

THE JOURNAL MALIGNANT TUMOURS

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ»

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Почечно-клеточный рак в России в 2008 году

И.В. Тимофеев, Е.М. Аксель

ДОСТИЖЕНИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

Новые возможности органосохраняющего лечения локализованного почечно-клеточного рака и его рецидива

G. Bratslavsky, R.S. Boris

Мультимодальное лечение двусторонних опухолей почек как способ улучшения онкологических и функциональных результатов: клинический случай и обзор литературы

J. Yates, R. Munver, D. Crawley, T. Christiano, I. Sawczuk

ЛЕКЦИИ

Почечно-клеточный рак у пациентов, находящихся на диализе: патологоанатомическая и лучевая диагностика почечно-клеточного рака, осложненного приобретенным поликистозом почек

I. Ishikawa

Лечение несветлоклеточного почечно-клеточного рака

P. Padrik

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Реактивация вируса гепатита В, индуцированная сунитинибом

B. Tran, M. Rosenthal

Успешное лечение метастатического почечно-клеточного рака сунитинибом

A. Česas, V. Mikutaitė

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии
Основан в августе 2010 г. — ISSN 2224-5057

Том 01, №1 Русскоязычное издание
Август 2011 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ:

Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Н.В. Жуков, *Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ и СР РФ (Москва)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

С.А. Тюляндин, *председатель редакционного совета, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Л.В. Болотина, *МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва)*

М.Ю. Бяхов, *Онкологический центр ОАО «РЖД» (Москва)*

В.А. Горбунова, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Е.Н. Имянитов, *НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)*

М.В. Копп, *Самарский областной клинический онкологический диспансер (Самара)*

В.М. Моисеенко, *Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина (Санкт-Петербург)*

Д.А. Носов, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Р.В. Орлова, *Санкт-Петербургский Государственный Университет (Санкт-Петербург)*

И.В. Поддубная, *Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ (Москва)*

А.Г. Румянцев, *Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (Москва)*

Д.Л. Строяковский, *Городская онкологическая больница №62 (Москва)*

И.В. Тимофеев, *Общество онкологов-химиотерапевтов, Бюро по изучению рака почки (Москва)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Н.С. Бесова, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

В.В. Бредер, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Н.В. Деньгина, *Ульяновский областной клинический онкологический диспансер (Ульяновск)*

А.Э. Протасова, *Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (Санкт-Петербург)*

Г.А. Раскин, *Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург)*

И.В. Рыков, *Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург)*

А.В. Снеговой, *РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)*

Электронная версия русскоязычного издания журнала: www.rosoncoweb.ru

Электронная версия англоязычного издания журнала: www.malignanttumors.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство ПИ № ФС77-41459 13.08.2010

Распространяется среди членов Общества онкологов-химиотерапевтов бесплатно. Цена в розничной торговле договорная.

Ответственный за подготовку и издание А.А. Калачев

Адрес редакции: 119021 Москва, ул. Тимур Фрунзе, 16/3, офис 316-318

Тел.: (499) 245 50 78. E-mail: editorial@malignanttumors.org Вебсайт www.malignanttumors.org

Подписано в печать 31.08.2011. Формат 60 Ч 90/8. Усл. печ. л. 9,2.

Тираж 1000 экз. Заказ 500.

© Межрегиональное общество онкологов-химиотерапевтов

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно.

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

Том 01, №1 Русскоязычное издание
Июль 2011 г.

Содержание

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Почечно-клеточный рак в России в 2008 году
И.В. Тимофеев, Е.М. Аксель

6

ДОСТИЖЕНИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

Новые возможности органосохраняющего лечения локализованного
почечно-клеточного рака и его рецидива
G. Bratslavsky, R.S. Boris

11

Мультимодальное лечение двусторонних опухолей почек как способ улучшения
онкологических и функциональных результатов: клинический случай и обзор литературы
J. Yates, R. Munver, D. Crawley, T. Christiano, I. Sawczuk

21

ЛЕКЦИИ

Почечно-клеточный рак у пациентов, находящихся на диализе:
патологоанатомическая и лучевая диагностика почечно-клеточного рака,
осложненного приобретенным поликистозом почек
I. Ishikawa

29

Лечение несветлоклеточного почечно-клеточного рака
P. Padrik

40

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Реактивация вируса гепатита В, индуцированная сунитинибом
B. Tran, M. Rosenthal

45

Успешное лечение метастатического почечно-клеточного рака сунитинибом
A. Česas, V. Mikutaitė

48

Дорогие читатели и потенциальные авторы журнала, коллеги!

Вы держите в руках первый номер журнала «Злокачественные опухоли». Данный журнал является официальным печатным изданием профессионального общества онкологов-химиотерапевтов и будет посвящен лекарственному лечению злокачественных новообразований и связанным с этим проблемам.

Зачем же нам понадобилось создавать новый журнал, посвященный онкологии, при явном избытии изданий подобной тематики в России? Разумеется, данный журнал будет способом предоставлять Российским читателям наиболее современную и достоверную информацию в области онкологии. Разумеется, журнал станет способом донести позицию общества до его членов и до онкологов, пока не являющихся членами общества. Безусловно, журналы создаются для читателей.

Но этот журнал во многом создан и для Российских авторов (потенциальных авторов), обладающих достаточным уровнем амбиций для того, чтобы стараться сделать не просто статью, а статью, которая будет цитироваться в зарубежных журналах и книгах. Российских авторов, желающих писать статьи, которые можно и нужно размещать рядом со статьями их зарубежных коллег. К сожалению, до настоящего времени Российские онкологи, занимающиеся лекарственным лечением опухолей, практически не имеют цитируемых за рубежом статей, за исключением совместных с зарубежными авторами публикаций, посвященных результатам многоцентровых зарубежных же исследований. Во многом, российские врачи-онкологи оказались заперты в своем тесном «кириллическом домене» и лишь единицы из них известны за рубежом (да и то, в большей степени из-за того, что их центры наиболее активно набирают больных в многоцентровые, но чужие исследования). Задача журнала – дать возможность авторам, которые этого хотят и могут, заявить о себе не только в России, но и за ее пределами. Журнал будет выходить не только на русском, но и на английском и китайском языках, а так же войдет в большинство индексов цитирования медицинской литературы и базы данных. Вы скажете, что дожидаться цитирования переводного русскоязычного издания в зарубежных журналах невозможно? На собственном опыте скажу – более чем возможно. Главное, чтобы статья была интересна не только автору, но и читателю.

*С уважением, главный редактор журнала
Жуков Николай Владимирович*

Почечно-клеточный рак в России в 2008 году

ТИМОФЕЕВ ИЛЬЯ ВАЛЕРЬЕВИЧ¹, АКсель ЕВГЕНИЯ МИЛЬЕВНА²

В 2008 году в России было зарегистрировано 17.563 новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР) и 8.370 человек умерло вследствие заболевания. ПКР составляет приблизительно 4,3% всех злокачественных новообразований у мужчин и 2,9% у женщин; медиана возраста на момент постановки диагноза — 61 год. Стандартизованные (по европейскому возрастному стандарту) показатели заболеваемости на 100.000 населения составили 12,2 среди всего населения; 16,5 среди мужчин и 8,4 среди женщин. На протяжении последних 5 лет стандартизованные показатели заболеваемости ПКР выросли на 15,7% среди мужчин и 17,3% среди женщин (2003-2008). Несмотря на неизменность стандартизованных показателей смертности (5,5 в 2005 и 5,9 в 2008), в 2008 году зарегистрировано на 440 смертельных случаев больше, чем в 2005. Общая 5-летняя выживаемость в 2001-2005 составила 59,7%. Показатели опухоль-специфической выживаемости при ПКР незначительно улучшились среди обоих полов в период с 1999 по 2006 гг.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, заболеваемость, смертность, статистика, выживаемость, Россия

Malign Tumours; 1:1-4. © 2010 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Tsimafeyeu I, Aksel E. Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation in 2008. Malign Tumours 2010;1:1-4.

Введение

Число больных почечно-клеточным раком (ПКР) быстро растет. В Европе заболеваемость ПКР удвоилась в период с 1975 по 2005 г [1]. Заболеваемость ПКР в США также увеличивается с течением времени. В период с 1975 по 2005 годы заболеваемость на 100.000 человек ежегодно росла на 2,3, 3,1, 3,9 и 4,3% среди белых мужчин, белых женщин, чернокожих мужчин и чернокожих женщин соответственно [2]. Более свежие данные в период за 1997 по 2007 годы также укладываются в наметившуюся тенденцию: наблюдается ежегодный прирост заболеваемости на 2,6% [3].

Заболеваемость во всем мире в 2008 году оценивалась как 270.000 новых случаев, а смертность как 116.000 человек [4]. Заболеваемость

сильно различается в зависимости от региона, причем наиболее высокие показатели наблюдаются в Скандинавии и Северной Америке [5]. Несмотря на то, что заболеваемость в африканских странах ниже, в США чернокожие и белое население в равной степени болеют ПКР [6].

В данной статье мы приводим обзор статистических показателей по раку почки, включая обновленные показатели заболеваемости, смертности и данные о выживаемости в 2008 году в России. Также мы сравниваем показатели выживаемости в 1999-2002 и 2003-2006 годах.

Материалы и методы

Заболеваемость и смертность в 2008 году в России были рассчитаны на основании обновленных данных, полученных из Отдела статистики здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития. Эти данные собираются всеми российскими онкологическими учреждениями, участвующими в национальной программе. Общая выживаемость анализировалась по данным архивов Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина и базе данных Бюро по изучению рака почки. Причины смерти кодировались и классифицировались в соответ-

Место работы авторов: ¹Бюро по изучению рака почки, Москва, Россия; ²Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

Контактная информация: И.В. Тимофеев, Бюро по изучению рака почки, Маяковского переулок 2, офис 1, Москва, 109147, Россия. Email: office@kidneytumor.org Тел. 8 926 564 65 81

Статья получена 01 декабря 2010; утверждена в печать 27 декабря 2010; опубликована в электронном виде 31 декабря 2010

ствии с международной классификацией болезней (МКБ-8, МКБ-9 и МКБ-10).

Для оценки влияния рака почки на общественное здоровье 3 показателя были использованы: заболеваемость, смертность и выживаемости. Все показатели заболеваемости и смертности в данной работе стандартизованы, если не оговорено иное. Применение стандартизованных по возрасту показателей позволяет минимизировать эффект неравномерного распределения различных возрастных групп населения при сравнении показателей.

мужчин и на 17,3% у женщин. За этот пятилетний период абсолютное число вновь выявленных случаев ПКР выросло на 16,4% у мужчин и на 18,6% у женщин. В таблице 1 приведены наиболее важные причины, способные влиять на рост заболеваемости ПКР

Медиана возраста на момент диагноза составляет 61 год. Среди 17.563 больных, у которых был выявлен рак почки в 2008 году, почти половина были в возрасте 65 лет и старше. Статистически значимые различия в заболеваемости ПКР между мужчинами и женщинами наблюдаются в возраст-

Таблица 1. Причины, обеспечивающие прирост числа новых случаев ПКР (% исходного уровня)

	Общий прирост	Прирост вследствие старения и роста численности населения	Прирост, связанный с модифицированными факторами риска
Мужчины	16,4	2,3	14,1
Женщины	18,6	2,2	16,4

Представленная в данной работе статистика по выживаемости основана на данных общей выживаемости, которая определялась как доля больных, умерших от рака почки за определенный период.

Для сравнения показателей выживаемости в 1999-2002 и 2003-2006 годах было проведено исследование «случай-контроль». Для оценки выживаемости использован метод Каплан-Майера. Сравнения результатов выживаемости между группами проводили с использованием логрангового теста.

Результаты

Заболеваемость

В 2008 году в России зарегистрировано 17.563 новых случая заболевания раком почки. ПКР составляет приблизительно 4,3% всех злокачественных новообразований у мужчин и 2,9% у женщин. В структуре заболеваемости злокачественных новообразований эта нозология занимает 8 и 11 место у мужчин и женщин соответственно. Стандартизованные (по европейскому возрастному стандарту) показатели заболеваемости составили соответственно 12,2 на 100.000 для всего населения, 16,5 на 100.000 среди мужчин и 8,4 на 100.000 среди женщин. Стандартизованные показатели заболеваемости ПКР за последние 5 лет в России выросли на 15,7% у

ной группе ≥ 40 лет. На рисунке 1 отражена заболеваемость ПКР в различных возрастных группах.

Смертность

В 2008 году в России зарегистрировано 8.370 смертей от ПКР, что составляет приблизительно 3,4% и 2,4% всех смертей от злокачественных новообразований среди мужчин и женщин соответственно. Медиана возраста на момент смерти от ПКР составила 66,3 года. Средний возраст на момент смерти от рака почки увеличился на 1,7 года у мужчин (с 62,7 лет в 2001 г. до 64,0 в 2008 г.) и на 2,5 года у женщин (с 67,5 до 69 лет соответственно). Показатели смертности составили приблизительно 0,5 на 100.000 населения в возрасте до 34 лет; 1,1-2,4 в возрасте 35 – 44 лет; 6,1 в возрасте 45 – 49 лет; 12,8 в возрасте 50 – 54 лет; 22,1 в возрасте 55 – 59 лет; 31,5 в возрасте 60 – 64 года; 32,3 в возрасте 65 – 69 лет и 42,2 в возрасте 70 лет и старше (на 100.000 населения в 2008 г.).

Несмотря на относительную неизменность стандартизованных по возрасту показателей смертности (5,5 в 2005 и 5,9 в 2008 г.), в 2008 году было зарегистрировано на 440 смертельных случаев больше, чем в 2005. В целом абсолютное число смертей от ПКР растет. Смертность от рака почки среди мужчин устойчиво превышает такой же показатель у женщин, и нарастает быстрее, чем показатели женской смертности: прирост с

2001 года составил у мужчин 14,1% по сравнению с 7,8% у женщин. В таблице 2 приведены основные тенденции показателя смертности от рака почки.

годы. Пятилетняя выживаемость в зависимости от пола составила 58,3% среди мужчин и 61,8% среди женщин. В таблице 3 приведены показатели общей выживаемости больных раком поч-

Рисунок 1. Заболеваемость ПКР в различных возрастных группах

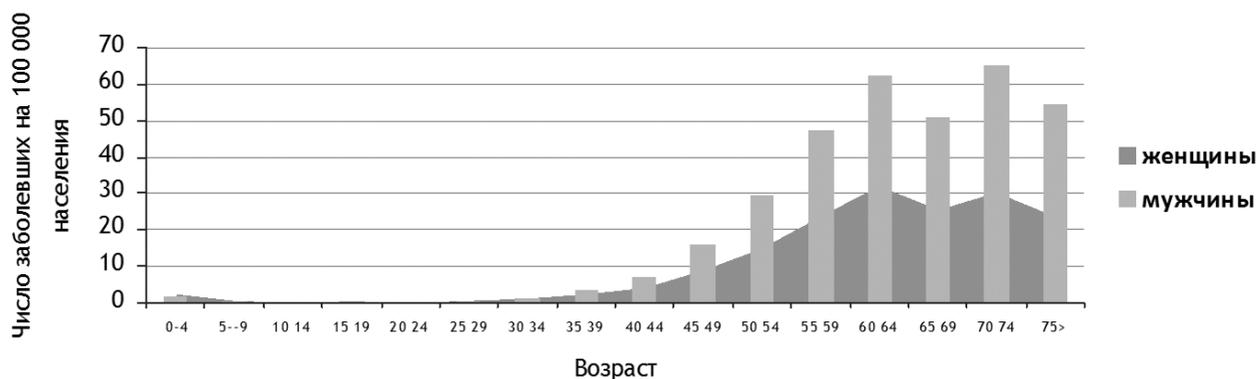


Таблица 2. Основные тенденции показателей смертности от рака почки в 2001-2008 гг.

	Смертность, годы					Прирост смертности 2001-2008, %
	2001	2003	2005	2007	2008	
Абс. число смертей						
Мужчины	4525	4827	4904	5110	5177	14,4
Женщины	2979	3042	3026	3083	3193	7,8
Стандартизованные показатели смертности*						
Мужчины	5,4	5,8	6,0	6,1	6,2	14,8
Женщины	2,1	2,2	2,1	2,1	2,2	4,8
Средний возраст на момент смерти						
Оба пола	64,6	64,9	65,4	65,7	65,9	
Мужчины	62,7	63,3	63,4	63,7	64,0	
Женщины	67,5	67,5	68,7	68,9	69,0	

*мировой стандарт

Стандартизованные показатели смертности оказались наиболее высокими среди населения Магаданской области (12,3), а наиболее низкими среди населения республики Тува (1,8). Причины этих различий не известны.

Выживаемость и исследование «случай-контроль»

Общая 5-летняя выживаемость вне зависимости от проводимого лечения и стадии заболевания составила 59,7% за период 2001-2005

ки, выявленным в 2001-2005 гг. в зависимости от стадии заболевания.

Для дальнейшего анализа выживаемости мы провели ретроспективное исследование «случай-контроль», в которое включили больных ПКР, выявленным в период 1999-2002 гг. (группа 1) и в период 2003-2006 гг. (группа 2). В исследование было включено 464 больных (272 мужчины и 192 женщины); у большинства пациентов опухоль была выявлена на пятой или шестой декадах жизни. Две группы были сопоставимы в отношении исходных характеристик, таких как воз-

Таблица 3. 5-летняя общая выживаемость в зависимости от стадии у больных ПКР, выявленном в 2001-2005, все возрастные группы, оба пола

Стадия на момент диагноза	5-летняя общая выживаемость, %
I	79,3
II	68,4
III	29,9
IV	11,5

раст, пол, стадия заболевания и гистологический тип опухоли. Также группы были сходными и в отношении способа лекарственного лечения при диссеминированном процессе. Характеристики больных суммированы в таблице 4.

Показатели выживаемости при ПКР среди обоих полов улучшились с 2003 по 2006 гг. В период 1999-2002 гг. медиана общей выживаемости составила 61 месяц, в то время как в группе 2 она оказалась больше и составила 74 месяца. Различия между двумя группами оказались статистически незначимыми ($P=0,168$).

Обсуждение

Рак почки представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения в Рос-

сии и во многих других странах мира. Заболеваемость ПКР ежегодно растет на 2,3-4,3% с 1970-х годов, что приводит к ежегодному выявлению более 57.760 новых случаев рака почки и гибели более 12.980 человек каждый год в США [3,7]. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности составляют 14,1 и 4,1 на 100.000 населения. Эти данные получены на основании информации о случаях заболевания и смерти от рака почки в 2003-2007 гг. в 17 географических регионах США, участвующих в программе SEER. Общая 5-летняя выживаемость в 1999-2006 гг. составила 68,8% [3].

В 2007-2008 гг. в Великобритании было выявлено 8.228 новых случаев ПКР и 3.848 смертей от этого заболевания. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности в Великобритании составили 10,6 на 100.000 населения и 4,4 на 100.000 населения соответственно. Относительная 5-летняя выживаемость в 2000-2001 гг. в Англии и Уэльсе составила 68% и 65% для мужчин и женщин соответственно [8].

В соседних с Россией странах рак почки также становится серьезной медицинской и социальной проблемой. В 2008 г. в Беларуси стандартизованные (европейский возрастной стандарт) показатели заболеваемости и смертности составили 17,4 на 100.000 населения и 5,6 на 100.000 населения соответственно [9]. В 2008 г. в Финляндии стандартизованные показатели заболеваемости ПКР составили 9,5 (мужчины) и 6,6

Таблица 4. Характеристики больных

	Группа 1 1999-2002 гг.	Группа 2 2003-2006 гг.	Различия между группами, P
Число больных	232	232	
Возраст, медиана	60,2	59,3	0,7
Пол, n (%)			
мужской	136	136	-
женский	96	96	
Стадия, n (%)			
I	58 (25)	58 (25)	-
II	58 (25)	58 (25)	-
III	58 (25)	58 (25)	-
IV	58 (25)	58 (25)	-
Гистологический тип, n (%)			
Светлоклеточный	199 (85,8)	185 (79,7)	0,1
Несветлоклеточный	33 (14,2)	47 (20,2)	
Лекарственное лечение, n (%)			
Иммунотерапия	48 (20,7)	50 (21,6)	0,3
Химиотерапия	3 (1,3)	2 (0,9)	

(женщины) на 100.000 населения. В этой стране рак почки удерживает седьмую позицию в структуре смертности от всех злокачественных новообразований.

Смертность составила 3,2 и 2,3 на 100.000 для мужчин и женщин соответственно. Относительный показатель 5-летней выживаемости в 2003-2005 гг. составил 60% среди мужчин и 59% среди женщин [10]. В 2008 г. в Казахстане стандартизованный показатель заболеваемости ПКР составил 7,3 на 100.000 населения, а смертности 3,6 на 100.000 населения [11].

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что показатели заболеваемости и смертности в России сравнимы с таковыми в других странах. Для улучшения отдаленных результатов требуется акцентировать внимание на раннем выявлении ПКР, а также внедрять новые подходы к лечению.

