

УДК 616-059+616.61-006/-089

ВІННИК Ю.О., ЗЕЛЕНСЬКИЙ Р.О.

Харківський обласний клінічний онкологічний центр

Етіопатогенез нирково-клітинного раку

Резюме. В огляді літератури висвітлюється проблема раку нирки, що залишається однією з найважливіших в онкології. Багаторічні спостереження за змінами частоти захворювання, стадійності раку, а також тривалості життя хворих дають підставу прогнозувати рівень захворюваності та виживаності хворих на рак нирки. Кількість хворих із місцево поширеним процесом у нирці в Україні становить, за даними літератури, близько 40 %. Викликає інтерес динаміка і причини захворюваності на рак нирки, а оскільки кількість запущених форм залишається високою, то актуальним є визначення шляхів профілактики та ранньої діагностики для своєчасного виявлення та вибору оптимального методу лікування.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, етіопатогенез.

За сучасними даними, нирково-клітинний рак (НКТ) являє собою поліетіологічне захворювання [19, 24], на виникнення і розвиток якого можуть вплинути багато абсолютно різних факторів: генетичні, гормональні, хімічні, променеві, імунологічні та інші.

Однозначної причини виникнення пухлин нирки вірогідно не встановлено. Специфічний канцероген не виявлено. До факторів ризику належать куріння, травма нирки, контакт із нітрозосполуками, циклічними вуглеводнями та азбестом, а також зловживання анальгетичними препаратами, тривалий гемодіаліз (у хворих із хронічною нирковою недостатністю) і деякі захворювання, що призводять до нефросклерозу (включаючи артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, нефролітіаз, хронічний пієлонефрит і т.ін.).

Проведені рядом авторів багатоцентрові епідеміологічні дослідження факторів ризику розвитку НКТ виявили істотну роль певних біологічних, соціальних і професійних факторів. Так, серед шкідливих звичок велике значення має тривале (понад 30 років) із раннім початком (до 24 років) паління — відносний ризик (RR — relative risk) становить 1,4–2,0. Важливими є особливості харчування: висококалорійний раціон (RR — 1,7), надмірне вживання червоного м'яса, жирної і вуглеводної їжі (RR — 3,2–3,3 у жінок і 1,9 у чоловіків), зменшують ризик захворювання переважно рослинна дієта і використання вітамінів антиоксидантного комплексу. У жінок певну роль відіграє надмірна вага, особливо в поєднанні з артеріальною гіпертензією (RR — 2,7–3,6), гіперестрогенія (RR — 1,8–2,2), а використання пероральних контрацептивів сприяє зменшенню ризику (RR — 0,5). Ризик розвитку нирково-клітинного раку зростає за наявності захворювань з

ураженням нирок — пієлонефриту, цукрового діабету та артеріальної гіпертензії (RR — 1,2–1,4), термінальних стадій захворювань нирок (4–7 % з них супроводжуються розвитком раку нирки).

Певна роль відводиться сімейному анамнезу щодо раку нирки (RR — 1,6). Велике значення мають професійні фактори ризику в металургійній, коксохімічній, нафтопереробній промисловості, а також виробництві азбесту й органічних розчинників (RR до 4,9). У той же час із підвищенням соціального статусу ризик розвитку раку нирки дещо знижується. Підвищений ризик мають хворі, які тривалий час використовують діуретики (RR — 1,4–1,6), гіпотензивні (RR — 2,0) і нестероїдні протизапальні препарати, наприклад фенацетин або аспірин (RR — 1,6). Останніми роками з'явилися роботи, що свідчать про важливу роль у розвитку раку нирки пролонгованого низькодозового іонізуючого випромінювання в жителів забруднених радіонуклідами регіонів.

Генетичні дослідження у хворих із НКТ продемонстрували можливість транслокації хромосом 3 і 11. Певне значення в розвитку нирково-клітинного раку мають спадкові фактори, причому успадковується не саме новоутворення, а схильність до нього. Наприклад, у хворих із такими спадковими захворюваннями, як хвороба Гіппеля — Ліндау і хвороба Бурневілья — Прінгла (туберкульозний склероз), крім порушень ембріогенезу, є генетична схильність до нирково-клітинного раку. Пухлинний процес у них часто двосторонній і мультифокальний, а вогнища пухлинного процесу чергуються з кістами [1,

© Вінник Ю.О., Зеленський Р.О., 2014

© «Медицина невідкладних станів», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

6]. Роль недостатності імунної системи обґрунтована. Відомий також випадок виникнення пухлин нирки і під впливом променевої енергії та радіонуклідів. Так, пухлина нирки виявлялася через багато років після застосування рентгенодіагностичного препарату торотраст, що містив радіоактивний торій [19]. Л.М. Шабад, В.С. Трусов в експерименті викликали у щурів рак нирки за допомогою хімічного канцерогену диметилнітрозоаміну. Опубліковані роботи про вплив статевих гормонів на розвиток раку нирки. Вперше W. Matthews у 1947 році за допомогою стильбестролу викликав рак нирки у сирійського хом'ячка [19]. Таким чином, досі немає єдиної і загальноприйнятої теорії походження раку нирки.

