МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616-006.612:17

Тожиев Зохид Юсупович

«СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА»
(5А510110-онкология)

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание академической степени магистра

Научный руководитель:
Кандидат медицинских наук,
Доцент М.Т.Ачилов

Самарканд -2015 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…..……..……..3

ГЛАВА I. Современное состояние диагностики первично-генерализованных форм почечно-клеточного рака (обзор литературы) …7

ГЛАВА II. Материал и методы исследования ……35

2.1. Клиническая характеристика больных……35

2.2. Методы исследования……..…….……42

2.3. Методы статистической обработки клинического материала……..46

ГЛАВА III. Оценка эффективности инструментальных методов исследования при почечно-клеточном раке……..……48

3.1. Оценка эффективности современных диагностических методов исследования (УЗИ, рентгенологическое исследование, КТ, МРТ) в определении степени распространения опухоли при первично-генерализованных формах почечно-клеточного рака……....48

ГЛАВА IV. Анализ прогностических признаков при первично-генерализованном почечно-клеточном раке…..……56

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….63

ВЫВОДЫ……66

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……...66

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..…67

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……...78

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы.

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 3% всех злокачественных опухолей взрослых и демонстрирует самый высокий канцер-ассоциированный уровень смертности среди всех урологических неоплазм [110]. Среди всех злокачественных новообразований почек у взрослых ПКР составляет 90%. Заболевание выявляется во всех этнических группах и географических зонах, чаще у взрослых (у мужчин в 1,5 раза чаще, чем у женщин), но встречается и у детей [143].

В большинстве стран мира заболеваемость ПКР увеличивается, ежегодный прирост составляет 2,5-4,5% [103]. В России среднегодовой темп прироста составляет 6,5%, по частоте встречаемости среди опухолей мочевыводящих путей ПКР занимает 1-е место [57]. В структуре смертности от онкологических заболеваний на ПКР приходится 3% у мужчин и 2,4% у женщин [18].

К моменту установления диагноза злокачественного новообразования у 20% больных выявляются метастазы, а у 25% - местно-распространенные формы ПКР [56, 57].

Несмотря на то, что у большинства (до 70-80%) больных рак почки выявляется на стадии локализованного опухолевого процесса, более чем у половины пациентов после хирургического лечения развиваются метастазы [108].

Стандартным методом лечения больных с местно-распространенными и диссеминированными формами ПКР, в современном представлении о системной терапии, является нефрэктомия с последующей иммунотерапией. Перспективы лучевой терапии (ЛТ) оцениваются неоднозначно, а эффективность существующей лекарственной терапии не превышает 10-15% [8].

Некоторое улучшение результатов лечения больных с диссеминированными формами рака почки связано с внедрением в

клиническую практику таких иммуномодуляторов, как интерфероны и интерлейкины. Данные об эффективности этих препаратов в различных комбинациях и режимах весьма противоречивы. По данным мировой литературы, частота полной и частичной ремиссии при диссеминированных формах составляет 10-30% [8, 67, 92, 168].

При раке почки прогноз неудовлетворительный. В большинстве случаев уровень выживаемости в течение 10 лет не превышает 15-27% [116].

Определение индивидуального прогноза у больного с метастатическим раком почки в настоящее время имеет большое значение для выбора эффективной тактики лечения [3].

На сегодняшний день основными факторами прогноза при раке почки являются размеры и распространенность опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и степень злокачественности [13].

Успешное развитие цитогенетики и иммуногистохимии способствовало накоплению сведений о генетической гетерогенности популяций клеток злокачественных опухолей. Этот факт означает, что опухолевый очаг следует рассматривать как совокупность отдельных клонов опухолевых клеток, неоднозначных по своим биологическим особенностям [55].

Наряду с морфогенезом опухолей знание динамики морфологических изменений, возникающих в новообразованиях и оцененных с помощью современных методов диагностики, чрезвычайно важно для формирования представлений о лечебном патоморфозе, с одной стороны, и для совершенствования рациональной терапии онкологических больных - с другой [61, 79].

В последние годы в клинической онкологии активно изучаются различные молекулярно-биологические факторы для определения прогноза распространения и прогрессии опухоли. Исследование этих факторов позволяет прогнозировать ответ на противоопухолевую терапию, течение болезни и отдаленные результаты лечения [38].

Таким образом, несмотря на возросшие возможности современных диагностических методов, количество пациентов с распространенными формами заболевания не снижается. В литературе имеются единичные работы, которые освещают биологическую активность опухолевого процесса, раскрывает механизм развития первичной генерализации и прогрессии опухоли. Иммуногистохимический метод исследования позволяет раскрыть этот механизм и определить активность опухолевых клеток. Поэтому целесообразно проводить исследования с учетом клинических особенностей и степени распространения опухоли. В недалеком прошлом результаты лечения больных с местно-распространенным и метастатическим раком почки были неутешительными в связи с высокой частотой осложнений и летальностью после расширенных оперативных вмешательств, а также отсутствием методов эффективного воздействия на метастазы. Однако совершенствование техники хирургических вмешательств и развитие новых стратегий лечения метастатической болезни требуют пересмотра прежних представлений. Все это говорит о том, что проблема лечения больных с распространенной формой данного заболевания является актуальной.

Цель исследования - улучшить методы диагностики при первично-генерализованных формах почечно-клеточного рака.

Задачи исследования:

1. Оценить возможности современных диагностических методов исследования (УЗИ, рентгенологического исследования, КТ, МРТ) в определении степени распространения опухоли при первично-генерализованных формах почечно-клеточного рака.

Научная новизна.

На основании сопоставления данных УЗИ, КТ и МРТ с результатами данных интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала определен степень чувствительности,

специфичности и эффективности данных методов диагностики при оценке местной распространённости рака почки для каждого из приведённых методов исследования.

Полученные результаты исследования показали, что включение в комплексный план обследования больных почечно-клеточным раком современных методов диагностики, таких как УЗИ, рентгенологические исследования, КТ и МРТ, позволяет достаточно эффективно определить степень распространенности рака, различить локальный рак от первично-генерализованных форм опухоли, что в конечном итоге влияет на тактику лечения данной категории больных.

Комплексное обследование больных почечно-клеточным раком с применением современных методов диагностики (УЗИ, рентгенологические исследования, КТ и МРТ) позволяет с высокой точностью определить степень распространенности опухолевого процесса, локализацию и число метастазов опухоли в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Результаты исследования позволят уменьшить частоту диагностических ошибок на этапах обследования больных, улучшить диагностику первично-генерализованных форм почечно-клеточного рака.

Результаты проведенных исследований внесут определенный вклад в разработку наиболее рациональной тактики лечения больных с первично-генерализованными формами почечно-клеточного рака, что позволит оптимизировать методы лечения, увеличить показатель выживаемости, среднюю продолжительность жизни и улучшить качество жизни пациентов.

Реализация результатов

Данные выполненной работы положены в основу лечения больных с первично-генерализованными формами почечно-клеточного рака в Самаркандском областном онкологическом диспансере.

Итоги исследования внесены в программу лекций и практических семинаров кафедры онкологии СамМИ.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на ___ страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3-х глав, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована __ таблицами и ___ рисунками. Библиографический указатель включает ____источников.

ГЛАВА I

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

(Обзор литературы)

Почечно-клеточный рак (ПКР) – общепринятый, в настоящее время термин, для обозначения рака, развившегося из эпителия почечных канальцев. По данным ВОЗ почечно-клеточный рак составляет около 3% всех злокачественных новообразований у взрослых. На его долю приходится около 97% всех опухолей почек [46].

Впервые рак почки описал J.Konig в 1826 году на основании наблюдения за двумя больными с “медуллярной саркомой” почки [8].

В дальнейшем более подробное описание этой болезни дал Grawitz в 1883г. Он описал ее под названием struma aberrata lipomatoides. Учитывая внешнее сходство клеток опухоли с клетками коры надпочечника и общность некоторых клеточных включений (в частности, липоидов), Grawitz выдвинул теорию происхождения этих новообразований почек из гетеротопических островков коркового слоя надпочечников,

отшнуровавшихся в эмбриональный период. В связи с этим позже опухоль получила название гипернефромы почек, или опухоли Гравица [44].

Последующее изучение морфологии, гистогенеза, гистохимии и ультраструктуры гипернефроидного рака подтвердили, что тканевым источником гипернефроидного рака является зрелый эпителий почечных канальцев [15, 43, 60, 134].

Таким образом, под термином «рак почки» принято подразумевать так называемые почечно-клеточные карциномы (ПКК; renal cell carcinoma (RCC)), происходящие из клеток паренхимы данного органа [21].

На сегодняшний день ПКР – групповое обозначение злокачественных эпителиальных новообразований, паренхима которых полностью или частично дифференцируется в направлении тубулярного эпителия органа (т.е. по существу является аденокарциномой), при этом в большинстве случаев с гетерогенной дифференцировкой элементов нефрона [37, 143].

В зарубежной литературе для обозначения рака почки используют термины: “злокачественные эпителиальные опухоли почечной паренхимы” [177], “злокачественные нефромы” [33], “почечно-клеточный рак” [135].

Среди злокачественных опухолей почек наиболее часто, 69-96,4% случаев, встречаются новообразования исходящие из эпителия почечных канальцев [19, 25, 33, 35, 43, 51, 54, 59, 66, 156].

На рак почки приходится от 2 до 3% всех карцином. Среди всех злокачественных новообразований почек у взрослых обоего пола ПКР составляет 90%, и занимает третье место, уступая по частоте раку предстательной железы и мочевого пузыря. Средний возраст больных страдающих раком почки, составляет 60 лет: 59,3 года у мужчин, и 61,8 - у женщин [1, 143, 148].

Заболеваемость раком почки составляет 2-3% от всей злокачественной патологии, и имеет тенденцию к росту [7, 30, 49].

В течение последних трёх десятилетий отмечается неуклонный рост заболеваемости почечно-клеточным раком [75, 104]. В 2003 году в России

было выявлено 15000 случаев заболевания раком почки, что составило 3,9% всех злокачественных новообразований у мужчин и 2,7% у женщин. Прирост заболеваемости раком почки за последние 10 лет составил 55%, и по величине прироста рак почки вышел на 2-е место [18]. По уровню заболеваемости, среди злокачественных новообразований, рак почки занимает 10-е место, а по уровню прироста уступает только раку предстательной железы. В структуре смертности населения России от онкологических заболеваний данное заболевание составляет среди мужчин 2,7%, среди женщин – 2,1% [2].

По данным Белорусского канцер-регистра, в 2004 году в Республике Беларусь было выявлено более 1500 новых случаев почечно-клеточного рака, что составило 5% в структуре онкологической заболеваемости населения. С 1995 по 2004 год показатель заболеваемости ПКР увеличился с 9,5 до 14,8 на 100 000 населения [40]. В большинстве стран мира заболеваемость ПКР увеличивается, ежегодный прирост составляет 2,5-4,5% [103, 167].

В Нидерландах рак почки занимает 2-е место среди урологических опухолей; ежегодно регистрируется 11 случаев заболевания на 100 000 населения. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины, в основном в 5-7 – м десятилетии жизни. Частота почечно-клеточного рака постепенно увеличивается. 5- летняя выживаемость при этой патологии достигает 60%. Однако при наличии метастазов 2-х летняя выживаемость колеблется от 0 до 20% [66].

В 2004 году почти у 60 000 людей в Европейском Союзе был диагностирован ПКР и почти 30 000 людей умерли от этой патологии [78, 110].

При диссеминированном раке почки медиана выживаемости 6-12 мес, 2-летняя выживаемость редко превышает 20%, а 5- летняя выживаемость, по данным разных авторов, колеблется от 1 до 10% [91, 124, 137].

К моменту установления диагноза злокачественного новообразования у 20% больных выявляются метастазы, а у 25% - местно-распространенные

формы. Примерно в 50% случаев регистрируется прогрессирование заболевания после хирургического лечения локализованных и местно-распространенных форм ПКР [56, 57].

По данным D.Jacqmin и соавт. (2001) частота выявления рака почки за последние 10 лет возросла за счет широкого внедрения методов визуализации. В связи с этим также повысилась доля случайно обнаруженных опухолей почки небольших размеров. Однако в 1/3 наблюдений при первичном обращении уже диагностируются метастазы. У 50% больных локализованным раком почки отмечается диссеминация опухолевого процесса после нефрэктомии.

Известно, что частота возникновения рака почки зависит не только от экзогенных, но и от эндогенных факторов, к которым относится и генетическая предрасположенность [83, 129].

В ряде семей имеет место врожденная предрасположенность к возникновению определённых форм рака, при этом семейный рак почки передается по аутосомно-доминантному типу наследования [20, 99].

Мнения о патогенезе рака почки противоречивы. Описаны возможные предопухолевые изменения в почке, например, интраэпителиальная неоплазия, при которой имеют место такие же генетические изменения, как и при ПКР [115, 149].

В росте и диссеминации опухолевых клеток важную роль играет ангиогенез. Наиболее важным ангиогенным цитокином, влияющим на развитие сосудов в опухоли, является эндотелиальный сосудистый фактор роста А (vascular endothelial growth factor A) [164].

Lukkonen (1999) выявил влияние на исход заболевания таких факторов, как хромогранин А, нейронспецифическая энолаза (NSE), раковый антиген 125 (CA-125), опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина (TATI) и эритропоэтин [130].

Сообщения о прогностическом значении изменения экспрессии супрессорных генов при раке почке скудны и противоречивы. Продуктами

экспрессии супрессорных генов являются факторы, блокирующие процесс транскрипции, подавляющие рост клеток и их рецепторы, ингибиторы клеточного цикла, ферменты, участвующие в протеолизе факторов транскрипции, циклинов и другие. При инактивации генов-супрессоров исчезает их тормозное воздействие на процесс пролиферации, что приводит к безудержному размножению клеток [38].

Выявлена корреляция между гиперэкспрессией p53 и распространенностью опухолевого процесса, а также низкой степенью дифференцировки опухоли [127].

Гиперэкспрессия p53 выявляется в разных типах почечно-клеточного рака с различной частотой. Данная альтерация встречается в 44% папиллярных и в 15% традиционных и хромофобных опухолей. Ljungberg et al. (1994) отметили, что мутантный p53 имеет неблагоприятное прогностическое значение только при папиллярном и хромофобном почечно-клеточном раке. Напротив, Moch H. et al. (1997) выявили корреляцию гиперэкспрессии p53 с плохим прогнозом у больных с традиционным типом опухоли.

Впервые классификация, основанная на генетических признаках, была предложена Kovacs G. et al. (1989). В 1996 году на практической конференции в Гейдельберге была принята новая классификация, выделяющая 4 формы почечно-клеточного рака, для каждой из которых характерны специфические генетические альтерации, обуславливающие различное клиническое течение и разную чувствительность к проводимому лечению. Согласно данной классификации различают традиционный (непапиллярный), папиллярный (хромофильный), хромофобный рак и рак собирательных протоков [119-121].