Литература

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann. Oncol.* 18 (3): 581–92.
2. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281:1628.
3. Altekruse S, Kosary C, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
5. Parkin, DM, Pisani, P, Ferlay, J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594.
6. Kosary, CL, McLaughlin, JK. Kidney and renal pelvis. In: SEER cancer statistics review, 1973-1990, Miller, BA, Ries, LAG, Hankey, BF, et al. (Eds), Natl Cancer Inst, Bethesda 1993. (NIH publication no. 93-2789, XL.1XI.22).
7. Chow WH, Devesa SS, Warren JL and Fraumeni JF Jr: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281:1628.
8. Cancer in the UK [Internet]. Cancer Research UK. Available from: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/index.htm>
9. Official statistical yearbook of Ministry of Health of Belarus for 2009, 2008, 2007, 2006, 2005, 2004 years [Internet]. Available from: <http://minzdrav.by/med/article/statsod.php?prg=9>.
10. The website of the Finnish Cancer Registry [Internet]. Available from: <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/en/statistics/cancer-statistics/>.
11. Davydov MI, Aksel EM. Cancer statistics in Russia and CIS in 2008. *Journal of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2010;2:48-49

Новые возможности органосохраняющего лечения локализованного почечно-клеточного рака и его рецидива

GENNADY BRATSLAVSKY, RONALD BORIS

Последнее десятилетие было ознаменовано более глубоким пониманием молекулярных путей, ответственных за развитие почечно-клеточного рака (ПКР), достижениями в системном лечении диссеминированного ПКР, а также многочисленными дискуссиями по поводу выбора наиболее оптимального варианта лечения локализованных форм опухоли. Учитывая многочисленные данные о развитии почечной недостаточности после хирургического лечения, а также возрастающее количество пациентов с ранними стадиями ПКР, важность органосохраняющего лечения нельзя недооценивать. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность органосохраняющего лечения и радикальной нефрэктомии при ПКР, многочисленные ретроспективные данные указывают на сопоставимую эффективность обоих лечебных подходов при лучших показателях функции почек в случае органосохраняющего лечения. Поэтому органосохраняющее лечение все чаще используется как для открытых, так и для малоинвазивных хирургических вмешательств. В данном обзоре будут представлены данные, подтверждающие необходимость органосохраняющего лечения при ПКР, и описаны новые возможности метода, включая лапароскопические методики с участием роботизированной техники, абляцию и повторные хирургические вмешательства на почке.

Ключевые слова: резекция почки, органосохраняющее хирургическое лечение, роботизированная техника, абляция образований в почке, рецидив почечно-клеточного рака

Malign Tumours; 1:5-14. © 2010 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Bratslavsky G, Boris RS. Emerging Strategies of Nephron Sparing Surgery in Patients with Localized and Recurrent Renal Cell Carcinoma. *Malign Tumours* 2010;1:5-14.

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) остается третьей по распространенности злокачественной опухолью мочеполовой системы и одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. В 2009 году в США раком почки заболело более 57.000 человек и умерло почти 13.000 [1]. В Европе диагноз был установлен 63.000 человек; примерно 26.000 пациентов погибли от рака почки. Заболеваемость ПКР неуклонно растет, увеличиваясь в США и большинстве стран Европы на 3% в год [2,

3]. Растущая заболеваемость отчасти может быть объяснена распространенностью компьютерной томографии, выявляющей образования в почках. Однако рост смертности от ПКР на протяжении последнего десятилетия предполагает участие других факторов, которые могли бы играть важную роль в приросте заболеваемости и агрессивности течения.

Одним из главных достижений в диагностике и лечении ПКР является понимание того, что опухоль является не одной болезнью, а совокупностью различных гистологических типов, каждый из которых вызывается отдельной генетической мутацией, воздействующей на различные молекулярные пути [4-6].

В качестве примера можно привести открытие 4 генов, вызывающих разные типы ПКР [7,8]. Понимание этих генетических альтераций и молекулярных путей способствовало появлению и регистрации нескольких новых препаратов для

Учреждение авторов: National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Контактная информация: Gennady Bratslavsky, Urologic Oncology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, 10 Center Drive MSC 1107, Building 10, CRC, Room 2W-5942, Bethesda, Maryland 20892-1107. Email: bratslag@mail.nih.gov Tel: +1 301 496-6353.

Статья получена 18 июня 2010; утверждена в печать 22 июня 2010; опубликована в электронном виде 31 декабря 2010

лечения метастатического ПКР. Большое число новых препаратов в настоящее время проходят клинические испытания [9-11].

Помимо появления эффективной лекарственной терапии метастатического ПКР, лечение локализованной болезни также претерпело значительные изменения. Ниже приведены данные о целесообразности органосохраняющего лечения и о новых технологических решениях в этой области.

Важность сохранения функции почек и последствия заместительной терапии почечной недостаточности

Одним из наиболее важных достижений последнего десятилетия явилось понимание того, что почечная недостаточность может оказывать влияние на продолжительность жизни и, как следствие, признание необходимости максимального сохранения почечной функции. Хотя проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих органосохраняющее лечение и нефрэктомия, проведено не было, многочисленные ретроспективные данные свидетельствуют о критической важности сохранения функционирующей паренхимы почки. Анализируя результаты лечения более 1 миллиона пациентов в США, Go и соавт. установили, что значительное снижение функции почек ассоциируется с увеличением заболеваемости сердечно-сосудистыми болезнями и смертности от них, а также с повышением частоты госпитализаций по разным причинам [12]. Также тесная взаимосвязь между почечной недостаточностью и сердечно-сосудистыми болезнями была продемонстрирована другими авторами. Некоторые исследователи предположили, что общая выживаемость после радикальной нефрэктомии меньше, чем после частичной [13-16]. Исторически считалось, поскольку большинство доноров почки на протяжении длительного времени после удаления органа чувствуют себя хорошо, то нефрэктомия у пациентов опасна также не представляет. Современные взгляды это представление более не разделяют. Данные, полученные Koenig и соавт., показывают, что у больных ПКР вероятность развития почечной недостаточности больше, чем у здоровых доноров, и что эти две популяции могут существенно отличаться [17]. Кроме того, McKiernan и соавт. продемонстрировали развитие почечной недостаточности у трети больных ПКР еще до лечения [18].

Несмотря на значительные успехи в заместительной терапии почечной недостаточности

(ЗТПН) с использованием таких методов как диализ или трансплантация, ЗТПН остается значимой причиной появления других заболеваний и смертности от них. У пациентов, находящихся на длительном гемодиализе, смертность от сердечно-сосудистых болезней была в 10-30 раз выше, чем в общей популяции [19]. При анализе смертности от инфаркта миокарда общая выживаемость пациентов на диализе была значительно меньше, чем у пациентов без почечной недостаточности или даже при наличии сопутствующих болезней [20]. Согласно базе данных США по заболеваниям почек (USRDS) смертность у больных на диализе составляет 22% в первые два года и 15% во время последующих 3 лет. Россо и соавт. сообщают о потребности в госпитализации более 50% больных, находящихся на хроническом диализе. Около 20% больных погибли [21]. При этом стоит отметить высокую стоимость диализа: только в США выделяется около 70.000\$ в год на одного пациента [22].

Трансплантация почки является жизненно важной для некоторых пациентов, но и она сопряжена с рисками. Согласно современным рекомендациям, трансплантацию почки в случае ПКР можно проводить через 2 года безрецидивного периода [23]. Это вынуждает пациентов ждать, получая диализ не менее двух лет. Кроме того, недостаточное количество аллогенных трансплантантов может привести к дальнейшим задержкам. И, наконец, даже с очевидными достижениями в трансплантации, от 20 до 33% трансплантатов функционируют не более 5 лет [19,24]. Согласно результатам некоторых исследований, 5-летняя выживаемость после трансплантации составляет только 75% [21,24]. Поскольку в этих исследованиях эффективность диализа и трансплантации изучалась в группе пациентов с множеством сопутствующих заболеваний, результаты ЗТПН в группе пациентов с ПКР без серьезных сопутствующих болезней могут отличаться. Тем не менее, осложнения длительной заместительной терапии являются очевидными.

Роль органосохраняющего хирургического лечения при раке почки

Исторически пациентам с опухолями почки > 4 см предлагалось выполнение резекции только в случаях поражения опухолью единственной почки или при выявлении тяжелой почечной недостаточности. Американская Ассоциация Урологов (2009) рекомендует выполнение частичной нефрэктомии пациентам с опухолями до 4 см (стадия T1a). Кроме того, Ассоциация предлагает

рассмотреть возможность органосохраняющего вмешательства у всех пациентов с опухолью до 7 см (стадия T1) даже при наличии второй здоровой почки [25]. Положение о том, что резекцию почки нужно выполнять только при размерах опухоли < 4 см, было пересмотрено. В настоящее время эффективность и безопасность подхода продемонстрирована даже при лечении опухолей больших размерах. Данные нескольких онкологических центров подтверждают это положение [26-29]. Также существует предположение, что радикальная и частичная нефрэктомии по поводу ПКР стадии T2 и опухолей больших размеров равно эффективны [30]. В нескольких сообщениях указывают на возможность выполнения частичной нефрэктомии при стадии T3 с тромбозом почечной вены [31,32].

В нескольких небольших одноцентровых исследованиях продемонстрирована выполнимость и безопасность такого подхода [33-39]. С недавнего времени методика применяется у некоторых больных с опухолями в области ворот почки, при образованиях с эндофитным ростом, а также при множественном поражении почки [40].

Роботизированная техника расширяет возможности органосохраняющего лечения ПКР, обеспечивая его преимущества [41]. Она является не только хорошей альтернативой лапароскопической частичной нефрэктомии, но и способствует повышению уровня знаний. Преимущества малоинвазивных вмешательств с использованием новых роботизированных хирургических систем включают: менее выраженную послеоперационную боль, укорочение периода госпитализации

Таблица 1. Результаты серий наблюдений резекции почки с использованием роботизированной техники при ПКР

Серии наблюдений	Кол-во больных	Кол-во опухолей	Размеры опухолей (см)	Время операции (мин)	ПТИ (мин)	СК (мл)	СПГ (дни)
Клиника Мейо 2004 [35]	13	13	3.5	215	22.0	170	4.3
Нью-Йоркский Университет 2005 [37]	12	12	1.8	265	26.0	240	2.7
Госпиталь Генри Форда 2006 [33]	10	10	2.3	155	21.0	92	1.5
Национальный институт рака и госпиталь Генри Форда 2007 [40]	8	14	3.6	192	31.0	230	2.6
Кливлендская клиника 2007 [43]	12	12	2.4	242	23.0	329	4.7
Калифорнийский Университет в Ирвайне 2008 [39]	10	10	3.1	229	32.1	115	2.0
Университетский госпиталь Купера/UMDNJ 2008 [38]	20	20	2.7	142	28.1	263	2.8
Университет Инсбрука, Австрия 2008 [34]	20	20	3.5	83	21.7	189	4.8
Многоцентровое исследование 2008 [85]	148	148	2.8	197	27.8	183	1.9
Вашингтонский Университет в Сент-Луисе 2009 [86]	50	50	2.7	145	17.8	140	2.5
Всего	303	309	2.84	186	25.0	185	2.98

ПТИ- продолжительность тепловой ишемии; СК- средняя кровопотеря; СПГ - средняя продолжительность госпитализации

Новые возможности хирургического лечения ПКР с использованием роботизированной техники

Внедрение роботизированной техники вывело лечение онкоурологических заболеваний на новый уровень. Применяемая ранее только для радикальной простатэктомии роботизированная техника используется теперь в лечении ПКР.

и восстановления по сравнению со стандартным хирургическим вмешательством [42]. Хирургическая система «Да Винчи» оснащена трехмерным изображением, шарнирно-сочлененным инструментарием и датчиком контроля движения для уменьшения тремора. Эти новшества могут позволить хирургу выполнять такие же хирургические приемы, как и при открытых операциях,

удалить опухоли с последующей реконструкцией почки, выполнить технически невозможные для лапароскопических операций манипуляции.

Сведений о прямом сравнении эффективности лапароскопической и роботизированной методик немного. По сообщению Agon и соавт. из Кливлендской клиники при сравнении 12 парных случаев двух хирургических подходов не было найдено отличий в таких показателях, как продолжительность ишемии и операции, объем кровопотери, длительность госпитализации, сохранность функции почки, частота трансфузий и осложнений [43].

В другом более крупном исследовании (N=102) сравнивалась эффективность роботизированной операции (N=40) с эффективностью лапароскопической нефрэктомии (N=62). Пациенты включались в исследования последовательно [44]. Отличий в объеме кровопотери, размерах удаленных опухолей, состоянии операционных краев не было. Однако в группе с использованием роботизированной техники продолжительность операции, тепловой ишемии и госпитализации были меньше. Среди недостатков этого метода отмечены стоимость и необходимость участия опытного ассистента. Как для любого нерандомизированного исследования, необходимо учитывать влияние отбора пациентов, опыта хирурга и различных анатомических особенностей опухоли на результат лечения.

Для проведения более эффективных сравнительных исследований и улучшения взаимопонимания между урологами, исследователи Kutikov и Uzzo в 2009 году разработали бальную шкалу R.E.N.A.L.

Эта бальная шкала представляет собой системный подход в оценке опухолей почки, размеров, локализации и глубины залегания опухоли [45].

Система R.E.N.A.L. может помочь хирургам принимать решение о целесообразности различных видов хирургического вмешательства у конкретного пациента.

Результаты частичной нефрэктомии с использованием роботизированной техники

Результаты использования частичной нефрэктомии и роботизированной техники систематизированы в Таблице 1. Они получены на базе более 10 онкологических институтов и включают такие сведения как количество опухолей и их размеры, продолжительность операции, время тепловой ишемии, объем кровопотери и длительность госпитализации. Резекция почки с применением роботизированной техники была

выполнена 303 пациентам, при этом удалено 309 опухолей. Средние размеры опухоли составили 2,86 см. В среднем операция занимала 186 минут, тепловая ишемия продолжалась 25 минут, а кровопотеря составляла 185 мл. Большинство пациентов были выписаны на третий день после операции. Осложнения были такими же, как и при лапароскопическом подходе, но встречались реже (Таблица 2).

Органосохраняющее лечение может использоваться даже у пациентов со сложными случаями ПКР. Применение роботизированной техники будет способствовать расширению возможностей этого малотравматичного вмешательства. Ранее нашей исследовательской группой Национального Института Рака было опубликовано сообщение по безопасности и эффективности роботизированной частичной нефрэктомии у пациентов со сложными случаями рака почки, включая поражение ворот и эндофитные опухоли [41]. Совсем недавно мы описали случаи успешного применения этой методики у пациентов с наследственными заболеваниями почек и мультифокальными опухолями [6]. Во избежание отсроченных осложнений ишемии при удалении большого количества опухолей, у отдельных пациентов нами была выполнена роботизированная частичная нефрэктомия без использования зажимов с удовлетворительными результатами [46]. Кроме того, при технической возможности мы выполняем роботизированную резекцию почки у пациентов с ПКР T1b стадии [47]. В настоящее время мы оцениваем безопасность и эффективность лапароскопических и роботизированных операций у пациентов, которые ранее были оперированы открытым способом.

С недавнего времени крупные хирургические центры стали внедрять роботизированные подходы с использованием одного порта. Целью данного нововведения стало улучшение косметического эффекта и уменьшение уровня послеоперационной боли [48].

Также для проведения частичной нефрэктомии в настоящее время изучается эндоскопический доступ (NOTES), выполняемый через естественные отверстия тела [49,50].

Безусловно, внедрение роботизированных хирургических вмешательств призвано решить сложные задачи, с которыми сталкиваются больные ПКР и врачи, занимающиеся их лечением.

Абляция образований в почке: современное представление

При обсуждении новых подходов лечения малых опухолей почки необходимо помнить об

аблации. По сравнению со стандартным хирургическим подходом термоаблация имеет ряд преимуществ: более короткая продолжительность госпитализации, раннее восстановление пациента, небольшое количество осложнений [51,52]. Например, по данным литературы, аблация приводит к менее выраженной кровопотере, что реже требует гемотрансфузии [53]. Более того, ряд сообщений был посвящен сохранению функции почки после аблации. Особенно это важно у пациентов с единственной почкой - ситуация, когда, по данным исследований, аблация имеет абсолютные преимущества по сравнению с хирургическим лечением [54,55].

по сравнению со стандартным хирургическим лечением, что не влияет на результаты общей выживаемости, которая была одинаковой в группах. Промежуточные результаты последних исследований продемонстрировали положительное влияние аблации на исход ПКР [53,56-64].

Среди малоинвазивных чрезкожных вмешательств практическое применение нашли крио- и радиочастотная аблация (РЧА). Другие перспективные методы, такие как микроволновая и лазерная аблация, необратимая электропорация и высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, широко не используются в силу недостаточного количества сведений об их эффективности.

Таблица 2. Серии наблюдений резекции почки с использованием роботизированной техники при ПКР: позитивные края резекции, продолжение операции открытым доступом и частота осложнений

Серии наблюдений	Позитивные края резекции (%)	Продолжение операции открытым доступом (%)	Количество осложнений (%)	Список осложнений
Клиника Мейо 2004 [35]	1 (7,7)	Количество (0)	1 (7,7)	Кишечная непроходимость
Нью-Йоркский Университет 2005 [37]	Нет	3 (25)	3 (25)	Кровотечение, 2; подтекание мочи, 1
Госпиталь Генри Форда 2006 [33]	Нет	Нет (0)	2 (20)	Кровотечение, 1; подтекание мочи, 1
Национальный институт рака и госпиталь Генри Форда 2007 [40]	Нет	Нет	Нет	
Кливлендская клиника 2007 [43]	Нет	2 (17)	Нет	
Калифорнийский Университет в Ирвайне 2008 [39]	Нет	Нет	1 (10)	Кровотечение
Университетский госпиталь Купера/UMDNJ 2008 [38]	Нет	нет	3 (15)	Потеря иглы/эксплоративная операция, 1; околопочечный абсцесс, 1; ТЭЛА, 1
Университет Инсбрука, Австрия 2008 [34]	Нет	нет	нет	
Многоцентровое исследование 2008 [85]	6 (4)	2 (1,3)	9 (6)	Кишечная непроходимость, 3; ТЭЛА, 2; подтекание мочи, 2; Кровотечение, 1; рабдомиолиз, 1
Вашингтонский Университет в Сент-Луисе 2009 [86]	1 (2)	1 (2)	5 (10)	Тромбоз глубоких вен, 1; инфаркт миокарда, 1; гипертонический криз, 1; околопочечная гематома, 1; послеоперационная анемия, 1
Всего	8 из 303 (2,6)	8 из 303 (2,6)	24 из 303 (7,9)	

Для включения новых малоинвазивных подходов в практические рекомендации требуется доказать, что они соответствуют онкологическим принципам, а не только являются малотравматичными и способствуют раннему восстановлению пациента. В рекомендациях Американской Ассоциации Урологов сообщается о более высокой частоте местных рецидивов после аблации

Потенциальные недостатки подобных методик связаны с отсутствием опыта и достаточного количества отдаленных результатов.

Часто решение о методе лечения принимает междисциплинарная команда, включающая урологов, радиологов и химиотерапевтов. Кроме того, на это решение могут влиять сами пациенты, высказывающие свои предпочтения. Со-

путствующая патология и традиции конкретного лечебного учреждения - немаловажные определяющие факторы. При выборе варианта местного воздействия необходимо четко определить цель лечения (излечение или паллиативное лечение), тщательно отбирать подходящих кандидатов и учитывать мнение других специалистов. Локальный метод должен быть учтен в общем плане ведения пациента и последующем его наблюдении [65].

Органосохраняющее лечение при рецидиве ПКР

Среди возрастающего количества больных ПКР 5% имеет двустороннее поражение почек ± наследственный синдром [66-69]. У многих пациентов с двусторонним поражением почек также отмечается мультифокальный рост опухоли [70,71]. По данным многоцентрового исследования по изучению синхронного двустороннего ПКР у 54% больных отмечено мультифокальное поражение почек [67]. А по данным патолого-анатомического исследования Wunderlich и соавт. двустороннее поражение почек отмечается в 90% случаев мультифокального ПКР [72]. Поэтому можно считать, что связь мультифокальности с двусторонним поражением установлена. Выявление новой опухоли в почке после органосохраняющей операции, учитывая такую высокую частоту мультифокального роста, является неудивительным. Выяснить, являются ли эти опухоли рецидивом после нерадикальной операции или это вновь возникшие опухоли, представляется невозможным.

Вне зависимости от этиологии проблема лечения рецидива ПКР в почке, ранее подвергавшейся хирургическому лечению, является весьма актуальной. Среди вариантов лечения рецидива можно выделить наблюдение, нефрэктомия, аблацию или повторную резекцию почки. Несмотря на то, что наблюдение за маленькими опухолями считается одним из вариантов, этот подход не применяется у молодых пациентов или пациентов в удовлетворительном состоянии.

Радикальности нефрэктомии противопоставляется ухудшение почечной функции. Кроме того, при двустороннем рецидиве двусторонняя нефрэктомия подвергает пациента значительному риску осложнений ЗТПН, которые была описана ранее.

Непосредственные и промежуточные результаты аблации представляются обнадеживающими, но отдаленные результаты до сих пор неизвестны. Кроме того, пациентам с мультифокальным поражением не всегда может быть выполнена

повторная аблация. Метод не всегда является безопасным, что обусловлено размерами опухоли, ее локализацией и близостью других органов [73].

