина.

Молекулярные маркеры могут оказаться более эффективными для оценки прогноза течения заболевания и выживаемости, чем традиционные клинические параметры [22]. В настоящее время существует множество известных молекулярных мишеней, важных для прогноза и специфической терапии ПКР [23].

1. Факторы гипоксии.

Представления о молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе возникновения ПКР, существенно расширились. Известно, что у 2 % больных раком почки является одним из проявлений наследственного синдрома von Hippel-Landau (VHL) — аутосомно-доминантного заболевания, обусловленного инактивацией одноименного супрессорного гена (3p25) вследствие его эмбриональной мутации. При ПКР также наблюдается инактивация VHL-гена, но уже вследствие соматических мутаций или метилирования гена. Белковый продукт VHL-гена в нормальных условиях регулирует уровень HIF (hypoxia inducible factor — фактор, индуцируемый гипоксией), связываясь с последним и инактивируя его. В случае потери функциональной активности VHL-гена уровень HIF повышается, что приводит к активации ряда генов, экспрессия которых служит ценным прогностическим фактором при ПКР.

Карбоангидраза IX (CA IX) принимает участие в регуляции интрацеллюлярного и экстрацеллюлярного pH раковых клеток при развитии гипоксии [24]. Сверхэкспрессия CA IX наблюдается в образцах почечно-клеточной карциномы (ПЧК) [25, 26]. CA IX не экспрессируется в эмбриональной и нормальной почечной ткани, что свидетельствует о непричастности CA IX к органогенезу и, вероятно, продукции исключительно раковыми клетками [27].

Различная экспрессия CA IX наблюдалась в разных гистологических вариантах ПЧК. Позитивное иммуногистохимическое окрашивание определялось при светлоклеточном и папиллярном вариантах ПЧК, однако отсутствовало при хромофобном варианте и онкоцитоме [28]. Экспрессия CA IX регулируется фактором, индуцированным гипоксией 1α — HIF- 1α [29, 30]. Потеря функциональной активности VHL-гена приводит к накоплению HIF- 1α [31] и повышению регуляции экспрессии CA IX. Восстановление функциональной активности VHL в клеточных линиях ПЧК способствует снижению

регуляции экспрессии СА IX до нормальных уровней [32]. Позитивная экспрессия СА IX была отмечена в 46 из 47 первичных опухолях и в 7 из 8 метастатических очагах ПКР при первом иммуногистохимическом исследовании экспрессии СА IX при ПКР [33]. Вui с соавт. [34] при иммуногистохимическом исследовании светлоклеточного варианта ПКК отметили позитивное окрашивание в 94 % исследуемых образцов.

Низкий уровень экспрессии СА IX расценивается как независимый индикатор плохого прогноза при метастатическом ПКК. У пациентов с неметастатическим раком почки и высоким риском прогрессии низкий уровень СА IX свидетельствует о плохом прогнозе, сходном с прогнозом при метастатическом раке почки. Для оценки прогноза течения ПКР используют также комбинацию уровня экспрессии СА IX и маркера клеточной пролиферации Ki-67. Выделяют низкий риск (высокий уровень СА IX/низкий уровень Ki-67), средний риск (высокий уровень Ki-67 или низкий уровень СА IX) и высокий риск (высокий уровень Ki67/низкий уровень СА IX) прогрессии ПКК.

HIF (hypoxia-inducible factor) — фактор, индуцируемый гипоксией. Повышенная экспрессия HIF является результатом мутации VHL-гена [35–37]. В несветлоклеточных вариантах ПКР не выявляется мутация VHL-гена, и результаты экспрессии HIF-1 α в 25 образцах несветлоклеточного рака почки были довольно низкими (24 %; 6 из 25 опухолей). В нормальной почечной ткани экспрессия HIF-1 α отсутствует. Экспрессия HIF существенно различается в различных гистологических вариантах ПКР. Так, в светлоклеточном гистологическом варианте ПКР экспрессия HIF существенно больше в сравнении с папиллярным и хромофобным гистологическими вариантами ПКР [38]. У пациентов со светлоклеточным гистологическим вариантом ПКР высокая экспрессия HIF-1 α в первичных опухолях свидетельствует о хорошем прогнозе течения заболевания [39].

VEGF (vascular endothelial growth factor) — сосудисто-эндотелиальный фактор роста, играет одинаково важную роль в анги- и лимфангиогенезе нормальной ткани и опухоли, в то же время является результатом повышенной экспрессии HIF [40].