Традиционный (непапиллярный) рак составляет 75% всех эпителиальных опухолей почки и характеризуется наличием делеции короткого плеча хромосомы 3p. Только в опухолях данного типа имеют место мутации гена VHL (von Hippel-Landau). Другими специфическими

генетическими изменениями непапиллярного почечно-клеточного рака являются дупликация хромосомного локуса 5q22 и делеции в областях 6q, 8p, 9p и 14q [127]. Согласно результатам исследования, проведенного Ljungberg et al. (1996), данный тип рака почки чаще обладает инфильтративным ростом с сосудистой инвазией, имеет более высокий метастатический потенциал, и отличается худшей выживаемостью по сравнению с папиллярной и хромофобной формами [128]. Прогрессирование опухолевого процесса при традиционном почечно-клеточном раке ассоциировано с дополнительными генетическими альтерациями, такими как дупликация локуса 5q22 и делеция участков хромосом 6q23, 8p, 9p и 14q [69].

При папиллярной форме рака почки обычно выявляется комбинация трисомий по 7, 17, 3q, 8, 12, 16 и 20 хромосомам, а также утрата Y-хромосомы [119]. Папиллярная карцинома часто бывает двухсторонней и мультифокальной. По данным Ljungberg et al. (1994), хромофильная форма почечно-клеточного рака ассоциирована с лучшей выживаемостью, чем традиционный рак, но худшей, чем хромофобный тип опухоли.

Для хромофобного рака характерно уменьшение количества хромосом в сочетании с гетерозиготностью по хромосомам 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, X и гаплоидным содержанием ДНК. Данная форма почечно-клеточного рака имеет низкий метастатический потенциал. Выживаемость больных хромофобными опухолями больше, чем в группе пациентов с папиллярной и традиционной формами рака почки [62, 72, 163].

Рак собирательных протоков является редкой опухолью, составляющей 1% - 2% всех случаев почечно-клеточного рака. Специфические для данного типа опухоли генетические альтерации не выявлены. Verdofer et al. (1998) обнаружил укорочение 1, 2, 9, 11 и 18-й хромосом и удлинение хромосом 16 и 20. Отмечена высокая частота делеций хромосомы 1q. Рак собирательных протоков является очень агрессивной опухолью с высоким метастатическим потенциалом [127].

Таким образом, генетические альтерации детерминируют туморогенез и степень злокачественности опухолевого процесса при различных формах почечно-клеточного рака (Матвеев Б.П., 2003).

Влияние стадии Т на выживаемость изучалось многими авторами. Полученные в разных исследованиях результаты существенно не различаются [102, 159]. Пациенты с опухолью, ограниченной почкой, имеют лучший прогноз. Инвазия за пределы капсулы Герота (ТЗа) уменьшает выживаемость на 27%, наличие опухолевого тромбоза почечной и нижней полой вен (ТЗЬ-с) - на 40% [17]. При раке почки ТЗЬ-с стадий в большинстве исследований не выявлено зависимости выживаемости радикально оперированных больных от уровня опухолевого тромбоза [97]. Инвазия в коллатеральные вены и капилляры также является неблагоприятным фактором прогноза [141]. Таким образом, распространение опухоли по просвету венозных сосудов, независимо от того сформировался опухолевый тромб или нет, является признаком, свидетельствующим о неблагоприятных биологических свойствах новообразования.

Большинство современных гистологических классификаций принимает во внимание морфологические признаки клеточного ядра, которые являются независимыми факторами прогноза, занимающими второе место по значимости после стадии заболевания. В настоящее время наиболее широкое распространение получило определение ядерного индекса, предложенного Fuhrman [30].

Fuhrman S.A. и соавт. (1982) отводят важную роль, среди прогностических факторов при ПКР, особенно для светлоклеточного и папиллярного вариантов, гистологической степени злокачественности (ГСЗ) опухолей. В основе этой системы лежит градация ПКР по степеням морфофункционального состояния ядер опухолевых эпителиоцитов, по форме, размерам, в том числе и ядрышек, а также по типу распределения хроматина. 5-летняя общая выживаемость при G1 составляет 76%, G2-72%, G3-51%, G4-35% [34, 87, 95].

В ряде исследований отмечена четкая корреляция между продолжительностью жизни больных раком почки и ядерным индексом. По данным Bretheau (1995), 5-летняя выживаемость пациентов с опухолями GI составляет 76%, GII - 72%, GIII - 51%, GIV - 35%. В исследовании Давыдова М.И. и Матвеева В.Б. аналогичные показатели составили 73,3%, 64,7%, 38,0% и 0% соответственно (p=0,0000). Прогностическое значение стадии почечно-клеточного рака уменьшается при увеличении степени анаплазии опухоли.

Плоидность ДНК также является признаком, имеющим прогностическую значимость при раке почки. Плоидность ДНК коррелирует с целлюлярной кинетикой почечно-клеточного рака: в диплоидных опухолях отмечается более низкий уровень фракции клеток, находящихся в S-фазе, а также более продолжительное время удвоения опухоли, чем в анеуплоидных клонах, что ассоциировано с благоприятным прогнозом [127].

В ряде исследований было продемонстрировано достоверное различие выживаемости больных с диплоидными и анеуплоидными опухолями I и II стадий TNM [81]. Согласно последним данным, при почечно-клеточном раке III стадии плоидность ДНК прогностического значения не имеет [126].

На выживаемость больных раком почки влияет митотический индекс. Выявлено, что при наличии менее 1 фигуры митоза на 10 полей зрения при малом увеличении 10-летняя выживаемость составляет 67%, более 1 - 16%. При хромофобной форме почечно-клеточного рака влияния митотического индекса на выживаемость не выявлено [38].

Оценить уровень фракций клеток, находящихся в различных фазах клеточного цикла, позволяет определение Ki 67 и экспрессии антигена пролиферации клеточных ядер [123]. Циклин А, являющийся маркером относительной активности S-фазы, также обладает прогностическим значением при раке почки [155].

При раке почки прогноз неудовлетворительный. В большинстве случаев уровень выживаемости в течение 10 лет не превышает 15-27%. Несмотря на

возможную прогностическую значимость клинических, гистологических, молекулярных и цитогенетических параметров, ни один из них не является независимым фактором прогноза. В настоящее время подтверждено достоверное влияние на выживаемость стадии заболевания, степени анаплазии опухоли и соматического статуса пациента [116].

По мнению Трапезниковой Н.Н. и соавт. (1981) прогноз в значительной степени зависит от стадии заболевания, возраста и степени злокачественности самой опухоли. Среди больных моложе 40 лет отмечена меньшая выживаемость, чем среди более пожилых. Данные метаанализа E.Kouba и соавт. (2007) показали достоверную зависимость между возрастом пациента на момент первичного диагноза и дальнейшей скоростью роста опухоли. Авторы отметили, что чем моложе пациент, тем выше скорость увеличения новообразования.

Некоторые клинические симптомы опухоли почки (лихорадка, варикоцеле) также являются плохими прогностическими признаками [26].

Основываясь на наличии прогностических факторов, выделяют группы низкого (отсутствие факторов риска), умеренного (1 или 2 фактора риска) и высокого (3, 4 или 5 неблагоприятных факторов прогноза) риска прогрессирования. Определение индивидуального прогноза у больного с метастатическим раком почки в настоящее время имеет большое значение при определении наиболее эффективной тактики лечения [3].

Во многих исследованиях рассматривались клинические и лабораторные параметры, указывающие на выживаемость больных, а также на предполагаемые результаты иммунотерапии. Поиск таких факторов представляется чрезвычайно важным. Они позволяют формировать группы, эффективность лечения в которых может быть повышена. В настоящее время прогностические факторы сгруппированы в несколько систем. Существует, по меньшей мере, две системы оценки прогноза у пациентов с ПКР. Первая из них предложена Motzer и соавт. в 2002 году, и включает 5 критериев: статус Карновского<80, Hb<N, ЛДГ>1,5N, Ca2+>10 мг/дл, отсутствие

нефрэктомии (наличие трех факторов и более у пациента указывает на неблагоприятный прогноз). Вторая, базирующаяся на мультивариантном анализе, проведенном Leibovich и соавт. (2003), включает конституциональные симптомы, вовлечение лимфатических узлов, наличие метастазов в кости или легкие, а также множественные метастатические поражения, саркоматоидный тип опухоли. Изучение независимых критериев продолжается. Например, доказано, что гистологический тип опухоли определяет течение заболевания и эффективность терапии. Поэтому для разных гистологических вариантов должно проводиться специфическое лечение. Исследования эффективности иммунотерапии за 1995-2003гг. проводились на выборке больных без деления по гистологическому варианту, а это, в свете современных представлений, не является адекватным. Молекулярные маркеры (VEGF, CAIX, B7-H1 и др.) также во многом определяют агрессивность течения рака почки. Доказана негативная роль тромбоцитоза, встречающегося у 25% больных распространенным ПКР [48].

На сегодняшний день основными факторами прогноза при раке почки являются размеры и распространенность опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, степень злокачественности. Больные с III и IV стадиями (T2-4N0-2M0) относятся к группе неблагоприятного прогноза; примерно у 50% из них после операции появляются метастазы [13].

Прогноз при распространенном раке почки крайне неблагоприятен [8]. При опухоли почки прогноз зависит, прежде всего, от стадии процесса. Наихудшие отдаленные результаты лечения зарегистрированы у больных с прорастанием почечной вены и метастазами. Особенно неблагоприятный прогноз у неоперированных больных. При развитии метастатического процесса у больных ПКР, при отсутствии специфического лечения, период до прогрессирования заболевания составляет 2-4 мес., а средняя продолжительность жизни после выявления метастазов - не более 10-13 мес. [139]. По данным Donskov F. et al. (2002) у пациентов с отдаленными метастазами средняя продолжительность жизни не превышает 8 месяцев.

Результаты исследования Kirkali Z. с соавторами (2001) показали, что медиана выживаемости больных с диссеминированным опухолевым процессом составляет 6-8 месяцев, а 5 летняя выживаемость не превышает 10%.

Результаты лечения рака почки при III-IV стадии имеют лишь незначительную тенденцию к улучшению: 5- летняя выживаемость колеблется от 12 до 37% [23]. При T1 5-летняя выживаемость достигает 76%, а при T2 -67% [98].

Наличие метастазов в лимфатические узлы у больных раком почки ассоциировано с плохим прогнозом. По данным разных авторов, 5 лет переживает от 5 до 30% пациентов с опухолево-измененными лимфатическими узлами [100, 146].

В исследовании Давыдова М.И. и Матвеева В.Б. (1999) 5-летняя выживаемость больных с метастазами в забрюшинные лимфоузлы составила 16,3%, что было достоверно меньше, чем в группе пациентов, не имевших регионарных метастазов (62,6%). Появление метастазов в лимфоузлы нивелирует прогностическое значение стадии Т. Появление отдаленных метастазов, резко ухудшает прогноз при раке почки. Пятилетняя 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 Т почечно-клеточного рака прогностического значения не имеет [17].

Большая продолжительность жизни при диссеминированном почечно-клеточном раке наблюдается при метахронном появлении метастазов и солитарных опухолевых очагах, локализующихся в одном органе. Одним из наиболее важных прогностических факторов является возможность радикального удаления всех определяемых метастазов. Пятилетняя выживаемость больных с солитарными метастазами после хирургического лечения варьирует в небольших пределах (25-37%), независимо от органной принадлежности поражений. Наибольшая продолжительность жизни

зарегистрирована в группе оперированных пациентов с метастазами в легкие и кости. Повторное удаление метастазов также позволяет увеличить выживаемость тщательно отобранной группы пациентов [17].

После операции метастазы могут возникать в поздние сроки, через 5-15 лет [34]. По клиническим наблюдениям, метастазы обнаруживаются у 1/4-1/3 части больных, впервые поступивших на стационарное обследование и лечение [45].

У 1/3 пациентов, при первичной диагностике почечно-клеточного рака, выявляются признаки метастатического поражения, и у 20% заболевание носит местно-распространенный характер [109]. Несмотря на то, что у большинства (до 70-80%) больных рак почки выявляется на стадии локализованного опухолевого процесса, более чем у половины пациентов после хирургического лечения развиваются метастазы [108].

Доля больных с местно-распространенными и диссеминированными формами рака почки составляет более 50% [23]. Рак почки часто диагностируется в запущенной стадии. У большого числа больных в ближайшие сроки после операции диагностируются местные рецидивы и отдаленные метастазы [9]. Рецидив заболевания диагностируется при стадии T2N0M0 в 14,6% случаев, а при T3N0M0 – 52,8% случаев [30]. На ранних стадиях рака почки, несмотря на выполнение радикальной нефрэктомии, частота рецидива болезни достигает 20-30% [16].

Рак почки метастазирует гематогенным и лимфогенным путем. На момент установления диагноза метастазы выявляются у 25% пациентов. По данным Saitoh et al. (1982) наиболее частыми локализациями множественных метастазов являются легкие 76%, лимфатические узлы 64%, кости 43%, печень 41%, ипсилатеральный и контралатеральный надпочечник 19% и 11,5%, контрлатеральная почка 25%, головной мозг 11,2%. Частота появления солитарных метастазов в различных органах отличается от распределения множественных. Солитарные метастазы или метастатическое поражение только одного органа имеет место только в 8-11% случаев.

Характерно, что при раке почки, в отличие от других опухолей, метастазы в легких бывают обычно солитарными, костные метастазы чаще всего возникают в костях таза, позвоночника, конечностей, в ребрах. Лимфогенные метастазы возникают, прежде всего, в лимфатических узлах области почечных пазух, затем парааортальных, ворот печени, изредка - средостения, шейных. Опухоль может прорастать в околопочечную клетчатку, мышцы стенки живота [133].

Возникновение метастазов в различных органах, в первую очередь в легких, костях, печени, обусловлено наличием богатой венозной системы почки с основными магистральными сосудами грудной и брюшной полости, а также с венозной сетью костной системы. Лимфогенным путем в первую очередь поражаются регионарные лимфатические узлы, дренирующие почку. Реже поражаются абдоминальные, медиастинальные, надключичные, шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. Нижняя полая вена является основным каналом метастазирования рака почек в легкие. Наличие опухолевых клеток в почечной или нижней полой вене – обычно серьезный прогностический признак [51].

По данным Трапезниковой М.Ф. (1978) метастазы опухолей почек в легкие встречаются наиболее часто. Частота их колеблется от 34,7 до 55,7%.

Метастазы в легкие проявляются повышением температуры тела, кашлем с мокротой, иногда с примесью крови, болью в боку или за грудиной. Рентгенологически они выявляются в виде округлых, часто множественных, теней различных размеров, иногда в виде одиночного солитарного узла, который длительное время может клинически не проявляться. В последнем случае возможно хирургическое удаление метастаза [34, 51].

Метастазы в легкие могут явиться первым симптомом заболевания при отсутствии признаков, указывающих на опухоль почки. По данным Е.С. Лушникова и соавт. (1959), метастазы в легкое, как первое проявление заболевания наблюдались в 3-4%.

Рентгенологически метастазы в легкие наиболее часто имеют шаровидную форму и преимущественно бывают множественные и двухсторонние [42, 44]. Разница в размерах отдельных метастатических образований в легких, округлая их форма характерна для метастазов опухолей почек. Иногда метастаз в легкое имеет вид солитарного узла, который длительное время может не давать клинических проявлений и нередко не имеет тенденцию к прогрессированию [51].