Захворюваність на рак нирки в середньому становить 4 випадки на 100 000 населення. Більше того, відзначається зростання захворюваності на рак нирки, що пояснюється не тільки поліпшенням виявлюваності новоутворень даного органа, а й істинним зростанням захворюваності на нирково-клітинний рак. Рак нирки займає третє місце серед найбільш частих новоутворень сечостатевих органів, при цьому пухлина нирки становить близько 3 % усіх новоутворень дорослої людини. Найбільш поширеним новоутворенням нирки є нирково-клітинний рак (85–90 %).

Протягом 90-х років абсолютне число вперше зареєстрованих випадків раку нирки становило щорічно в США 27–28 тис., в Україні — 7,5–10 тис., при цьому щорічний темп приросту захворюваності відзначався в США на рівні 2–3 %, а в Україні — 6–10 %. За загальною статистикою чоловіки хворіють у 2 рази частіше, причому пік захворюваності у них спостерігається у віці понад 50 років, у той час як у жінок захворювання частіше виникає у третьому і четвертому десятилітті життя.

НКР становить 2–3 % всіх епітеліальних пухлин [1], найвищий рівень захворюваності спостерігається в західних країнах. У цілому до недавнього часу протягом останніх двох десятиліть мав місце щорічний приріст частоти виникнення НКР як у Європі, так і в усьому світі, хоча в Данії та Швеції спостерігалось постійне її зниження [2]. За оцінками стану на 2006 р., у Європейському Союзі зафіксовано 63 300 нових випадків НКР і 26 400 смертей, пов'язаних із цим типом раку [3]. У Європі аж до початку 90-х років ХХ ст. спостерігалось зростання загального рівня смертності від НКР, потім він стабілізувався або став знижуватися [4]. У країнах Скандинавії зниження смертності спостерігається з 80-х років минулого століття, а у Франції, Німеччині, Австрії, Нідерландах та Італії — з початку 90-х. Проте в деяких країнах Європи (Хорватія, Естонія, Греція, Ірландія, Словаччина) рівень смертності і раніше виявляв тенденцію до зростання з одночасним збільшенням швидкості [4]. НКР є найбільш поширеним солідним новоутворенням у нирках — на нього припадає близько 90 % усіх злоякісних пухлин нирок. Існують різні типи НКР зі специфічними патогістологічними і генетичними характеристиками [5]. Частота

захворюваності серед чоловіків в 1,5 раза вища, ніж серед жіночого населення. Пік захворюваності припадає на віковий проміжок 60–70 років.

Як передрак нирки розглядаються: інтратубулярна епітеліальна дисплазія, інтракістозна епітеліальна дисплазія і, нарешті, аденома або карцинома, що є проблемами диференціальної діагностики. У 2000 році групою європейських патологів для позначення вказаних змін був запропонований новий термін — «ренальна інтратубулярна неоплазія». Остання представлена у вигляді окремих зон зазвичай неподалік від пухлинного вузла і нерідко в асоціації з явищами нефросклерозу. Епітеліальні клітини в таких зонах різною мірою варіюють у розмірах, ядра виглядають збільшеними, везикулярними. Іноді ступінь клітинної атипії, переважно в збиральних трубочках, досягає ознак карциноми *in situ*.

На думку Birnbaum, рак нирки зростає в середньому на 0,5 см на рік, при цьому автори підкреслюють, що доброякісні новоутворення ростуть істотно повільніше. Е.Б. Мазо, навпаки, підкреслює більш повільне зростання раку нирки — 0,14 см/рік. У пацієнтів із пухлиною нирки відзначається різна тривалість захворювання. Час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу варіює від 1 дня до 14 років. Жодного зв'язку між будовою пухлини і тривалістю захворювання ми не спостерігали. Велика тривалість перебігу вказує лише на відносно доброякісне зростання пухлини.

Судити про динаміку росту пухлини нирки можна з ряду спостережень: 1. Діагноз пухлини нирки був встановлений, дані комп'ютерної томографії (КТ) за характером накопичення контрастної речовини свідчили про можливо злоякісну пухлину нирки, але з огляду на невеликі розміри новоутворення від операції було вирішено утриматися і здійснювати динамічне спостереження. Категорично не схвалюємо таку тактику, проте з жalem доводиться спостерігати подібних хворих, яких оперують при запущеній стадії захворювання. 2. Діагноз пухлини, можливо злоякісної, не викликає сумнівів, але від операції було вирішено утриматися у зв'язку з віком пацієнта (понад 80 років). 3. Операцію не вдалося провести у зв'язку з важкими супутніми захворюваннями.