Ljungberg с соавт. [41] в своей работе отметил различные уровни экспрессии VEGF между различными гистологическими вариантами ПКР. У пациентов со светлоклеточным гистологическим вариантом ПКР уровень VEGF ниже среднего ассоциировался с плохим прогнозом и, наоборот, у пациентов с папиллярным вариантом ПКР уровень экспрессии VEGF выше среднего также ассоциировался с худшей выживаемостью.

2. Маркеры пролиферации.

Ki-67 — маркер пролиферативной активности клеток. Ki-67 рассматривается как маркер агрессивности опухоли. Hofmoeckel и соавт. (1995) [42] продемонстрировали, что Ki-67 является прогностически ценным маркером при использовании его совместно с другими факторами.

Циклин D1 — протеин с молекулярной массой 36 кДа, также известный как PRAD-1 или bcl-1. Циклины принимают участие в регуляции циклин-зависимых киназ (cdk), которые в свою очередь являются непосредственными регуляторами фаз клеточного цикла. Циклин D1 — протоонкоген, сверхэкспрессирующийся во многих человеческих неоплазмах, регулирующий переход из G1 в S фазу и достигающий своего максимума в G1 фазе клеточного цикла [43]. Сверхэкспрессия циклина D1 в почечно-клеточный карциноме ПКК скорее является звеном в процессе клеточной трансформации эпителия почечной лоханки, чем просто результатом повышения клеточной пролиферации.

3. Регуляторы клеточного цикла.

p53 — при нормальной активности ген p53 является опухолевым супрессором, подавляющим опухолевую трансформацию. В клетке протеин p53 связывается с ДНК, активируя

экспрессию гена, ответственного за продукцию p21. Протеин p21 взаимодействует с cdk2-протеином, стимулирующим клеточное деление. При связывании p21 с cdk2 нарушается клеточный цикл и деления клетки не происходит.

Когда отсутствует ген p53 или происходит его мутация, нарушается продукция протеина p21. В результате не поступает сигнал «стоп» для деления клеток, деление клеток становится бесконтрольным, клетки трансформируются в опухолевые. Ген p53 также принимает участие в регуляции апоптоза. Когда механизм апоптоза в клетке нарушен, поврежденные клетки, которые в норме погибали, продолжают свой рост и в некоторых случаях приводят к формированию опухоли. Пациенты, унаследовавшие только одну функциональную копию гена p53, имеют предрасположенность к трансформации нормальных клеток в раковые. При наличии одной копии гена p53 происходит развитие довольно редкого синдрома Li-Fraumeni — образование в молодом возрасте нескольких независимых опухолей в различных тканях.

Мутация в гене p53 находится в ряду наиболее частых генетических поломок, встречается не менее чем у 50 % больных раком. Для некоторых типов рака, особенно для рака молочной железы, легких и толстой кишки, мутация гена p53 является преобладающей генетической альтерацией на сегодняшний день. Экспрессия p53 отмечена в 16–57 % ПКК [44–46]. Повышенная экспрессия p53 чаще наблюдалась в папиллярной карциноме по сравнению со светлоклеточной карциномой почки [47]. При оценке данных иммуногистохимии светлоклеточного рака почки не было выявлено взаимосвязи между уровнем экспрессии p53 и выживаемостью больных [48].

p21 — ингибитор циклин-зависимых киназ и мишень для p53. Shalitin и соавт. (1994) [49] с помощью ELISA-метода описали p21 как потенциальный опухолевый маркер для светлоклеточной карциномы почки в связи с тем, что уровень p21 коррелировал с результатами клинических обследований. В исследованиях на клеточных линиях также наблюдалась повышенная экспрессия p21 и p53.

p27 — значимый участник регуляции клеточного цикла, участвует в управлении G1-S-перехода, является модулятором активности циклин-зависимых киназ. Migita и др. [50] исследовали роль p27 в группе из 67 пациентов с диагнозом светлоклеточная карцинома почки. Низкая экспрессия p27 была ассоциирована с большими размерами опухоли почки и плохим прогнозом течения заболевания. В другом исследовании принимали участие 218 пациентов с различными субтипами ПКК. Было обнаружено, что светлоклеточный и папиллярный варианты значительно чаще экспрессировали p27, чем хромофобный вариант ПКК [51]. Низкий уровень экспрессии был также ассоциирован с высокой градацией, большими размерами опухолей и плохим прогнозом течения заболевания.

PTEN — участвующий в регуляции клеточного цикла и апоптоза ген-супрессор опухоли. Снижение уровня экспрессии PTEN является плохим прогностическим фактором для жизни пациентов с метастатическим светлоклеточным вариантом ПКК [52]. Потеря экспрессии PTEN наблюдалась значительно чаще у пациентов с ПКК по сравнению с нормой и встречалась чаще у пациентов со светлоклеточным вариантом [53].