Второе по частоте место среди отдаленных метастазов опухолей почек занимают костные метастазы, их частота составляет 30-35%. Наиболее характерной локализацией костных метастазов являются диафизы трубчатых костей (плечо, бедро), а также плоские кости: подвздошная кость, ребра, грудина, лопатка, череп, позвонки и другие.

По данным Шугабейкера Х.Г. и соавт. (1996) в локализации костных метастазов преобладают поражения позвоночника (70%), таза (40%) и длинных трубчатых костей (25%). В структуре метастатического поражения длинных трубчатых костей бедренная кость является наиболее частой «мишенью», ее разрушение встречается у 45-60% больных [63, 84, 86, 90, 175].

Первые и основные симптомы при поражении длинных трубчатых костей - это боль, нарушение функции конечности, припухлость над очагом поражения, возможна деформация кости. Болевой синдром имеет постепенно нарастающий характер, не зависит от активности пациента и часто может возникать в покое. Обычно боль тупая, ноющая и нередко достигает такой интенсивности, что лишает больных сна, причиняет сильные страдания и вынуждает прибегать к наркотикам. Особенно сильная боль наблюдается при метастазах в позвоночник. При этом она может иметь невралгический характер вследствие сдавления опухолью нервных корешков. При разрушении позвонка опухолью, сдавлении спинного мозга возникают нарушения двигательной функции и расстройства чувствительности [4, 84, 89, 90].

Другой симптом – патологический перелом, который может явиться первым симптомом опухоли почки, и у 9% больных требуют проведение хирургического лечения [65, 86, 90]. Риск патологических переломов в длинных трубчатых костях коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. Dijkstra P.D.S. указывает, что перелом является неизбежным при разрушении кортикального слоя более чем на 50% [84].

По мере роста метастатическая опухоль прорастает в соседние органы и ткани. Нередко симптомы метастатической опухоли проявляются раньше основного новообразования [51].

Основные лабораторные показатели, косвенно свидетельствующие о вторичном неопластическом процессе в костях: лейкоцитоз, повышение уровня щелочной и кислой фосфатаз костной фракции сыворотки крови, гиперкальциемия [160].

При стандартной рентгенографии для метастазов рака почки характерен остеолитический характер, встречающийся у 76-88% больных, и протяженность поражения до 10-15см [58, 160].

Сцинтиграфия костей имеет высокую разрешающую способность в диагностике локализации, протяженности поражения и степени диссеминации опухолевого процесса по костной системе, оцениваемой по шкале Soloway M.S. [6].

Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяет детализировать изменения костной ткани, уточнять границы внутри- и внекостного распространения опухолевого процесса, тем самым помогая определить предполагаемый уровень резекции кости и объем удаляемых мягких тканей [58, 160, 175].

Ангиография служит для определения степени вовлечения в процесс магистральных сосудов и показывает характер васкуляризации метастазов. При помощи ангиографии возможно проведение селективной эмболизации патологических сосудов, которыми обычно богаты костные метастазы РП.

Этим достигается уменьшение риска и объема интраоперационной кровопотери [160, 175].

Метастазы в печень могут быть одиночными или множественными, при этом функция органа может не нарушаться, отмечаются повышение температуры тела, слабость, потливость, похудание. Назначение НПВС часто не эффективно [51].

Метастазы в контрлатеральную почку отмечены в 4,2% случаев. Клинически может проявляться гематурией, почечной недостаточностью либо протекать бессимптомно [51].

По данным Самсонова В.А. (1970) метастазы в ЦНС наблюдаются у 13,6% больных. Метастазы в ЦНС обычно локализуются в полушариях головного мозга, мозжечка, реже в спинном мозге. Клиника зависит от локализации патологического очага [51].

Иногда метастазы опухолей почек локализуются в половых органах. Вагинальные метастазы чаще всего проявляются кровотечениями из узлов в стенках влагалища, нередко инфильтрирующих подлежащие ткани. У мужчин метастазы могут поражать кавернозные тела полового члена с развитием приапизма. Метастазы в половые органы появляются обычно поздно и свидетельствуют о генерализации процесса [51].

Описаны метастазы рака почки в щитовидную железу. Самсонов В.А. (1970) наблюдал метастазы 10 таких больных (2,8%). Эти метастазы нередко принимают за первичный очаг. Метастазы рака почки в сердце не являются редкостью. Обычно они не сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, в связи, с чем диагностика их затруднительна.

Метастазы опухолей почек обладают различными темпами роста. Так, метастазы, выявленные в более отдаленные сроки после оперативного вмешательства, имели более благоприятное течение, в то время как метастазы, обнаруженные при поступлении и в первые месяцы после операции, как правило, давали тяжелую клиническую картину,

свидетельствующую о раковой интоксикации и быстром прогрессировании (Трапезникова М.Ф., 1978).

Оперативное лечение остается стандартным тактическим подходом при всех клинически локализованных опухолях почек, накапливающих контраст. Это обусловлено низкой эффективностью существующих видов системного лечения диссеминированного ПКР [10, 76, 145].

Показания к радикальному хирургическому лечению при метастазах рака почки должны определяться прогностическими факторами течения основного заболевания. Прогностически благоприятными факторами, по данным Матвеева В.Б. (2004), являются: солитарный характер поражения; возможность выполнения радикальной резекции для адекватного локального контроля; безрецидивный период после нефрэктомии более 24 мес.

У некоторых больных с ограниченным числом отдаленных метастазов повышение выживаемости можно достичь путем выполнения нефрэктомии и хирургического удаления метастазов. Более эффективна резекция метастазов у больных с продолжительным (более 2 лет) интервалом между первичной нефрэктомией и развитием отдаленных метастазов [151].

При распространенном РП в качестве паллиативного метода лечения используют эмболизацию опухоли и нефрэктомию. Отмечено достоверное улучшение выживаемости больных с распространенным раком почки после нефрэктомии, если опухоль не превышала 7см в диаметре. Доказано, что нефрэктомия в некоторых случаях может вызвать спонтанную регрессию отдаленных метастазов [8].

Целесообразность выполнения паллиативной нефрэктомии у больных с генерализованными формами рака почки, в настоящее время, не вызывает сомнений. Удаление почки как источника формирования новых метастазов, а также «ловушки» для мигрирующих лимфоцитов приводит, по мнению большинства авторов, к уменьшению темпов роста метастатических очагов, в некоторых случаях - их полной регрессии [137].

Kirkali Z. и соавторы (2006) также считают, что больным диссеминированным раком почки может выполняться паллиативная нефрэктомия, так как хирургическое вмешательство потенциально способно повышать эффективность адъювантной терапии, а также стимулировать регрессию метастазов и увеличивать выживаемость. Спонтанная регрессия метастатических очагов отмечается, как правило, при поражении легких. Данное явление наблюдается также при распространении опухоли на другие органы. Однако спонтанная регрессия является преходящей, ее влияние на выживаемость не доказано.

В последнее время в связи с невысокой эффективностью лекарственного лечения и учетом того, что единственным радикальным методом лечения ПКР является хирургический, расширяются показания к т.н. циторедуктивным операциям, направленным на полное или частичное удаление метастатических очагов. По данным литературы, этот подход позволяет достичь увеличения продолжительности жизни больных с удовлетворительным соматическим статусом. Однако показания к циторедукции ограничены в связи с развитием возможных осложнений у большого числа больных [36, 73, 92, 150].

ПКР является малочувствительным к химиотерапии и лучевой терапии новообразованием. Цитотоксические и гормональные препараты как в монорежиме, так и в различных комбинациях малоэффективны, поэтому основным методом лечения таких больных является хирургический [4, 5, 14, 31, 32, 64, 94, 132, 147, 152, 165, 178].

В основе резистентности опухолей почки к химиотерапии лежит наличие в них максимальных концентраций Р-гликопротеина по сравнению с другими видами рака. Р-гликопротеин ответственный за множественную лекарственную устойчивость, распознает цитостатические агенты и мешает их проникновению в опухолевую клетку [135].

Радиотерапия из-за резистентности рака почки не получила широкого распространения, и ее роль в лечении продолжает оставаться предметом

дискуссий. Большинство авторов указывают на неэффективность радиотерапии и даже снижение выживаемости больных при применении адъювантной радиотерапии, как на ранних стадиях рака почки, так и при метастазировании [8].

Лучевое лечение при раке почки следует считать показанным после нерадикально выполненного оперативного вмешательства (оставление инфильтрированной жировой клетчатки и лимфатических узлов, опухолевых тромбов в почечной и нижней полой венах), а также при неоперабельных опухолях (с паллиативной целью - для снятия болей, уменьшения кровотечения). Для воздействия на микро- и макрометастазы за пределами пораженной почки некоторые авторы применяют в предоперационном периоде лучевую терапию. Операцию выполняют через 2-3 недели после окончания облучения. Если предоперационное облучение не проводилось, показано послеоперационное облучение, особенно при выявленном во время операции распространении, процесса на жировую клетчатку, наличии регионарных метастазов, инвазии сосудов. Лучевую терапию начинают через 3-5 недель после операции. В неоперабельных случаях показана только лучевая терапия в сочетании с гормонотерапией. Иногда после лучевой терапии становится возможным выполнить нефрэктомию. Одиночные метастазы в кости, появившиеся в поздние сроки после нефрэктомии и не удаленные хирургически, подлежат лучевому лечению в сочетании с гормонотерапией [51, 39, 80].

Лучевая терапия при лечении распространенного рака почки практически неэффективна. Ее применение оправдано при наличии костных метастазов для снижения болевого синдрома [70, 105].

Прогноз при метастазах рака почки в кости играет основную роль в формировании терапевтической концепции. В случае короткой ожидаемой продолжительности жизни пациента (менее 1 мес.) следует избегать оперативного вмешательства [84].

Химиотерапия применяется только при лечении метастазов рака почки, и в тех случаях, когда невозможно выполнить операцию. Роль химиотерапии менее важна, однако при метастатических и рецидивных опухолях химиопрепараты могут быть минимально эффективны. Эти препараты обычно сочетают с иммунотерапией. К наиболее часто назначаемым цитотоксическим препаратам относятся винбластин (эффективен у 6-9% больных), и 5-флуороурацил (эффективен у 5-8% больных). Низкая эффективность химиотерапии при ПКР обусловлена феноменом мультилекарственной резистентности, связанной с соответствующим геном. Поэтому активно изучают возможность применения химиопрепаратов с комбинации с ингибиторами этого феномена. К ним относятся верапамил и производные циклоспорина [8, 51].

В рандомизированных исследованиях показано, что химиотерапия не влияет на выживаемость больных, средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6 месяцев [138].

Одним из наиболее изученных механизмов, объясняющих устойчивость опухолей почки к химиотерапии, является гиперэкспрессия белка множественной лекарственной устойчивости (MDR-1, Р-гликопротеин) [93].

MDR-1 принадлежит к семейству белков трансмембранной помпы, относящихся к т.н. аденозинтрифосфат связанному (ABC) конвейеру. Гиперэкспрессия MDR-1 при раке почки возможно связана с тем, что этот белок в норме продуцируется в клетках проксимальных канальцев почки, из которых чаще всего развиваются опухоли [88].

С целью подтверждения возможной противоопухолевой активности таргетных агентов в сочетании с такими новыми препаратами, как гемцитабин, капецитабин, или режимов основанных на таксанах, необходимо проведение дальнейших исследований [176].

Опубликованы данные, свидетельствующие об эффективности комбинации доксорубицина и гемцитабина при саркоматоидном варианте

ПКР и быстропрогрессирующих опухолях, однако это требует проведения проспективных исследований [144].

Бисфосфанаты, такие как золендроновая кислота, позволяют снизить частоту осложнений костных метастазов рака почки и увеличить период до прогрессирования поражения костей у больных с метастатическими поражениями скелета при ПКР [125].

Многочисленные исследования направлены на изучение лечебных подходов с использованием антиангиогенных препаратов. При диссеминированном раке почки, резистентном к другим видам лечения, испытывали ингибитор ангиогенеза TNP-40. При этом отмечено увеличение выживаемости без признаков прогрессирования. Однако препарат не вызывал регрессию опухолевых очагов [164].

Такие препараты, как неовастат, талидомид и бевацизумаб (моноклональные антитела к VEGF), также обладающие антиангиогенной активностью, продемонстрировали эффективность при метастатическом раке почки. В настоящее время продолжается изучение эффективности этих препаратов при данной патологии [82].

Для преодоления лекарственной устойчивости рака почки проведено несколько исследований с применением ингибиторов MDR-помпы, однако ни в одном из них не было достигнуто увеличения эффективности цитостатической терапии, что, вероятно связано с наличием дополнительных механизмов лекарственной резистентности (гиперэкспрессия глутатиона, BCL-2, сурвинина и т.д.) [3].

Некоторое улучшение результатов лечения больных с диссеминированными формами рака почки связано с внедрением в клиническую практику таких иммуномодуляторов, как интерфероны и интерлейкины, которые оказывают антивирусное и антипролиферативное действие, способны регулировать дифференцировку клеток, тормозить ангиогенез, усиливать макрофагальную, микроцитарную активность и цитотоксичность ЕК-клеток. Кроме того, важной особенностью цитокинов

является модуляция действия ряда лекарственных цитотоксических агентов. Данные об эффективности этих препаратов в различных комбинациях и режимах весьма противоречивы. По данным мировой литературы, частота полной и частичной ремиссии при диссеминированных формах составляет 10-30% [8, 67, 92, 168].

По данным Motzer R.J. и соавт. (2000) применение цитокинов позволяет добиться у части больных частичной и реже полной регрессии метастазов. Но суммарный объективный ответ на лечение не превышает 5-15% [138].

ИЛ-2 является единственным препаратом, одобренным FDA для лечения метастатического рака почки. Однако терапия ИЛ-2 приводит к клинической ремиссии и длительной выживаемости у очень небольшого числа больных ПКР, в основном с благоприятным прогнозом. К настоящему времени ни одно контролируемое исследование не показало преимущества в выживаемости при проведении терапии ИЛ-2 по сравнению с плацебо или другим вариантом лечения [142, 179].

Иммунотерапия ИЛ-2 (особенно при внутривенном введении высоких доз препарата - наиболее эффективном варианте лечения) нередко сопровождается развитием серьезных токсических реакций, что существенно ограничивает возможность использования ИЛ-2 в амбулаторной практике. Терапия ИФН-альфа приводит к некоторому увеличению выживаемости по сравнению с контрольной группой (в среднем продолжительность жизни увеличивается на 3,8 мес), но эффект ИФН-альфа нестойкий и лечение редко приводит к длительной ремиссии [77].

Применение ИФН-альфа, как и ИЛ-2, наиболее эффективно у пациентов группы хорошего прогноза, в то время как у больных с промежуточным и плохим прогнозом ИФН-альфа не приводит к улучшению выживаемости по сравнению с группой контроля [139].

В проспективном рандомизированном исследовании продемонстрировано улучшение результатов лечения IFN-alfa при выполнении циторедуктивной нефрэктомии перед иммунотерапией. Общая

частота ответов у больных, подвергнутых нефрэктомии с последующим лечением IFN-a, составила 19% по сравнению с 12 % у пациентов, которым проводилась только иммунотерапия. При использовании хирургического удаления первичной опухоли период до прогрессирования достоверно увеличивался, а медиана выживаемости возросла с 7 до 17 мес. Таким образом, нефрэктомия до иммунотерапии может быть рекомендована больным диссеминированным раком почки с удовлетворительным соматическим статусом [136].