Опыт применения аблации при наследственных синдромах с поражением почек или мультифокальным ростом опухоли также ограничен [74,75].

Повторная частичная нефрэктомия почки часто является единственным выходом у пациентов с местным рецидивом ПКР. Известно, что частота таких осложнений, как фиброз, рубцевание, облитерация нормальных анатомических структур, выше после повторного вмешательства по сравнению с частичной нефрэктомией *de novo*.

По нашим данным после повторных операций на 51 почке частота интраоперационных осложнений составила 35,3% [76]. Основными послеоперационными осложнениями (частота 11,8%) были тромбоэмболия легочной артерии, подтекание панкреатического секрета, необходимость в гемодиализе и единичная смерть вследствие инфаркта миокарда. Частота осложнений в нашем исследовании была выше, чем в других исследованиях (в т.ч. с включением неоперированных ранее пациентов, пациентов с единственной почкой и опыт повторных резекций клиники Мейо) [77-81]. Эти различия отчасти могут быть обусловлены большим количеством в нашем исследовании пациентов с ПКР на фоне наследственных синдромов и большим количеством опухолей, которые были удалены в ходе повторной резекции [82].

Лечение пациентов с рецидивом или опухолью, появившейся *de novo*, значительно осложняется, если ранее больному было выполнено две операции на почках. В последнем обзоре литературы сообщается, что частота осложнений после трех и более операций на почке была 46% [83]. Половина всех случаев составила потеря почки.

Тем не менее, три четверти оперированных почек удалось сохранить. Хотя медиана наблюдения этой когорты больных составила только 25 месяцев, некоторые пациенты продолжают жить в отсутствии метастазов и без диализа на протяжении 7 лет после операции. Несмотря на высокую частоту осложнений, целесообразность повторных резекций почки обусловлена отличной выживаемостью (100%) этой когорты пациентов.

Определенный интерес представляет тактика лечения пациентов с рецидивом после аблации. Если новые образования находятся в недоступных местах для повторной аблации или прилежат к соседним органам, резекция являет-

ся единственным вариантом лечения. Согласно исследованию Кливлендской клиники, частичная нефрэктомия была выполнена только двум

синдромов представляет ценную информацию для хирургов-урологов и других специалистов, которые занимаются лечением таких пациентов.

Таблица 3. Резекция почки по поводу рецидива ПКР на фоне наследственных синдромов с поражением почек

Вмешательство	Кол-во пациентов (N)	Кол-во почек (N)	Кол-во удаленных опухолей - медиана (диапазон)	Утрата почки (%)	Время наблюдения (медиана) мес	Изменение клиренса креатинина, мл/мин (%)	Выживаемость без метастазов (%)	Общая выживаемость (%)
Повторные резекции почки [76]	47	51	7 (1-55)	3 (6)	56	-10 (11)	94	98
Повторные резекции на единственной почке [87]	25	25	4 (N/A)	3 (12)	60	-8 (15)	95	92
Резекция почки после РЧА [73]	13	16	7 (2-40)	0 (0)	Н/Д	-10 (11)	100	100
Повторные резекции почки [83] (≥2 резекций)	13	13	5 (1-27)	3 (23)	25	-16 (17)	100	100

РЧА - радиочастотная абляция; Н/Д - нет данных

из 10 пациентов, у которых развился рецидив после абляции [84]. Нам удалось выполнить все 16 попыток частичной нефрэктомии после абляции и без потери почки [73]. Тем не менее, риск подтекания мочи и необходимости повторной операции выше при подобных вмешательствах, чем при частичной нефрэктомии, выполняющейся впервые. В Таблице 3 приведены осложнения повторных вмешательств на почке, которые были выполнены в Национальном Институте Рака по поводу мультифокальных рецидивных опухолей почки [73,76,82,83]. Как и при других онкологических вмешательствах, результативность хирургического лечения ПКР должна оцениваться по сохранению функции и опухолеспецифической выживаемости. В таблице 3 указано, что в первые три месяца после операции отмечается небольшое снижение клиренса креатинина. Однако при этом важно отметить, что у пациентов, которым удалось сохранить почку, функция была сохранена на 80% от уровня до операции. Безметастатическая и общая выживаемость в этой когорте пациентов составила 90% при наблюдении средней продолжительности. Согласно этим данным, повторные вмешательства, несмотря на трудности их выполнения, могут обеспечить долговременный контроль над заболеванием с сохранением функции почки. Кроме того, наш опыт по лечению ПКР на фоне наследственных

Заключение

За последние три года в онкоурологии был достигнут значительный прогресс. Очевидно, что в ближайшем будущем органосохраняющее лечение по поводу локализованного ПКР займет лидирующие позиции.

Новые возможности роботизированной техники будут способствовать развитию органосохраняющей хирургии, обеспечивать минимальную травматичность и быстрое восстановление пациента.

Абляция - это новый лечебный подход для некоторых пациентов с маленькими опухолями почки.

Многие факторы (размеры и локализация опухоли, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента) должны быть учтены перед тем, как сделать окончательный выбор лечения.

Результаты лечения пациентов с ПКР на фоне наследственных синдромов и/или с двусторонним мультифокальным поражением почек являются ценными в отношении разработки лечебных подходов при местных рецидивах ПКР и опухолях, возникающих после первичного лечения.

Повторные хирургические вмешательства, несмотря на трудности при их выполнении, могут обеспечить длительный контроль над заболева-

нием при сохранении функции. Новые хирургические подходы к лечению местных рецидивов ПКР будут способствовать совершенствованию медицинской практики.

Литература

- Jemal, A., Siegal, R., Ward E.: Cancer Statistics. A Cancer Journal for Clinicians, caac.20006v2, 5-27-2009
- Chow, W. H., Devesa, S. S., Warren, J. L., Fraumeni, J. F., Jr.: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*, 281: 1628, 1999
- Hollingsworth, J. M., Miller, D. C., Dignault, S., Hollenbeck, B. K.: Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*, 98: 1331, 2006
- Lopez-Beltran, A., Carrasco, J. C., Cheng, L., Scarpelli, M., Kirkali, Z., Montironi, R.: 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol*, 16: 432, 2009
- Linehan, W. M.: Genetic basis of bilateral renal cancer: implications for evaluation and management. *J Clin Oncol*, 27: 3731, 2009
- Boris, R., Proano, M., Linehan, W. M., Pinto, P. A., Bratslavsky, G.: Initial experience with robot assisted partial nephrectomy for multiple renal masses. *J Urol*, 182: 1280, 2009
- Linehan, W. M., Vasselli, J., Srinivasan, R., Walther, M. M., Merino, M., Choyke, P. et al.: Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*, 10: 6282S, 2004
- Rosner, B., Polk, B. F.: The implications of blood pressure variability for clinical and screening purposes. *J Chronic Dis*, 32: 451, 1979
- Feldman, D. R., Motzer, R. J.: Novel targets and therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Oncology (Williston Park)*, 20: 1745, 2006
- Kruck, S., Merseburger, A. S., Gakis, G., Kramer, M. W., Stenzl, A., Kuczyk, M. A.: An update on the medical therapy of advanced metastatic renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 42: 501, 2008
- Rini, B. I., Bukowski, R. M.: Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: a home run or a work in progress? *Oncology (Williston Park)*, 22: 388, 2008
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., Hsu, C. Y.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351: 1296, 2004
- Huang, W. C., Levey, A. S., Serio, A. M., Snyder, M., Vickers, A. J., Raj, G. V. et al.: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 7: 735, 2006
- Huang, W. C., Elkin, E. B., Levey, A. S., Jang, T. L., Russo, P.: Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*, 181: 55, 2009
- Thompson, R. H., Boorjian, S. A., Lohse, C. M., Leibovich, B. C., Kwon, E. D., Cheville, J. C. et al.: Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*, 179: 468, 2008
- Weiner, D. E., Tabatabai, S., Tighiouart, H., Elsayed, E., Bansal, N., Griffith, J. et al.: Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*, 48: 392, 2006
- Koenig, P., Gill, I.S., Kamoi K., Aron, M., Haber, G., Singh, A.B., Weight, CJ, Desai, MM, Kaouk, JH, Goldfarb, DA, Poggio, E.D.: Kidney cancer and the risk for chronic kidney disease: matched-paired comparison with living donors. *The Journal of Urology*, 179: 170, April 2008
- McKiernan, J., Simmons, R., Katz, J., Russo, P.: Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*, 59: 816, 2002
- System, U. S. R. D.: *Annual Data Report*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH), and US Department of Health and Human Services (DHHS). 2007
- Foley, R. N., Parfrey, P. S., Sarnak, M. J.: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 32: S112, 1998
- Rocco, M., Frankenfield, DL, Hopson SK, McClellan WM: Relationship between clinical performance measures and outcomes among patients receiving long-term hemodialysis. *Ann. Intern. Med*, 145: 512, 2006
- Neil, N., Guest, S., Wong, L., Inglese, G., Bhattacharyya, S. K., Gehr, T. et al.: The financial implications for Medicare of greater use of peritoneal dialysis. *Clin Ther*, 31: 880, 2009
- Kasiske, B. L., Cangro, C. B., Hariharan, S., Hricik, D. E., Kerman, R. H., Roth, D. et al.: The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant*, 1 Suppl 2: 3, 2001
- Lin, S. J., et al.: The association between length of post-kidney transplant hospitalization and long-term graft and recipient survival. *Clin. Transplant*, 20: 245, 2006
- Campbell, S. C., Novick, A. C., Beldegrun, A., Blute, M. L., Chow, G. K., Derweesh, I. H. et al.: Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*, 182: 1271, 2009
- Leibovich, B. C., Blute, M. L., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., Zincke, H.: Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol*, 171: 1066, 2004
- Touijer, K., Jacqmin, D., Kavoussi, L. R., Montorsi, F., Patard, J. J., Rogers, C. G. et al.: The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications. *Eur Urol*, 57: 214, 2010
- Gupta, G. N., Peterson, J., Thakore, K. N., Pinto, P. A., Linehan, W. M., Bratslavsky, G.: Oncological Outcomes of Partial Nephrectomy for Multifocal Renal Cell Carcinoma Greater Than 4 cm. *J Urol*, 2010
- Dash, A., Vickers, A. J., Schachter, L. R., Bach, A. M., Snyder, M. E., Russo, P.: Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int*, 97: 939, 2006
- Breau, R. H., Crispin, P. L., Jimenez, R. E., Lohse, C. M., Blute, M. L., Leibovich, B. C.: Outcome of stage T2 or greater renal cell cancer treated with partial nephrectomy. *J Urol*, 183: 903, 2010

31. Woldu, S. L., Barlow, L. J., Patel, T., Hruby, G. W., Benson, M. C., McKiernan, J. M.: Single Institutional Experience with Nephron-sparing Surgery for Pathologic Stage T3bNxM0 Renal Cell Carcinoma Confined to the Renal Vein. *Urology*, 2010
32. Kolla, S. B., Ercole, C., Spiess, P. E., Pow-Sang, J. M., Sexton, W. J.: Nephron-sparing surgery for pathological stage T3b renal cell carcinoma confined to the renal vein. *BJU Int*, 2010
33. Kaul, S., Laungani, R., Sarle, R., Stricker, H., Peabody, J., Littleton, R. et al.: da Vinci-assisted robotic partial nephrectomy: technique and results at a mean of 15 months of follow-up. *Eur Urol*, 51: 186, 2007
34. Ho, H., Schwentner, C., Neururer, R., Steiner, H., Bartsch, G., Peschel, R.: Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: surgical technique and clinical outcomes at 1 year. *BJU Int*, 103: 663, 2009
35. Gettman, M. T., Blute, M. L., Chow, G. K., Neururer, R., Bartsch, G., Peschel, R.: Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system. *Urology*, 64: 914, 2004
36. Caruso, R. P., Phillips, C. K., Kau, E., Taneja, S. S., Stifelman, M. D.: Robot assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *J Urol*, 176: 36, 2006
37. Phillips, C. K., Taneja, S. S., Stifelman, M. D.: Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: the NYU technique. *J Endourol*, 19: 441, 2005
38. Michli, E. E., Parra, R. O.: Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience. *Urology*, 73: 302, 2009
39. Deane, L. A., Lee, H. J., Box, G. N., Melamud, O., Yee, D. S., Abraham, J. B. et al.: Robotic versus standard laparoscopic partial/wedge nephrectomy: a comparison of intraoperative and perioperative results from a single institution. *J Endourol*, 22: 947, 2008
40. Rogers, C. G., Metwalli, A., Blatt, A. M., Bratslavsky, G., Menon, M., Linehan, W. M. et al.: Robotic partial nephrectomy for renal hilar tumors: a multi-institutional analysis. *J Urol*, 180: 2353, 2008
41. Rogers, C. G., Singh, A., Blatt, A. M., Linehan, W. M., Pinto, P. A.: Robotic partial nephrectomy for complex renal tumors: surgical technique. *Eur Urol*, 53: 514, 2008
42. Gill, I. S., Kavoussi, L. R., Lane, B. R., Blute, M. L., Babi-neau, D., Colombo, J. R., Jr. et al.: Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*, 178: 41, 2007
43. Aron, M., Koenig, P., Kaouk, J. H., Nguyen, M. M., Desai, M. M., Gill, I. S.: Robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison from a high-volume centre. *BJU Int*, 102: 86, 2008
44. Wang, A. J., Bhayani, S. B.: Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: single-surgeon analysis of >100 consecutive procedures. *Urology*, 73: 306, 2009
45. Kutikov, A., Uzzo, R. G.: The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*, 182: 844, 2009
46. Boris, R. S., Sanford, T., Pinto, P.A, Linehan M.L., Bratslavsky G.: Off-clamp robot assisted partial nephrectomy for multifocal renal masses in the hereditary renal population. *Journal of Urology*, 183: e370, April 2010
47. Chung, P. H., Gupta G., Boris R.S., Linehan W.M., Pinto P.A., Bratslavsky G.: Robot assisted laparoscopic partial nephrectomy for tumors greater than 4cm: Feasibility and early functional outcomes. *Journal of Urology*, 183: e355, April 2010
48. White, W. M., Haber, G. P., Goel, R. K., Crouzet, S., Stein, R. J., Kaouk, J. H.: Single-port urological surgery: single-center experience with the first 100 cases. *Urology*, 74: 801, 2009
49. Haber, G. P., Crouzet, S., Kamoi, K., Berger, A., Aron, M., Goel, R. et al.: Robotic NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) in reconstructive urology: initial laboratory experience. *Urology*, 71: 996, 2008
50. Lee, B. R., Wolf, J. S., Jr.: Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) partial nephrectomy. B. R. Lee, U. Boylu, M. Oommen, G. Fifer, R. Thomas and V. Joshi. *J Urol*, 183: 1731, 2010
51. Carraway, W. A., Raman, J. D., Cadeddu, J. A.: Current status of renal radiofrequency ablation. *Curr Opin Urol*, 19: 143, 2009
52. Pasticier, G., Timsit, M. O., Badet, L., De La Torre Abril, L., Halila, M., Fassi Fehri, H. et al.: Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period. *Eur Urol*, 49: 485, 2006
53. Committee., A. P. G.: Chapter 1: Management of the clinical stage 1 renal mass: diagnosis and treatment recommendations. AUA guideline for management of the clinical stage 1 renal mass: 1, 2009
54. Zagoria, R. J., Hawkins, A. D., Clark, P. E., Hall, M. C., Matlaga, B. R., Dyer, R. B. et al.: Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. *AJR Am J Roentgenol*, 183: 201, 2004
55. Raman, J. D., Raj, G. V., Lucas, S. M., Williams, S. K., Lauer, E. M., Ahrar, K. et al.: Renal functional outcomes for tumours in a solitary kidney managed by ablative or extirpative techniques. *BJU Int*, 105: 496, 2010
56. Park, S., Anderson, J. K., Matsumoto, E. D., Lotan, Y., Josephs, S., Cadeddu, J. A.: Radiofrequency ablation of renal tumors: intermediate-term results. *J Endourol*, 20: 569, 2006
57. McDougal, W. S., Gervais, D. A., McGovern, F. J., Mueller, P. R.: Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol*, 174: 61, 2005
58. Levinson, A. W., Su, L. M., Agarwal, D., Sroka, M., Jarrett, T. W., Kavoussi, L. R. et al.: Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol*, 180: 499, 2008
59. Gervais, D. A., McGovern, F. J., Arellano, R. S., McDougal, W. S., Mueller, P. R.: Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors. *Radiology*, 226: 417, 2003
60. Malcolm, J. B., Berry, T. T., Williams, M. B., Logan, J. E., Given, R. W., Lance, R. S. et al.: Single center experience with percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J Endourol*, 23: 907, 2009
61. Weld, K. J., Figenshau, R. S., Venkatesh, R., Bhayani, S. B., Ames, C. D., Clayman, R. V. et al.: Laparoscopic cryoablation for small renal masses: three-year follow-up. *Urol-*

- ogy, 69: 448, 2007
62. Lawatsch, E. J., Langenstroer, P., Byrd, G. F., See, W. A., Quiroz, F. A., Begun, F. P.: Intermediate results of laparoscopic cryoablation in 59 patients at the Medical College of Wisconsin. *J Urol*, 175: 1225, 2006
63. Gill, I. S., Remer, E. M., Hasan, W. A., Strzempkowski, B., Spaliviero, M., Steinberg, A. P. et al.: Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol*, 173: 1903, 2005
64. Aron, M., Kamoi, K., Remer, E., Berger, A., Desai, M., Gill, I.: Laparoscopic renal cryoablation: 8-year, single surgeon outcomes. *J Urol*, 183: 889, 2010
65. Stone, M. J., Venkatesan, A. M., Locklin, J., Pinto, P., Linehan, M., Wood, B. J.: Radiofrequency ablation of renal tumors. *Tech Vasc Interv Radiol*, 10: 132, 2007
66. Grimaldi, G., Reuter, V., Russo, P.: Bilateral non-familial renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 5: 548, 1998
67. Klatte, T., Wunderlich, H., Patard, J. J., Kleid, M. D., Lam, J. S., Junker, K. et al.: Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. *BJU Int*, 100: 21, 2007
68. Siemer, S., Uder, M., Zell, A., Ponicke, C., Humke, U., Ziegler, M. et al.: [Bilateral kidney tumor. Therapy management and histopathological results with long-term follow-up of 66 patients]. *Urologe A*, 40: 114, 2001
69. Zincke, H., Swanson, S. K.: Bilateral renal cell carcinoma: influence of synchronous and asynchronous occurrence on patient survival. *J Urol*, 128: 913, 1982
70. Blute, M. L., Itano, N. B., Cheville, J. C., Weaver, A. L., Lohse, C. M., Zincke, H.: The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. *J Urol*, 169: 1276, 2003
71. Boorjian, S. A., Uzzo, R. G.: The evolving management of small renal masses. *Curr Oncol Rep*, 11: 211, 2009
72. Wunderlich, H. e. a.: Multifocality in renal cell carcinoma: A bilateral event? *Urol. Int.*, 63: 160, 1999
73. Kowalczyk, K. J., Hooper, H. B., Linehan, W. M., Pinto, P. A., Wood, B. J., Bratslavsky, G.: Partial nephrectomy after previous radio frequency ablation: the National Cancer Institute experience. *J Urol*, 182: 2158, 2009
74. Hwang, J. J., Walther, M. M., Pautler, S. E., Coleman, J. A., Hvizda, J., Peterson, J. et al.: Radio frequency ablation of small renal tumors: intermediate results. *J Urol*, 171: 1814, 2004
75. Walther, M. C., Shawker, T. H., Libutti, S. K., Lubensky, I., Choyke, P. L., Venzon, D. et al.: A phase 2 study of radio frequency interstitial tissue ablation of localized renal tumors. *J Urol*, 163: 1424, 2000
76. Johnson, A., Sudarshan, S., Liu, J., Linehan, W. M., Pinto, P. A., Bratslavsky, G.: Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol*, 180: 89, 2008
77. Ghavamian, R., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., Zincke, H., Blute, M. L.: Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol*, 168: 454, 2002
78. Saranchuk, J. W., Touijer, A. K., Hakimian, P., Snyder, M. E., Russo, P.: Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney: the Memorial Sloan-Kettering experience. *BJU Int*, 94: 1323, 2004
79. Thompson, R. H., Leibovich, B. C., Lohse, C. M., Zincke, H., Blute, M. L.: Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. *J Urol*, 174: 855, 2005
80. Magera, J. S., Jr., Frank, I., Lohse, C. M., Leibovich, B. C., Cheville, J. C., Blute, M. L.: Analysis of repeat nephron sparing surgery as a treatment option in patients with a solid mass in a renal remnant. *J Urol*, 179: 853, 2008
81. Stephenson, A. J., Hakimi, A. A., Snyder, M. E., Russo, P.: Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol*, 171: 130, 2004
82. Herring, J. C., Enquist, E. G., Chernoff, A., Linehan, W. M., Choyke, P. L., Walther, M. M.: Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. *J Urol*, 165: 777, 2001
83. Bratslavsky, G., Liu, J. J., Johnson, A. D., Sudarshan, S., Choyke, P. L., Linehan, W. M. et al.: Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. *J Urol*, 179: 67, 2008
84. Nguyen, C. T., Lane, B. R., Kaouk, J. H., Hegarty, N., Gill, I. S., Novick, A. C. et al.: Surgical salvage of renal cell carcinoma recurrence after thermal ablative therapy. *J Urol*, 180: 104, 2008
85. Rogers, C. G., Menon, M., Weise, E., Gettman, M., Frank, I., Shepard, D., et al.: Robotic partial nephrectomy: a multi-institutional analysis. *Journal of Robotic Surgery*, 2: 141, 2008
86. Benway, B. M., Wang, A. J., Cabello, J. M., Bhayani, S. B.: Robotic partial nephrectomy with sliding-clip renorrhaphy: technique and outcomes. *Eur Urol*, 55: 592, 2009
87. Liu, N. W., Khurana, K., Sudarshan, S., Pinto, P. A., Linehan, W. M., Bratslavsky, G.: Repeat partial nephrectomy on the solitary kidney: surgical, functional and oncological outcomes. *J Urol*, 183: 1719, 2010

Мультимодальное лечение двусторонних опухолей почек как способ улучшения онкологических и функциональных результатов: клинический случай и обзор литературы

JENNIFER YATES¹, RAVI MUNVER^{1,2,3}, DAVID CRAWLEY³, THOMAS CHRISTIANO³, IHOR SAWCZUK^{1,2,3}

Почечно-клеточный рак (ПКР) может поражать как одну, так и обе почки. Описаны случаи мультифокального поражения одной почки. Синхронные и метакронные двусторонние опухоли почек представляют серьезную медицинскую проблему, которая должна быть решена наилучшим путем с точки зрения радикальности лечения и максимального сохранения функции почек.