4. Маркеры апоптоза *bcl-2* — ген, кодирующий протеин «выживаемости», известный как ингибитор апоптоза. Когда *bcl-2* сверхэкспрессивен, он играет важную роль в туморогенезе. Роль *bcl-2* в развитии ПКК остается неясной. Существует множество противоречивых данных об уровне экспрессии *bcl-2* ПКК, от 10 до 80 % по различным данным [54–56]. В малой группе из 28 пациентов существует статистически достоверная корреляция между уровнем экспрессии *bcl-2* и высокой градацией опухоли, но нет

подобной корреляции с возможностью рецидива, метастазирования и общей выживаемостью. Однако исследования в группе со 101 пациентом с локализованной формой ПМК показало, что повышенная экспрессия bcl-2 коррелировала с лучшей выживаемостью и ассоциировалась с низким стадированием и градацией [56].

Lee и соавт. [55] опубликовали данные о группе пациентов с Т3 стадией светлоклеточного субтипа ПМК, которым выполнялась нефрэктомия и резекция метастатических очагов. Иммуногистохимический анализ экспрессии bcl-2 проводился как для первичной опухоли ПМК, так и для метастатических очагов. Исследования первичной опухоли ПМК выявили низкий уровень экспрессии bcl-2 и отсутствие корреляции с выживаемостью пациентов. В то же время иммуногистохимическое исследование метастатических очагов выявило значительно большую экспрессию bcl-2, что позволяет рассматривать bcl-2 как потенциальную мишень для терапии. Однако противоречивость имеющихся данных оставляет открытым вопрос о прогностической роли bcl-2.

Survivin — ингибитор апоптоза, значительно экспрессируется в опухолях с агрессивным гистологическим типом [57]. Parker и соавт. [58] оценивали уровень экспрессии *survivin* в 312 образцах светлоклеточного субтипа ПКР и анализировали взаимосвязь уровня экспрессии *survivin* с прогнозом заболевания и онкологической выживаемостью. Пациенты, у которых наблюдался высокий уровень экспрессии *survivin*, имели статистически достоверно более высокий риск смерти от ПКР по сравнению с пациентами, имевшими низкий уровень экспрессии *survivin*. 5-летняя выживаемость для пациентов, имевших высокий уровень экспрессии *survivin*, составила 43 и 87,2 % для пациентов, имевших низкий уровень экспрессии *survivin*. Среди 273 пациентов, которые имели локализованные формы светлоклеточного варианта ПКР, высокий уровень экспрессии *survivin* статистически достоверно ассоциировался с плохим прогнозом.

5. Маркер инвазии *CD44* относится к большому семейству адгезивных молекул, участвующих в клеточном взаимодействии с экстрацеллюлярным матриксом. Оценка *CD44* как потенциального маркера прогноза течения ПКР довольно неоднозначна. В одних исследованиях демонстрируется несомненная информативность *CD44* как маркера прогноза течения заболевания [59], в других статистически достоверных результатов получить не удалось [60]. Различный уровень экспрессии *CD44* отмечен в различных гистологических типах ПМК [61, 62].

Matrix metalloproteinases (MMP) — цинк-зависимые протеолитические ферменты, участвующие в расщеплении компонентов экстрацеллюлярного матрикса. MMP-2 и MMP-9 сверхэкспрессируются в ПМК и ассоциированы с высокой агрессивностью опухоли [63–68].

Axl — тирозин-киназный рецептор, описанный как митогенный фактор совместно с его лигандом Gas-6. *Axl* — протоонкоген, проявляющий способность к трансформации различных клеточных типов путем повышенной экспрессии. Так, сверхэкспрессия *Axl* наблюдалась при развитии рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого. Отмечено, что *Axl* играет определенную роль в развитии апоптоза и принимает участие в инвазии, клеточной адгезии, ангиогенезе, сперматогенезе. В исследовании Benjamin I. Chung и др. была статистически достоверно установлена большая экспрессия *Axl* в образцах ПМК по сравнению с образцами нормальной почечной ткани [69].

Тактика лечения — единственным эффективным методом лечения рака почки в настоящее время является хирургический. Лечебная тактика при локализованных формах включает в себя радикальную нефрэктомия (открытую или лапароскопическую), органосохраняющий метод — резекцию почки [70–72]. При распространенных формах рака

почки также возможно выполнение паллиативной нефрэктомии, удаление солитарных метастазов [73]. Хирургическое удаление всех определяемых опухолевых очагов является благоприятным прогностическим фактором [74, 75].