У больных диссеминированным ПКР с прогрессированием заболевания выполнение паллиативной нефрэктомии сопряжено с тяжелым течением послеоперационного периода, что приводит к увеличению промежутка времени до начала дальнейшего лечения. В связи с этим было предложено использовать нефрэктомию в более поздние сроки (адъювантная нефрэктомия), чтобы избежать возможных осложнений хирургического вмешательства. Данный подход подразумевает проведение инициальной иммунотерапии с последующим выполнением нефрэктомии только тем пациентам, у которых зарегистрирован клинический эффект консервативного лечения [115].

3-летняя специфическая выживаемость у тщательно отобранной группы больных диссеминированным раком почки, у которых был зарегистрирован ответ на инициальную иммунотерапию, подвергнутых радикальному удалению первичной опухоли на II этапе лечения, составила 81,5% [153].

При метастазах ПКР была продемонстрирована эффективность иммунотерапии интерфероном – альфа (IFN-альфа), интерлейкин-2 (IL-2), интерферон-альфа в сочетании с 5-фторурацилом, а также комбинацией этих трех агентов. На животных и в преклинических исследованиях изучали дендритные клетки (DCs), презентирующие опухолевой антиген для индукции противоопухолевого иммунитета. Проводились исследования противоопухолевых вакцин, в том числе DC-основанных, стимулирующих иммунную систему хозяина, для выявления мишени и элиминации

опухолевых клеток. Для достижения стойкого длительного противоопухолевого эффекта необходимо точное и полное понимание механизмов действия и дальнейшее улучшение свойств DC-вакцин. Лечебные альтернативы, включающие иммунотерапию DCs и TILs, а также вакцинацию и генную терапию, в настоящее время утратили популярность. В нескольких исследованиях была выявлена эффективность адъювантной генной терапии с использованием измененного генома аденовируса при ПКР. Этот лечебный подход нуждается в дальнейшем изучении [117].

Успешное развитие цитогенетики и иммуногистохимии способствовало накоплению сведений о генетической гетерогенности популяций клеток злокачественных опухолей. Этот факт означает, что опухолевый очаг следует рассматривать как совокупность отдельных клонов опухолевых клеток, неоднозначных по своим биологическим особенностям [55].

Наряду с морфогенезом опухолей знание динамики морфологических изменений, возникающих в новообразованиях и оцененных с помощью современных методов диагностики, чрезвычайно важно для формирования представлений о лечебном патоморфозе, с одной стороны, и для совершенствования рациональной терапии онкологических больных - с другой [61, 79].

В последние годы в клинической онкологии активно изучаются различные молекулярно-биологические факторы прогноза возникновения и прогрессии опухоли. Исследование этих факторов позволяет прогнозировать ответ на противоопухолевую терапию, течение болезни и отдаленные результаты лечения [38].

В последнее время в клинической онкологии широко используют иммуногистохимический метод. Безусловным преимуществом данного метода оценки индивидуальных биологических характеристик опухоли являются прекрасная воспроизводимость, доступность, возможность исследования антигенов на месте их прижизненной локализации [18].

Имеются сообщения о прогностической значимости определения апоптотической готовности и пролиферативной активности клеток ПКР, однако результаты проведенных исследований весьма противоречивы [74, 113, 170, 172].

Исследования последних лет проливают свет на суть такого биологического явления, как апоптоз – программированная клеточная смерть. В регуляции механизма апоптоза принимает участие довольно большая группа молекул, экспрессируемых соответствующими генами [27].

К факторам прогноза возникновения и прогрессии опухоли относятся факторы, ответственные за опухолевую дифференцировку (Her-2/neu, p53 и др.), показатели пролиферативной активности (Ki-67), апоптоза (Bcl-2, Bax, CD95L и др.) и ангиогенеза (стимуляторы ангиогенеза, в том числе VEFG, bFGF, максимальная плотность сосудов в опухоли). Все эти маркеры могут быть определены иммуногистохимическими методами на парафиновых срезах опухолей [68, 101, 95, 166, 171].

Многие авторы также отмечали, что раковая опухоль, обладая выраженным клеточным полиморфизмом и гетерогенностью, с различной степенью экспрессирует белки p53 и Ki-67 [22].

Более чем в половине всех опухолей человека (50-60% новообразований различных типов) обнаруживаются мутации гена p53 [28, 173].

Наиболее универсальным молекулярным изменением в различных новообразованиях человека является инактивация функции белка p53 [11,12].

Мутировавший белок p53 не обладает способностью останавливать клетки с поврежденной ДНК в G1-фазе, и они начинают репликацию ДНК на поврежденной матрице, что увеличивает возможность их злокачественной трансформации [106].

Также общепризнанным и широко используемым маркером пролиферации, напрямую связанным с делением клетки является Ki-67. Он представлен двумя различными формами с молекулярной массой 320 и 359 кДа, кодирующий ген локализуется на 10-й хромосоме и состоит из 15

экзонов. В процессе митоза белок в основном связан с хромосомами, в интерфазе выявляется преимущественно в ядрышках. Максимальный уровень белка Ki-67 в клетке регистрируется в митозе. В G1-фазе клеточного цикла происходит падение его уровня, сменяющееся постепенным возрастанием в ходе S-фазы и достижением максимума к следующему митозу [71, 157, 161].

Определение пролиферативной активности (ПА) имеет ценность как в разграничении доброкачественных и злокачественных новообразований, так и в прогнозировании течения злокачественного образования. С практической точки зрения хорошо зарекомендовавшим себя маркером пролиферирующих клеток является иммуногистохимически определяемый антиген Ki-67. ПА, оцененная по экспрессии Ki-67, является прогностическим фактором при фолликулярных неходжкинских лимфомах, мягкотканых саркомах, плоскоклеточном раке пищевода, раке молочной железы [53].

Пролиферативная активность (ПА), определяемая по экспрессии Ki-67, коррелирует с другими способами оценки пролиферации: величиной индекса S, митотическим индексом [111, 154].

Так как антиген Ki-67 экспрессируется в G1, S, G2, M-фазах митотического цикла, то фракцию Ki-67-положительных клеток можно считать приблизительно равной пролиферативному пулу опухоли [24].

Имеются сообщения, что частота встречаемости, случаев положительного окрашивания ядер клеток Ki-67 значимо выше при G3, чем при G1-2, и при T3-4, чем при T1-2. Выявлены положительная связь между индексом апоптоза и Ki-67 и их обратная корреляция с экспрессией Bcl-2 [112].

Описана прямая связь между частотой выявления экспрессии Ki-67 и наличием зон некроза в опухолевом узле. Выраженность зон некроза, в свою очередь, прямо коррелировала с размером опухоли T, наличием метастазов, высокой степенью анаплазии, плохим соматическим статусом и, в целом, с уменьшением медианы выживаемости [71, 122]. По данным Варламова С.А.

и соавт. (2007) изучавших факторы апоптоза и пролиферации в опухолевой ткани почки при местно-распространенной форме РП, выявлено, что фенотип Bcl-2+/Ki-67+ характеризует более агрессивное течение рака почки и имеет неблагоприятный прогноз.

Прогностическое значение Ki-67 для прогнозирования клинического течения при ряде злокачественных опухолей уже доказано. Однако, имеющиеся в литературе, данные о прогностической роли Ki-67 при ПКР недостаточны [157, 162].

Ключевыми элементами регуляции процесса апоптоза являются белки семейства BCl-2 и супрессор опухолевого роста p53. Было показано, что Bcl-2 является протоонкогеном, ингибирующим апоптоз; экспрессия Bcl-2 ассоциируется с низкоагрессивным фенотипом опухоли [112].

Частота выявления экспрессии Bcl-2 в ткани рака почки варьирует от 20 до 94%. Столь большой разброс может быть объяснен разными морфологическими характеристиками изучаемых случаев [16].

При раке почки взаимосвязь экспрессии Bcl-2, клинико-морфологических характеристик, прогноза болезни неоднозначна. В серии исследований было показано, что положительные значения Bcl-2 не влияли на прогноз [169, 172].

При анализе 101 случая была продемонстрирована значимая корреляция экспрессии Bcl-2 с хорошим прогнозом болезни. Частота экспрессии Bcl-2 была обратно пропорциональна индексу пролиферации и индексу апоптоза. Положительные значения Bcl-2 значимо коррелировали с лучшей выживаемостью, более низкой стадией T и низкой степенью анаплазии G. По мнению авторов, экспрессия Bcl-2 может служить благоприятным фактором при раке почки [112].

Обращает на себя внимание отсутствие единой прогностической системы, позволяющей адекватно оценить возможные результаты лечения каждого пациента. Нет и достоверных прогностических факторов, обладающих необходимой чувствительностью и специфичностью, при

выборе тактики лечения, что заставляет продолжать исследования в этом направлении. Применение классических прогностических факторов, таких как размер опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки опухолевых клеток, основано на статистических данных и далеко не всегда позволяет прогнозировать течение рака почки у конкретного пациента. Исследования последних лет проливают свет на суть такого биологического явления, как апоптоз – программированная клеточная смерть. В регуляции механизма апоптоза принимает участие довольно большая группа молекул, экспрессируемых соответствующими генами. Имеются сообщения о прогностической значимости определения апоптотической готовности и пролиферативной активности клеток ПКР, однако результаты проведенных исследований весьма противоречивы. Все это позволяет считать исследование, посвященное клинической оценке ряда иммуногистохимических параметров при ПКР, актуальным и своевременным.

ГЛАВА II

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

2.1. Характеристика клинического материала

Основу данного исследования составили результаты обследования и лечения 170 больных почечно-клеточным раком, обратившихся в онкоурологическое отделение Республиканского онкологического научного центра, СамООД в период с 2000 года по 2013 год. 115 (67,6%) больных поступили в стационар с первично-генерализованной формой почечно-клеточного рака и 55 (32,4%) больных с локальным почечно-клеточным раком. Среди них мужчин было 104 (61,2%), а женщин - 66 (38,8%). Возраст больных составил от 22 до 83 лет, средний возраст - 57,5±6,8 лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение больных в зависимости от пола и возраста (n=170).

Пол	Число больных	Возраст лет				
		20-39	40-49	50-59	60-69	70 лет и старше
Мужчины	104 (61,2%)	7	18	46	24	9
Женщины	66 (38,8%)	10	15	23	16	2
Всего:	170	17 10,0%	33 19,4%	69 40,6%	40 23,5%	11 6,5%

Из таблицы видно, что основная группа больных – 120 (70,6%), была в возрасте старше 50 лет. Необходимо отметить, что у 138 больных (81,2%) имелись сопутствующие хронические заболевания, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы – у 48 больных (28,2%), дыхательной системы – у 4 (2,4%), желудочно-кишечного тракта – у 13 (7,6%), мочеполовой системы – у 7 (4,1%), нервной системы - у 4 (2,4%), хронический гепатит – у

1 (0,6%) и сахарный диабет – у 5 больных (2,9%). Причем у 43 (25,3%) из них отмечено сочетание двух и более сопутствующих заболеваний.

При анализе клинического проявления опухоли почки выявлено, что наиболее частым признаком болезни была общая слабость. Данный симптом наблюдался, у больных с локальным раком почки, в 43,6% случаев, а у пациентов с первично-генерализованной формой рака – в 90,4% случаев. Вторым по частоте симптомом была боль в поясничной области на пораженной стороне – в 40% и 85,2%, в соответствующих группах (табл. 2).

Таблица 2.

Распределение больных в зависимости от характера клинических симптомов опухоли почки.

Основные симптомы опухоли почки	Локальный рак (n=55)		Первично-генерализованная форма (n=115)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
Общая слабость	24	43,6	104	90,4
Боль в поясничной области на пораженной стороне	22	40,0	98	85,2
Снижение аппетита	9	16,4	29	25,2
Гематурия	7	12,7	29	25,2
Повышение температуры тела	4	7,3	12	10,4
Нарушение мочеиспускания	4	7,3	12	10,4
Наличие образования в проекции почки	2	3,6	10	8,7
Повышение АД.	1	1,8	11	9,6
Головные боли	1	1,8	5	4,3
Похудание			30	26,1
Боль в костях			20	17,4
Кашель			16	13,9
Диспепсичекие признаки (тошнота, рвота, запоры)			6	5,2
Боль в грудной клетке			8	7,0
Невозможность самостоятельно передвигаться			7	6,1
Одышка			6	5,2
Бессоница			4	3,5
Наличие кровянистой мокроты			3	2,6
Наличие образования в мягких тканях			3	2,6
Отечность нижних конечностей			3	2,6
Нарушение речи			1	0,9

Следует отметить, что у пациентов с первично-генерализованной формой рака клинические симптомы болезни встречались с большей частотой, чем у больных с локальным раком. Кроме того, у больных с первично-генерализованной формой рака клинически появились симптомы метастазов опухоли (табл.2.2).

Также следует отметить, что у 4 (2,3%) больных опухоль почки была обнаружена случайно, при профилактических осмотрах, и клинически не проявлялась никакими признаками.

При первичном обращении больным проводилось клиническое, рентгенологическое и ультразвуковое исследование с целью определения локализации и степени распространения опухоли почки.

Распределение больных в зависимости от стороны поражения и локализации опухоли почки представлено в таблице 3.

Таблица 3.

Распределение больных в зависимости от стороны поражения и локализации опухоли почки (n=170).

Сторона поражения	Количество больных		Локализация опухоли					
	абс. число	%	Верх. полюс %	Нижн. полюс %	Сред. часть %	Верх.+ сред.ч %	Нижн.+ сред.ч. %	Тотальное %
Правая почка	87	51,2	10,6% (18)	8,2% (14)	10,6% (18)	5,9% (10)	5,9% (10)	10,0% (17)
Левая почка	83	48,8	10,0% (17)	8,2% (14)	12,9% (22)	4,7% (8)	5,3% (9)	7,6% (13)
Всего:	170	100	20,6	16,5	23,5	10,6	11,2	17,6

При анализе стороны поражения опухолевого процесса среди обследуемых нами больных отмечено, что правая почка была поражена у 87 больного (51,2%), левая почка – у 83 (48,8%). Больных с двусторонним поражением почек не было.

При анализе локализации опухоли отмечено, что наиболее часто опухоль локализовалась в средней части почки – 23,5%. Локализация опухоли в верхнем полюсе выявлена в 20,6% и в нижнем полюсе – в 16,5% случаев. Необходимо отметить, что у 17,6% пациентов имело место тотальное поражение почки опухолевым процессом.

Для уточнения распространенности опухолевого процесса и вовлечения регионарных лимфоузлов проводили комплекс диагностических исследований, включающих ультрасонографию, рентгенологическое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также морфологическое исследование операционного материала.

Степень распространенности опухолевого поражения почки оценивали в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей TNM (2002) 6-го пересмотра.

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса (n=170).