Таким чином, латентний перебіг хвороби ускладнює ранню діагностику пухлини, але, як показує наш досвід, у цих спостереженнях навіть пізня діагностика дозволяє розраховувати на успішний результат.

Морфогенез нирково-клітинного раку включає: розвиток частіше дифузного нефросклерозу; появу у фокусах склерозу передракових змін епітелію у вигляді вогнищевої гіперплазії нефроцитів із виникненням дисплазії, що супроводжується генетичною нестабільністю й пошкодженнями генома епітеліальних клітин; виникнення маленьких епітеліальних пухлин нирок, одні з яких спочатку є нирково-клітинним раком, а інші — аденомами; прогресію пухлини з наростанням гетерогенності пухлинних клонів, що виявляється при дослідженні ДНК.

Більшість новоутворень не пальпуються аж до пізніх стадій захворювання [1]. У даний час понад 50 % усіх випадків НКР виявляються випадково під час проведення візуалізуючих досліджень різних неспецифічних симптоматичних комплексів [2–4]. Класична тріада клінічних симптомів (біль у боці, макрогематурія і новоутворення, що визначається при пальпації черевної порожнини) сьогодні зустрічається рідко (6–10 %) [5, 6]. Паранеопластичні синдроми відзначають приблизно у 30 % пацієнтів, які мають клінічні ознаки НКР. Найбільш поширеними симптомами паранеопластичного синдрому є такі:

- підвищений тиск;
- кахексія;
- зниження маси тіла;
- гарячка;
- нейроміопатії;
- амілоїдоз;
- підвищена швидкість осідання еритроцитів;
- анемія;
- порушення функції печінки;
- гіперкальціємія;
- поліцитемія.

У деяких хворих поряд із клінічними ознаками виявляються також симптоми метастатичного захворювання, такі як біль у кістках або постійний кашель [1, 7]. Виявлення наступних симптомів повинно стати приводом для проведення більш детального променевого обстеження:

- наявність пальпованої пухлини в черевній порожнині;
- пальповані шийні лімфатичні вузли;
- постійне варикоцеле;
- двосторонній набряк нижніх кінцівок (може свідчити про залучення венозної системи).

До лабораторних тестів, що найбільш часто дозволяють діагностувати НКР, зараховують рівень сироваткового креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації, вміст гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів, рівні лужної фосфатази, лактатдегідрогенази і сироваткового кальцію з поправкою [1, 8, 9]. Окремо двосторонню функцію нирок необхідно оцінювати в таких ситуаціях [10, 12]:

- за наявності ризику значного зниження ниркової функції у процесі лікування (пухлина єдиної нирки, пухлинне ураження обох нирок);
- при зниженні функції нирок, про що сигналізує підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові;
- у пацієнтів, які мають ризик зниження функції нирок у майбутньому з причини наявності супутніх захворювань, таких як діабет, хронічний пієлонефрит, реноваскуліт, нирковокам'яна хвороба або полікістоз нирок.

Більшу частину новоутворень ниркової паренхіми виявляють при ультразвуковому дослідженні (УЗД) або КТ, виконуваних з іншого приводу. Візуалізація може використовуватися для розподілу утворень нирок на солідні і кістозні.

Для солідних утворень у нирках найважливішим диференціальним критерієм злоякісних новоутво-

рень є наявність контрастування [13]. Традиційно для виявлення та характеристики утворень нирок використовують УЗД, КТ або магнітно-резонансну томографію (МРТ). Більшість утворень у нирках можуть бути точно діагностовані за допомогою лише одного з даних методів.

Візуалізація. УЗД з контрастуванням може бути корисним в особливих випадках (наприклад, при хронічній нирковій недостатності з відносними протипоказаннями до використання контрастних речовин на основі гадолінію або йодованих контрастних речовин) [14–16].

КТ або МРТ використовують для визначення характеру новоутворень нирки. На знімках КТ контрастування в новоутвореннях нирок визначається шляхом порівняння контрастності за шкалою Хаунсфілда (в одиницях шкали HU) до і після введення контрасту. Зміна контрастності на 20 HU або більше є переконливим доказом контрастування [17]. Точна диференціальна діагностика зображення нефрографічної фази дозволяє отримувати оптимальні зображення утворень у нирках. КТ органів черевної порожнини дозволяє діагностувати НКР і отримати інформацію:

- про будову і функції контралатеральної нирки [10];
- поширення первинної пухлини з виходом за межі нирки;
- залучення венозної системи в ураження;
- збільшення регіонарних лімфатичних вузлів;
- стан надниркових залоз і печінки.