Почечно-клеточный рак практически нечувствителен к лучевой терапии и химиотерапии. Устойчивость к химиотерапии связана с гиперэкспрессией гена множественной лекарственной устойчивости (MDR-1), глутатиона, сурвивина, Bcl-2. Суммарный ответ на химиотерапию (цитостатики) при распространенном опухолевом процессе составляет 0–6 % [76], а при применении гормональной терапии — 0–2 % [77, 78].

В настоящее время стандартом лечения распространенного рака почки является иммунотерапия интерлейкином-2 (ИЛ-2) и интерфероном- α (ИНФ) как в монорежиме, так и в различных комбинациях. Эффект подобного лечения нестойкий, а длительные ремиссии наблюдаются редко; необходимо отметить высокую токсичность этих препаратов [79–81]. На основании анализа прогностической ценности различных факторов и их сочетаний сформированы разнообразные прогностические алгоритмы, цель которых заключается в выделении пациентов с хорошим и плохим прогнозом, оценке исхода заболевания. Основными типами прогностических моделей являются номограммы и прогностические категории. Объект прогнозирования — выживаемость (общая, безрецидивная, беспрогрессивная).

Наиболее известной прогностической моделью считается шкала Motzer (MSKCC), в соответствии с которой пациенты разделяются на группы с плохим, умеренным и хорошим прогнозом [82]. Соматический статус по шкале Карновского <80 %, превышение в 1,5 раза нормального уровня ЛДГ, высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень Hb<13 г/дл и отсутствие в анамнезе нефрэктомии являлись неблагоприятными прогностическими факторами. Выживаемость больных, у которых отсутствовали все факторы, ассоциированные с плохим прогнозом, оказалась достоверно более высокой (табл. 1).

Таблица 1

Прогностическое значение факторов риска у больных раком почки и показатели выживаемости

| Прогноз | Факторы риска | 3-летняя выживаемость, % | Медиана выживаемости, мес. |
|---------------|---------------|--------------------------|----------------------------|
| Плохой | 3 и более | 0 | 4 |
| Умеренный | 1 или 2 | 7 | 10 |
| Благоприятный | Нет | 31 | 20 |

В 1988 г. Elson с соавт. [83], в рамках Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) представили результаты анализа 610 больных раком почки, получавших химиотерапию. На основании оценки статуса, времени до рецидива, локализации и числа метастазов, потери веса, а также нефрэктомии в анамнезе была создана прогностическая модель ECOG, согласно которой пациенты были распределены на 5 категорий с медианой общей выживаемости от 2,1 до 12,8 месяца. По мнению Citterio и др., статус по системе ECOG является одним из важнейших прогностических факторов, влияющих на выживаемость при обнаружении метастазов ПКР [84]. Однако данная модель сформировалась до появления иммунотерапии, ее прогностическая значимость на сегодняшний день сомнительна.

Номограмма — это чертеж, позволяющий заменять вычисление по формулам выполнением простейших геометрических построений, по которым с помощью ключа считываются ответы. Прогностическая номограмма Kattan [85] создана для оценки

вероятности рецидива опухоли в течение 5 лет после выполнения радикальной нефрэктомии у больных раком почки. Номограмма Kattan представляет собой числовое множество различных прогностических параметров, таких как наличие и выраженность клинических симптомов, стадирование по TNM, гистологический вариант опухоли, размер опухоли, наличие и выраженность некротических изменений и сосудистой инвазии. Прогностическая способность номограммы Kattan является одной из самых высоких [86], конкордантный индекс равен 0,82 (табл. 2).

Таблица 2

Прогностическая ценность моделей оценки прогноза течения рака почки

| Прогностическая модель | Конкордантный индекс |
|---|----------------------|
| TNM, 2002 | 0,73 |
| UISS (только клинические факторы) | 0,75 |
| UISS (клинические и молекулярные факторы) | 0,78 |
| Kattan | 0,82 |
| SSIGN | 0,84 |
| Максимальная прогностическая способность | 1,00 |

В клинике Мауо на основании анализа 1801 пациента со светлоклеточным вариантом рака почки была представлена прогностическая модель SSIGN. В качестве независимых предикторов выживаемости рассматривались стадия опухоли по TNM, размер опухоли, степень анаплазии и гистологическая оценка выраженности некротических изменений в опухолевом материале [87]. Конкордантный индекс данной прогностической модели соответствует 0,84 (см. табл. 2).