Стадия TNM	Локальный рак (n=55)		Первично-генерализованная форма (n=115)	
	Абс. число	%	абс. число	%
T1NoMo	12	7,1	-	-
T2NoMo	37	21,8	-	-
T2NxMo	1	0,6	-	-
T2N1Mo	2	1,2	-	-
T3NoMo	3	1,8	-	-
T1NoM1	-	-	1	0,6
T1N1M1	-	-	1	0,6
T2NoM1	-	-	13	7,6
T2NxM1	-	-	2	1,2
T2N1M1	-	-	4	2,3
T2N2M1	-	-	2	1,2
T3NoM1	-	-	33	19,4
T3aN2M1	-	-	2	1,2
T3bNoM1	-	-	2	1,2
T3bN2M1	-	-	1	0,6
T3cN1M1	-	-	1	0,6
T3N1M1	-	-	25	14,7
T3N2M1	-	-	8	4,7
T3NxM1	-	-	1	0,6

T4NoM1	-	-	7	4,1
T4N1M1	-	-	8	4,7
T4N2M1	-	-	4	2,3
Всего:	55	32,4%	115	67,6%

При анализе распространенности опухолевого процесса среди обследуемых нами больных отмечено, что локальный почечно-клеточный рак обнаружен у 55 больных (32,4%), а первично-генерализованная форма почечно-клеточного рака - у 115 (67,6%).

Рентгенологические исследования заключались в проведении рентгенографии грудной клетки, обзорной и экскреторной урографии, по показаниям рентгенография костей скелета.

На рентгенографии грудной клетки и костей скелета определялось наличие тени метастазов в легких и костях скелета, его локализация, количество, размеры, контуры, интенсивность и структура.

Проведенные методы исследования больных представлено в таблице 5.

Таблица 5.

Методы исследования больных раком почки.

Методы исследования	Локальный рак (n=55)		Первично-генерализованная форма (n=115)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
Рентгенисследование легких	55	100	115	100
Обзорная и экскреторная урография	50	90,9	69	60
Рентгенисследование костей скелета	-	-	3	2,6
Радиоизотопная ренография	15	27,3	14	12,2
Радиоизотопное исследование костей	-	-	3	2,6
Ультрасонография	55	100	115	100
Компьютерная томография	50	90,9	89	77,3
Магнитнорезонасная томография	4	7,3	18	15,7
Бронхоскопия	-	-	3	2,6
Лабораторные методы	55	100	115	100

На обзорной урографии определялось наличие тени опухоли и её интенсивность, структура, контуры и размеры опухоли, наличие дополнительных включений в опухоли, а также костных изменений. Экскреторная урография выполнялась с целью определения раздельной функции почек.

Компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию выполняли по показаниям с целью определения степени распространенности опухоли.

Для оценки эффективности лечения в сравнительном аспекте больных с первично-генерализованными формами распределили на 4 подгруппы:

1. больные, которым выполнена только паллиативная нефрэктомия – 36 (31,3%) больных;
2. больные, которым выполнена паллиативная нефрэктомия и послеоперационная системная химиотерапия с иммунотерапией – 32 (27,8%) больных;
3. больные, которым проводилась системная химиотерапия с иммунотерапией – 11 (9,6%) больных;
4. больные, которым проводилась только симптоматическая терапия – 36 (31,3%) больных.

В группе больных локальным раком почки - 55 больных (32,4%) была выполнена радикальная нефрэктомия.

Распределение больных по проведенным методам лечения представлено в таблице 6.

Радикальную и паллиативную нефрэктомию выполняли трансабдоминальным доступом под общим интубационным наркозом.

Радикальную нефрэктомию выполняли при локальной форме почечно-клеточного рака, а паллиативную - при первично-генерализованном раке почки.

Таблица 6.

Методы лечения больных раком почки.

Методы лечения	Первично-генерализованная форма (n=115)		Локальный рак (n=55)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
Радикальная нефрэктомия	-	-	55	100
Паллиативная нефрэктомия	36	31,3	-	-
Паллиативная нефрэктомия и послеоперационная системная химиотерапия с иммунотерапией	32	27,8	-	-
Системная химиотерапия с иммунотерапией	11	9,6	-	-
Симптоматическая терапия	36	31,3	-	-

Результаты гистологического исследования операционного материала, добытого при выполнении нефрэктомии у 123 больных (72,4%), показали различную гистологическую структуру почечноклеточного рака (табл. 7).

При анализе гистологической структуры опухоли почки среди обследуемых нами больных отмечено, что наиболее часто был обнаружен светлоклеточный тип почечноклеточного рака - у 107 больных (87,1%).

Таблица 7.

Гистологическая структура опухолей почки (n=123).

Гистологическая структура рака	Количество больных	
	абс. Число	%
Почечно-клеточный рак (светлоклеточный тип)	107	87,1
Почечно-клеточный рак (железистый тип)	9	7,3
Почечно-клеточный рак (темноклеточный тип)	2	1,6
Почечно-клеточный рак (веретеноклеточный тип)	2	1,6
Почечно-клеточный рак (зернистоклеточный тип)	1	0,8
Почечно-клеточный рак (смешанный тип)	2	1,6

Всего:	123	100%

Системную иммунотерапию с химиотерапией проводили в послеоперационном периоде. Иммунотерапия проводилась препаратом “Роферон-А” путем внутримышечного введения по 3 млн МЕ в сутки в течение 10 дней на фоне в/в инфузии винбластина в суммарной курсовой дозе 20 мг (по 10 мг в 1 и 7 дни лечения) или винкристина в суммарной курсовой дозе 2 мг (по 1 мг в 1 и 7 дни лечения). Перерыв между курсами составил 3 недели. Эффективность лечения оценивалась после 4-х курсов (по Международным критериям).

Симптоматическую терапию проводили путем назначения наркотических и ненаркотических анальгетиков (кетонал 2,0 в/м, баралгин 5,0 в/в, промедол 1,0 в/м и другие).

Иммунологический статус больных определяли путем иммунологического анализа периферической крови.

Морфологические критерии активности опухоли определяли путем иммуногистохимического исследования опухолевой ткани удаленной почки.

Цитогенетические исследования проводили в лимфоцитах периферической крови с целью изучения хромосомных изменений.

2.2. Методы исследования

Протокол клинического обследования больных включал сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, рентгенологическое исследование, качественный и количественный микроскопический анализ мочи, биохимические и гематологические тесты, цитогенетический анализ лимфоцитов крови, иммунологический анализ крови, морфологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах «SonoScope» фирмы «KRANZBUHLER» (Германия) и «SONOASE 4800» фирмы

«MEDISON». Сканирование проводилось конвексными датчиками с частотой 3,5; 5; 7,5 МГц по методике стандартного серошкального сканирования.

Ультразвуковое исследование проведено всем 170 больным. При этом изучались размеры и контуры почки и опухоли, локализация, эхоструктура опухоли, степень деформации чашечно-лоханочной системы, дыхательная подвижность почки, наличие инфильтрации паранефральной клетчатки и окружающих тканей опухолевым процессом, опухолевого тромба в почечной и нижней полой вене.

Рентгенологическое исследование проводилось на сериоскопе фирмы «Siemens» (ФРГ, 1998). Исследование грудной клетки проводилось по общепринятой методике.

Для адекватной оценки функции почек и мочевыводящих путей выполнена экскреторная урография с введением 20 мл 76% раствора урографина внутривенно. Исследование проводилось под рентгеноскопическим контролем на аппарате «Siemens» (Германия) «EDR-750 BC» с контрольным графическим исследованием выведения контрастного вещества через 7, 15, 25 минут.

Экскреторная урография выполнена 119 (70%) больным. Данное диагностическое исследование применялось для выявления опухолей почек и оценки функции контралатеральной почки. Характерными признаками объемного образования почки считали увеличение размеров почки и деформацию ее контуров, наличие кальцификатов, деформацию чашечно-лоханочной системы, ампутацию одной или нескольких чашечек и медиализацию мочеточника.

Компьютерная томография (КТ) производилось на аппарате 3-го поколения SOMATOM AR.TX («Siemens», Германия). При шаге томографирования 10мм. Исследовали почки, поджелудочную железу, печень, селезенку, желчные протоки, забрюшинные лимфоузлы, а также крупные сосуды (аорта, чревный ствол, нижняя полая вена и верхнебрыжеечные сосуды). Сканирование осуществлялось на высоте

неглубокого вдоха – от уровня верхнего края печени до уровня VL3, время пошагового сканирования 5 секунд.

Компьютерная томография выполнена 138 (81,2%) больным. С помощью КТ определяли локализацию и размеры опухоли, контуры почки и опухоли, структуру опухоли и ее плотность, деформацию и расширение чашечно-лоханочной системы, прорастание опухоли в паранефральную клетчатку и окружающие ткани, наличие опухолевого тромба в почечной и нижней полой вене, а также метастазов в отдаленных органах и лимфатических узлах.

Магнитнорезонансная томография (МРТ) больных проводилось на аппарате Magnetom Open/Viva, фирмы («Siemens», Германия) с напряженностью магнитного поля 0.2Т. Исследование проводилось полипроекционно в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях в режиме T1 spin-echo (SE). Положение пациента при исследовании – лежа на спине. Во всех проекциях определены толщина срезов (SL) 3-5мм, расстояние между срезами (SP) 1-2мм, количество срезов 12-16.

Магнитнорезонансная томография выполнена 22 (12,9%) больным. С помощью МРТ определяли локализацию и размеры опухоли, контуры почки и опухоли, структуру опухоли, прорастание опухоли в паранефральную клетчатку и окружающие ткани и органы, наличие опухолевого тромба в почечной и нижней полой вене, а также наличие метастазов в отдаленных органах и лимфатических узлах.

По показаниям проводилось эндоскопическое исследование пищевода и желудка с помощью фиброгастроскопа фирмы «Olympus» с торцевой оптикой 10 модели по общепринятой методике.

Гистологическое исследование операционного материала после нефрэктомии проводили на серийных парафиновых срезах (от 15 до 20 для каждого наблюдения) с использованием окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, Конго красным. Препараты просматривались на световом микроскопе с увеличением окуляра ×10, ×20, ×40.

Для изучения степени чувствительности, специфичности и точности современных диагностических методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) в определении степени распространения опухоли при первично-генерализованных формах почечно-клеточного рака мы пользовались методом Galen P.S. и Gambino S.R. (Lyung B. et al., 1986). Достоверность информации, полученной при УЗИ, рентгенологическом исследовании**,** КТ и МРТ оценивали путем сравнения с результатами данных интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала.

Абсолютная чувствительность теста представляет собой процентное выражение частоты истиннположительных результатов.

Истиннположительным значением (ИП) считалось, когда методом диагностики и интраоперационно получали одинаковые результаты по степени распространения опухоли.

$$\text{Абсолютная чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\%$$

Ложноотрицательное значение (ЛО) – это часть больных с интраоперационно установленной степенью распространения рака, у которых метод диагностики не верно определил степень ее распространения, т.е. показал более низкую степень ее распространения.

$$\text{Полная чувствительность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИПодозр.}}{\text{ИП} + \text{ИПодозр.} + \text{ЛО}} \times 100\%$$

Истинно подозрительное значение (ИПодозр.) – это часть больных, у которых метод диагностики показывал подозрение на определенную степень распространения опухоли, интраоперационно подтверждали данную степень ее распространения.

Специфичность теста представляет собой процентное выражение частоты истиннотрицательных результатов.

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{} \times 100\%$$

ИО + ЛП

Истинноотрицательным значением (ИО) считалось в том случае, когда диагнозы, установленные методом диагностики и интраоперационным исследованием совпадали и исключали какую-либо другую степень распространения опухоли.

Ложноположительное значение (ЛП) – это часть больных, у которых метод диагностики показывал более высокую степень распространения опухоли, чем оно есть по данным интраоперационного исследования.

Ложноотрицательная оценка теста представляет собой процентное выражение частоты ложноотрицательных результатов и равняется к 100% минус полную чувствительность.

Ложноположительная оценка теста - это процентное выражение частоты ложноположительных результатов и представляет собой 100% минус положительное предсказательное значение.

Положительное предсказательное значение диагноза представляет собой его правильность и является частью всех диагнозов ПКР, установленных методом диагностики. Оно выражается процентным отношением истинно-положительных результатов к общему числу положительных результатов.

$$\text{Положительное предсказательное значение} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП + ЛП}} \times 100\%$$

Диагностическая точность теста выражается процентным отношением истинных (т.е. соответствующих состоянию обследуемых пациентов) результатов методов диагностики к общему числу полученных результатов.

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП + ИПодозр. + ИО}}{\text{ИП + ЛП + ЛО + ИО + ИПодозр.}} \times 100\%$$

2.3. Методы статистической обработки клинического материала.

Цифровые данные, полученные при выполнении указанных исследований, обработаны методом вариационной статистики (Реброва

О.Ю., 2002) на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P), при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P<0,05$. Для оценки отдаленных результатов лечения по критерию - выживаемость, использовался моментальный метод построения таблиц дожития «Life - Table Method», рекомендованный для применения Международным Противораковым Союзом (UICC), метод определения медианы выживаемости и погодовой выживаемости по Каплану-Мейеру (1958).

ГЛАВА III

Оценка эффективности инструментальных, цитогенетических и иммуногистохимических методов исследования при почечно-клеточном раке.

3.1. Оценка эффективности современных диагностических методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) в определении степени распространения опухоли при первично-генерализованных формах почечно-клеточного рака.

В данном разделе представлены результаты обследования и лечения 104 больных, которые в период 2000-2013 годы обследованы в РОНЦ МЗ РУз, СамООД по поводу почечно-клеточного рака.

Для установления диагноза и определения степени распространения опухоли больным проведено комплексное обследование, которое включало: клиническое обследование, ультразвуковое и рентгено-радиологические исследования, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию.

Для изучения степени чувствительности, специфичности и точности методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) в определении степени распространения опухоли результаты исследований оценивали путем сравнения их с результатами данных интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала.

Ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, печени и желчного пузыря, поджелудочной железы и забрюшинных лимфоузлов проведено всем 104 больным.

С помощью ультразвукового исследования в 104 (100%) случаях была выявлена опухоль почки, метастазы в забрюшинные лимфоузлы – в 19 (18,3%), метастазы опухоли в печень – в 9 (8,7%), киста контрлатеральной почки – в 5 (4,8%) и камни желчного пузыря – 3 (2,9%) случаях.

При ультразвуковом исследовании размеры опухоли до 4 см выявлены в 6 (5,8%) случаях, от 4 до 7 см - в 24 (23,1%), более 7 см - в 74 (71,2%) случаях. Как видно из представленных данных большинство больных были с размерами опухоли более 7 см.

По данным ультразвукового исследования контуры почки были ровными и четкими в 9 (8,7%) случаях, неровными и нечеткими - в 95 (91,3%) случаях, контуры опухоли почки были ровными и четкими в 10 (9,6%) случаях, неровными и нечеткими - в 94 (90,4%) случаях.

Эхоструктура опухоли была эхоразнородной в 98 (94,2%) случаях, однородной гиперэхогенной – в 5 (4,8%) случаях, однородной гипоэхогенной – только в 1 (0,9%) случае. Кроме того, у 3 (2,9%) пациентов опухоль почки была кистозного характера.

Различная степень деформации чашечно-лоханочной системы обнаружена в 93 (89,4%) случаях, расширение чашечно-лоханочной системы – в 6 (5,8%) случаях и отсутствие изменений в чашечно-лоханочной системе выявлена в 5 (4,8%) случаях.

Дыхательная подвижность почки была ограниченной в 10 (9,6%) случаях и сохраненной – в 94 (90,4%) случаях.