Мы представляем описание клинического случая метакронного ПКР с рецидивом в ипсилатеральной и контралатеральной почке. У этого пациента было использовано несколько методик, направленных на сохранение функции нефронов. Был проведен обзор литературы по заболеваемости, лечению и исходам синхронного и метакронного ПКР, а также по вариантам лечения, доступным таким больным.

Мы использовали сочетание открытых и малоинвазивных методик, направленных на сохранение функции почек, включая открытую резекцию почки и лапароскопическую криотерапию. По прошествии 5 лет наблюдения пациент не имеет признаков болезни и ему не требуется проведение гемодиализа.

Двусторонние опухоли почек встречаются нередко и могут представлять значительную проблему при выборе методов лечения с учетом необходимости сохранения функции почек. Результаты лечения можно улучшить при использовании мультимодального подхода, включающего малоинвазивные и открытые процедуры.

Ключевые слова: Метакронный, синхронный, опухоль почки, почечно-клеточный рак, объемные образования в почке, криотерапия, резекция почки, радикальная нефрэктомия.

Malign Tumours; 1:15-20. © 2010 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Yates J, Munver R, Crawley D, Christiano T, Sawczuk I. Multimodal Treatment of Bilateral Renal Tumors to Optimize Oncologic and Renal Functional Outcomes: Case Report and Literature Review. *Malign Tumours* 2010;1:15-20.

Введение

Двусторонние опухоли почек могут выявляться как одномоментно (синхронный рак), так и на протяжении различного периода времени и после лечения первичной опухоли (метакронный рак). Обычно метакронными называют опухоли, которые выявляют минимум через 6 месяцев

после начала лечения первичной опухоли. Опухоли, которые были обнаружены до этого времени, рассматриваются как синхронные поражения, которые могут в ряде случаев не выявляться при первичном обследовании в связи с малым размером. Помимо синхронных и метакронных поражений возможно развитие множественных опухолей в одной и той же почке, что носит название мультифокального поражения или мультифокальных опухолей. Эти 3 варианта заболевания характеризуются разными факторами риска, тактикой лечения и прогнозом.

Мы представляем описание клинического случая метакронного почечно-клеточного рака (ПКР), осложненного ипсилатеральным рецидивом. У больного были использованы как малоинвазивные, так и открытые хирургические

Учреждения авторов: ¹Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ; ²Touro University College of Medicine, NY; ³University of Medicine and Dentistry of New Jersey-New Jersey Medical School, Newark, NJ, United States

Контактная информация: Jennifer Yates, Department of Urology, Hackensack University Medical Center, 360 Essex Street, Suite 403, Hackensack, NJ 07601, United States. Email: jyates@hmed.com Tel. +1 201 336-8090

Статья получена 01 июля 2010; утверждена в печать 20 июля 2010; опубликована в электронном виде 31 декабря 2010

процедуры. В итоге пациенту была проведена двусторонняя криотерапия почек и односторонняя резекция почки.

Клинический случай

Мужчина, 76 лет, в анамнезе имел двухсторонние простые кисты почек и рак предстательной железы. Для лечения рака предстательной железы в возрасте 58 лет больному была проведена дистанционная лучевая терапия с последующей паллиативной криотерапией предстательной железы в связи с местным рецидивом. На момент обследования уровень простат-специфического антигена (ПСА) был стабильным и составлял 2,0 нг/мл.

Больной обратился к врачу в возрасте 64 лет с жалобами на боли в правой поясничной области. При компьютерной томографии (КТ) в нижнем полюсе правой почки было выявлено объемное образование, накапливающее контраст, без признаков метастатического поражения. Через месяц была выполнена открытая резекция правой почки. По данным гистологического исследования верифицирован папиллярный ПКР низкой степени злокачественности размерами 3 см с отсутствием признаков инвазии в краях резекции. Контрольное наблюдение с выполнением КТ и лабораторных обследований проводилось каждые 6 месяцев. Через 5 лет после резекции почки при КТ были выявлены объемные образования, подозрительные на злокачественные: в левой почке диаметром 1,9 см и в правой почке диаметром 2,1 см. Новообразование в правой почке находилось в отдалении от зоны частичной нефрэктомии. Эти данные были подтверждены при магниторезонансной томографии (МРТ).

Больному была выполнена лапароскопическая криоабляция поражения почки слева с предварительной биопсией, при которой был выявлен папиллярный ПКР низкой степени злокачественности. Через 3 месяца была проведена открытая криоабляция образования правой почки, при этом при биопсии также выявлен папиллярный ПКР низкой степени злокачественности. После обеих процедур послеоперационный период протекал гладко, при этом значения сывороточного креатинина после операции составили 1,3 мг/дл. В течение последующих 5 лет наблюдения после операции больной продолжал проходить контрольные обследования, при этом признаков рецидива выявлено не было. Уровень сывороточного креатинина у пациента остается стабильным на уровне 1,3 мг/дл.

Обсуждение

По данным литературы заболеваемость двусторонним ПКР составляет от 2% до 12,9% (Booth 2008; Grimaldi 1998; Lowrange 2009; Marshall; Henriksson 1992). Данные по заболеваемости зависят от длительности наблюдения, от учета как синхронных, так и метакронных поражений, от включения больных с генетическими синдромами. В одной серии наблюдений, по данным которой заболеваемость метакронным ПКР у пациентов, наблюдаемых в течение срока до 21 года, составила 12,9%, диагноз метакронного рецидива основывался на результатах КТ (Henriksson 1992).

Двусторонние поражения могут развиваться одновременно (синхронный ПКР) или отсрочено (метакронный ПКР). По данным большинства исследований опухолевые поражения, выявленные в течение 6 месяцев после начала лечения первичной опухоли, рассматриваются как синхронные, так как они могли быть слишком маленького размера, что не позволяло их выявить в момент операции. Синхронные и метакронные поражения отличаются по своим клиническим характеристикам и прогнозу. Опухоли, характеризующиеся множественными ипсилатеральными поражениями, называют мультифокальными. Они также имеют некоторые особенности с точки зрения прогноза.

Частота развития мультифокальных поражений почек может быть выше, чем можно предположить на основании рентгенологических исследований. Результаты патологоанатомического исследования, проведенного Wunderlich, показали, что частота доброкачественных и злокачественных мультифокальных поражений составляет 13,85% (Wunderlich 1999). Среди этих пациентов с мультифокальными поражениями почек у 12% образования были ипсилатеральными, у 88% - билатеральными. Факторы риска мультифокального поражения включали папиллярный гистологический тип, ранние стадии и низкую степень злокачественности.

Cheville и соавт. (2003) выявили большую частоту папиллярного ПКР (11%) у пациентов с мультифокальными поражениями по сравнению с другими гистологическими подтипами. Аналогичные наблюдения были сделаны Blute и соавт. (2003) у больных, которые подвергались лечению по поводу двусторонних опухолей почки. Blute (2003) и Hafercamp (2009) показали, что мультифокальные поражения более часто встречаются у больных с двусторонними опухолями почек по сравнению с больными с односторон-

ним поражением. В серии случаев, описанных Haferkamp (2010), мультифокальные поражения были выявлены у 26% пациентов с двусторонним ПКР по сравнению только с 6% больных с односторонней опухолью. Различий в частоте местного рецидива при сравнении пациентов с унифокальными и мультифокальными опухолями выявлено не было. Klatter и соавт. (2007) в многоцентровом исследовании также обратили внимание на то, что мультифокальность не влияет на выживаемость больных.

DiMarco и соавт. (2004) провели анализ крупной серии пациентов с мультифокальными и солитарными опухолями. Аналогично данным других авторов, частота мультифокальных поражений была выше при папиллярном ПКР (10,9%) по сравнению со светлоклеточным ПКР (2%) и хромофобным ПКР (1,9%). Мультифокальность не была связана с крупным размером опухоли, стадией или степенью злокачественности. При анализе авторы выявили некоторую взаимосвязь между светлоклеточным гистологическим типом, мультифокальностью и рецидивом в контралатеральной почке, хотя статистически значимого уровня эти результаты не достигли. У пациентов с мультифокальным светлоклеточным ПКР частота рецидивов в контралатеральную почку составляла 6,1% по сравнению с 2,3% у больных с односторонним солитарным светлоклеточным ПКР. Эта тенденция не была выявлена для других гистологических подтипов. Наличие мультифокальных поражений не увеличивает частоту летальных исходов при ПКР.

Лечение мультифокальных опухолей может представлять значительную проблему, особенно с учетом знаний о том, что мультифокальное поражение может быть связано с риском контралатерального ПКР в будущем. В некоторых случаях мультифокальные опухоли могут остаться не обнаруженными до плановой органосберегающей операции (ОСО). Blute и соавт. (2003) провели ретроспективный анализ в когорте больных, которые получали лечение по поводу спорадических множественных ипсилатеральных опухолей. Различий в исходах между больными, которым была проведена ОСО или радикальная нефрэктомия (РН) выявлено не было, хотя число пациентов, включенных в исследование, было относительно небольшим. У неожиданно большого числа больных с мультифокальным заболеванием в последующем развились контралатеральные поражения, в связи с чем, авторы сделали заключение о пятикратном увеличении риска контралатерального рецидива у больных с мультифокальным поражением по сравнению с

больными с солитарными односторонними опухолями почек. При первичной злокачественной опухоли сателлитные поражения могут обладать такими же характеристиками или отличаться по свойствам от первичной опухоли. Среди пациентов, которым в этих сериях была проведена РН, только у 23% была обнаружена одна злокачественная опухоль. Авторы рекомендуют использовать метод замороженных срезов для определения гистологического строения опухоли и советуют не отказываться от ОСО у больных с множественными ипсилатеральными опухолями почек.

Синхронные двусторонние поражения могут обнаруживаться у 2-4% больных с объемным образованием в почке (Blute 2003; Booth 2008; Grimaldi 1998; Lowrance 2009). Гистологический тип опухоли может быть различным у одного и того же пациента. Blute и соавт. (2000) провели анализ пациентов с двусторонними синхронными опухолями и выявили двусторонний ПКР у 76%, односторонний ПКР и контралатеральное доброкачественное образование у 15% и двустороннее доброкачественное поражение у 10%. Прогноз у этих больных был значимо не хуже, чем у пациентов с одиночными односторонними опухолями. Klatter и соавт. (2007) провели сравнение исходов заболевания у больных с синхронными поражениями и у больных с единственной односторонней опухолью. У пациентов с синхронными поражениями была выявлена более высокая частота папиллярного ПКР и чаще выявлялись мультифокальные поражения почек, однако, выживаемость, связанная со злокачественным новообразованием, и медиана длительности наблюдения, которая составила 3,7 лет, были сравнимыми в обеих группах. В аналогичном исследовании Patel (2003) выявлены сходные данные по частоте безрецидивной выживаемости у пациентов с односторонними и синхронными двусторонними опухолями почек.

Заболеваемость метакронными опухолями почек по данным литературы составляет от 0,4 до 1,5% (Grimaldi 1998; Rabbani 2002; Klatter 2007; Bani-Hani 2005). Риск развития метакронной опухоли у пациентов, которые уже получили лечение по поводу ПКР, в 10 раз выше, чем в общей популяции (Klatter 2007). Как уже упоминалось ранее, риск развития метакронной контралатеральной опухоли выше у пациентов с фокальными поражениями. На риск рецидива с метакронными поражениями также влияют некоторые другие факторы. В одном исследовании была выявлена более высокая заболеваемость метакронным ПКР в течение первых 5 лет по-

сле установления диагноза первичной опухоли у чернокожих мужчин (Rabbanі 2002). Эти результаты не были подтверждены в других исследованиях. Bani-Hani (2005) обнаружили зависимость между выявлением опухоли в краях резекции и мультифокальными поражениями с более высоким риском рецидива с контралатеральным поражением у больных со светлоклеточным ПКР. У пациентов с папиллярным ПКР степень ядерного полиморфизма коррелирует с риском рецидива с метакронным поражением. Эти результаты необходимо интерпретировать с осторожностью, так как число пациентов каждой группы было относительно небольшим.

При сравнении больных метакронным ПКР и больных с солитарным односторонним ПКР был выявлен ряд различий (Klatte 2007). Больные метакронным ПКР были более молодого возраста на момент установления диагноза первичной опухоли, вторая опухоль у них диагностировалась в более старшем возрасте, а также наблюдалась большая вероятность мультифокального поражения, как для первой, так и для второй опухоли. У этих пациентов также чаще выявлялась болезнь фон Хиппель-Линдау (VHL) и отягощенный семейный анамнез по ПКР. Период времени между обнаружением первичной опухоли и рецидива с метакронным поражением колебался в широких пределах от 5,2 до 10,3 лет (Bani-Hani 2005; Grimaldi 1998; Boorjian 2008; Patel 2003). Лучший долгосрочный прогноз может ассоциироваться с более длительной первичной безрецидивной выживаемостью. По данным одного исследования, у больных с первичным безрецидивным интервалом более 30 месяцев были выявлены лучшие исходы по сравнению с больными с более короткой безрецидивной выживаемостью. Аналогичным образом, Boorjian и соавт. выявили тесную взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью и риском смерти от ПКР. Роль наблюдения у больных с ПКР в анамнезе нельзя переоценить. Rabbanі и соавт. (2002) свидетельствуют о том, что частота возникновения рецидива с метакронными поражениями остается стабильной на протяжении долгого времени, поэтому, скрининг, включающий обследование контралатеральной почки, должен быть продолжен.

Клинические характеристики у пациентов с синхронными и метакронными опухолями почек отличаются. Анализируя крупную серию пациентов с двусторонними опухолями почек, Boorjian и соавт. (2008) показали, что при первом обращении больные метакронными опухолями – это часто более молодые пациенты по сравнению

с больными с синхронными опухолями почек. При патологоанатомическом исследовании для метакронных опухолей конкордантность является в 87,7% по сравнению с 69,2% у больных с синхронными опухолями почек. При этом синхронные опухоли часто представляют собой папиллярный ПКР, а метакронные опухоли часто представлены светлоклеточным ПКР. Как общая выживаемость, так и опухоль-специфическая выживаемость в обеих группах были сравнимыми. Затем авторы сравнили пациентов с метакронными и синхронными опухолями, и пациентов с односторонним ПКР и солитарными отдаленными метастатическими поражениями. У больных с синхронным и метакронным ПКР была выявлена лучшая выживаемость по сравнению с популяцией пациентов с метастазами. Patel и соавт. (2003) провели сравнение пациентов с синхронными и метакронными опухолями почек и пациентов с односторонними опухолями почек. Авторы показали, что выживаемость без прогрессирования во всех трех группах является сравнимой. На основании этих исследований можно сделать вывод о том, что, хотя по некоторым характеристикам, больные с синхронными и метакронными опухолями могут различаться, клинические исходы между этими группами пациентов, а также по сравнению с больными с солитарными односторонними опухолями почек, значительно не отличаются.

Хирургическое лечение двусторонних опухолей почек необходимо рассматривать только в контексте сохранения функции почек. В течение последнего десятилетия важная роль ОСО стала еще более очевидной с учетом результатов исследований, изучавших исходы у пациентов, которым проводилась РН и ОСО. Lau и соавт. (2000) провели оценку среди больных с одиночным односторонним ПКР и нормальной контралатеральной почкой. Частота развития хронической почечной недостаточности (ХПН) была статистически значимо выше в группе РН (22,4%) по сравнению с группой ОСО (11,6%) через 10 лет наблюдения. Частота развития протеинурии была выше в группе РН. Аналогичным образом Huang и соавт. (2006) провели оценку среди пациентов с нормальными уровнями сывороточного креатинина до операции и двумя почками без видимых функциональных нарушений, которым выполнялась либо частичная нефрэктомия (ЧН), либо РН по поводу единственной опухоли почки. 26% из этих больных уже страдали хроническими заболеваниями почек. После операции частота пациентов, у которых скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не снижалась менее 60

мл/мин, составила 80% после ЧН и 35% после РН. Радикальная нефрэктомия была независимым фактором риска установления СКФ < 60 мл/ч. Результаты этих исследований подчеркивают важность ОСО в случае, когда есть возможность их выполнения, с точки зрения сведения к минимуму риска развития почечной недостаточности и связанных с ней последствий.

Результаты ОСО, включая криоабляцию почки, частичную нефрэктомию и радиочастотную абляцию, детально обсуждаются в литературе. Возможно, ЧН является наиболее зарекомендовавшим себя вариантом ОСО. Fergany (2000) обсуждает результаты 10-летнего наблюдения 107 пациентов, у 90% из которых были абсолютные показания к ЧН, и делают заключение о том, что ЧН является эффективным вариантом лечения. Как криотерапия почек, так и радиочастотная абляция характеризуются допустимыми среднесрочными и долгосрочными онкологическими результатами, хотя детальная дискуссия результатов этих операций выходит за рамки настоящего обзора (Berger 2009; Raman 2009).

Выбор варианта хирургического лечения пациентов с односторонними или двусторонними опухолевыми поражениями зависит от ряда факторов, включая возраст пациента и сопутствующие заболевания, ожидаемую продолжительность жизни, исходную функцию почек, характеристики опухоли, наличие семейных синдромов, ассоциированных с ПКР, а также наличие абсолютных показаний к ОСО. Отдельную проблему представляют пациенты с синхронными двусторонними опухолевыми поражениями почек. При их лечении могут использоваться комбинированные методики, которые можно проводить как в один этап, так и при поэтапных операциях. Booth (2008) описал хирургическое лечение 43 больных с ненаследственными синхронными опухолями почек. У большинства больных (82%) было проведено поэтапное хирургическое лечение. У 53% больных удалось выполнить двухсторонние ОСО, при этом почти в половине случаев вмешательства проводились лапароскопическим методом. Lowrance и соавт. (2009) описал серию пациентов с синхронными двусторонними поражениями, которые проходили лечение в Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Авторы обратили внимание на тенденцию к расширению использования ОСО в течение периода исследования в их учреждении. В этом учреждении протокол лечения подразумевал первую операцию на более крупной или более сложной опухоли с последующей отсроченной процедурой по поводу второй опухоли. В отличие от этих двух

сообщений, Pahernik и соавт. (2007) описывают подход, подразумевающий первую операцию на «более простой» опухоли в серии из 57 больных. Среди этих пациентов у 45% была проведена двухсторонняя ОСО, а почти у 50% была выполнена РН и ОСО. Авторы отметили статистически достоверные различия в уровнях сывороточного креатинина после операции, при этом у пациентов после двусторонней ОСО были выявлены более низкие уровни сывороточного креатинина по сравнению с пациентами, у которых одновременно проводилась ОСО и РН.

При выборе хирургического лечения метастазных опухолей почек необходимо также учитывать и некоторые другие факторы. Большое значение имеет оценка состояния контралатеральной почки. Если для лечения первичной опухоли была использована РН, выполнение РН по поводу метастазного рецидива у такого пациента лишит его второй почки и сделает полностью зависимым от гемодиализа. По возможности вопрос о проведении ОСО следует рассмотреть у пациентов с единственной почкой. В условиях единственной почки описано использование как частичной нефрэктомии, так и криоабляции (Brandina 2005; Desai 2005).

В описанном нами случае пациенту была выполнена ЧН по поводу первичной опухоли почки, при этом был выявлен папиллярный гистологический тип. Благодаря использованию ОСО становятся доступными многочисленные варианты лечения как для метастазного, так и ипсилатерального рецидива. В послеоперационном периоде за пациентом проводилось тщательное наблюдение, в результате этого, рецидивы были диагностированы при относительно малых размерах опухолей. Малоинвазивная поэтапная криоабляция этих поражений позволила сохранить функцию почек и обеспечила на сегодняшний день хорошие онкологические результаты. У пациентов с синхронными двусторонними поражениями почек мы обычно начинаем лечение со стороны более тяжелого поражения и делаем перерыв в течение 6 недель до проведения процедуры с контралатеральной стороны. После выполнения ОСО с одной стороны мы ждем восстановления функции почек перед тем, как контралатеральная почка будет подвергнута потенциальной тепловой ишемии. За счет выполнения первой операции на наиболее пораженной стороне устанавливается порог для выполнения ОСО с контралатеральной стороны. Выполнение РН является абсолютным показанием к ОСО при лечении опухоли с контралатеральной, менее пораженной стороны.