В Университете UCLA (США) в результате анализа 4202 пациентов с локализованным и метастатическим раком почки разработана прогностическая модель UISS (UCLA Integrated Staging System) [88], учитывающая следующие параметры: стадирование по TNM, степень анаплазии и прогностическая модель ECOG. Позднее данная модель была модифицирована: наряду с вышеописанными параметрами оценивалась экспрессия ряда молекулярных маркеров, таких как VEGF, Ki-67, p53. Пациенты с локализованным и метастатическим раком почки, в зависимости от суммарной оценки показателей, распределялись в группы с хорошим, умеренным и плохим прогнозом [89]. Анализ 353 пациентов без предварительного лечения с распространенным раком почки позволил Cleveland Clinic предложить прогностическую модель, основанием для которой явилась прогностическая модель MSKCC [90]. Четыре параметра MSKCC (отсутствует фактор нефрэктомии в анамнезе), а также предшествующая радиотерапия, наличие метастазов в печени, легких, в забрюшинных лимфатических узлах были выявлены как независимые прогностические факторы. Используя данный критерий, хороший прогноз определялся при наличии нуля или одного фактора, умеренный прогноз — при наличии двух и плохой прогноз — при наличии более двух вышеперечисленных факторов риска.

В настоящее время создана Международная рабочая группа по исследованию рака почки (International Kidney Cancer Working Group). В данную группу входят многочисленные международные медицинские центры, занимающиеся проблемой диагностики, оценки прогноза и лечения метастатического рака почки. Целью деятельности группы является формирование единой базы данных больных метастатическим раком почки для создания общепринятой международной одобренной модели оценки прогноза течения рака почки [91].

Большое число диагностических алгоритмов, противоречия в трактовке прогностической ценности различных факторов подтверждают, что в настоящее время не существует «совершенной» модели течения опухолевого процесса, которая позволит прогнозировать результаты лечения с высокой степенью точности. Актуальными задачами моделирования течения рака почки являются установление новых факторов прогноза, выделение биологических маркеров, разработка новых систем стадирования, что даст возможность планировать индивидуальную лечебную тактику.

Summary

Gorelov A. I., Soldatenkov A. V., Gorelov D. S., Selivanov A. S. Modern prognostic aspects of kidney cancer: Review of literature.

The review of modern conceptions concerning opportunities of kidney cancer prognosis is presented. On the ground of the analysis of prognostic values of various factors and their combinations various prognostic algorithms are generated. The models of prognosis allow to allocate with enough high degree of accuracy patients with good, moderate and bad prognosis, and also to estimate a possible outcome of the disease.

Key words: kidney cancer, prognosis, oncomarkers.

Литература

1. *Parkin D. M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Global cancer statistics-2002 // *CA Cancer J. Clin.* 2005. Vol. 55. P. 74–108.
2. *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. Vol. 281. P. 1628–1631.
3. *Pantuck A. J., Zisman A., Belldegrun A. S.* The changing natural history of renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2001. Vol. 166. P. 1611–1623.
4. *Давыдов М. И., Аксель Е. М.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2002 г. М., 2002.
5. *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. Vol. 32. P. 590–595.
6. *Maldazys J. D., deKernion J. B.* Prognostic factors in metastatic renal carcinoma // *J. Urol.* 1986. Vol. 136. P. 376–379.
7. *Lam J. S., Leppert J. T., Figlin R. A., Belldegrun A. S.* Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma // *Curr. Urol. Rep.* 2005. N 6. P. 7–18.
8. *Donmez T., Kale M., Ozyurek Y., Atalay H.* Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma // *Eur. Urol.* 1992. Vol. 21. № 1. P. 51–62.
9. *Symbas N. P., Townsend M. F., El-Galley R. et al.* Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma // *Brit. J. Urol. Int.* 2000. Vol. 86. P. 203–207.
10. *Nakatani T., Yoshida N., Iwata H. et al.* Clinicopathological study of renal cell carcinoma // *Oncol. Rep.* 2003. Vol. 10. № 3. P. 679–685.
11. *Ohlmann C. H., Schneider T., Wille S. et al.* Prognostic factors for the recurrence of renal cell carcinoma after radical nephrectomy // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 24. № 18. P. 680–687.
12. *Poel H. G., Roukema J. A., Horenblas S. et al.* Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis // *Ibid.* 1999. Vol. 35. № 3. P. 197–203.
13. *Linehan W. M., Zbar B.* Focus on kidney cancer // *Cancer Cell.* 2004. N 6. P. 223–228.
14. *Giberti C., Oneto F., Martorana G. et al.* Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases // *Eur. Urol.* 1997. Vol. 31. № 1. P. 40–48.
15. *Han K. R., Bui M. H., Pantuck A. J. et al.* TNM T3A renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion // *J. Urol.* 2003. Vol. 169. P. 899–903.
16. *Zisman A., Wieder J., Pantuck A. et al.* Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy // *Ibid.* P. 909–916.
17. *Oyasu R.* Renal cancer: histologic classification update // *Int. J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 3. P. 125–130.