Инфильтрация паранефральной клетчатки опухолевым процессом обнаружена в 3 (2,9%) случаях, инфильтрация окружающих тканей и органов – в 5 (4,8%) случаях. В 1 (0,9%) случае обнаружен опухолевый тромб в нижней полой вене.

На основании проведенных ультразвуковых исследований почек в 18 (17,3%) случаях больным была установлена стадия рака почки Т1 стадия, в 60 (57,7%) случаях - стадия Т2, в 21 (20,2%) случаях - стадия Т3 и в 5 (4,8%) случаях - стадия Т4.

По данным интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала стадия рака почки Т1 выявлена в 14 (13,5%) случаях, в 51 (49,0%) случаях - стадия Т2, в 33 (31,7%) случаях - стадия Т3, в 6 (5,8%) случаях - стадия Т4.

Результаты ультразвукового исследования в сопоставлении с данными интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Сравнение результатов ультразвукового исследования и интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала (кол-во исследований)

Диагноз, установленный при ультразвуковом исследовании		Диагноз, установленный по результатам операции и гистологического исследования			
		Т 1 (n)	Т 2 (n)	Т 3 (n)	Т 4 (n)
Стадия Т 1 (n)	18	12	6		
Стадия Т 2 (n)	60	2	40	17	1
Стадия Т 3 (n)	21		3	15	3
Стадия Т 4 (n)	5		2	1	2
Всего:	104	14	51	33	6

Так, из 18 случаев, при которых с помощью УЗИ выявлен рак стадии Т1, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено в 12 случаях, а в 6 случаях интраоперационно и гистологически установлена стадия Т2, т.е. результаты УЗИ в 6 случаях оказались неправильными.

Из 60 случаев, когда с помощью УЗИ была установлена стадия Т2, в 40 случаях интраоперационно степень распространения опухоли почки Т2 была подтверждена, но в 17 случаях обнаружена опухоль стадии Т3 и в 1 случае – стадия Т 4, т.е. в 18 случаях УЗИ не смогла обнаружить более высокие стадии рака почки, а в 2 случаях были получены ложноположительные результаты.

Из 21 случая, при которых с помощью УЗИ выявлен рак стадии Т3, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено в 15 случаях, в 3 случаях интраоперационно установлена стадия Т2, и кроме того, в 3 случаях не была диагностирована стадия Т4.

Из 5 случаев, при которых с помощью УЗИ выявлен рак стадии Т4, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено только в 2 случаях, а в 3 случаях интраоперационно установлена менее низкая стадия рака почки.

При оценке значений результатов УЗИ по стадии Т1 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 10 случаях, истинно подозрительные – в 2 случаях, истинно отрицательные – в 86 случаях, ложноотрицательные – в 6 случаях, ложноположительных результатов не было (табл.9).

Таблица 9.

Оценка значений результатов УЗИ в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала (n=104)

Окончательный диагноз	Истинно положит. Значение	Истинно подозрит. значение	Истинно отриц. значение	Ложно положит. значение	Ложно отриц. значение
Стадия Т 1 (n)	10	2	86	0	6
Стадия Т 2 (n)	34	6	44	2	18
Стадия Т 3 (n)	11	4	83	3	3
Стадия Т 4 (n)	2	0	99	3	0

При оценке значений результатов УЗИ по стадии Т2 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 34 случаях, истинно подозрительные – в 6 случаях, истинно отрицательные – в 44 случаях, ложноположительные – в 2 случаях и ложноотрицательные – в 18 случаях (табл. 9).

При оценке значений результатов УЗИ по стадии Т3 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 11

случаях, истинно подозрительные – в 4 случаях, истинно отрицательные – в 83 случаях, ложноположительные – в 3 случаях и ложноотрицательные – в 3 случаях (табл. 9).

При оценке значений результатов УЗИ по стадии Т4 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 2 случаях, истинно отрицательные – в 99 случаях, ложноположительные – в 3 случаях, истинно подозрительных результатов и ложноотрицательных результатов не было (табл. 9).

Полученные значения теста при ультразвуковом исследовании в определении степени распространения опухоли по стадии Т представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Значения теста при ультразвуковом исследовании в определении степени распространения опухоли почки по стадии Т

Показатель	Значение теста при ультразвуковом исследовании по стадиям			
	Т 1 (%)	Т 2 (%)	Т 3 (%)	Т 4 (%)
Чувствительность	66,7	68,9	83,3	100
Специфичность	100	95,7	96,5	97,1
Точность	94,2	80,8	94,2	97,1

Полученные данные по сравнительной оценке результатов ультразвукового исследования больных с опухолями почки показали, что чувствительность УЗС при определении стадии Т1 составляет 66,7%, Т2 – 68,9%, Т3 – 83,3% и Т4 – 100%. Специфичность УЗС в определении стадии Т1 равна 100%, Т2 –95,7%, Т3 – 96,5% и Т4 –97,1%. Диагностическая точность УЗС в определении стадии Т1 равна 94,2%, Т2 – 80,8%, Т3 – 94,2% и Т4 – 97,1%.

Таким образом, определили, что УЗИ является высокоинформативным методом исследования в диагностике почечно-клеточного рака и в определении степени его местного распространения.

Компьютерная томография почек и мочевыводящих путей, печени и забрюшинных лимфоузлов проведено 89 (85,6%) оперированным больным. Из них 14 больным выполнена КТ грудной клетки, 2 больным – КТ костей скелета и 1 больному – КТ головного мозга.

С помощью КТ у всех 89 больных выявлена опухоль почки, метастазы в забрюшинные лимфоузлы – у 46 (51,7%) больных, метастазы в печени обнаружены у 8 (9,0%) больных, метастазы в легких – у 14 (15,7%), в костях скелета – у 3 (3,4%), в мягких тканях – у 1 (1,1%), в головном мозге – у 1 (1,1%) больного.

При КТ размеры опухоли были до 4 см в 5 (5,6%) случаях, от 4 до 7 см - в 22 (24,7%) случаях, более 7 см - в 62 (69,7%) случаях.

По данным КТ контуры почки были ровными и четкими в 7 (7,9%) случаях, неровными и нечеткими - в 82 (92,1%) случаях, контуры опухоли почки были ровными и четкими в 14 (15,7%) случаях, неровными и нечеткими - в 75 (84,3%) случаях.

Структура опухоли почки была неоднородной в 88 (98,9%) случаях, однородной низкой плотности – в 1 (1,1%) случае. С помощью КТ в 4 (4,5%) случаях обнаружены кисты внутри опухоли, в 3 (3,4%) случаях – участки разрежения внутри опухоли.

Различная степень деформации чашечно-лоханочной системы обнаружена в 49 (55,1%) случаях, расширение чашечно-лоханочной системы – в 3 (3,4%) случаях, смещение чашечно-лоханочной системы в сторону выявлена в 1 (1,1%) случае.

Прорастание опухоли в паранефральную клетчатку обнаружено в 18 (20,2%) случаях, в окружающие ткани и органы – в 20 (22,5%) случаях. В 2 (2,2%) случаях выявлен опухолевый тромб в нижней полой вене.

На основании проведенных КТ исследований в 10 (11,2%) случаях больным была установлена стадия рака почки Т1, в 39 (43,8%) случаях - стадия Т2, в 27 (30,3%) случаях - стадия Т3, в 13 (14,6%) случаях - стадия Т4.

По данным интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала стадия рака почки Т1 выявлена в 10 (11,2%) случаях, в 49 (55,1%) случаях - стадия Т2, в 28 (31,5%) случаях - стадия Т 3, в 2 (2,2%) случаях - стадия Т4.

Результаты КТ в сопоставлении с данными интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала представлены в таблице 11.

Таблица 11.

Сравнение результатов КТ и интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала (кол-во исследований)

Диагноз, установленный при КТ		Диагноз, установленный по результатам операции и гистологии			
		Т 1 (n)	Т 2 (n)	Т 3 (n)	Т 4 (n)
Стадия Т 1 (n)	10	9	1		
Стадия Т 2 (n)	39		39		
Стадия Т 3 (n)	27		9	18	
Стадия Т 4 (n)	13	1		10	2
Всего:	89	10	49	28	2

Из 10 случаев, при которых с помощью КТ выявлен рак стадии Т1, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено в 9 случаях, а в 1 случае интраоперационно и гистологически установлена стадия Т2, т.е. результаты КТ в 1 случае оказались ложноотрицательными.

Из 39 случаев, когда с помощью КТ была установлена стадия Т2, во всех 39 случаях интраоперационно степень распространения опухоли почки Т2 была подтверждена.

Из 27 случаев, при которых с помощью КТ выявлен рак стадии Т3, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено в 18 случаях, а в 9 случаях интраоперационно установлена стадия Т2, т.е. результаты КТ в 9 случаях оказались ложноположительными.

Из 13 случаев, при которых с помощью КТ был выявлен рак стадии Т4, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено только в 2 случаях, а в 11 случаях интраоперационно установлена менее низкая стадия рака почки.

При оценке значений результатов КТ по стадии Т1 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 7 случаях, истинно подозрительные – в 2 случаях, истинно отрицательные – в 79 случаях, ложноотрицательные – в 1 случае, ложноположительных результатов не было (табл. 12).

Таблица 12.

Оценка значений результатов КТ в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала (n=89)

Окончательный диагноз	Истинно положит. значение	Истинно подозрит. значение	Истинно отриц. значение	Ложно положит. значение	Ложно отриц. значение
Стадия Т 1 (n)	7	2	79	0	1
Стадия Т 2 (n)	35	4	49	0	1
Стадия Т 3 (n)	15	3	62	9	0
Стадия Т 4 (n)	2	0	77	10	0

При оценке значений результатов КТ по стадии Т2 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 35 случаях, истинно подозрительные – в 4 случаях, истинно отрицательные – в 49 случаях, ложноотрицательные – в 1 случаях, ложноположительных результатов не было (табл. 12).

При оценке значений результатов КТ по стадии Т3 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 15 случаях, истинно подозрительные – в 3 случаях, истинно отрицательные – в 62 случаях, ложноположительные – в 9 случаях и ложноотрицательных результатов не было (табл. 12).

При оценке значений результатов КТ по стадии Т4 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 2 случаях, истинно отрицательные – в 77 случаях, ложноположительные – в 10 случаях, истинно подозрительных результатов и ложноотрицательных результатов не было (табл. 12).

Полученные значения теста при КТ в определении степени распространения опухоли по стадии Т представлены в таблице 13.

Полученные данные по сравнительной оценке результатов КТ исследования больных с опухолями почки показали, что чувствительность КТ при определении стадии Т1 составляет 90%, Т2 – 97,5%, Т3 и Т4 – 100%. Специфичность КТ в определении стадии Т1 и Т2 равна 100%, Т3 – 87,3% и Т4 – 88,5%. Диагностическая точность КТ в определении стадии Т1 равна 87,6%, Т2 – 98,9%, Т3 – 89,9% и Т4 – 88,8%.

Таким образом, определили, что компьютерная томография обладает высокой точностью при определении степени местного распространения опухоли почки, так как данный метод позволяет правильно определить стадию Т1 в 87,6% случаев, стадию Т2 – в 98,9%, стадию Т3 – в 89,9% и Т4 – в 88,8%.

Таблица 13.

Значения теста при компьютерной томографии в определении степени распространения опухоли почки по стадии Т

Показатель	Значение теста при компьютерной томографии по стадиям			
	Т 1 (%)	Т 2 (%)	Т 3 (%)	Т 4 (%)
Чувствительность	90	97,5	100	100
Специфичность	100	100	87,3	88,5
Точность	87,6	98,9	89,9	88,8

В данном разделе нами также изучена диагностическая информативность КТ в определении степени метастазирования рака почки в лимфатические узлы и отдаленные органы.

Провели анализ полученных данных компьютерной томографии, выполненной у 138 (81,2%) обследованных больных. Результаты анализа показали, что с помощью КТ метастазы опухоли в регионарных лимфоузлах выявлены у 74 (53,6%) из 138 больных. В том числе, в забрюшинных лимфоузлах – у 70 (50,7%) больных, в подвздошных лимфоузлах – у 1 (0,7%), в брыжеечных лимфоузлах – у 1 (0,7%), паратрахеальных лимфоузлах – у 1 (0,7%) и лимфоузлах малого таза – у 1 (0,7%) пациента. Причем у 8 (5,8%) из них метастазы в регионарных лимфоузлах были множественными.

Метастазы опухоли в отдаленных органах и тканях, с помощью КТ, обнаружены у 68 (49,3%) больных. Из них: в обоих легких - у 21 (15,2%) больного, в одном легком - у 10 (7,2%), в печени – у 21 (15,2%), в костях скелета – у 11 (8,0%), в головном мозге – у 4 (2,9%) и в мягких тканях - у 1 (0,7%) больного.

Таким образом, установлено, что компьютерная томография является достаточно информативным методом исследования в определении степени распространения рака почки и обладает высокой степенью чувствительности и

специфичности, позволяет с высокой точностью обнаружить метастазы опухоли в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах и тканях.

Магнитнорезонансная томография почек и мочевыводящих путей, печени и забрюшинных лимфоузлов проведено 22 оперированным больным. Из них 5 больным - МРТ легких и 1 больному – МРТ головного мозга.

С помощью МРТ у всех 22 больных выявлена опухоль почки, размеры опухоли были до 4 см в 2 (9,1%) случаях, от 4 до 7 см - в 6 (27,3%) случаях, более 7 см - в 14 (63,6%) случаях.

По данным МРТ контуры почки были ровными и четкими в 3 (13,6%) случаях, неровными и нечеткими - в 19 (86,4%) случаях, контуры опухоли были ровными и четкими в 4 (18,2%) случаях, неровными и нечеткими - в 18 (81,8%) случаях.

Структура опухоли почки была неоднородной в 21 (95,5%) случаях, однородной высокой интенсивности – в 1 (4,5%) случае.

Прорастание опухоли в паранефральную клетчатку обнаружено в 11 (50%) случаях, в окружающие ткани и органы – в 3 (13,6%) случаях. В 4 (18,2%) случаях выявлен опухолевый тромб в нижней полой вене.

На основании проведенных МРТ исследований в 2 (9,1%) случаях больным была установлена стадия Т1, в 6 (27,3%) случаях - стадия Т2, в 11 (50%) случаях - стадия Т3, в 3 (13,6%) случаях - стадия Т4.

По данным интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала стадия рака почки Т1 выявлена в 2 (9,1%) случаях, в 7 (31,8%) случаях - стадия Т2, в 11 (50%) случаях - стадия Т 3, в 2 (9,1%) случаях - стадия Т4.

Результаты МРТ в сопоставлении с данными интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала представлены в таблице 14.

Из 2 случаев, при которых с помощью МРТ выявлен рак стадии Т1, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено в обоих случаях.

Таблица 14.

Сравнение результатов МРТ и интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала (кол-во исследований)

Диагноз, установленный при МРТ		Диагноз, установленный по результатам операции и гистологического исследования			
		Т 1 (n)	Т 2 (n)	Т 3 (n)	Т 4 (n)
Стадия Т 1 (n)	2	2			
Стадия Т 2 (n)	6		5	1	
Стадия Т 3 (n)	11		2	9	
Стадия Т 4 (n)	3			1	2
Всего:	22	2	7	11	2

Из 6 случаев, когда с помощью МРТ была установлена стадия Т2, в 5 случаях интраоперационно степень распространения опухоли почки Т2 была подтверждена, а в 1 случае результат МРТ был ложно отрицательным.