КТ-ангіографія судин черевної порожнини з застосуванням контрастної речовини може з успіхом використовуватися для отримання докладних відомостей про стан кровопостачання нирок [18]. У разі, якщо результати КТ неточні, можна вдаватися до виконання МРТ й отримати додаткову інформацію:

- щодо виявлення контрастування в новоутвореннях нирок;
- дослідження місцево поширеного злоякісного утворення;
- вивчення ступеня ураження венозної системи, якщо на КТ-скані погано визначається поширення пухлинного тромбу в нижню порожнисту вену (НПВ) [19–22].

Частота виявлення метастазів у лімфатичних вузлах наростає зі збільшенням стадії захворювання. L. Giuliani виявив близько 6 % випадків метастазів у лімфатичні вузли при граничному процесі в нирці, 46,4 % випадків — при місцево поширеному процесі, 61,9 % — при метастазах в інших органах і 66,6 % випадків — при судинній інвазії в поєднанні з дистанційованими метастазами [8].

У 1969 р. С. Robson і співавт. відстоювали необхідність видалення парааортальних і паракавальних лімфатичних вузлів від біфуркації аорти до ніжок діафрагми як обов'язкового компонента радикальної нефректомії і припускали, що покращення виживання пацієнтів повинно бути частково пов'язане з дисекцією заочеревинних лімфатичних вузлів. У

цьому класичному дослідженні, виконаному до появи ефективних методів променевої діагностики, 22,7 % пацієнтів мали «позитивні» лімфатичні вузли, а виживаність була еквівалентна такій у хворих з інвазією в ниркову вену [22]. Група Торонто після оцінки виживаності пацієнтів отримувала лікування в обсязі радикальної нефректомії (162 людини), продовжувала захищати перевагу заочеревинної лімфаденектомії, незважаючи на суперечливі результати, що з'явилися в літературі щодо значимості цієї процедури [13]. Інші аспекти радикальної нефректомії, особливо повне видалення нирки або адреналектомія, виявилися не настільки необхідними або корисними за умови адекватної стадійності захворювання [10, 18].

Застосування попередньої імунотерапії при локально поширеній формі захворювання або метастатичному ураженні призводить до значного зменшення тривалості життя пацієнтів.

Для прогнозування ризику виникнення злоякісного утворення використовується класифікація Босняку, що базується на оцінці кістозних новоутворень у нирках і визначає кісти нирок 5 категорій на підставі їх виду на КТ-зображеннях.

Біопсія пухлин нирок усе частіше знаходить своє місце в діагностиці, клінічному спостереженні за пацієнтами [5]. Товстоголкова біопсія в більшості серій демонструє високу специфічність і чутливість до присутності злоякісних новоутворень, хоча слід зазначити, що в 10–20 % випадків біопсії не дають можливості зробити висновок про результат. Метою біопсії є визначення потенційної злоякісності, типу і ступеня диференціювання оцінюваного новоутворення нирки. Черезшкірну біопсію проводять у разі необхідності виконання нефректомії. Виконання біопсії показано пацієнтам із метастатичним раком перед початком проведення системної терапії. Гістологічний діагноз при НКР встановлюється після хірургічного видалення пухлин нирок або після дослідження зразка, взятого при біопсії. Загальноприйнятою при НКР є система класифікації Фурмана за ступенем диференціювання (I, II, III і IV) [8], що є важливим незалежним прогностичним фактором.

Згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [9], існують щонайменше 3 основних гістологічних підтипи НКР:

- світлоклітинний (80–90 %);
- папілярний (10–15 %);
- хромофобний (4–5 %).

Ці типи відрізняються гістологічними й молекулярно-генетичними змінами. Папілярний НКР, у свою чергу, розподіляють на 2 різних підтипи — 1-й і 2-й, що відрізняються несприятливим клінічним перебігом.

Загальноприйнятою системою стадійності НКР служить класифікація TNM, рекомендована для використання в клінічній і науковій роботі [1]. Однак вона вимагає постійного поліпшення [2]. На основі даних, опублікованих у літературі, присвяченій прогностичним факторам, у версію від 2009 р. були вне-

сені значні зміни. Виділення підстадії pT1, введене у 2002 р., пройшло валідацію у кількох дослідженнях і більше не є предметом дискусій [3–5]. Розподіл пухлин стадії T2 за розмірами, незважаючи на менший обсяг досліджень, був недавно включений в класифікацію TNM (2009).