18. Griffiths D. F., Verghese A., Golash A. et al. Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma // *Brit. J. Urol. Int.* 2002. Vol. 90. № 1. P. 26–31.
19. Dimashkieh H. H., Lohse C. M., Blute M. L. et al. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2006. Vol. 176. № 5. P. 1978–1982.
20. Cheville J., Lohse C., Zincke H. et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma // *Amer. J. Surg. Pathol.* 2003. Vol. 27. P. 612–624.
21. Onishi T., Oishi Y., Yanada S. et al. Prognostic implications of histological features in patients with chromophobe cell renal carcinoma // *Brit. J. Urol. Intern.* 2002. Vol. 90. P. 529–532.
22. Lam J. S., Leppert J. T., Figlin R. A., Belldegrun A. S. Role of molecular markers in the diagnosis and therapy of renal cell carcinoma // *Urology.* 2005. Vol. 66. P. 1–9.
23. Lam J. S., Shvarts O., Leppert J. T. et al. Renal cell carcinoma: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy // *J. Urol.* 2005. Vol. 173. P. 1853–1862.
24. Lam J. S., Pantuck A. J., Belldegrun A. S., Figlin R. A. G250: a carbonic anhydrase IX monoclonal antibody // *Curr. Oncol. Rep.* 2005. N 7. P. 109–115.
25. McKiernan J. M., Buttyan R., Bander N. H. et al. Expression of the tumor-associated gene MN: a potential biomarker for human renal cell carcinoma // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 2362–2365.
26. Murakami Y., Kanda K., Tsuji M. et al. MN/CA9 gene expression as a potential biomarker in renal cell carcinoma // *Brit. J. Urol. Int.* 1999. Vol. 83. P. 743–747.
27. Pastorekova S., Parkkila S., Parkkila A. K. et al. Carbonic anhydrase IX, MN/CA IX: analysis of stomach complementary DNA sequence and expression in human and rat alimentary tracts // *Gastroenterol.* 1997. Vol. 112. P. 398–408.
28. Liao S. Y., Aurelio O. N., Jan K. et al. Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 2827–2831.
29. Wykoff C. C., Beasley N. J., Watson P. H. et al. Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases // *Ibid.* 2000. Vol. 60. P. 7075–7083.
30. Grabmaier K., Adw M. C., Verhaegh G. W. et al. Strict regulation of CA IX (G250/MN) by HIF-1alpha in clear cell renal cell carcinoma // *Oncogene.* 2004. Vol. 23. P. 5624–5631.
31. Mandriota S. J., Turner K. J., Davies D. R. et al. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron // *Cancer Cell.* 2002. N 1. P. 459–468.
32. Ivanov S. V., Kuzmin I., Wei M. H. et al. Down-regulation of transmembrane carbonic anhydrases in renal cell carcinoma cell lines by wild-type von Hippel-Lindau transgenes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. Vol. 95. P. 12596–12601.
33. Oosterwijk E., Ruiter D. J., Hoedemaeker P. J. et al. Monoclonal antibody G 250 recognizes a determinant present in renal-cell carcinoma and absent from normal kidney // *Int. J. Cancer.* 1986. Vol. 38. P. 489–494.
34. Bui M. H., Seligson D., Han K. R. et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy // *Clin. Cancer Res.* 2003. N 9. P. 802–811.
35. Wiesener M. S., Munchenhagen P. M., Berger I. et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. P. 5215–5222.
36. Turner K. J., Moore J. W., Jones A. et al. Expression of hypoxia-inducible factors in human renal cancer: relationship to angiogenesis and to the von Hippel-Lindau gene mutation // *Ibid.* 2002. Vol. 62. P. 2957–2961.
37. Na X., Wu G., Ryan C. K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. P. 588–592.
38. Lidgren A., Hedberg Y., Grankvist K. et al. The expression of hypoxia-inducible factor-1alpha is a favorable independent prognostic factor in renal cell carcinoma // *Clin. Cancer. Res.* 2005. N 11. P. 1129–1135.
39. Lidgren A., Hedberg Y., Grankvist K. et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression in renal cell carcinoma analyzed by tissue microarray // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 50. P. 1272–1277.