Из 11 случаев, при которых с помощью МРТ был выявлен рак стадии Т3, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено в 9 случаях, а в 2 случаях интраоперационно установлена стадия Т2, т.е. результаты МРТ в 2 случаях оказались ложноположительными.

Из 3 случаев, при которых с помощью МРТ был выявлен рак стадии Т4, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено только в 2 случаях, а в 1 случае интраоперационно установлена стадия Т3, т.е. результаты МРТ в 1 случае оказался ложноположительным.

При оценке значений результатов МРТ по стадии Т1 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 2 случаях, истинно отрицательные – в 20 случаях, истинно подозрительных, ложноотрицательных и ложноположительных результатов не было (табл. 15).

Таблица 15.

Оценка значений результатов МРТ в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала (n=22)

Окончательный диагноз	Истинно положит. значение	Истинно подозрит. значение	Истинно отриц. значение	Ложно положит. значение	Ложно отриц. значение
Стадия Т 1 (n)	2	0	20	0	0
Стадия Т 2 (n)	4	1	16	0	1
Стадия Т 3 (n)	7	2	11	2	0
Стадия Т 4 (n)	2	0	19	1	0

При оценке значений результатов МРТ по стадии Т2 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 4 случаях, истинно подозрительные – в 1 случае, истинно отрицательные – в 16 случаях, ложноотрицательные – в 1 случае, ложноположительных результатов не было (табл. 15).

При оценке значений результатов МРТ по стадии Т3 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 7 случаях, истинно подозрительные – в 2 случаях, истинно отрицательные – в 11 случаях, ложноположительные – в 2 случаях и ложноотрицательных результатов не было (табл. 15).

При оценке значений результатов МРТ по стадии Т4 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 2 случаях, истинно отрицательные – в 19 случаях, ложноположительные – в 1 случае, истинно подозрительных результатов и ложноотрицательных результатов не было (табл. 15).

Полученные значения теста при МРТ в определении степени распространения опухоли по стадии Т представлены в таблице 16.

Таблица 16.

Значения теста при магнитнорезонансной томографии в определении степени распространения опухоли почки по стадии Т

Показатель	Значение теста при магнитнорезонансной томографии по стадиям			
	Т 1 (%)	Т 2 (%)	Т 3 (%)	Т 4 (%)
Чувствительность	100	83,3	100	100
Специфичность	100	100	84,6	95
Точность	100	95,5	90,9	95,5

Полученные данные по сравнительной оценке результатов магнитнорезонансной томографии больных с опухолями почки показали, что чувствительность МРТ при определении стадии Т1 составляет 100%, Т2 – 83,3%, Т3 и Т4 – 100%. Специфичность МРТ в определении стадии Т1 и Т2 равна 100%, Т3 – 84,6% и Т4 – 95%. Диагностическая точность МРТ в определении стадии Т1 равна 100%, Т2 – 95,5%, Т3 – 90,9% и Т4 – 95,5%.

С помощью МРТ метастазы в забрюшинные лимфоузлы обнаружены у 18 (81,8%) больных, в печени - у 6 (27,3%), в легких – у 5 (22,7%), в головном мозге – у 1 (4,5%) больного.

Таким образом, установлено, что эффективность МРТ в определении степени местного распространения и метастазирования опухолей почки не уступает компьютерной томографии, и позволяет правильно определить стадию Т1 в 100% случаев, стадию Т2 – в 95,5%, стадию Т3 – в 90,9% и Т4 – в 95,5%.

Экскреторная урография выполнена 119 (70%) больным, по данным которой увеличение размеров тени почки и деформацию ее контуров выявили у 90 (75,6%) больных, у 3 (2,5%) больных контуры почки не определялись из-

за наличия газов в кишечнике, в остальных 26 (21,8) случаях почки были обычных размеров, и контуры ее не были деформированы.

Наличие кальцификатов в опухоли почки обнаружили у 7 (5,9%) пациентов, различную степень деформации чашечно-лоханочной системы и ампутацию одной или нескольких чашечек - у 54 (45,4%), отклонение чашечно-лоханочной системы или мочеточника к средней линии - у 15 (12,6%) и расширение полостей почки – у 8 (6,7%) больных.

Экскреторная функция пораженной почки была сниженной у 34 (28,6%) пациентов, отсутствовала – у 24 (20,1%), а в остальных 61 (51,3%) случае функция почки была сохранной. Нарушение экскреторной функции контралатеральной почки не обнаружили ни у одного обследованного больного.

Для выявления метастазов опухоли почки в легких всем, обследуемым нами, 170 больным была выполнена рентгенография грудной клетки. При этом у 63 (37,1%) больных определили наличие метастазов в легких, из них у 46 (27,1%) - в обоих легких и у 17 (10%) – в одном легком. В ходе исследования метастаз в грудном позвонке был обнаружен у 1 (0,6%) больного, в ребре - у 1 (0,6%) и в мягких тканях грудной клетки - у 1 (0,6%) пациента.

Резюме.

На основании сопоставления данных УЗИ, КТ и МРТ с результатами данных интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала определили степень чувствительности, специфичности и эффективности данных методов диагностики при оценке местной распространённости рака почки для каждого из приведённых методов исследования.

Полученные результаты исследования показали, что включение в комплексный план обследования больных почечно-клеточным раком современных методов диагностики, таких как УЗИ, рентгенологические исследования, КТ и МРТ, позволяет достаточно эффективно определить степень распространенности рака, различить локальный рак от первично-

генерализованных форм опухоли, что в конечном итоге влияет на тактику лечения данной категории больных.

Таким образом, комплексное обследование больных почечно-клеточным раком с применением современных методов диагностики (УЗИ, рентгенологические исследования, КТ и МРТ) позволяет с высокой точностью определить степень распространенности опухолевого процесса, локализацию и число метастазов опухоли в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доля ПКР составляет примерно 3% в структуре солидных опухолей взрослых [107]. На момент установления диагноза метастазы выявляются у 25% пациентов [6, 91, 103].

В 1/3 наблюдений при первичном обращении уже диагностируются метастазы. У 50% больных локализованным ПКР отмечается диссеминация опухолевого процесса после нефрэктомии [107].

Исследования факторов прогноза течения ПКР – важная задача, однако большинство известных факторов достоверно влияющих на прогноз течения ПКР, таких как стадия, степень дифференцировки и морфологический тип опухоли [99, 101, 107] верифицируются только после оперативного вмешательства, поэтому актуальной задачей является определение “дооперационных” факторов прогноза течения ПКР.

Доля больных с местнораспространенной и диссеминированной формами ПКР составляет более 50% [23].

В последние годы в клинической онкологии активно изучаются различные молекулярно-биологические факторы прогноза возникновения и прогрессии опухоли. Исследование таких факторов позволяет прогнозировать ответ на противоопухолевую терапию, течение болезни и отдаленные результаты лечения [38].

На сегодняшний день основными факторами прогноза при ПКР являются размеры и распространенность опухоли, наличие метастазов в регионарных

лимфатических узлах, степень злокачественности. Больные с III-IV стадиями (T2-4 N0-2 M0) относятся к группе неблагоприятного прогноза; примерно у 50% из них после операции появляются метастазы. Выявление группы повышенного риска метастазирования может содействовать принятию рациональных лечебных решений для этой группы больных и улучшению отдаленных результатов [13].

В связи с этим возникает необходимость определения перспективных молекулярно-биологических маркеров для прогнозирования выживаемости больных ПКР.

В недалеком прошлом результаты лечения больных с местно-распространенным и метастатическим раком почки были неутешительными в связи с высокой частотой осложнений и летальностью после расширенных оперативных вмешательств, а также отсутствием методов эффективного воздействия на метастазы. Однако совершенствование техники хирургических вмешательств и развитие новых стратегий лечения метастатической болезни требуют пересмотра прежних представлений. Все это говорит о том, что проблема лечения больных с распространенной формой данного заболевания является актуальной.

В связи с этим мы поставили перед собой цель: оптимизировать методы диагностики, выявить критерии ранней генерализации путем определения экспрессии генов опухолевой ткани и улучшить результаты лечения при первично-генерализованных формах почечно-клеточного рака.

Для решения цели и задач исследования нами были изучены результаты обследования и лечения 170 больных почечно-клеточным раком, обратившихся в онкоурологическое отделение РОНЦ, СамООД.

Известно, что от своевременности выявления заболевания и определения степени распространенности опухолевого процесса зависит возможность применения рационального метода лечения, что способствует предупреждению его прогрессирования и метастазирования, а также удлинению продолжительности жизни пациента.

В настоящее время существует целый арсенал диагностических методов распознавания опухолей почки. Это клинические, инструментальные, рентгенорадиологические, морфологические и другие.

С появлением новых современных методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) повысились возможности диагностики рака почки. Однако каждый из этих методов имеет свои разрешающие возможности.

В связи с этим нами была поставлена задача, оценить возможности УЗИ, КТ и МРТ в определении степени распространенности опухоли при первично-генерализованных формах почечно-клеточного рака.

Для решения данной задачи мы провели сравнительный анализ результатов исследования по диагностической информативности УЗИ, КТ и МРТ. На основании сопоставления данных УЗИ, КТ и МРТ с результатами данных интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала определили степень чувствительности, специфичности и точности данных методов диагностики при оценке местной распространённости рака почки для каждого из приведённых методов исследования.

Полученные результаты исследования показали, что включение в комплексный план обследования больных почечно-клеточным раком современных методов диагностики (УЗИ, КТ и МРТ) позволяет достаточно эффективно определить степень распространенности рака, различить локальный рак от первично-генерализованной формы опухоли. При этом диагностическая эффективность УЗС равна 97,1%, КТ - 88,8% и МРТ - 95,5%.

Таким образом, комплексное обследование больных почечно-клеточным раком с применением современных методов диагностики (УЗИ, КТ и МРТ) позволяет с высокой точностью определить степень распространенности опухолевого процесса, локализацию и число метастазов опухоли в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное обследование больных почечно-клеточным раком с применением современных методов диагностики (УЗИ, рентгенологические исследования, КТ и МРТ) позволяет с высокой эффективностью определить степень распространенности опухолевого процесса, локализацию и число метастазов опухоли в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для точного определения степени распространенности почечно-клеточного рака, рекомендуется последовательное и комплексное обследование больных с применением современных методов диагностики (УЗИ, рентгенологические исследования, КТ и МРТ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шукруллаев Ш.А., Тилляшайхов М.Н., Низамов Д.Ф., Рахимов Н.М. Вероятность метастатического поражения регионарных лимфоузлов при почечно-клеточном раке // XI Российский онкологический конгресс. Сборник тезисов (20-22 ноябрь 2007).-Москва, 2007. -С. 233.
2. Рахимов Н.М., Низамов Ф.Д. Современные неинвазивные методы визуализации рака почки и регионарных лимфатических коллекторов // Проблемы медицины и биологии. – Самарканд, 2008. - №2. – С. 89-94.
3. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Низамов Д.Ф. Сравнительная оценка непосредственных результатов хирургического лечения почечно-клеточного рака // Врач аспирант. –Воронеж, 2009. – №1(28).-С. 11-14.
4. Низамов Д.Ф., Рахимов Н.М., Влияние сегментарной локализации первичной опухоли у больных почечно-клеточным раком на появление отдаленных метастазов в легких.// Материалы научно-практической конференции аспирантов и соискателей Ташкентской медицинской академии (8-9 май 2008). – Ташкент, 2008. – С.103-104.
5. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Низамов Д.Ф. Частота метастаза в регионарные лимфатические узлы в зависимости от объема лимфодиссекции в хирургическом лечении почечно-клеточного рака // Сборник трудов 1 пленума Научного общества Урологов Узбекистана. – Ташкент, 2008. С. 291-292.
6. Navruzov S., Tillyashaykhov M., Rahimov N., Nizamov D. Choice the volume of lymph dissection in surgical treatment of locally advanced renal cell carcinoma // European journal of surgical oncology. 2008.- Volume 34, issue 9.-1090-1091.
7. Navruzov S., Tillyashaykhov M., Rahimov N., Kutliev O. The comparative characteristics of remote results of surgical treatment of renal cell carcinoma T1-T2 // Annalis of oncologi. Edicational and Abstract Book ESMO Conference Lugano (ECLU) 2-4 july 2008. – Lugano, 2008. – Vol. 19. – 147 p.
8. Тилляшайхов М.Н Рахимов Н.М., Низамов Д.Ф. Влияние лимфодиссекции на метастатические поражения в отдаленные органы при хирургическом лечении почечно-клеточного рака // Онкоурология. – Обнинск, 2008. – спец.выпуск. – С. 39.
9. Рахимов Н.М., Низамов Д.Ф. Влияние лимфодиссекции в хирургическом лечении ПКР на метастатические поражения отдаленных органов // Материалы научно-практической конференции аспирантов и

соискателей Ташкентской медицинской академии (8-9 май 2008). – Ташкент, 2008. – С.105-106.

10. Рахимов Н.М., Кутлиев О.О. Отдаленные результаты хирургического лечения локализованного почечно-клеточного рака // Дни молодых ученных. Материалы научно-практической конференции (14-15 апрель 2009).- Ташкент, 2009.-С. 207-208.