В заключении можно сделать вывод, что мультифокальные и двусторонние опухоли почек представляют значительную проблему с точки зрения лечебной тактики, как в случаях, если они обнаруживаются одновременно, так и если они развиваются отсрочено. Очевидно, что сохранение функции почек обеспечивает лучшие долгосрочные результаты, более того, при этом также можно добиться и хорошего решения онкологических задач. Случай, представленный в этом сообщении, демонстрирует важность долгосрочного наблюдения и сохранения функции почек. У пациента удалось добиться прекрасных онкологических и функциональных результатов при проведении открытой операции и использовании малоинвазивных органосберегающих методик.

Литература

- Jemal, A., Siegal, R., Ward E.: Cancer Statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*, caac.20006v2, 5-27-2009
- Chow, W. H., Devesa, S. S., Warren, J. L., Fraumeni, J. F., Jr.: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*, 281: 1628, 1999
- Hollingsworth, J. M., Miller, D. C., Daignault, S., Hollenbeck, B. K.: Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*, 98: 1331, 2006
- Lopez-Beltran, A., Carrasco, J. C., Cheng, L., Scarpelli, M., Kirkali, Z., Montironi, R.: 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol*, 16: 432, 2009
- Linehan, W. M.: Genetic basis of bilateral renal cancer: implications for evaluation and management. *J Clin Oncol*, 27: 3731, 2009
- Boris, R., Proano, M., Linehan, W. M., Pinto, P. A., Bratslavsky, G.: Initial experience with robot assisted partial nephrectomy for multiple renal masses. *J Urol*, 182: 1280, 2009
- Linehan, W. M., Vasselli, J., Srinivasan, R., Walther, M. M., Merino, M., Choyke, P. et al.: Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*, 10: 6282S, 2004
- Rosner, B., Polk, B. F.: The implications of blood pressure variability for clinical and screening purposes. *J Chronic Dis*, 32: 451, 1979
- Feldman, D. R., Motzer, R. J.: Novel targets and therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Oncology (Williston Park)*, 20: 1745, 2006
- Kruck, S., Merseburger, A. S., Gakis, G., Kramer, M. W., Stenzl, A., Kuczyk, M. A.: An update on the medical therapy of advanced metastatic renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 42: 501, 2008
- Rini, B. I., Bukowski, R. M.: Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: a home run or a work in progress? *Oncology (Williston Park)*, 22: 388, 2008
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., Hsu, C. Y.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351: 1296, 2004
- Huang, W. C., Levey, A. S., Serio, A. M., Snyder, M., Vickers, A. J., Raj, G. V. et al.: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 7: 735, 2006
- Huang, W. C., Elkin, E. B., Levey, A. S., Jang, T. L., Russo, P.: Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*, 181: 55, 2009
- Thompson, R. H., Boorjian, S. A., Lohse, C. M., Leibovich, B. C., Kwon, E. D., Chevillie, J. C. et al.: Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*, 179: 468, 2008
- Weiner, D. E., Tabatabai, S., Tighiouart, H., Elsayed, E., Bansal, N., Griffith, J. et al.: Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*, 48: 392, 2006
- Koenig, P., Gill, I.S., Kamoi K., Aron, M., Haber, G., Singh, A.B., Weight, CJ, Desai, MM, Kaouk, JH, Goldfarb, DA, Poggio, E.D.: Kidney cancer and the risk for chronic kidney disease: matched-paired comparison with living donors. *The Journal of Urology*, 179: 170, April 2008
- McKiernan, J., Simmons, R., Katz, J., Russo, P.: Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*, 59: 816, 2002
- System, U. S. R. D.: Annual Data Report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH), and US Department of Health and Human Services (DHHS). 2007
- Foley, R. N., Parfrey, P. S., Sarnak, M. J.: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 32: S112, 1998
- Rocco, M., Frankenfield, DL, Hopson SK, McClellan WM: Relationship between clinical performance measures and outcomes among patients receiving long-term hemodialysis. *Ann. Intern. Med*, 145: 512, 2006
- Neil, N., Guest, S., Wong, L., Inglese, G., Bhattacharyya, S. K., Gehr, T. et al.: The financial implications for Medicare of greater use of peritoneal dialysis. *Clin Ther*, 31: 880, 2009
- Kasike, B. L., Cangro, C. B., Hariharan, S., Hricik, D. E., Kerman, R. H., Roth, D. et al.: The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant*, 1 Suppl 2: 3, 2001
- Lin, S. J., et al.: The association between length of post-kidney transplant hospitalization and long-term graft and recipient survival. *Clin. Transplant*, 20: 245, 2006
- Campbell, S. C., Novick, A. C., Belldegrun, A., Blute, M. L., Chow, G. K., Derweesh, I. H. et al.: Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*, 182: 1271, 2009
- Leibovich, B. C., Blute, M. L., Chevillie, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., Zincke, H.: Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol*, 171: 1066, 2004

27. Touijer, K., Jacqmin, D., Kavoussi, L. R., Montorsi, F., Patard, J. J., Rogers, C. G. et al.: The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications. *Eur Urol*, 57: 214, 2010
28. Gupta, G. N., Peterson, J., Thakore, K. N., Pinto, P. A., Linehan, W. M., Bratslavsky, G.: Oncological Outcomes of Partial Nephrectomy for Multifocal Renal Cell Carcinoma Greater Than 4 cm. *J Urol*, 2010
29. Dash, A., Vickers, A. J., Schachter, L. R., Bach, A. M., Snyder, M. E., Russo, P.: Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int*, 97: 939, 2006
30. Breau, R. H., Crispen, P. L., Jimenez, R. E., Lohse, C. M., Blute, M. L., Leibovich, B. C.: Outcome of stage T2 or greater renal cell cancer treated with partial nephrectomy. *J Urol*, 183: 903, 2010
31. Woldu, S. L., Barlow, L. J., Patel, T., Hruby, G. W., Benson, M. C., McKiernan, J. M.: Single Institutional Experience with Nephron-sparing Surgery for Pathologic Stage T3bNxM0 Renal Cell Carcinoma Confined to the Renal Vein. *Urology*, 2010
32. Kolla, S. B., Ercole, C., Spiess, P. E., Pow-Sang, J. M., Sexton, W. J.: Nephron-sparing surgery for pathological stage T3b renal cell carcinoma confined to the renal vein. *BJU Int*, 2010
33. Kaul, S., Laungani, R., Sarle, R., Stricker, H., Peabody, J., Littleton, R. et al.: da Vinci-assisted robotic partial nephrectomy: technique and results at a mean of 15 months of follow-up. *Eur Urol*, 51: 186, 2007
34. Ho, H., Schwentner, C., Neururer, R., Steiner, H., Bartsch, G., Peschel, R.: Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: surgical technique and clinical outcomes at 1 year. *BJU Int*, 103: 663, 2009
35. Gettman, M. T., Blute, M. L., Chow, G. K., Neururer, R., Bartsch, G., Peschel, R.: Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system. *Urology*, 64: 914, 2004
36. Caruso, R. P., Phillips, C. K., Kau, E., Taneja, S. S., Stifelman, M. D.: Robot assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *J Urol*, 176: 36, 2006
37. Phillips, C. K., Taneja, S. S., Stifelman, M. D.: Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: the NYU technique. *J Endourol*, 19: 441, 2005
38. Michli, E. E., Parra, R. O.: Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience. *Urology*, 73: 302, 2009
39. Deane, L. A., Lee, H. J., Box, G. N., Melamud, O., Yee, D. S., Abraham, J. B. et al.: Robotic versus standard laparoscopic partial/wedge nephrectomy: a comparison of intraoperative and perioperative results from a single institution. *J Endourol*, 22: 947, 2008
40. Rogers, C. G., Metwalli, A., Blatt, A. M., Bratslavsky, G., Menon, M., Linehan, W. M. et al.: Robotic partial nephrectomy for renal hilar tumors: a multi-institutional analysis. *J Urol*, 180: 2353, 2008
41. Rogers, C. G., Singh, A., Blatt, A. M., Linehan, W. M., Pinto, P. A.: Robotic partial nephrectomy for complex renal tumors: surgical technique. *Eur Urol*, 53: 514, 2008
42. Gill, I. S., Kavoussi, L. R., Lane, B. R., Blute, M. L., Babinneau, D., Colombo, J. R., Jr. et al.: Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*, 178: 41, 2007
43. Aron, M., Koenig, P., Kaouk, J. H., Nguyen, M. M., Desai, M. M., Gill, I. S.: Robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison from a high-volume centre. *BJU Int*, 102: 86, 2008
44. Wang, A. J., Bhayani, S. B.: Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: single-surgeon analysis of >100 consecutive procedures. *Urology*, 73: 306, 2009
45. Kutikov, A., Uzzo, R. G.: The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*, 182: 844, 2009
46. Boris, R. S., Sanford, T., Pinto, P.A., Linehan M.L., Bratslavsky G.: Off-clamp robot assisted partial nephrectomy for multifocal renal masses in the hereditary renal population. *Journal of Urology*, 183: e370, April 2010
47. Chung, P. H., Gupta G., Boris R.S., Linehan W.M., Pinto P.A., Bratslavsky G.: Robot assisted laparoscopic partial nephrectomy for tumors greater than 4cm: Feasibility and early functional outcomes. *Journal of Urology*, 183: e355, April 2010
48. White, W. M., Haber, G. P., Goel, R. K., Crouzet, S., Stein, R. J., Kaouk, J. H.: Single-port urological surgery: single-center experience with the first 100 cases. *Urology*, 74: 801, 2009
49. Haber, G. P., Crouzet, S., Kamoi, K., Berger, A., Aron, M., Goel, R. et al.: Robotic NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) in reconstructive urology: initial laboratory experience. *Urology*, 71: 996, 2008
50. Lee, B. R., Wolf, J. S., Jr.: Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) partial nephrectomy. B. R. Lee, U. Boylu, M. Oommen, G. Fifer, R. Thomas and V. Joshi. *J Urol*, 183: 1731, 2010
51. Carraway, W. A., Raman, J. D., Cadeddu, J. A.: Current status of renal radiofrequency ablation. *Curr Opin Urol*, 19: 143, 2009
52. Pasticier, G., Timsit, M. O., Badet, L., De La Torre Abril, L., Halila, M., Fassi Fehri, H. et al.: Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period. *Eur Urol*, 49: 485, 2006
53. Committee., A. P. G.: Chapter 1: Management of the clinical stage 1 renal mass: diagnosis and treatment recommendations. AUA guideline for management of the clinical stage 1 renal mass: 1, 2009
54. Zagoria, R. J., Hawkins, A. D., Clark, P. E., Hall, M. C., Matlaga, B. R., Dyer, R. B. et al.: Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. *AJR Am J Roentgenol*, 183: 201, 2004
55. Raman, J. D., Raj, G. V., Lucas, S. M., Williams, S. K., Lauer, E. M., Ahrar, K. et al.: Renal functional outcomes for tumours in a solitary kidney managed by ablative or extirpative techniques. *BJU Int*, 105: 496, 2010
56. Park, S., Anderson, J. K., Matsumoto, E. D., Lotan, Y., Josephs, S., Cadeddu, J. A.: Radiofrequency ablation of renal tumors: intermediate-term results. *J Endourol*, 20: 569, 2006
57. McDougal, W. S., Gervais, D. A., McGovern, F. J., Mueller, P. R.: Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol*, 174: 61, 2005

58. Levinson, A. W., Su, L. M., Agarwal, D., Sroka, M., Jarrett, T. W., Kavoussi, L. R. et al.: Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol*, 180: 499, 2008
59. Gervais, D. A., McGovern, F. J., Arellano, R. S., McDougal, W. S., Mueller, P. R.: Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors. *Radiology*, 226: 417, 2003
60. Malcolm, J. B., Berry, T. T., Williams, M. B., Logan, J. E., Given, R. W., Lance, R. S. et al.: Single center experience with percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J Endourol*, 23: 907, 2009
61. Weld, K. J., Figenshau, R. S., Venkatesh, R., Bhayani, S. B., Ames, C. D., Clayman, R. V. et al.: Laparoscopic cryoablation for small renal masses: three-year follow-up. *Urology*, 69: 448, 2007
62. Lawatsch, E. J., Langenstroer, P., Byrd, G. F., See, W. A., Quiroz, F. A., Begun, F. P.: Intermediate results of laparoscopic cryoablation in 59 patients at the Medical College of Wisconsin. *J Urol*, 175: 1225, 2006
63. Gill, I. S., Remer, E. M., Hasan, W. A., Strzempkowski, B., Spaliviero, M., Steinberg, A. P. et al.: Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol*, 173: 1903, 2005
64. Aron, M., Kamoi, K., Remer, E., Berger, A., Desai, M., Gill, I.: Laparoscopic renal cryoablation: 8-year, single surgeon outcomes. *J Urol*, 183: 889, 2010
65. Stone, M. J., Venkatesan, A. M., Locklin, J., Pinto, P., Linehan, M., Wood, B. J.: Radiofrequency ablation of renal tumors. *Tech Vasc Interv Radiol*, 10: 132, 2007
66. Grimaldi, G., Reuter, V., Russo, P.: Bilateral non-familial renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 5: 548, 1998
67. Klatte, T., Wunderlich, H., Patard, J. J., Kleid, M. D., Lam, J. S., Junker, K. et al.: Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. *BJU Int*, 100: 21, 2007
68. Siemer, S., Uder, M., Zell, A., Ponicke, C., Humke, U., Ziegler, M. et al.: [Bilateral kidney tumor. Therapy management and histopathological results with long-term follow-up of 66 patients]. *Urologe A*, 40: 114, 2001
69. Zincke, H., Swanson, S. K.: Bilateral renal cell carcinoma: influence of synchronous and asynchronous occurrence on patient survival. *J Urol*, 128: 913, 1982
70. Blute, M. L., Itano, N. B., Cheville, J. C., Weaver, A. L., Lohse, C. M., Zincke, H.: The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. *J Urol*, 169: 1276, 2003
71. Boorjian, S. A., Uzzo, R. G.: The evolving management of small renal masses. *Curr Oncol Rep*, 11: 211, 2009
- Bratslavsky G, Boris RS.
72. Wunderlich, H. e. a.: Multifocality in renal cell carcinoma: A bilateral event? *Urol. Int.*, 63: 160, 1999
73. Kowalczyk, K. J., Hooper, H. B., Linehan, W. M., Pinto, P. A., Wood, B. J., Bratslavsky, G.: Partial nephrectomy after previous radio frequency ablation: the National Cancer Institute experience. *J Urol*, 182: 2158, 2009
74. Hwang, J. J., Walther, M. M., Pautler, S. E., Coleman, J. A., Hvizda, J., Peterson, J. et al.: Radio frequency ablation of small renal tumors:: intermediate results. *J Urol*, 171: 1814, 2004
75. Walther, M. C., Shawker, T. H., Libutti, S. K., Lubensky, I., Choyke, P. L., Venzon, D. et al.: A phase 2 study of radio frequency interstitial tissue ablation of localized renal tumors. *J Urol*, 163: 1424, 2000
76. Johnson, A., Sudarshan, S., Liu, J., Linehan, W. M., Pinto, P. A., Bratslavsky, G.: Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol*, 180: 89, 2008
77. Ghavamian, R., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., Zincke, H., Blute, M. L.: Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol*, 168: 454, 2002
78. Saranchuk, J. W., Touijer, A. K., Hakimian, P., Snyder, M. E., Russo, P.: Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney: the Memorial Sloan-Kettering experience. *BJU Int*, 94: 1323, 2004
79. Thompson, R. H., Leibovich, B. C., Lohse, C. M., Zincke, H., Blute, M. L.: Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. *J Urol*, 174: 855, 2005
80. Magera, J. S., Jr, Frank, I., Lohse, C. M., Leibovich, B. C., Cheville, J. C., Blute, M. L.: Analysis of repeat nephron sparing surgery as a treatment option in patients with a solid mass in a renal remnant. *J Urol*, 179: 853, 2008
81. Stephenson, A. J., Hakimi, A. A., Snyder, M. E., Russo, P.: Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol*, 171: 130, 2004
82. Herring, J. C., Enquist, E. G., Chernoff, A., Linehan, W. M., Choyke, P. L., Walther, M. M.: Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. *J Urol*, 165: 777, 2001
83. Bratslavsky, G., Liu, J. J., Johnson, A. D., Sudarshan, S., Choyke, P. L., Linehan, W. M. et al.: Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. *J Urol*, 179: 67, 2008
84. Nguyen, C. T., Lane, B. R., Kaouk, J. H., Hegarty, N., Gill, I. S., Novick, A. C. et al.: Surgical salvage of renal cell carcinoma recurrence after thermal ablative therapy. *J Urol*, 180: 104, 2008
85. Rogers, C. G., Menon, M., Weise, E., Gettman, M., Frank, I., Shepard, D., et al.: Robotic partial nephrectomy: a multi-institutional analysis. *Journal of Robotic Surgery*, 2: 141, 2008
86. Benway, B. M., Wang, A. J., Cabello, J. M., Bhayani, S. B.: Robotic partial nephrectomy with sliding-clip renorrhaphy: technique and outcomes. *Eur Urol*, 55: 592, 2009
87. Liu, N. W., Khurana, K., Sudarshan, S., Pinto, P. A., Linehan, W. M., Bratslavsky, G.: Repeat partial nephrectomy on the solitary kidney: surgical, functional and oncological outcomes. *J Urol*, 183: 1719, 2010

Почечно-клеточный рак у пациентов, находящихся на диализе

ISAO ISHIKAWA

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) у пациентов, находящихся на диализе, выше, чем в общей популяции. Чем дольше больной получает гемодиализ, тем выше заболеваемость ПКР. Риск развития ПКР связан с формированием поликистоза почек. Некоторые виды ПКР у пациентов, находящихся на гемодиализе, или пациентов с заболеваниями почек поздних стадий не соответствуют гистологической классификации ПКР, представленной Всемирной Организацией Здравоохранения. Такие опухоли отличаются от спорадических; их называют ПКР, ассоциированным с приобретенным поликистозом почек (ППКП), или светлоклеточным-папиллярным ПКР у пациентов с заболеваниями почек поздних стадий. Рак почки на фоне ППКП развивается у пациентов, которые получают диализ длительно (более 10 лет). В связи с высокой заболеваемостью и отсутствием симптомов, пациентов находящихся на диализе из группы высокого риска, необходимо обследовать на предмет ПКР. Такой скрининг особенно важен для пациентов на диализе продолжительностью более 10 лет, пациентам с тяжелым ППКП и кандидатам на трансплантацию почки. Опухоль в почке, прилежащая к множественным приобретенным кистам, как правило, мало или совсем не накапливает контрастное вещество при КТ, а также не выступает за контур почки. Таким образом, дооперационная оценка ПКР у пациентов на длительном диализе затруднительна.

Ключевые слова: приобретенные кисты почек, гемодиализ, почечно-клеточный рак, ПКР на фоне ППКП, ультразвуковое исследование с контрастированием с использованием перфторбутановых микропузырьков, ПЭТ-КТ, КТ.

Malign Tumours; 1:21-31. © 2010 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Ishikawa I. Renal Cell Carcinoma in Dialysis Patients: Radiological Imaging and Pathology of Renal Cell Carcinoma Complicated with Acquired Cystic Disease of the Kidney. *Malign Tumours* 2010;1:21-31.

Эпидемиология почечно-клеточного рака и приобретенного поликистоза почек

Приобретенный поликистоз почек (ППКП) (приобретенная поликистозная болезнь почек (ППКБ); приобретенная кистозная болезнь почек (ПКБП) представляет собой патологическое состояние, при котором билатерально выявляются приобретенные кисты почек в сморщенных почках.

Учреждение автора: Division of Nephrology, Asanogawa General Hospital, Kanazawa, Japan

Контактная информация: Isao Ishikawa, Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Asanogawa General Hospital, 83 KosakaNaka, Kanazawa, 920-8621, Ishikawa, Japan. Email: isikawai@kanazawa-med.ac.jp Tel. +81 76-252-2101

Статья получена 02 мая 2010; утверждена в печать 01 июня 2010; опубликована в электронном виде 31 декабря 2010

Диагноз ППКП устанавливается при выявлении в пораженной почке от 3 до 5 кист, если используются методы лучевой диагностики, а также в случае поражения 25% поверхности почки кистами на гистологическом срезе [1].