Починаючи з версії класифікації TNM від 2002 р., пухлини з інвазією в клітковину ниркового синуса зараховували до стадії pT3a. Однак з урахуванням накопичених даних можна припустити, що при інвазії пухлини в нирковий синус прогноз гірший, ніж при інвазії в паранефральну жирову клітковину, і, отже, такі пухлини не слід включати до стадії pT3a [6–8].

У великому числі робіт згадується про те, що інвазія пухлини в надниркову залозу є край поганою прогностичною ознакою і такі форми НКР слід класифікувати як пухлини стадії T4 [3, 9, 10]. Ці зміни були внесені в останню за часом версію TNM [1]. У попередніх версіях класифікації TNM до групи pT3b включали пухлини з інвазією як у ниркову, так і в нижню порожнисту вену. У результаті проведення численних досліджень прогностичного значення інвазії в НПВ порівняно з інвазією в ниркову вену [11–13] ці 2 групи в останню версію класифікації TNM включені окремо [1].

Точність підрозділу класифікації N1-N2 була поставлена під сумнів [14]. Для визначення категорії M у хворих на НКР повинно виконуватися ретельне доопераційне інструментальне обстеження, що на сьогодні включає КТ грудної та черевної порожнини [15, 16].

Анатомічні фактори включають розмір пухлини, венозну інвазію, інвазію капсули нирки, залучення у процес надниркової залози, лімфатичних вузлів, а також наявність віддалених метастазів. Дані фактори об'єднані в загальноприйнятій класифікації TNM. До гістологічних факторів належать ступінь ядерного диференціювання за Фурманом, підтип НКР, ознаки саркоматоїдного характеру, інвазія в дрібні судини, некроз пухлини і інвазія в збиральну систему. Ступінь диференціювання за Фурманом є загальноприйнятою системою гістологічної класифікації у разі НКР [17]. Незважаючи на існуючі відносно неї розбіжності серед внутрішніх і зовнішніх спостерігачів, ступінь диференціювання служить незалежним прогностичним фактором [18]. Нещодавно було висунуто припущення про те, що спрощена 2- або 3-рівнева класифікація за Фурманом може бути такою ж точною, як і класична 4-рівнева схема [2]. Як показують результати однофакторного аналізу, має місце тенденція до отримання більш позитивного прогнозу в пацієнтів із хромофобним раком порівняно з таким у хворих на папілярний або звичайний (світлоклітинний) НКР [3]. Однак прогностичне значення відмінностей у гістологічній будові нівелюється при обліку стадії пухлинного процесу [4]. Серед пацієнтів із папілярним раком було виділено 2 прогностично різних групи [5]: тип 1 — пухлина з низьким злоякісним потенціалом, клітини з хромофільною цитоплазмою,

сприятливий прогноз, і тип 2 — пухлина високого злоякісного потенціалу, клітини з еозинофільною цитоплазмою, висока схильність до метастазування. Поділ НКР на описані підтипи було підтверджено на молекулярному рівні за допомогою генетичних і цитогенетичних досліджень [8]. Клінічні прогностичні фактори включають загальний стан пацієнта, місцеві симптоми, ступінь кахексії, вираженість анемії й число тромбоцитів [9].

У даний час проводять дослідження великої кількості молекулярних маркерів, включаючи карбоангідразу IX, судинний ендотеліальний фактор росту, фактор, індукований гіпоксією, антиген Ki 67 (проліферація), білок p53, P16 (гомолог фосфатази і тензину), E-кадгерин, CD44 (клітинна адгезія) [4]. До сьогодні жоден маркер не зміг продемонструвати поліпшення точності прогнозу нинішніх прогностичних систем, тому в клінічній практиці їх використання не рекомендується.

Останніми роками були розроблені і пройшли випробування на хворих з інших медичних центрів післяопераційні прогностичні системи та номограми, що включають комбінації незалежних прогностичних факторів [2]. Ці системи можуть бути більш точними, ніж класифікація TNM або градація за Фурманом окремо. Важливою перевагою номограм є їх здатність вимірювати точність прогнозу, що дозволяє об'єктивно оцінити всі нові прогностичні параметри [5].

Однією з головних біологічних особливостей раку нирки є венотропність і поширення його у вигляді пухлинного тромбу по інтратренальних венах в основний стовбур, а потім у нижню порожнисту вену, іноді аж до правого передсердя. Важливо відзначити, що пухлина нирки на певному етапі свого розвитку проростає прилеглі органи і тканини, метастазує в регіонарні лімфатичні вузли й віддалені органи, викликаючи порушення функції залученого в онкологічний процес органа.

Незалежно від тривалості клінічного перебігу проростання пухлини в сусідні органи може виникнути в різні терміни захворювання. Характерним є те, що найбільше поширюються в паренхіму нирки і оточуючі тканини низькодиференційовані пухлини.