11. Шукруллаев Ш.А. Тилляшайхов М.Н. Низамов Д.Ф. Рахимов Н.М. «Вероятность метастатического поражения регионарных лимфоузлов при почечно-клеточном раке (ПКР)». XI Российский онкологический конгресс. Материалы конгресса.20-22 ноября 2007г. Москва. С.233

12. 2. М.Н.Тилляшайхов Н.М.Рахимов. Д.Ф.Низамов «Влияние лимфодиссекции на метастатические поражения в отдаленных органах при хирургическом лечении почечно-клеточного рака». Онкоурология. Материалы конференции Российского общества онкоурологов, Медицинского радиологического научного центра РАМН, Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов и Ассоциации лучевых диагностов «ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РАДИОЛОГИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ». 5-6 ИЮНЯ 2008г., Обнинск. с.39

13. 3. Н.М.Рахимов, М.Н.Тилляшайхов, Д.Ф.Низамов «Частота метастаза в регионарные лимфоузлы в зависимости от объема лимфодиссекции в хирургическом лечении почечно-клеточного рака». Сборник трудов I-пленума Научного Общества Урологов Узбекистана посвященного 80-летию профессора Мухтарова А.М., Тошкент-2008 С.291

14. 5.N.Rahimov S.Navruzov M.Tillyashaykhov D.Nizamov «Choice the volume of lymph dissection in surgical treatment of locally advanced renal cell carcinoma».ESSO 2008 14th Congress of the European Society of Surgical Oncology The Hague, The Netherlands, 10-12 September 2008. c.1090

15.6.Рахимов Н.М.Низамов Д.Ф. «Современные неинвазивные методы визуализации рака почки и регионарных лимфатических коллекторов». Проблемы биологии и медицины №2 (52) 2008. С.89
16.7.Д.Ф.Низамов «Химио- и гормональная терапия почечно-клеточного рака: современное состояние проблемы» Медицинский журнал Узбекистана №1, 2008 С.79
17.8.Д.Ф.Низамов,Н.М.Рахимов «Влияние сегментарной локализации первичной опухоли у больных почечно-клеточным раком на появление отдаленных метастазов в легких» Дни молодых учёных. Материалы научно-практической конференции аспирантов и соискателей. 8-9 апреля 2008г.Ташкент. С.103
18.9.Рахимов Н.М.,Низамов Д.Ф. «Влияние лимфодиссекции в хирургическом лечении почечно-клеточного рака на метастатические поражения отдаленных органов» Дни молодых учёных. Материалы научно-практической конференции аспирантов и соискателей.8-9 апреля 2008г.Ташкент.С.105
19.10.Низамов Д.Ф. Тилляшайхов М.Н. «Эффективность Роферона-А в комбинации с винбластином у больных диссеминированным ПКР» XII Российский онкологический конгресс. Материалы конгресса
20.18-20 ноября 2008 года Москва С.207
21.11.Н.М.Рахимов М.Н.Тилляшайхов Д.Ф.Низамов «Ранние непосредственные результаты радикальной нефрэктомии с расширенной лимфодиссекцией при хирургическом лечении почечно-клеточного рака»XII Российский онкологический конгресс.Материалы конгресса 18-20 ноября 2008 года Москва С.207
22.Д.Ф.Низамов, Н.М.Рахимов, М.Н.Тилляшайхов «Сравнительная оценка непосредственных результатов хирургического лечения почечно-клеточного рака» «Врач-аспирант», 2009г, №1 (28). научно практический журнал. Воронеж (Россия),С.14

23. D. Nizamov, M. Gafur-Akhunov, M. Tillyashaykhov,D. Nishanov, N. Rahimov «Prognostic value of tumor cell proliferative activity in disseminated kidney cancer» EJC Supplements Joint ECCO 15-34th ESMO Multidiciplinary Congress BERLIN, 20-24 SEPTEMBER 2009 Abstract Book September 2009 Vol 7 No 2
24. C.438
25. 15.D. Nizamov, M. Gafur-Akhunov,,M. Tillyashaykhov, D. Nishanov,O. Kutliev «Prognostic significance of gen-supressor p53 and Bcl-2 in disseminated kidney cancer» EJC Supplements Joint ECCO 15-34th ESMO Multidiciplinary Congress BERLIN, 20-24 SEPTEMBER Abstract Book September 2009 Vol 7 No 2 C.438
26. 16.Д.Ф.Низамов,М.Н.Тилляшайхов,М.А.Гафур-Ахунов «Факторы апоптоза и пролиферации, как прогностические критерии выживаемости при диссеминированном раке почки «Врач-аспирант», 2009г, №8 (35). научно практический журнал. Воронеж (Россия), С.687

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003г. // Онкоурология. – 2005. № 1. – С. 6-9.
2. Алексеев Б.Я., Шегай П.В. Таргетная терапия распространенного рака почки. // Онкоурология. - 2007. - №4. – С. 12-14.

   Алиев М.Д.,Тепляков В.В., Каллистов В.Е., Валиев А.К., Карпенко В.Ю., Трапезников Н.Н. Современные подходы к лечению метастазов злокачественных опухолей в кости. Хирургическое лечение метастазов злокачественных опухолей в кости // Практическая онкология: избранные лекции СПб., 2004. - С.738-748.
3. Алиев М.Д., Тепляков В.В., Соколовский В.А., Мусаев Э.Р., Карпенко В.Ю. Органосохраняющие методы хирургического лечения метастазов

рака почки при поражении длинных трубчатых костей. // Онкоурология. – 2006, №1. – С.25-29.

Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. - Санкт-Петербург, 2000. – 309с.

4. Ахметзянов Ф.Ш., Шаймарданов И.В., Шаймарданова Р.М., Ахметзянова Р.Ф. Некоторые пути улучшения отдаленных результатов лечения рака почки. // Онкоурология. – 2007. - №4. – С- 12.
5. Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д., Блохин П.С. Ипсилатеральная адреналэктомия: обязательна ли при нефрэктомии по поводу почечно-клеточного рака? // Урология. - 2008, №2. – С.41-43.
6. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. // Арх. Пат. - 2001. - Вып.1. - С.51-60.
7. Ваганова И.Г. // Вопр. Онкол. - 2000. - Т.46, №5. - С.578-582
8. Варламов С.А., Шойхет Я.Н., Пустошилова Н.М., Лазарев А.Ф. Комплексное лечение местно-распространенного рака почки. // Онкоурология. – 2007. - №1. - С. 25-26.
9. Гуторов С.Л., Степанова Е.В., Вишневская Я.В., Черноглазова Е.В., Соколова И.Н., Матвеев В.Б. Прогностическое значение экспрессии тимидинфосфорилазы, Bcl-2 и Ki-67 при раке почки T1-2N0M0. // Онкоурология. - 2007. - №4. - С. 22.
10. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение местнораспространенного и метастатического рака почки. М. - 1999.
11. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002г. М. Медицинское информационное агентство. - 2004. - С. 110-167.
12. Журкина О.В. Эндогенные факторы риска рака почки. // Уроонкология. №4. Москва. - 2008. -С.54.
13. Имянитов Е.Н. «Эпидемиология и биология опухолей почек». Практическая онкология Т.6, №3; 2005.
14. Карякин О.Б., Хнычев С.С., Сафиулин К.Н., Дмитриенко Ю.О. Комбинированное лечение местно-распространенного и

распространенного рака почки. // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции. М. - 1999. - С. 191-193.

15. Лазарев А.Ф., Климачев В.В., Авдалян А.М., Бобров И.П., Зорькин В.Т. Экспрессия Ki-67 и P53 при дисплазии рака желудка. // Арх. патол. – 2006. - Т.68, №3. Выпуск 3.
16. Лопаткин Н.А. Опухоли почки. // В кн.: Клиническая онкоурология. Под ред. Е.Б. Маринбаха. М. Медицина. – 1975.
17. Лопаткин Н.А. Урология. Опухоли мочеполовых органов. Опухоли почки. М. «Медицина». – 1995. – 368 стр.
18. Лоран О.Б., Франк Г.А., Серегин А.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Серегин А.А., Шустицкий Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки. – 2005.
19. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. // Вопр. онкол. - 2000. - Т.46, №2. - С.121-127.
20. Матвеев В.Б. Энциклопедия клинической онкологии. - М., 2004. - С.490-500.
21. Махсон А.Н., Махсон Н.Е. Хирургия при метастатических опухолях костей. - 2002. - С.54-79.
22. Маянц А.И. Опухоли почек и верхних мочевых путей. М., Медгиз. 1949.
23. Островский Ю.П., Суконко О.Г., Жарков В.В., Андрущук В.В., Красный С.А., Поляков С.Л., Войцун Т.Г., Крачак Д.И., Соловьев С.Л.. Симультанное хирургическое лечение больных почечно-клеточным раком с конкурирующей патологией сердца. // Онкоурология. – 2006, №1. – С.32-37.
24. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека.- М., 2005.- С.331-335.
25. Пасечник Д.Г. Прогностические факторы при раке почки. // Материалы Европейской школы по онкологии. - Москва. - 2001. - С. 1-12.

26. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ “STATISTICA”. - М., Медиа Сфера. – 2002. - 312с.
27. Тимофеев И.В., Маджуга А.В., Демидов Л.В., Сомонова О.В., Харкевич Г.Ю., Елизаров А.Л. Гиперкоагуляция - прогностический фактор, влияющий на эффективность иммунотерапии у больных метастатическим раком почки? // Онкоурология. №1. – 2007. – С. 36-38.
28. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2003 году. – М., 2004.
29. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2003 году. – М., 2005.
30. Якубовская Р.И. // Рос. онкол. журн. – 2000, №6. - С.42-49.
31. Aliev M.D., Teplyakov V., Sicheva L., Karpenko V. Modern orthopaedical treatment of metastatic lesion of long bones. // 17-th Annual Meeting of the EMSOS. - Oslo, Norway, 9-11 June. - 2004. - P.46.
32. Amato R.J. Chemotherapy for renal cell carcinoma. // Semin. Oncol. - 2000; 27: 177-86.
33. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2004. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2004.
34. Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J., Metzner B.: IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. // Br.J.Cancer. - 2001; 85:1130-1136.
35. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. // J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol.22. - P.1188-1194.
36. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. // Radiother. Oncol. – 1999; 52: 111-21.

37. Bui M.H., Visapaa H., Seligson D. et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki-67 as predictors of survival for renal cell carcinoma. // J. Urol. - 2004; 171 (6): 2461-6.
38. Chaudhary U., Hull G. // Oncology. - 2003. - V. 17, №5. - P.701-712.
39. Cho D.S., Joo H.J., Oh D.K. et al. Cyclooxygenase-2 and p53 expression as prognostic indicators in conventional renal cell carcinoma. // Yonsei Med. J. - 2005; 46 (1): 133-40.
40. Clark J.I., Atkins M.B., Urba W.J. et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. // J. Clin. Oncol. - 2003; 21(16): 3133-40.
41. Coppin C., Porzsolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. // Cochrane Database Syst. Rev. - 2005; CD001425.
42. Cohen H., McGovern F. RenalCell carcinoma. // N. Engl. J. Med. - 2005; 353: 3477-90.
43. De Mulder P.H., van Herpen C.M.,Mulders P.A. Current treatment of renal cell carcinoma//Ann. Oncol. - 2004; 15, Suppl. 4: 319-328.
44. Dijkstra P.D.S. Pathological fracture of long bones due bone metastases. - 2001. - Chapter I.
45. Donskov F., von der Maase H., Henriksson R. et al. Outpatient treatment with subcutaneous histamine dihydrochloride in combination with interleukin-2 and interferon-a in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of an open single-armed multicentre phase II study. // Cancer. J. Sci. Am. - 2002; 3: 572.
46. Eble J.N., Sauter G., Epsthan J.I., Sesterhehh I.A. Tumours of the urinary system and male genital organs. // WHO Classification of tumours. - 2002. - P.24-27.
47. Ernest S., Rajaraman S., Megyesi J. et al. Expression of MDR1 (multidrug-resistance) gene and its protein in normal human kidney. // Nephron. - 1997; 77; 284-9.
48. Eckardt J.J., Kabo J.M. et al. Endoprosthetic Reconstructions for bone metastases. // Clin. Orthop. Rel. Res. - 2003.- V.415. - P. 254-S262.

49. Fanigan R.C., Campbell S.C., Clark J.I. et al. Metastatic renal cell carcinoma. Current treatment options. // Oncology. - 2003; 4: 385-390.
50. Figlin R.A. Kidney Cancer. - Boston, 2003.
51. Godley P.A. Renal cell carcinoma. // Curr Opin Oncol. - 2001; 13: 199-203.
52. Hock L.M., Lynch J., Balaji K.C. 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. - 2002; 167: 57-60.
53. Hollingsworth J.M., Miller D.C., Daignault S., Hollinbeck B.K. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. // J. Natl. Cancer Inst. - 2006; 98 (18): 1331-4.
54. Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A., Belldegtun A.S. Surveilance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. // Urol. Clin. Norh. Am. - 2003; 30(4): 843-52.
55. Jemal A., Thomas A., Murray T. et al. Cancer statistics, 2002. // Cancer J. Clin. - 2002; 52: 23-47.
56. Jemal A., Murray T., Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. // CA Cancer. J. Clin. -2005; 55: 10-30.
57. Itoi T., Yamana K., Bilim V. et al. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients. // Br. J. Cancer. - 2004; 90: 200-5.
58. 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; 73(5): 1496-501.
59. Kirkali Z., Yorukoglu K. Premalignant lesions in the kidney. // Scientific World J. - 2001; 1-855-867.
60. Kirkali Z., Tuzel E., Mungan M.U. Recent advanced in kidney cancer and metastatic disease // BJU. Int. - 2001; 88(8): 818-824.
61. Kirkali Z., Lekili M. Renal cell carcinoma: new prognostic factors? // Curr. Opin. Urol. - 2003; 13(6): 433-438.

62. Kirkali Z., Erdem Canda A. Современные подходы к лечению почечно-клеточного рака. // Онкоурология. – 2006, №1. – С.23-25.
63. Kouba E., Smith A., McRackan D. et al. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. // J. Urol. - 2007; 177 (2): 466-470; discussion 70.
64. Lam J.S., Shvarts O., Said J.W. et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumour of patients with renal cell carcinoma. // Cancer. - 2005; 103 (12): 2517-25.
65. Lipton A., Colombo-Berra A., Bukowski R.M. et al. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. // Clin. Cancer. Res. - 2004; 15; 10(18Pt.2): 6397-6403.
66. Mickisch G.H. Rational selection of control arm for randomised trials in metastatic renal cell carcinoma. // Eur. Urol. - 2003; 43: 670-679.
67. Motzer R.J., Russo P. Systemic therapy of renal cell carcinoma. // J. Urol. - 2000; 163: 408-17.
68. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against in advanced renal cell carcinoma. // J. Clin. Oncol. - 2002; 20: 289-96.
69. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.L. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. // J. Clin. Oncol. - 2005; 23; 133-41.
70. Murphy W.M., Grignon D.J., Perlman E.J. // Atlas of Tumor Pathology. 4-rd Ser., Fasc.1.- Washington, 2004.- P.101-240.
71. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs / Eds. J.N. Eble et al. // World Health Organization Classification of Tumours.- Lyon, 2004.- P. 5-68.

72. Pehlivan S., Koyuncuoglu M., Pehlivan M. et al. Premalignant lesions in the kidney share the same genetics changes as conventional renal cell carcinoma. // World J.Urol. - 2004; 22 (2): 120-123.
73. Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M. et al. // Ann. Tho. Surg. - 2002. - V.73. - P.1082-1087.
74. Schmidbauer G., Ecke H. Diagnosis and therapy of metastases-induced pathologic fractures. // Acta Orthop. Belg. - 2002; 66 (3): 58-11.
75. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the known. // J. Cell. Physiol. - 2000; 152 (3): 311-22.
76. Uchida T., Gao J.P., Wang G. et al. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. // Urology. - 2002; 59: 615-20.
77. Uzunlar A.K., Sahin H., Yilmaz F. et al. Expression of p53 oncoprotein and Bcl-2 in renal cell carcinoma. // Saudi Med. J. - 2005; 26: 37-41.
78. Waters J.S., Moss C., Pyle L. et al. Phase II clinical trial capecitabine and gemcitabine chemotherapy in patients with metastatic renal carcinomaю // Br. J. Cancer. - 2004; 15; 91(10): 1763-1768.
79. Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M. et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. // J. Clin. Oncol. - 2003; 21; 3127-32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМП - верхние мочевые пути

ИА - индекс апоптоза

ИГХИ - иммуногистохимическое исследование

ИТ - иммунотерапия

КТ - компьютерная томография

ЛТ - лучевая терапия

МРТ - магнитнорезонансная томография

ПА - пролиферативная активность

ПКР - почечно-клеточный рак

РОНЦ - Республиканский онкологический научный центр

УЗИ - ультразвуковое исследование

ПГПКР - первично-генерализованный почечно-клеточный рак

М р53 –мутантный р53