ППКП выявляется у 12% пациентов с хроническими заболеваниями почек еще до начала диализа, у 44% пациентов на диализе продолжительностью менее 3 лет, у 79% пациентов, находящихся на диализе продолжительностью от 3 до 10 лет [2], и у 90% пациентов на диализе более 10 лет [1]. Таким образом, чем дольше пациент находится на диализе, тем выше заболеваемость и частота сложных случаев ППКП [2]. Известно, что сморщенные почки увеличивают-

ся в размерах за счет приобретенного поликистоза. Заболеваемость ППКП у мужчин и женщин отличается [3]. У мужчин заболеваемость выше и течение болезни менее благоприятное, чем у женщин [4]. Так, у мужчин медиана (интерквартильный размах) билатерального объема почек составила 71 (55~85) мл/1,73м² n=24, 320 (186~723) мл/1,73м² n=19, 280 (157~696) мл/1,73м² n=19 и 347 (164~740) мл/1,73м² n=18, после 3, 18, 19 и 20 лет гемодиализа, соответственно. У женщин медиана (интерквартильный размах) билатерального объема почек была 62 (49~71) мл/1,73м² n=20, 66 (54~107) мл/1,73м² n=15, 65 (62~102) мл/1,73м² n=14 и 76 (68~112) мл/1,73м² n=13, после 3, 18, 19 и 20 лет гемодиализа, соответственно. Логарифмически преобразованные объемы почек в период от 5 до 25 лет после начала гемодиализа были значительно больше у мужчин, чем у женщин [4]. Также от-

мечено, что частота ППКП выше у молодых пациентов [5].

ПКР развивается у 1,5% всех пациентов на диализе [6], а ежегодная заболеваемость ПКР у пациентов на диализе составляет 0,04% [1]. В Японии на протяжении 22 лет проводилось общенациональное исследование посредством анкетирования больных ПКР, развившимся на фоне диализа. Анкетирование проводилось 12 раз с интервалом 1 год с 1982 по 2004 годы [7]. В итоге были накоплены данные по 2873 пациентам с ПКР, изучены характеристики ПКР у больных на диализе (Таблица 1) [7].

Ежегодная заболеваемость ПКР у больных на диализе составляет 191 случай на 100 000 пациентов, находящихся на диализе, 112 случаев на 100 000 пациентов на диализе продолжительностью менее 10 лет и 438 случаев ПКР на 100 000 пациентов на диализе более 10 лет (Диаграмма 1).

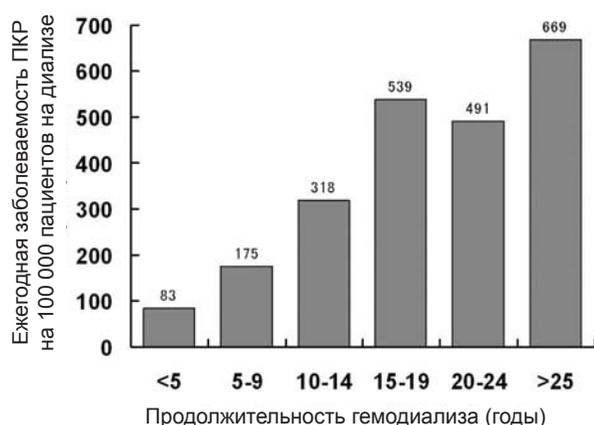
Таблица 1. Сводная таблица данных по 2873 пациентам с ПКР на фоне диализе (результаты общенационального анкетирования в Японии)

	1982 ^a	1984	1986	1988	1990	1992	1994	1996	1998	2000	2002	2004	Всего
Число пациентов с ПКР	34	37	48	115	130	184	273	277	353	399	489	534	2873
Мужчины	25	31	40	91	112	150	216	222	285	320	381	420	2293
Женщины	9	6	8	24	18	34	57	55	68	79	104	112	574
Мужчины: Женщины	2.8:1	5.2:1	5.0:1	3.8:1	6.2:1	4.4:1	3.8:1	4.0:1	4.2:1	4.1:1	3.7:1	3.8:1	4.0:1
Средний возраст, годы (±СО)	47.9 (15.6)	49.7 (11.1)	50.5 (10)	51.4 (11.7)	52.6 (10.9)	53.8 (11.8) /183 ^b	53.5 (11.3) /272	54.1 (11.7) /276	55.1 (11.3) /348	56.1 (10.7) /397	57.5 (11.4) /484	58.9 (10.9) /533	55.5 (11.5) /2856
Средняя длительность диализа, месяцы (±СО)	49.4 (32.8)	73.6 (46.3)	83.9 (45.2)	94.6 (54.5)	106.1 (61.2)	111 (64.3) /183	118.2 (71) /271	125.8 (79.5) /276	131.5 (87.9) /345	132.8 (85.8) /392	136.9 (95.2) /464	145.7 (95) /529	126.9 (84.9) /2831
Наличие приобретенных кист, N (%)	23 (71.9) /32	20 (62.5) /32	39 (84.8) /46	92 (80) /115	102 (82.3) /124	142 (79.3) /179	224 (82.7) /271	222 (81.9) /271	293 (84.9) /345	304 (80) /380	384 (80.7) /476	422 (81.5) /518	2267 (81.3) /2789
Размер опухоли, см (±СО)	4.25 (3.21)	4.9 (3.99)	5.39 (3.78)	4.58 (3.44)	4.22 (2.53)	4.7 (3.2) /166	4 (2.7) /242	3.98 (2.81) /260	3.96 (2.37) /323	3.96 (2.92) /360	3.77 (2.4) /464	3.53 (2.01) /505	3.97 (2.67) /2653
Метастазы, N (%)	7 (21.2) /33	8 (24.2) /33	10 (20.8) /48	17 (16) /106	19 (15.1) /126	29 (15.9) /182	35 (13) /269	45 (16.5) /273	56 (16.4) /341	57 (15) /379	72 (15.2) /473	73 (13.9) /524	428 (15.4) /2787
Общее число пациентов на диализе в Японии /год-месяц	42, 223 1981- 12	53, 017 1983- 12	66, 310 1985- 12	80, 553 1987- 12	88, 534 1988- 12	116, 303 1990- 12	123, 000 1992- 12	143, 709 1994- 12	167, 192 1996- 12	185, 322 1998- 12	206, 134 2000- 12	229, 538 2002- 12	

^a Год проведения анкетирования; ^b /оценено пациентов; СО - стандартное отклонение

Стандартизированный показатель заболеваемости ПКР у пациентов на диализе оказался в 14-17 раз выше, чем в общей популяции [7]. Таким образом, можно констатировать, что заболеваемость ПКР у больных на диализе выше, чем в общей популяции. ПКР особенно распространен у пациентов на длительном диализе, также заболеваемость ПКР выше у молодых пациентов мужского пола и не зависит от предшествующего заболевания почек [1].

Рисунок 1. Сравнение ежегодной заболеваемости ПКР на 100 000 пациентов, находящихся на диализе в зависимости от продолжительности диализа



ПКР чаще развивается у пациентов с хроническим гломерулонефритом, который требует более продолжительного гемодиализа, чем такие заболевания, как диабетическая нефропатия или нефросклероз [2, 8]. ПКР у больных на диализе связан с приобретенным поликистозом почек в 81% случаев [7]. К группе риска возникновения ПКР относятся молодые пациенты мужского пола, пациенты после продолжительного диализа, а также пациенты с увеличенными в размерах почками за счет приобретенного поликистоза [9].

По данным Dunnill и соавт. [9] и Hughson и соавт. [10] гистологически рак почки может развиваться из трубочек, кист, атипичных кист, аденомы. Как показано ранее, факторы риска развития приобретенного поликистоза почек и ПКР во многом схожи.

При изучении гистологических подтипов ПКР отмечено, что заболеваемость папиллярным ПКР (по классификации ПКР Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2004) у пациентов, находящихся на длительном диализе [11], была выше по сравнению с общей популяцией [12].

Однако заболеваемость ПКР у пациентов на кратковременном диализе такая же, как и в общей популяции пациентов без приобретенного поликистоза, т.е. отмечается высокая частота светлоклеточного ПКР [7, 13].

При сравнении характеристик ПКР у больных на диализе [1] и больных общей популяции отмечено следующее: 1) ПКР чаще возникает у молодых пациентов мужского пола на диализе; 2) ПКР связан с приобретенным поликистозом почек; 3) светлоклеточный подтип ПКР встречается реже; 4) гистологические подтипы ПКР включают такие формы, как ПКР, ассоциированный с ППКП, и светлоклеточный-папиллярный ПКР; 5) ПКР чаще развивается билатерально; 6) ПКР возникает мультифокально; 7) ПКР чаще происходит из трубочек, кист, атипичных кист и аденом; 8) метастазы возникают в 15% случаев. Таким образом, метастатический процесс развивается не так редко [7].

По данным исследования, проведенного при помощи анкетирования [14], прогноз ПКР у пациентов на диализе относительно благоприятный. У пациентов после хирургического лечения актуальная пятилетняя выживаемость составила 79,7%, а опухолеспецифичная выживаемость - 91,7% [14]. Однако выживаемость пациентов на диализе, у которых развился ПКР, на 14% ниже, чем у пациентов на диализе без ПКР, поскольку ко времени установления диагноза у некоторых пациентов уже выявляются метастазы или отмечается стремительный рост опухоли [14].

При сравнении характеристик групп пациентов, находящихся на диализе >20 лет (N=84) и <10 лет (N=215), пациентам, длительно получающим диализ, были свойственны: молодой возраст, мужской пол, большие размеры опухоли, папиллярное строение ПКР (диагностированного до 2006), метастазирование и неблагоприятное течение [15]. Поскольку после успешной трансплантации почки отмечается регрессия приобретенных почечных кист [16], ожидается снижение заболеваемости ПКР. На самом деле заболеваемость ПКР может увеличиться из-за иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки [16]. По нашим данным у 268 реципиентов аллогенных трансплантантов отмечено 4 случая ПКР, при этом в 3 из 4 случаев ПКР развился перед трансплантацией почки.

Патологическая анатомия ПКР у больных на диализе

Начиная с 2006 года, гистологическая классификация ПКР, развившегося у пациентов на диа-

лизе или с хроническими заболеваниями почек, отличается от стандартной предложенной ВОЗ [11, 17, 18].

Tickoo и соавт. [18] описали следующие опухоли, возникающие на фоне заболеваний почек поздних стадий:

А) Типичные формы опухолей, соответствующие спорадическим, а именно светлоклеточный ПКР, папиллярный ПКР 1 и 2 типов, а также хромофобный ПКР;

В) Опухоли, отличающиеся от спорадических, ассоциированные с ППКП и представляющие светлоклеточный-папиллярный ПКР;

С) Кисты, микрокистозные образования, папиллярные аденомы и т.п.

По данным Tickoo и соавт. [18] ПКР, наблюдаемый в общей популяции, составил только 41% случаев ПКР у больных на диализе. При этом неклассифицированный ПКР, ассоциированный с ППКП у больных на диализе, составил 36%, а светлоклеточный-папиллярный ПКР, возникший на фоне заболеваний почек поздних стадий, которые отмечается у больных без ППКП и без диализа, составил 23%.

Частота встречаемости новых подтипов ПКР у больных на диализе по данным Tickoo и соавт. [18], Nouh и соавт. [19] и нашим данным представлена в Таблице 2.

ся «+» и «+», «+» и «-», «-» и «+», соответственно [18]. ПКР, ассоциированный с ППКП [18], описан исследователем Nouh и соавт. как «неклассифицированный ПКР ассоциированный с ППКП» [19] и как «ПКР с отложением оксалатов кальция» исследователем Zamin-Khamesh и соавт. (20). Для ПКР, ассоциированного с ППКП, группы ученых под руководством Cossa-Rocca [21] и Pan [22] описали хромосомные вставки на X хромосомах 1, 2, 3, 6, 7, 16, 17 и Y хромосоме.

Изучается взаимосвязь гистологического строения ПКР и продолжительности гемодиализа. По сообщению Tickoo и соавт. [18], в США развитие ПКР, ассоциированного с ППКП, не связано с длительностью гемодиализа, в то время как, по данным Nouh и соавт. [19] и нашим данным (не опубликованы) в Японии, отмечена высокая заболеваемость ПКР, ассоциированного с ППКП, у пациентов, находящихся на гемодиализе длительностью более 10 лет. Данные представлены в Таблице 3.

На Рисунке 2-а представлены гистологические подтипы ПКР, ассоциированного с ППКП: крупные опухолевые клетки, содержащие гранулярную эозинофильную цитоплазму, большие ядра и ядрышки; степень злокачественности по Фурману 2 или 3. Строение опухоли тубулярное или папиллярное, ацинарное или солидное (Рисунок

Таблица 2. Гистологические подтипы ПКР у больных на диализе

	Tickoo и соавт. 2006	Nouh и соавт. 2009	Ishikawa и соавт. 2009	Всего
N	66	27	34	127
Опухоли, подобные спорадическому ПКР, N (%)				
Светлоклеточный (обычный) ПКР	10 (15)	10 (37)	12 (35)	32 (25)
Папиллярный ПКР	12 (18)	2 (7)	8 (24)	22 (17)
Хромофобный ПКР	5 (8)	1 (4)	0 (0)	6 (5)
Опухоли, отличающиеся от спорадических форм ПКР, N (%)				
Неклассифицированный (ПКР, ассоциированный с ППКП)	24 (36)	8 (30)	9 (27)	41 (32)
Светлоклеточный - папиллярный ПКР	15 (23)	2 (7)	2 (6)	19 (15)
Другие типы, N (%)		4 (15)	3 (9)	7 (6)
Саркоматоидный, N (%)	2 (3)	3 (11)	1 (3)	6 (5)

По данным иммуногистохимического исследования, клетки папиллярного ПКР 2 типа, ПКР, ассоциированного с ППКП, и светлоклеточного-папиллярного ПКР по альфа-метилацил-КоА рачемазе (АМАКР) и цитокератину 7 (ЦК7) являют-

2-а, b и d). В 79% случаях ПКР, ассоциированного с ППКП, в опухоли внутриклеточно, внутри канальцев и в интерстициальном пространстве отмечается отложение оксалатов кальция. Микрокистозные структуры часто обнаруживаются во

Таблица 3. Гистологические подтипы ПКР у больных на диализе

	Tisooko и соавт. 2006		Nouh и соавт. 2009		Ishikawa и соавт. 2009	
	<10 лет	≥10 лет	<10 лет	≥10 лет	<10 лет	≥10 лет
Продолжительность диализа						
N	14	11	15	12	20	14
Опухоли, подобные спорадическому ПКР, N (%)						
Светлоклеточный (обычный) ПКР	1	1	9	1	11	1
Папиллярный ПКР	1	1	2	0	5	3
Опухоли, отличающиеся от спорадических форм ПКР, N (%)						
Неклассифицированный (ПКР, ассоциированный с ППКП)	7	7	1	7	1	8
Светлоклеточный - папиллярный ПКР	4	2	2	0	2	0
Другие типы, N (%)	1	0	1	4	1	2

внутриклеточном и межклеточном пространстве, а ПКР, ассоциированный с ППКП, имеет ячеистое строение (Рисунок 2-d). Помимо иммуногистохимических характеристик важными признаками для дифференцировки между ПКР ассоциированным с ППКП и папиллярным ПКР 2 типа являются кристаллы оксалатов кальция (Рисунок 2-а, b и c) и ячеистые структуры.

Гистологические подтипы ПКР у больных на диализе, данные о которых были собраны Японской Урологической Ассоциацией в 1999 году [7], должны быть реклассифицированы согласно новым представлениям [18]. Так, папиллярный и гранулярный ПКР, классифицированные Японской Урологической Ассоциацией [23], будут переименованы в ПКР, ассоциированный с ППКП, согласно

Рисунок 2. Новые гистологические подтипы ПКР у больных на диализе: 2-а: ПКР, ассоциированный с ППКП (главный гистологический подтип ПКР у больных на гемодиализе). ППКП с крупными опухолевыми клетками, содержащими гранулярную эозинофильную цитоплазму, большие ядра и ядрышки. Степень злокачественности по Фурману 2 или 3. ПКР, ассоциированный с ППКП, также может быть назван неклассифицируемым или ПКР с отложением оксалатов кальция. 2-б: ПКР, ассоциированный с ППКП, с отложением оксалатов кальция, 2-с: Депозиты оксалатов кальция можно увидеть при помощи поляризующей микроскопии, 2-д: Некоторые варианты ПКР, ассоциированного с ППКП, представлены микрокистозными или ячеистыми структурами, 2-е: Другой новый подтип ПКР - это светлоклеточный-папиллярный ПКР на фоне заболеваний почек поздних стадий

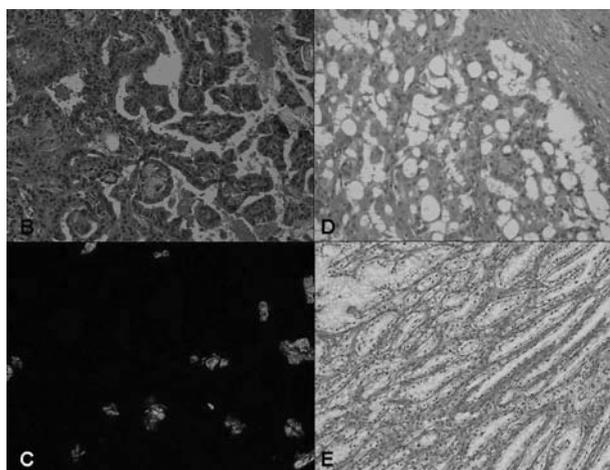
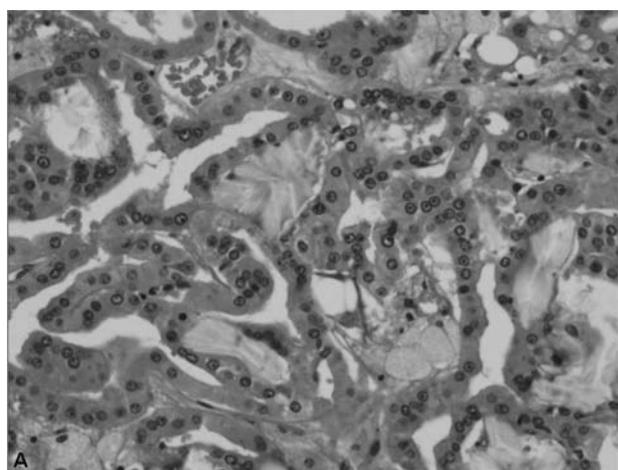
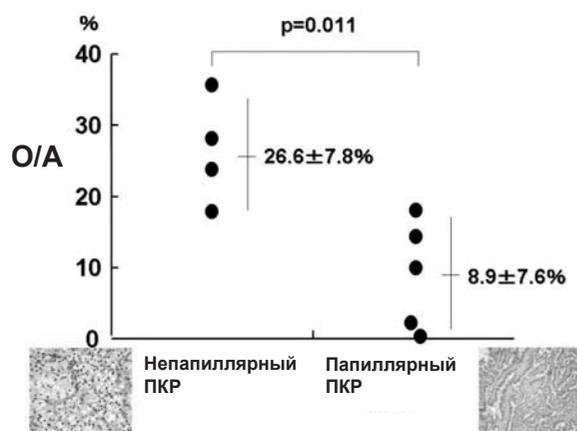


Рисунок 3. Отношение контрастно-усиленной опухоли к аорте (О/А) при светлоклеточном ПКР (непапиллярном ПКР) и папиллярном ПКР по определению до 2006 года (процитировано из 1)



новой классификации Тискоо с соавт. [18].

Другим типом ПКР, развивающегося на фоне заболеваний почек поздних стадий и гемодиализа, является светлоклеточный-папиллярный ПКР (Рисунок 2-е) [18].

Гистологические подтипы и данные лучевых методов исследования у больных ПКР на фоне гемодиализа

По данным компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием отношение контрастно-усиленной опухоли к аорте составляет $26,6 \pm 7,8\%$ для гиперваскулированных опухолей, главным образом, для светлоклеточного ПКР (непапиллярный ПКР). Однако для гиповаскуляризованных опухолей отношение контрастно-усиленной опухоли к аорте составляет $8,9 \pm 7,6\%$ (Рисунок 3), например, для папиллярного ПКР (классификация ВОЗ) и ПКР ассоциированного с ППКП подобной морфологии. Мы представили данные по пациентам с ПКР ассоциированным с ППКП, у которых получены результаты лучевых методов исследования (слабое контрастирование при КТ, контрастное усиление при помощи ультрасонографии с использованием перфторбутановых микропузырьков (Sonoazoid®), контрастирование на позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8, 24].

Скрининг ПКР в общей популяции

Скрининг типичного ПКР в общей популяции не проводится, так как это считается нецелесоо-

бразным. Данный вид обследований (массовый скрининг по типу диспансеризации) не включен в Клинические Рекомендации Японской Урологической Ассоциацией по ПКР, изданные в 2007 году [25]. Однако, в этих рекомендациях ультразвуковое исследование (УЗИ) описано как метод общего обследования населения во время диспансеризации. УЗИ органов брюшной полости может быть целесообразным в некоторых случаях при подозрении на ПКР. КТ выполняется для постановки окончательного диагноза ПКР (степень доказательности В).

По данным Terasawa и соавт. [26], хирургическое лечение ПКР было выполнено 60 (0,1%) из 57411 человек, у которых заболевание было выявлено в ходе комплексного обследования. По данным Maguro и соавт. [27], в Японии ежегодная стандартизованная по возрасту заболеваемость ПКР в общей популяции была невысокой и составила 4,9 случая на 100 000 у мужчин и 1,8 случая на 100 000 у женщин. В связи с этим во время диспансеризации скрининг для выявления ПКР в общей популяции активно не проводится.