40. Ferrara N., Gerber H. P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* 2003. N 9. P. 669–676.
41. Ljungberg B., Jacobsen J., Haggstrom-Rudolfsson S. et al. Tumour vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA in relation to serum VEGF protein levels and tumour progression in human renal cell carcinoma // *Urol. Res.* 2003. Vol. 31. P. 335–340.
42. Hofmoeckel G., Tsatalpas P., Muller H. et al. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma // *Cancer.* 1995. N 6. P. 296–306.
43. Handa K., Yamakawa M., Takeda H. et al. Expression of the cell cycle markers in colorectal carcinoma: Superiority of cyclin A as an indicator of poor prognosis // *Int. J. Cancer.* 1999. Vol. 84. P. 225–233.
44. Moch H., Sauter G., Gasser T. C. et al. p53 protein expression but not mdm-2 protein expression is associated with rapid tumor cell proliferation and prognosis in renal cell carcinoma // *Urol. Res.* 1997. Vol. 25. Suppl.1. P. 25–30.
45. Zigeuner R., Ratschek M., Rehak P. et al. Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue // *Urology.* 2004. Vol. 63. P. 651–655.
46. Shvarts O., Seligson D., Lam J. et al. p53 is an independent predictor of tumor recurrence and progression after nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2005. Vol. 173. P. 725–728.
47. Zigeuner R., Ratschek M., Rehak P. et al. Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue // *Urology.* 2004. Vol. 63. P. 651–655.
48. Richter E. N., Oevermann K., Buentig N. et al. Primary apoptosis as a prognostic index for the classification of metastatic renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2002. Vol. 168. P. 460–464.
49. Shalitin C., Epelbaum R., Moskovitz B. et al. Increased levels of a 21-kDa protein in the circulation of tumor-bearing patients // *Cancer Detect. Prevent.* 1994. Vol. 18. P. 357–365.
50. Migita T., Oda Y., Naito S., Tsuneyoshi M. Low expression of p27(Kip1) is associated with tumor size and poor prognosis in patients with renal cell carcinoma // *Cancer.* 2002. Vol. 94. P. 973–979.
51. Hedberg Y., Ljungberg B., Roos G., Landberg G. Expression of cyclin D1, D3, E, and p27 in human renal cell carcinoma analysed by tissue microarray // *Brit. J. Cancer.* 2003. Vol. 88. P. 1417–1423.
52. Kim H. L., Seligson D., Liu X. et al. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2005. Vol. 173. P. 1496–1501.
53. Pantuck A. J., Seligson D. B., Klatte T. et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy // *Cancer.* 2007. Vol. 109. P. 2257–2267.
54. Vasavada S. P., Novick A. C., Williams B. R. P53, bcl-2, and Bax expression in renal cell carcinoma // *Urology.* 1998. Vol. 51. P. 1057–1061.
55. Lee C. T., Genega E. M., Hutchinson B. et al. Conventional (clear cell) renal carcinoma metastases have greater bcl-2 expression than highrisk primary tumors // *Urol. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 179–184.
56. Itoi T., Yamana K., Bilim V. et al. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients // *Brit. J. Cancer.* 2004. Vol. 90. P. 200–205.
57. Takamizawa S., Scott D., Wen J. et al. The survivin: fas ratio in pediatric renal tumors // *J. Pediatr. Surg.* 2001. Vol. 36. P. 37–42.
58. Parker A. S., Kosari F., Lohse C. M. et al. High expression levels of survivin protein independently predict a poor outcome for patients who undergo surgery for clear cell renal cell carcinoma // *Cancer.* 2006. Vol. 107. P. 37–45.
59. Paradis V., Ferlicot S., Ghannam E. et al. CD44 is an independent prognostic factor in conventional renal cell carcinomas // *J. Urol.* 1999. Vol. 161. P. 1984–1987.
60. Gilcrease M. Z., Guzman-Paz M., Niehans G. et al. Correlation of CD44S expression in renal clear cell carcinomas with subsequent tumor progression or recurrence // *Cancer.* 1999. Vol. 86. P. 2320–2326.
61. Heider K. H., Ratschek M., Zatloukal K., Adolf G. R. Expression of CD44 isoforms in human renal cell carcinomas // *Virchows Archiv.* 1996. Vol. 428. P. 267–273.
62. Terpe H. J., Storkel S., Zimmer U. et al. Expression of CD44 isoforms in renal cell tumors: Positive correlation to tumor differentiation // *Amer. J. Pathol.* 1996. Vol. 148. P. 453–463.
63. Lein M., Jung K., Laube C. et al. Matrix-metalloproteinases and their inhibitors in plasma and tumor tissue of patients with renal cell carcinoma // *Int. J. Cancer.* 2000. Vol. 85. P. 801–804.