У даний час більшість авторів відзначають безсимптомний клінічний перебіг раку нирки, при якому клінічні прояви раку нирки відсутні. Рак нирки може розвиватися повільно, збільшуючись на 0,14–0,2 см/рік, і росте в основному місцево — пухлина поступово збільшується в розмірах, поширюючись за контур органа. При зростанні новоутворення в сторону ниркового синуса навіть при невеликих розмірах карциноми може бути макрогоматурія через проростання пухлини в чашково-мискову систему. Найчастіше новоутворення поширюється не в середину нирки, а екстраренально. Якщо пухлина не проростає сусідні органи, а лише здавлює їх, то функція сусідніх органів тривалий час залишається збереженою і карцинома при досягненні розмірів понад 11 см може бути пропаль-

пована пацієнтом. Лікареві вдається пропальпувати новоутворення нирки при досягненні розмірів пухлини 7 см і більше. Незважаючи на те, що при зростанні пухлини утворюється все більше нових судин, процес неоангіогенезу не дозволяє повністю забезпечити потреби новоутворення в його центрі і на периферії, що призводить до формування ділянок некрозу і розпаду, а розрив новостворених судин викликає крововиливи.

Таким чином, при зростанні пухлини і досягненні її розмірів понад 5,5 см у більшості новоутворень є вогнища некрозу й крововиливу. Продукти розпаду пухлини надходять у кровотік, викликаючи загальні реакції — інтоксикацію і лихоманку, пригнічення кісткового мозку і зниження імунітету. При зростанні новоутворення поширюється внутрішньонирково, по інтратренальних венах і лімфатичних судинах, що призводить до мультифокального пухлинного росту. Не виключено, що незалежно від первинної пухлини можуть формуватися нові самостійні вогнища пухлинного росту. Пухлина збільшується і поширюється по інтратренальних венах, утворюючи венозні мікрометастази. Можливо, в переважній більшості випадків (90 % і більше) у нирці, ураженій пухлиною, є мікроскопічна венозна інвазія і мультифокальний пухлинний ріст, проте їх у зв'язку з невеликими розмірами не можна виявити клінічно і навіть при рутинному морфологічному дослідженні.

Якщо потенціал росту клітин, що проникли в інтратренальні вени, високий, то розвивається макроскопічна венозна інвазія. Тромб починає рости в нирковій вені, поступово поширюючись у нижню порожнисту і далі аж до передсердя. Порушується відтік крові від нирки, ураженої пухлиною, у зв'язку з чим починають функціонувати колатералі з розширенням непарної і напівнепарної, гонадної і центральної надниркової вен. При подальшому зростанні пухлини і тромбу в нижній порожнистій вені порушується відтік крові від нижньої половини тулуба. З'являються набряки нижніх кінцівок, варикоцеле.

При зростанні новоутворення проявляється прагнення ракових клітин до поширення по всьому організму лімфогенним і гематогенним шляхом. Першим бар'єром для ракових лімфогенних метастазів є регіонарні лімфатичні вузли, а далі в процес можуть залучатися будь-які групи лімфатичних вузлів (надключичних, середостінних тощо). Віддалені органи уражаються раковими клітинами при гематогенному заносі. Клінічні прояви метастазування в печінку, легені, кістки, головний мозок можуть бути першими проявами захворювання. Отже, у процесі росту пухлина проходить різні етапи розвитку, що характеризуються прогресуванням захворювання.

Швидкість прогресування новоутворення залежить не тільки від характеристик пухлини, але й від стану організму хворого (у першу чергу від стану імунітету). Пухлина й організм — протилежні сторони єдиного цілого. Від характеру їх взаємодії, що відбувається постійно на всіх етапах, у кінцево-

му підсумку залежать результат боротьби і клінічні прояви. Розвиток екстраренальних ознак є клінічним проявом відношень у системі «пухлина — організм». Оскільки характер відношень у цій системі залежить не тільки від біологічних особливостей злоякісної пухлини, а й від генетично детермінованої біологічної організації пацієнта, то зрозуміло, що екстраренальні прояви можуть бути не тільки різноманітні за формою, а й виявлятися на різних етапах прогресування раку нирки.

Рак нирки метастазує гематогенним і лімфогенним шляхом. Метастази виявляються у 25 % пацієнтів на момент встановлення діагнозу. Виживаність даних хворих становить від 6 до 12 місяців, і лише 10 % живуть 2 роки і більше. Приблизно у 30–50 % хворих у різні строки після нефректомії з'являються метакронні метастази. Прогноз для останньої групи дещо кращий, однак 5-річна виживаність не перевищує 9 %. За даними Saitoh et al. (1982), найбільш частими локалізаціями множинних метастазів є: легені (76 %), лімфатичні вузли (64 %), кістки (43 %), печінка (41 %), іпсилатеральні і контралатеральні надниркові залози (19 і 11,5 %), контралатеральна нирка (25 %), головний мозок (11,2 %). Солітарні метастази або метастатичне ураження тільки одного органа має місце лише у 8–11 % випадків.