Скрининг ПКР у больных на диализе

Согласно Клиническим Рекомендациям Японской Урологической Ассоциации [25], требуется проводить скрининг в группе больных на диализе для выявления ПКР, поскольку заболеваемость ПКР у этой категории высока, а раннее выявление и лечение опухоли способствует улучшению прогноза [15, 28, 29]. Регулярное выполнение УЗИ или КТ особенно целесообразно пациентам молодого возраста и длительно находящимся на диализе (рекомендации категории В) [15, 28, 29].

Как уже было отмечено, в группе пациентов на диализе отмечается не только высокая заболеваемость ПКР, но и бессимптомное течение рака почки (>90% пациентов с ПКР). Следовательно, 90% случаев ПКР у пациентов, находящихся на диализе, выявляются во время скрининга [7]. Прогноз заболевания для больных на диализе более благоприятный, если ПКР выявлен во время скрининга, а не после появления гематурии и других симптомов [29].

В 1979 году, когда было начато изучение рака почки у больных на диализе, в Японии численность всех больных, находящихся на диализе, составляла 27 000 человек. Основным заболеванием, приводящим к диализу, был хронический гломерулонефрит [8]. Средний возраст пациентов составлял 40,3 года, а средняя продолжительность диализа была только 3,3 года. Однако

в 2007 году количество пациентов, которым проводился диализ, увеличилось до 275 119 (25,5% из них находились на диализе более 10 лет) [8]. Также увеличилось число пациентов, находящихся на длительном диализе вследствие хронического гломерулонефрита. Такая тенденция была связана с недостаточным количеством трансплантаций. Средний возраст пациентов увеличился до 60,8 лет, а средняя продолжительность диализа в 2007 увеличилась до 11,8 лет. Частота хронического гломерулонефрита снизилась, а диабетической нефропатии и нефросклероза увеличилась в связи с увеличением продолжительности жизни в Японии.

Важным является наблюдение в группе больных на диализе, которым планируется хирургическое лечение ПКР [1]. Следует подчеркнуть, что особенно важен скрининг у пациентов мужского пола, находящихся на диализе более 10 лет, и в группе с ППКП тяжелой степени [1]. Также скрининг ПКР с применением КТ необходим у потенциальных кандидатов на трансплантацию почки [30].

Поскольку в Европе и США количество пациентов, находящихся на диализе более 10 лет невелико [1], скрининг в этих регионах представляется нецелесообразным. Однако, по мнению Brown [31], решение о скрининге должно завесить от прогностических факторов. По данным нашего исследования, проведенного при помощи опросников, показания для скрининга должны определяться на индивидуальной основе [7]. Sarasin и соавт. [32] предположили, что скрининг целесообразен у молодых пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни. Более того, в США и Европе, где в последнее время отмечено увеличение времени ожидания трансплантации, подчеркивается необходимость обследования на ПКР перед трансплантацией почки [30, 33].

Особенно важен скрининг ПКР с использованием КТ или УЗИ в группе пациентов мужского пола, находившихся на диализе более 10 лет, пациентов с ППКП и потенциальных кандидатов для трансплантации почки.

Какой метод обследования выбрать? Для скрининга можно использовать УЗИ или КТ: оба метода информативны и могут применяться в зависимости от доступности или предпочтений лечебного учреждения [1]. Окончательный диагноз рака почки устанавливается только при помощи КТ с контрастированием, которая выполняется пациентам с подозрением на ПКР [34,35]. КТ выполняется после быстрого внутривенного введения 40 мл йодсодержащего контраста (ско-

рость введения 3 мл в секунду), оценивается усиливающий эффект контрастирующего вещества на опухоль в артериальной фазе. Папиллярный ПКР (по классификации до 2006 года), окруженный кистами, у пациентов на длительном диализе, слабо накапливает контраст из-за плохого кровоснабжения опухоли (Рисунок 4) [1]. Дооперационная оценка папиллярного ПКР представляется сложной, поскольку опухоль окружена многочисленными кистами, не выступает за контуры почки и слабо или вовсе не накапливает контрастный препарат при КТ [1].

Поскольку светлоклеточный ПКР у пациентов на краткосрочном диализе возникает в сморщенной почке в отсутствие или при небольшом количестве кист, выступает за контур почки и является гипervasкуляризированной опухолью, его диагностика при помощи КТ с контрастированием не представляет сложности (Рисунок 5) [1, 13]. ПКР в окружении кист у пациентов на долгосрочном диализе является гиповаскуляризированной опухолью папиллярного строения или схожего гистологического подтипа, следовательно, его диагностика при помощи КТ с контрастированием затруднена. Помимо КТ с контрастированием в дооперационном периоде также может применяться УЗИ с контрастированием с использованием микропузырьков галактозы или пальмитиновой кислоты (Levovist®) или перфторбутановых микропузырьков (Sonazoid®) и ПЭТ-КТ [8]. Даже если опухоль гиповаскуляризирована и слабо либо вообще не накапливает контраст при КТ, кровоток в опухоли может быть визуализирован при помощи УЗИ с контрастированием с использованием перфтор-

Рисунок 4. КТ с контрастированием у больного ПКР при ППКП: опухоль является гиповаскуляризированной и слабо накапливает контраст (проецировано из 8)

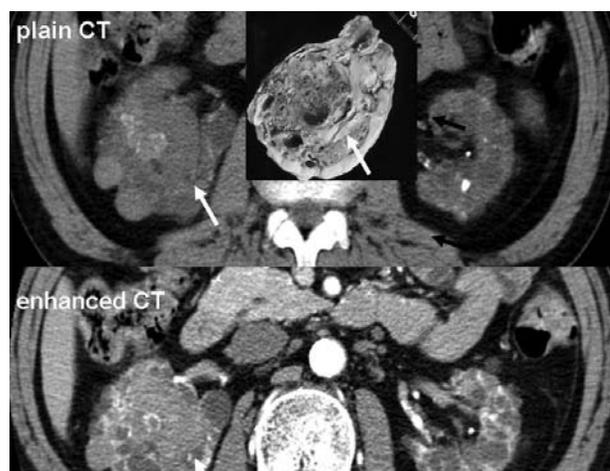
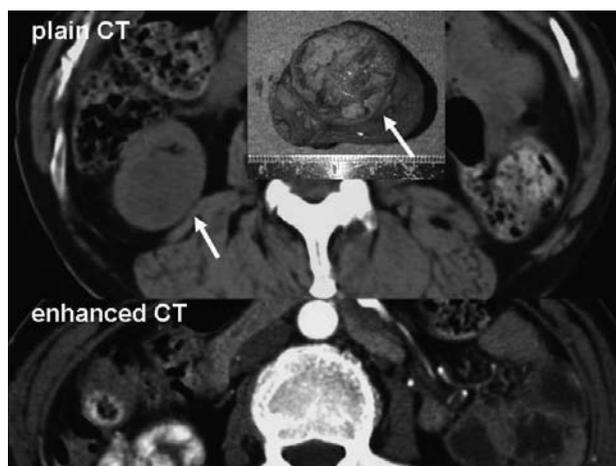


Рисунок 5. КТ: светлоклеточный ПКР - гипervasкуляризированная опухоль, хорошо накапливающая контраст (цитируется из 1)

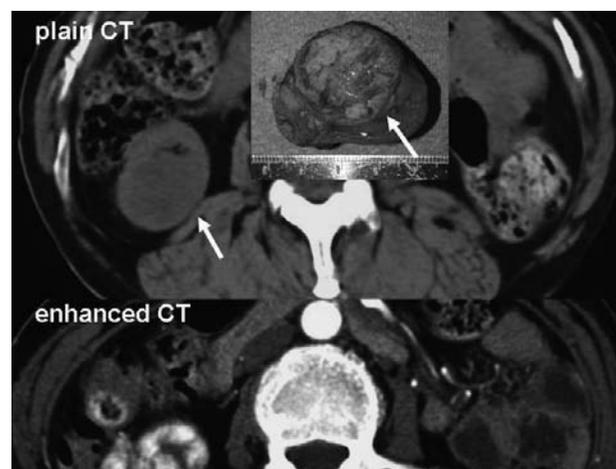


бутановых микропузырьков (Sonazoid®) (Рисунок 6) [8, 36]. Контрастирование с использованием микропузырьков галактозы или пальмитиновой кислоты (Levovist®) достигается вследствие разрушения этих микропузырьков, из-за чего контрастирующее вещество перестает визуализироваться. Однако контрастирование при помощи перфторбутановых микропузырьков (Sonazoid®) осуществляется вследствие вибрации перфторбутановых микропузырьков, таким образом, кровотоков в опухоли может быть визуализирован в режиме реального времени [36].

ПЭТ-КТ может быть информативным методом, поскольку папиллярный ПКР и рак почки схоже-

го гистологического подтипа у пациентов после длительного диализа часто накапливают 18-ФДГ (18 фтордезоксиглюкозу) [8, 37, 38] (Рисунок 7), хотя светлоклеточный ПКР накапливает этот радиофармпрепарат сравнительно редко.

Рисунок 7. ПЭТ-КТ у пациента с ПКР и ППКП демонстрирует накопление 18-ФДГ в опухоли (процитировано из 8)

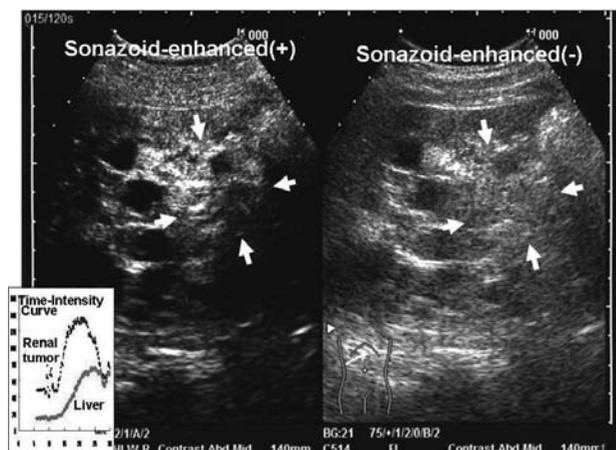


Как часто необходимо проводить обследование в рамках скрининга? Некоторые авторы рекомендуют начинать скрининг через 3 года после начала диализа [20], однако, такой подход может быть целесообразен только для ПКР при ППКП. В связи с тем, что у большинства пациентов ПКР был выявлен в течение года или через год после начала диализа, скрининг ПКР необходимо начинать сразу же [7]. Контрольные обследования требуется проводить ежегодно или каждые 2 года в зависимости от риска возникновения ПКР [1]. Обследование дважды в год может быть рекомендовано больным, находящимся на диализе более 10 лет, а также больным с быстрорастущей опухолью, поскольку при ежегодном скрининге метастазы могут быть своевременно не выявлены. Алгоритм обследований указан на Рисунке 8 [34].

Показатели выживаемости для ПКР снижаются у пациентов старшего возраста, при выявлении опухоли более крупных размеров и более поздних стадиях заболевания [14].

Диагностика ПКР у пациентов на диализе

Обычно рак почки у больных на диализе обнаруживается при очередном контрольном обследовании [1]. В некоторых случаях ПКР предшествуют симптомы болезни: макрогематурия, боли в пояснице, лихорадка неясного генеза,



высокий уровень гемоглобина или симптомы метастатического поражения [1]. Методы дооперационной оценки включают: КТ без контрастирования или УЗИ. Если есть подозрение на опухоль, выполняется КТ с контрастированием. В случае, если опухоль является гиповаскуляризированной или не накапливает контраст при КТ, необходимо исключить геморрагическую кисту. Для дифференциального диагноза на дооперационном этапе используется МРТ (без контрастирования), УЗИ с использованием перфторбутановых микропузырьков (Sonazoid®) или ПЭТ-КТ [8].

Лечение и прогноз почечно-клеточного рака у больных на диализе

Своевременная диагностика и лечение ПКР у больных на диализе представляются чрезвычайно важными. Хирургическое лечение включает стандартные методы (нефрэктомия при помощи открытого или лапароскопического доступа) [1]. Адьювантное лечение в рамках исследований выполняется в зависимости от стадии и степени злокачественности опухоли. Для лечения распространенного заболевания применяются интерферон, интерлейкин-2 или ингибиторы тиро-

зинкиназ (сорафениб, сунитиниб и др.) [24, 39]. Неблагоприятный прогноз зависит от таких показателей, как пожилой возраст, высокая стадия заболевания и степень злокачественности опухоли, а также гистологический вариант с саркоматоидным компонентом [14, 40].

Будущие направления: какая информация необходима в настоящий момент?

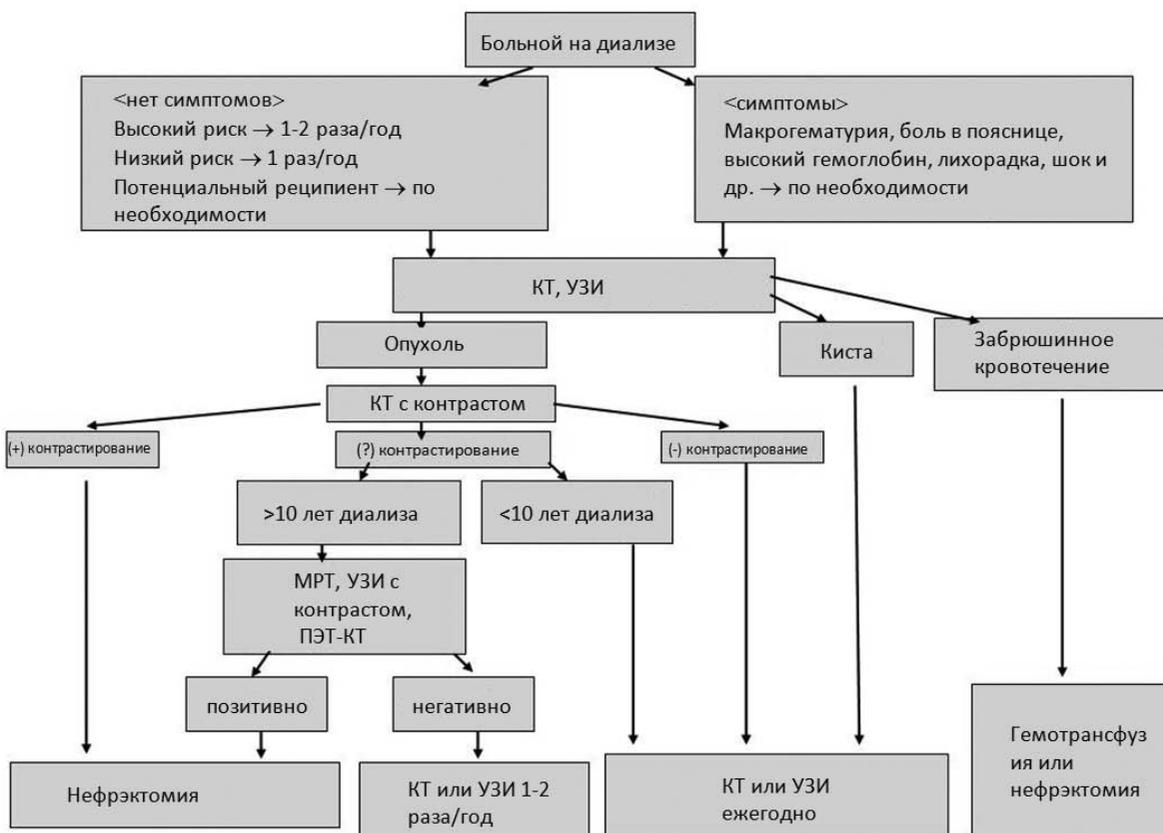
До сих пор нет убедительных данных, определяющих оптимальную частоту обследований в рамках скрининга. Не до конца изученным является патогенез ПКР при ППКП у больных на диализе. Необходимо изучить взаимосвязь ПКР с отложением солей кальция. Помимо методов визуализации необходимо поиск биомаркеров для ранней диагностики ПКР у больных на диализе.

Самым важным является совершенствование диагностики и своевременного лечения ПКР. Пациенты, находящиеся на диализе, не должны умирать от рака почки.

Заключая, хочется подчеркнуть, что:

- 1) За последние годы количество пациентов,

Рисунок 8. Алгоритм обследования и лечения осложнений заболеваний почек на диализе (процитировано из 8)



находящихся на длительном диализе в Японии, увеличилось; возросла клиническая значимость ППКП, как отдаленного осложнения гемодиализа.

2) У больных на длительном диализе ПКР развивается в окружении множества приобретенных кист и, как правило, не выступает за пределы почки; опухоль слабо накапливает контраст при КТ. Таким образом, диагностика ПКР у пациентов на длительном диализе затруднена. УЗИ с использованием перфторбутановых микропузырьков (Sonazoid®) в качестве контраста или 18-ФДГ ПЭТ/КТ являются значимыми методами оценки ПКР на дооперационном этапе.

3) Основным гистологическим подтипом ПКР у больных на длительном диализе является ПКР, ассоциированный с ППКП (неклассифицированный тип или ПКР с депозитами оксалатов кальция). 4) Пациентам на диализе из группы высокого риска рекомендовано проводить скрининг ПКР, поскольку заболеваемость раком почки высока, а симптомы болезни развиваются редко. Прогноз после хирургического лечения по сравнению с общей популяцией в большинстве случаев благоприятен. Частота обследований определяется на индивидуальной основе в зависимости от таких факторов как пол и общее состояние.

Литература

- Ishikawa I: Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma-Complication of Long-Term Hemodialysis, Springer ,Tokyo. 1-111, 2007
- Ishikawa I, Saito Y, Onouchi Z, Kitada H, Suzuki S, Kurihara S, Yuri T, Shinoda A: Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 14: 1-6, 1980
- Ishikawa I, Onouchi Z, Saito Y, Tateishi K, Shinoda A, Suzuki S, Kitada H, Sugishita N, Fukuda Y: Sex differences in acquired cystic disease of the kidney on long-term dialysis. *Nephron* 39: 336-340, 1985
- Ishikawa I, Hayama S, Morita K, Nakazawa T, Yokoyama H, Honda R, Satoh K, Kakuma T: Long-term natural history of acquired cystic disease of the kidney. *Ther Apher Dial*: 14:409-416, 2010
- Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, Honda R: Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol* 59: 153-159, 2003
- Ishikawa I: Uremic acquired cystic disease of kidney. *Urology* 26: 101-108, 1985
- Ishikawa I: Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients :A questionnaire study in 2004 and review of past questionnaires since 1982 (in Japanese with English abstract). *J Jpn Soc Dial Ther* 38: 1689-1700, 2005
- Ishikawa I: Present status of acquired cystic disease of the kidney (in Japanese). *J Jpn Ass Dial Physicians* 23: 179-187, 2008
- Dunnill MS, Millard PR, Oliver D: Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J. Clin. Pathol.* 30: 868-877, 1977
- Hughson MD, Hennigar GR, McManus JFA: Atypical cysts, acquired renal cystic disease, and renal cell tumors in end stage dialysis kidneys. *Lab. Invest.* 42: 475-480, 1980
- Eble IN, Sauter G, Epstein JI, al. e: WHO classification of tumours. In: *Pathology and Genetics:Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon, France: IARC Press. 2004
- Ishikawa I, Kovacs G: High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology* 22: 135-139, 1993
- Ishikawa I, Shinoda A: Renal adenocarcinoma with or without acquired cysts in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 20: 321-322, 1983
- Ishikawa I: Prognosis in dialysis patients complicated with renal cell carcinoma (in Japanese with English abstract). *J Jpn Ass Soc Dial Ther* 35: 287-293, 2002
- Ishikawa I: Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan: questionnaire study in 2002. *Nephron Clin Pract* 97: c11-16, 2004
- Ishikawa I, Yuri T, Kitada H, Shinoda A: Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. *Am J Nephrol* 3: 310-314, 1983
- Sule N, Yakupoglu U, Shen SS, Krishnan B, Yang G, Lerner S, Sheikh-Hamad D, Truong LD: Calcium oxalate deposition in renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney disease: a comprehensive study. *Am J Surg Pathol* 29: 443-451, 2005
- Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H, Amin MB: Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 30: 141-153, 2006
- Nouh MA, Kuroda N, Yamashita M, Hayashida Y, Yano T, Minakuchi J, Taniguchi S, Nomura I, Inui M, Sugimoto M, Kakehi Y: Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int*, 2009
- Zamin-Khamesh N, Zhai Q, Truong LD: Renal cell carcinoma with calcium oxalate deposition A distinct type of renal cell carcinoma within the spectrum of renal neoplasms associated with acquired cystic kidney disease. *Pathology Case Reviews* 15: 14-19, 2010
- Cossu-Rocca P, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L: Acquired cystic disease-associated renal tumors: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Mod Pathol* 19: 780-787, 2006
- Pan CC, Chen YJ, Chang LC, Chang YH, Ho DM: Immunohistochemical and molecular genetic profiling of acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma. *Histopathology* 55: 145-153, 2009
- Japanese Urological Association, Japanese Society of Pathology, Japan-Radiological-Society: General Rule for Clinical and Pathological Studies on Renal Cell Carcinoma (in Japanese). ed 3. Tokyo, Kanehara Syuppan. 1999
- Ishikawa I: Acquired cysts and cancer of failing kidneys, *Cancer and the Kidney*, 2nd Ed, Cohen EP, Ed, Oxford University Press, in press. 2010