64. Kallakury B. V., Karikehalli S., Haholu A. et al. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2001. N 7. P. 3113–3119.
65. Slaton J. W., Inoue K., Perrotte P. et al. Expression levels of genes that regulate metastasis and angiogenesis correlate with advanced pathological stage of renal cell carcinoma // *Amer. J. Pathol.* 2001. Vol. 158. P. 735–743.
66. Miyata Y., Koga S., Kanda S. et al. Expression of cyclooxygenase-2 in renal cell carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, expression of matrix metalloproteinase-2, and survival // *Clin. Cancer Res.* 2003. N 9. P. 1741–1749.
67. Cho N. H., Shim H. S., Rha S. Y. et al. Increased expression of matrix metalloproteinase 9 correlates with poor prognostic variables in renal cell carcinoma // *Eur. Urol.* 2003. Vol. 44. P. 560–566.
68. Hagemann T., Gunawan B., Schulz M. et al. mRNA expression of matrix metalloproteases and their inhibitors differs in subtypes of renal cell carcinomas // *Eur. J. Cancer.* 2001. Vol. 37. P. 1839–1846.
69. Chung B. I., Malkowicz S. B., Nguyen T. B. et al. Expression of the proto-oncogene Axl in renal cell carcinoma // *DNA and Cell Biology.* 2003. N 8. P. 533–540.
70. Kletscher B. A., Qian J., Bostwick D. G. et al. Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. P. 1844–1846.
71. Hafez K. S., Novick A. C., Campbell S. C. Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma // *Ibid.* 1997. Vol. 157. P. 2067–2070.
72. Wunderlich H., Reichelt O., Schumann S. et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less in diameter: indicated or under treated? // *Ibid.* 1998. Vol. 159. P. 1465–1469.
73. Montie J. E., Stewart B. H., Straffon R. A. et al. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma // *Ibid.* 1977. Vol. 117. P. 272–275.
74. Thompson I. M., Shannon H., Ross Jr. G., Montie J. An analysis of factors affecting survival in 150 patients with renal carcinoma // *Ibid.* 1975. Vol. 114. P. 694–696.
75. Kavolius J. P., Mastorakos D. P., Pavlovich C. et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 2261–2266.
76. Nanus D. M., Garino A., Milowsky M. I. et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma // *Cancer.* 2004. Vol. 101. P. 1545–1551.
77. Bloom H. J. Medroxyprogesterone acetate (Provera) in the treatment of metastatic renal cancer // *Brit. J. Cancer.* 1971. Vol. 25. P. 250–265.
78. Weiselberg L., Budman D., Vinciguerra V. et al. Tamoxifen in unresectable hypernephroma: A phase II trial and review of the literature // *Cancer Clin. Trials.* 1981. N 4. P. 195–198.
79. Snow R. M., Schellhammer P. F. Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma // *Urology.* 1982. Vol. 20. P. 177–181.
80. Quesada J. R. Role of interferons in the therapy of metastatic renal cell carcinoma // *Ibid.* 1989. Vol. 34. Suppl. 4. P. 80–83. Disc 87–96.
81. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators // *Lancet.* 1999. Vol. 353. P. 14–17.
82. Motzer R. J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2530–2540.
83. Elson P. J., Witte R. S., Trump D. L. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma // *Cancer Res.* 1988. Vol. 48. P. 7310–7313.
84. Citterio G., Bertuzzi A., Tresoldi M. et al. Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: retrospective analysis from 109 consecutive patients // *Eur. Urol.* 1997. Vol. 31. P. 286–291.
85. Kattan M. W., Reuter V., Motzer R. J. et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2001. Vol. 166. P. 63–67.
86. Sorbellini M., Kattan M. W., Snyder M. E. et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma // *Ibid.* 2005. Vol. 173. P. 48–51.
87. Frank I., Blute M. L., Chevillet J. C. et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score // *Ibid.* 2002. Vol. 168. P. 2395–2400.
88. Glazer A. A., Novick A. C. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium // *Ibid.* 1996. Vol. 155. P. 448–450.

89. *Zisman A., Pantuck A. J., Wieder J. et al.* Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 4559–4566.

90. *Mekhail T. M., Abou-Jawde R. M., Boumerhi G. et al.* Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma // *Ibid.* 2005. Vol. 23. P. 832–841.

91. *Lama J., Klatte T., Kimb H. et al.* Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Critical Reviews in Oncology // Hematology.* 2008. Vol. 65. P. 235–262.

Статья принята к печати 18 июня 2008 г.