При дисемінованих злоякісних пухлинах нирки кісткові метастази виникають у 30–70 % випадків; при цьому метастатичні пухлини кісток більш поширені, ніж первинні, і становлять близько 96 % усіх новоутворень кісткової системи. Стратегія лікування кісткових метастазів залежить від їх типу: при солітарних метастазах показано радикальне й абластичне їх видалення (незалежно від часу виникнення), що дозволяє досягти тривалої ремісії, а при множинних метастатичних ураженнях (коли йдеться лише про поліпшення якості життя пацієнта) переважають малоінвазивні хірургічні втручання [7].

Говорячи про перебіг метастатичної хвороби при раку нирки, не можна не згадати про випадки спонтанної регресії і стабілізації. Спонтанна регресія відзначається в 0,4–0,8 % хворих на рак нирки (це стосується переважно випадків регресії легеневих метастазів). Стабілізація хвороби (що визначається як відсутність зростання і появи нових метастазів) спостерігається у 20–30 % хворих, і з такою ж частотою відзначається стабілізація хвороби (відсутність зростання первинної пухлини) у хворих на рак нирки без метастазів. Цей феномен має враховуватися при вирішенні питання про хірургічне або системне лікуванні хворих із високим ризиком, які насправді можуть прожити довше взагалі без лікування.

Загальна 5- і 10-річна виживаність пацієнтів, яким проведена нефректомія з тромбектомією, становить 48,9 і 26 %, скоригована — 55 і 39,6 %. При однофакторному аналізі виживаність вірогідно корелює з довжиною тромбу, ступенем диференціювання пухлини (G), наявністю метастазів у лімфатичних вузлах і повнотою видалення всієї видимої пухлини ($p < 0,05$, Logrank Test). При об'єднанні хворих із наявністю факторів поганого прогнозу в

одну групу віддалені результати лікування даних пацієнтів із хворими, які не мають прогностично несприятливих факторів, визначають результат у вигляді медіани виживаності двох когорт 51 міс. і 131 міс. відповідно. Різниця статистично значима ($p = 0,01$, Logrank Test). 5- і 10-річна виживаність у зазначених групах становить 33 і 62,3 %, 16,2 і 52 % відповідно. При багатофакторному регресійному аналізі Cox єдиною ознакою, що впливає на виживаність, є радикальність виконаної операції, що говорить про високу значимість впливу хірургічного фактора на віддалені результати лікування.

Таким чином, проблема раку нирки залишається однією з найважливіших в онкоурології. Серед онкоурологічних захворювань рак нирки займає третє місце після раку сечового міхура і передміхурової залози, а за смертністю знаходиться на першому місці [9]. Багаторічні спостереження за змінами частоти захворювання, ступеня запущеності, а також тривалості життя хворих дають підставу прогнозувати рівень захворюваності та виживаності хворих на рак нирки. Кількість хворих із місцево поширеним процесом у нирці в Україні становить, за даними літератури, близько 40 % [1]. Викликає інтерес динаміка і причини захворюваності на рак нирки, а оскільки кількість запущених форм залишається високою, то актуальним є визначення шляхів профілактики та ранньої діагностики для своєчасного виявлення та вибору оптимального методу лікування.

Список літератури

1. Стаховский Э.А., Вутрук Ю.В., Бойко И.И. Определение объема функционирующей почки при почечно-клеточном раке // Клиническая онкология. — 2012. — № 2. — С. 21-22.
2. Antonelli A., Ficarra V., Bertini R. Members of the SATURN Project — LUNA Foundation. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study // British Urology. — 2014. — V. 109. — P. 1013-1018.
3. Bruner B., Breau R.H., Lohse C.M. Renal nephrometry score is associated with urine leak after partial nephrectomy // British Urology. — 2013. — V. 108. — P. 67-69.
4. Canter D., Kutikov A., Manley B. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass // Urology. — 2012. — V. 78. — P. 10-19.
5. Clark A.T., Breau R.H., Morash C. Preservation of renal function following partial or radical nephrectomy using 24-h creatinine clearance // European Urology. — 2008. — V. 54. — P. 143-149.
6. Chapin B.F., Wood C.G. The RENAL Nephrometry Nomogram: Statistically Significant, But Is It Clinically Relevant // European Urology. — 2013. — V. 60. — P. 249-252.
7. Gill I.S., Patil M.B., Abreu A.L. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach // Urology. — 2013. — V. 187. — P. 807-814.
8. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // England Medicine. — 2004. — V. 351. — P. 1296-1305.
9. Hayn M.H., Schwaab T., Underwood W. RENAL nephrometry score predicts surgical outcomes of laparoscopic partial nephrectomy // British Urology. — 2011. — V. 108. — P. 8-17.
10. Hew M.N., Baseskioglu B., Barwari K. Critical appraisal of the PADUA classification and assessment of the R.E.N.A.L. nephrometry score in patients undergoing partial nephrectomy // Urology. — 2013. — V. 186. — P. 4-12.
11. Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study // Lancet Oncology. — 2006. — V. 7. — P. 735-740.

12. Kutikov A., Smaldone M.C., Egleston B.L. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score // *European Urology*. — 2011. — V. 60. — P. 2-14.
13. Lee C.T., Sharma S., Hilton S. Radiographic versus pathologic size of renal tumors: implications for partial nephrectomy // *Urology*. — 2001. — V. 58. — P. 157-160.
14. Lifshitz D.A., Shikanov S., Jeldres C. Laparoscopic partial nephrectomy: predictors of prolonged warm ischemia // *Urology*. — 2009. — V. 182. — P. 860-865.
15. Patard J.-J. Toward Standardized Anatomical Classifications of Small Renal Tumors // *European Urology*. — 2009. — V. 56. — P. 794-795.
16. Porpiglia F., Renard J., Billia M. Is renal warm ischemia over 30 minutes during laparoscopic partial nephrectomy possible? One-year results of a prospective study // *European Urology*. — 2007. — V. 52. — P. 1170-1178.
17. VanPoppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma // *European Urology*. — 2010. — V. 59. — P. 543-552.
18. Samplaski M.K., Hernandez A., Gill I.S. C-index is associated with functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy // *Urology*. — 2010. — V. 184. — P. 22-59.
19. Simmons M.N., Hillyer S.P., Lee B.H. Nephrometry score is associated with volume loss and functional recovery after partial nephrectomy // *Urology*. — 2012. — V. 188. — P. 39-44.
20. Simhan J., Smaldone M.C., Tsai K.J. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy // *European Urology*. — 2011. — V. 60. — P. 7-12.
21. Thompson R.H., Boorjian S.A., Lohse C.M. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy // *Urology*. — 2008. — V. 179. — P. 468-471.
22. Volpe A., Terrone C. Anatomic classification systems of renal tumors: new, useful tools in renal surgical oncology // *European Urology*. — 2011. — V. 60. — P. 731-733.
23. Zini L., Patard J.J., Capitanio U. Cancer-specific and non-cancer-related mortality rates in European patients with T1a and T1b renal cell carcinoma // *British Urology*. — 2009. — V. 103. — P. 894-898.
24. Volpe A., Terrone C. Anatomic classification systems of renal tumors: new, useful tools in renal surgical oncology // *European Urology*. — 2011. — V. 60. — P. 731-733.
25. Zini L., Patard J.J., Capitanio U. Cancer-specific and non-cancer-related mortality rates in European patients with T1a and T1b renal cell carcinoma // *British Urology*. — 2009. — V. 103. — P. 894-898.

Отримано 28. 11. 14 ■

Винник Ю.А., Зеленский Р.А.
Харьковский областной клинический онкологический центр

Vinnyck Yu.O., Zelenskyi R.O.
Kharkiv Regional Clinical Cancer Center, Kharkiv, Ukraine

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Резюме. В обзоре литературы освещается проблема рака почки, которая остается одной из важнейших в онкологии. Многолетние наблюдения за изменениями частоты заболевания, стадийности рака, а также продолжительности жизни больных дают основание прогнозировать уровень заболеваемости и выживаемости больных раком почки. Количество больных с местно распространенным процессом в почке в Украине составляет, по данным литературы, около 40 %. Представляет интерес динамика и причины заболеваемости раком почки, а так как количество запущенных форм остается высоким, то актуальным является определение путей профилактики и ранней диагностики для своевременного выявления и выбора оптимального метода лечения.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, этиопатогенез.

ETIOPATHOGENESIS OF RENAL CELL CARCINOMA

Summary. The review of the literature covers the problem of kidney cancer, which remains one the most important in oncology. Long-term monitoring of changes in incidence, staging of cancer, as well as the duration of life of patients give reason to predict morbidity and survival rate in patients with renal kidney cancer. Number of patients with locally advanced process in the kidney in Ukraine is, according to the literature, about 40 %. The dynamics and causes of kidney cancer morbidity are of interest, and since the number of advanced forms remains high, it is urgent to identify ways of prevention and early diagnosis for timely detection and selection of the optimal treatment regimen.

Key words: renal cell carcinoma, etiopathogenesis.