25. Japanese-Urological-Association: Clinical Practice Guideline for Renal Cell Carcinoma, 2007 ed (in Japanese), Tokyo, Kanehara Syuppan. 1-66, 2007
26. Terasawa Y, Hirota M, Sudo S: Detection of renal cell carcinoma detection by ultrasonography at health check-up (in Japanese). Japanese Association for Cancer Detection and Diagnosis 15: 166-171, 2008
27. Marumo K, Satomi Y, Miyao N, Hasegawa M, Tomita Y, Igarashi T, Onishi T, Nakazawa H, Fukuda M, Ozono S, Terachi T, Tsushima T, Nakamoto T, Kawamura J: The prevalence of renal cell carcinoma: a nation-wide survey in Japan in 1997. *Int J Urol* 8: 359-365, 2001
28. Ishikawa I, Saito Y, Nakamura M, Takada K, Ishii H, Nakazawa T, Fukuda Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T: Fifteen-year follow-up of acquired renal cystic disease - a gender difference. *Nephron* 75: 315-320, 1997
29. Ishikawa I, Honda R, Yamada Y, Kakuma T: Renal cell carcinoma detected by screening shows better patient survival than that detected following symptoms in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 8: 468-473, 2004
30. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, Haller H: Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 750-756, 2007
31. Brown EA: Renal tumours in dialysis patients: who should we screen? *Nephron Clin Pract* 97: c3-4, 2004
32. Sarasin FP, Wong JB, Levey AS, Meyer KB: Screening for acquired cystic kidney disease: a decision analytic perspective. *Kidney Int* 48: 207-219, 1995
33. Scandling JD: Acquired cystic kidney disease and renal cell cancer after transplantation: time to rethink screening? *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 621-622, 2007
34. Ishikawa I: Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications [editorial]. *Nephron* 58: 257-267, 1991
35. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Takagi H, Koike S, Matsubara S: Using helical CT to evaluate renal cell carcinoma in patients undergoing hemodialysis: value of early enhanced images. *Am. J. Roentgenol.* 172: 429-433, 1999
36. Akiyama T, Onoue A: Sonazoid-enhanced ultrasonography: adiagnosis of kidney and prostate disease (in Japanese). *Innervision* 22: 41-45, 2007
37. Ak I, Can C: F-18 FDG PET in detecting renal cell carcinoma. *Acta Radiol* 46: 895-899, 2005
38. Ozawa N, Okamura T, Koyama K, Hamazawa Y, Senzaki H, Tanabe S, Ikemoto S, Inoue Y: Usefulness of F-18 FDG-PET in a long-term hemodialysis patient with renal cell carcinoma and pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* 21: 239-243, 2007
39. Shinsako K, Mizuno T, Terada T, Watanabe J, Kamba T, Nakamura E, Ogawa O, Inui KI: Tolerable sorafenib therapy for a renal cell carcinoma patient with hemodialysis: a case study. *Int J Clin Oncol*, 2010
40. Ishikawa I: Cancer in dialysis patients. *Cancer and the Kidney*, Cohen EP, ed, Oxford University Press, Oxford: 227-247, 2005

Лечение несветлоклеточного почечно-клеточного рака

PEETER PADRIK

Появление низкомолекулярных ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) существенно улучшило ситуацию с лечением диссеминированного почечно-клеточного рака (ПКР). Для локализованных стадий несветлоклеточного ПКР стандартом лечения остается резекция почки либо нефрэктомия. Поскольку светлоклеточный рак почки составляет более 80% всех случаев ПКР, данные об эффективности системного лечения при диссеминированном несветлоклеточном ПКР ограничены. Сунитиниб и сорафениб можно рассматривать как возможные варианты лечения, несмотря на их ограниченную эффективность. На основании результатов анализа исследования III фазы, темсиролимус также может рассматриваться как вариант лечения несветлоклеточного ПКР. В проспективных исследованиях продолжается изучение новых лекарственных средств, направленных против новых мишеней.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, несветлоклеточный рак почки, хирургическое лечение, лекарственное лечение

Malign Tumours; 1:35-38. © 2010 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Padrik P. Treatment of Non-Clear Cell Renal Carcinoma. Malign Tumours 2010;1:35-38

Введение

Доля почечно-клеточного рака (ПКР) составляет 2-3% от всех злокачественных новообразований. В структуре заболеваемости ПКР занимает 7 место у мужчин и 9 место у женщин. Во всем мире ежегодно регистрируются 209.000 новых случаев ПКР и 102.000 смертельных исходов вследствие этого заболевания [1]. В 80-90% случаев ПКР диагностируется светлоклеточный рак. К другим, более редким гистологическим типам относятся:

Папиллярный ПКР - 10-15%;

Хромофобный ПКР - 4-5%;

Рак из собирательных трубочек (протоков Беллини) – менее 1% случаев; медуллярный ПКР представляет собой редкий вариант рака из собирательных трубочек;

Неклассифицируемые типы - до 7% случаев [2,3].

Папиллярный ПКР включает два отдельных подтипа: 1 и 2, которые имеют различное клиническое течение. Папиллярный рак 1 типа представлен мелкими клетками со светлой цитоплазмой, а папиллярный рак 2 типа - крупными клетками и эозинофильной цитоплазмой. Последний вариант связан с худшим прогнозом и большей вероятностью развития метастазов. Среди случаев папиллярного рака также встречаются наследственные формы заболевания. При наследственном папиллярном ПКР 1 типа у пациента существует риск развития двустороннего и мультифокального поражения почек.

При этом синдроме обнаруживается мутация в половых клетках протоонкогена c-Met. Наследственный лейомиоматоз с папиллярным ПКР 2 типа (HLRCC) характеризуется повышенным риском развития множественных лейомиом кожи и матки (миоматоз матки), а также папиллярного рака почки 2 типа. Этот вариант рака почки может протекать агрессивно и рано метастазировать. У женщин с синдромом HLRCC часто появляются большие миомы матки на третьем десятилетии жизни. Основной причиной синдрома является мутация в гене фумаратгидратазы в половых клетках. У пациентов с семейным анамнезом папиллярного рака почки, лейомиоматоза кожи

Учреждение автора: Clinic of Hematology & Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Контактная информация: Peeter Padrik, Clinic of Hematology & Oncology, University of Tartu, Puusepa 8, Tartu 51014, Estonia. Email: peeter.padrik@kliinikum.ee Tel. +372 7219800
Статья получена 01 декабря 2010; утверждена в печать 27 декабря 2010; опубликована в электронном виде 31 декабря 2010

или раннего появления миом матки рекомендуется выполнить исследование на предмет мутации фумаратгидратазы.

При выявлении папиллярного и хромофобного рака на ранних (локализованных) стадиях прогноз заболевания, как правило, более благоприятный, чем при светлоклеточном ПКР, при котором выше частота рецидивов, прогрессирования и смертность [4]. Тем не менее, в крупном ретроспективном анализе прогностическая значимость различных гистологических подтипов ПКР не была продемонстрирована [5]. В случае диссеминированного процесса прогноз хуже при несветлоклеточном раке почки [6,7]. Настоящий обзор ставит своей целью суммировать имеющиеся данные о лечении несветлоклеточного рака почки. Поиск литературы осуществлялся по базам данных PubMed и Medline, а также по материалам конференций ASCO и ESMO.

Лечение локализованного несветлоклеточного ПКР

Как для светлоклеточного, так и для несветлоклеточного рака почки на ранних стадиях болезни стандартом лечения в зависимости от размера опухоли являются резекция почки или нефрэктомия [8]. Органосохраняющие операции при локализованных стадиях ПКР дают приблизительно такой же результат, как и радикальная нефрэктомия. У некоторых больных с локализованным ПКР органосохраняющая операция не может быть выполнена из-за местного распространения опухоли или ее неудобной локализации в почке. В таких ситуациях золотым стандартом остается радикальная нефрэктомия [8].

Лечение метастатического несветлоклеточного ПКР

Хирургическое лечение

Мета-анализ двух рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность иммунотерапии и иммунотерапии в комбинации с паллиативной нефрэктомией у больных всеми формами метастатического ПКР, продемонстрировал лучшую выживаемость в группе комбинированного подхода [9]. Паллиативная нефрэктомия показана пациентам в удовлетворительном состоянии при отсутствии противопоказаний. В наступившую эпоху таргетных препаратов значение паллиативной нефрэктомии неизвестно, однако, продолжается ряд исследований, изучающих этот вопрос.

При несветлоклеточном ПКР при наличии технической возможности также показано удаление солитарных метастазов.

Лекарственное лечение

При выявлении нерезектабельного или диссеминированного рака почки основным способом лечения остается лекарственная терапия. Наши представления о лечении диссеминированного ПКР основаны на данных нескольких рандомизированных исследований III фазы, однако в отношении лечения несветлоклеточного ПКР данных об относительной эффективности каких-либо препаратов в настоящее время очень мало. В большинстве опорных исследований III фазы, в которых изучались новые препараты, критерии не позволяли включать пациентов с несветлоклеточным ПКР [10-15]. Примечательным исключением стало исследование III фазы, в котором темсиrolimus изучался у пациентов с плохим прогнозом [16].

Темсиrolimus

В рандомизированном исследовании III фазы изучалась эффективность темсиrolимуса у больных метастатическим ПКР с плохим прогнозом. Пациенты были распределены в группы: 1) интерферон альфа (ИФН) 3 млн Ед/п/к 3 р/нед. с эскалацией дозы до 18 млн Ед; 2) темсиrolimus 25 мг в/в еженедельно или 3) темсиrolimus 15 мг еженедельно в сочетании с ИФН 6 млн Ед 3 р/нед. Приблизительно 20% больных, принимавших участие в исследовании, имели недифференцированный или несветлоклеточный ПКР. Темсиrolimus достоверно влиял на общую выживаемость по сравнению с ИФН (10,9 по сравнению с 7,3 мес., $p=0,008$). Комбинированное лечение каких-либо преимуществ не показало [16].

Анализ подгрупп в данном исследовании продемонстрировал, что у больных светлоклеточным и другими вариантами ПКР, получавших лечение темсиrolимусом, медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования были сравнимы. [17]. Напротив, у пациентов несветлоклеточным раком почки, которые получали лечение ИФН, медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования оказалась меньше, чем в группе светлоклеточного ПКР. У пациентов, получавших темсиrolimus, в 59% и 68% случаев наблюдалось уменьшение размеров опухоли при светлоклеточном и несветлоклеточном гистологическом вариантах соответственно. У больных, получавших лечение ИФН,

только в 35% и 14% случаев наблюдалось уменьшение размеров опухоли при светлоклеточном и несветлоклеточном гистологическом вариантах. Однако, темсиролимус не увеличивал общую частоту объективных ответов по сравнению с ИФН. Применение темсиролимуса было сопряжено с большей клинической пользой в сравнении с ИФН вне зависимости от гистологического типа опухоли, и потому препарат может быть рекомендован при любых гистологических вариантах [17]. В настоящее время для улучшения результатов лечения изучается последовательное назначение темсиролимуса или его комбинации с другими таргетными препаратами.

Эрлотиниб

В проспективном исследовании II фазы изучали применение эрлотиниба у 45 больных метастатическим папиллярным ПКР. Эрлотиниб в дозе 150 мг/сут продемонстрировал умеренную эффективность и хорошую переносимость. Частота ответов на лечение составила 11%, а медиана общей выживаемости - 27 мес. (95% ДИ, 13-36) [18]. Трудно сделать какие-либо точные выводы на основании этого исследования, так как в нем не было группы сравнения. Тем не менее, полученные результаты могут стать основанием для планирования дальнейших исследований.

Сунитиниб и сорафениб

Из-за отсутствия данных рандомизированных исследований, оценить эффективность сунитиниба или сорафениба у пациентов с метастатическим несветлоклеточным ПКР представляется возможным, только используя результаты ретроспективных исследований отдельных медицинских учреждений и программ расширенного доступа.

Gore и соавт. продемонстрировали данные программы расширенного доступа к сунитинибу. Общая частота ответов на лечение всей изучаемой группы (N=4349) составила 17%, медиана выживаемости без прогрессирования - 10,9 мес. (95% ДИ 10,3-11,2 мес.), а медиана общей выживаемости - 18,4 мес. (95%, ДИ 17,4-19,2). В подгруппе больных несветлоклеточным ПКР (N=588) частота ответов была 11%, медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,8 мес. (95% ДИ, 6,3-8,3), медиана общей выживаемости - 18,2 мес. (95% ДИ 16,6-19,8) [19]. Авторы пришли к выводу, что сунитиниб эффективен и при несветлоклеточном ПКР.

Ravaud и соавт. опубликовали результаты ис-

следования II фазы, в котором изучался сунитиниб в первой линии терапии папиллярного ПКР 1 и 2 типа. Авторы приводят результаты лечения 28 больных с периодом наблюдения 5 месяцев. У одного пациента был отмечен частичный ответ на лечение, у 16 - стабилизация болезни [20]. Авторы заключают, что хотя и наблюдается некоторый эффект, все же частота ответов ниже, чем при светлоклеточных формах ПКР.

Plimack и соавт. приводят результаты исследования II фазы, в котором сунитиниб назначали при папиллярном ПКР. В исследовании приняли участие 20 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования была очень небольшой - 1,6 мес. (95% ДИ, 1,3-12), объективных ответов на лечение зарегистрировано не было [21].

Molina и соавт. сообщают о результатах исследования II фазы, в котором сунитиниб применяли при диссеминированном несветлоклеточном ПКР. Среди 23 пациентов (оценено - 22) 8 человек имели папиллярный ПКР, остальные - другие типы несветлоклеточного рака почки. Результаты включали один частичный ответ у пациента с неклассифицируемой опухолью, 15 случаев стабилизации болезни и 6 случаев прогрессирования заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,5 мес. (95% ДИ, 2,5-7,1) для всех 23 больных, и 5,6 мес. для 8 больных папиллярным ПКР (95% ДИ, 1,4-7,1) [22].

212 пациентов несветлоклеточным раком почки были включены в исследование с расширенным доступом к сорафенибу. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 34,5 недели, частичный ответ на лечение был подтвержден у 5 из 143 оцененных пациентов [23].

Choueiri и соавт. приводят результаты многоцентрового анализа эффективности сунитиниба и сорафениба у больных метастатическим папиллярным или хромофобным ПКР (N=53). Частота объективных ответов составила 10%, выживаемость без прогрессирования - 8,6 мес., а общая выживаемость - 19,6 мес. [24].

У 3 (25%) из 12 больных хромофобным ПКР удалось добиться ответа на лечение (2 - получали сорафениб и 1 - сунитиниб). Выживаемость без прогрессирования в этой группе составила 10,6 мес. У 2 (4,8%) из 41 больных папиллярным ПКР также удалось добиться ответа на лечение (оба получали лечение сунитинибом). Выживаемость без прогрессирования всей когорты была 7,6 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования в подгруппе больных папиллярным ПКР, получавших лечение сунитинибом, составила 11,9 мес., по сравнению с 5,1 мес. у больных на сорафенибе ($P < 0,001$) [24].

Эффективность сунитиниба и сорафениба, измеряемая по таким показателям как частота ответов на лечение и выживаемость без прогрессирования, в данной серии наблюдений оказалась ниже, чем показатели, приводимые для больных светлоклеточным раком почки. Другие проспективные исследования этих препаратов с участием пациентов с несветлоклеточным раком почки в настоящее время продолжаются.

Химиотерапия

Результаты клинических исследований с применением капецитабина или гемцитабина ± 5-ФУ при диссеминированном ПКР, а также схемы с включением доксорубина при саркоматоидном ПКР показали минимальную или весьма умеренную активность режимов у пациентов с прогрессированием заболевания после иммунотерапии [25, 26].

Заключение

Радикальная нефрэктомия или резекция почки остаются стандартом лечения локализованных стадий несветлоклеточного ПКР. В настоящее время нет стандарта терапии метастатического несветлоклеточного ПКР вследствие отсутствия проспективных рандомизированных исследований III фазы, проведенных для изучения данной проблемы. Поскольку в исследовании III фазы с темсиролимусом было включено довольно большое число больных несветлоклеточным ПКР, данный препарат может рассматриваться как один из вариантов лечения несветлоклеточного ПКР.

Ретроспективные анализы демонстрируют эффективность сунитиниба и сорафениба. Проспективные исследования, которые позволят выяснить, являются ли ингибиторы mTOR более эффективными, чем ингибиторы VEGF при несветлоклеточном ПКР, все еще продолжаются. До тех пор, пока результаты не будут получены, мы, вероятнее всего, можем рекомендовать пациентам с диссеминированным несветлоклеточным ПКР такое же лечение, как и для светлоклеточного ПКР. Исследования новых препаратов и изучение новых мишеней терапии являются приоритетными направлениями для данного гистологического типа опухоли.

Литература

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C.

- Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev.* 2008 May;34(3):193-205.
2. Reuter VE, Presti JC, Jr. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol.* 2000 Apr;27(2):124-37.
3. Reuter VE. The pathology of renal epithelial neoplasms. *Semin Oncol.* 2006 Oct;33(5):534-43.
4. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004 Jan;11(1):71-7.
5. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2763-71.
6. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol.* 2002 May 1;20(9):2376-81.
7. Ronnen EA, Kondagunta GV, Ishill N, Spodek L, Russo P, Reuter V, et al. Treatment outcome for metastatic papillary renal cell carcinoma patients. *Cancer.* 2006 Dec 1;107(11):2617-21.
8. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010 Sep;58(3):398-406.
9. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1071-6.
10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3312-8.
11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.
12. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
13. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061-8.
14. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab Plus Interferon Alfa Compared With Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 20.
15. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* Jun 14.
16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2007 May 31;356(22):2271-81.
17. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced

renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*. 2009;26(2):202-9.

18. Gordon MS, Hussey M, Nagle RB, Lara PN, Jr., Mack PC, Dutcher J, et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5788-93.

19. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):757-63.

20. Ravaud A, et al. First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP). *J Clin Oncol (Meeting Abstr)* 2009 27: 5146. 2009.

21. Plimack E, et al. Sunitinib in papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol (Meeting Abstr)* 2010, 28:4604. 2010.

22. Molina AM, Feldman DR, Ginsberg MS, Kroog G, Tickoo

SK, Jia X, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma. *Invest New Drugs*. 2010 Aug 14.

23. Stadler W, et al. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: Safety and efficacy in patients (pts) with non-clear cell (NCC) renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007 25, 5036. 2007.

24. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):127-31.

25. Oevermann K, Buer J, Hoffmann R, Franzke A, Schradler A, Patzelt T, et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2000 Sep;83(5):583-7.

26. Wenzel C, Locker GJ, Schmidinger M, Mader R, Kramer G, Marberger M, et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma failing immunotherapy. *Am J Kidney Dis*. 2002 Jan;39(1):48-54.

Реактивация вируса гепатита В, индуцированная сунитинибом

BEN TRAN, MARK ROSENTHAL

Реактивация вируса гепатита В (HBV) связана с резким повышением репликации вируса у пациентов с неактивной или излеченной формой инфекции. У онкологических пациентов пусковым механизмом реактивации является иммуносупрессивный эффект химиотерапии. Согласно рекомендациям, профилактическое назначение ламивудина показано пациентам с положительным тестом на поверхностный антиген HBV, получающим химиотерапию. Ингибиторы тирозин-киназы (ТКИ) блокируют сигнальные пути опухолевых клеток и обычно не вызывают тяжелую иммуносупрессию. Сунитиниб – мультитаргетный ТКИ доказал свою эффективность в терапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР). Тем не менее, препарат имеет широкий спектр побочных эффектов. Насколько нам известно, реактивация HBV инфекции, как побочный эффект терапии сунитинибом, описана ранее не была. Мы сообщаем впервые о реактивации HBV на фоне терапии сунитинибом у больной метастатическим ПКР.

Ключевые слова: сунитиниб, реактивация HBV, токсичность

Malign Tumours; 1:32-34. © 2010 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Tran B, Rosenthal M. Sunitinib Induced Hepatitis B Virus Reactivation. Malign Tumours 2010;1:32-34.

Введение

Сунитиниб является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназ (ТКИ) и доказал свою эффективность у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР) и иматиниб-резистентными гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST). Препарат имеет различные побочные эффекты, включая умеренную миелосупрессию. Реактивация вируса гепатита В (HBV) инфекции хорошо известна у пациентов, получающих миелосупрессивную химиотерапию, но не была описана у пациентов, получающих препараты из группы ТКИ. Мы представляем первый случай вторичной реактивации вируса гепатита В на фоне терапии сунитинибом или препаратами ТКИ.

Место работы авторов: Department of Medical Oncology, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia

Контактная информация: Ben Tran, Department of Medical Oncology, Royal Melbourne Hospital, Grattan st, Melbourne VIC 3050, Australia. Email: ben.tran@uhn.on.ca Tel: +61 416 979-3110.

Статья получена 07 декабря 2010; утверждена в печать 12 декабря 2010; опубликована в электронном виде 31 декабря 2010

Клинический случай

Вьетнамка, 53 года, была госпитализирована в клинику с макрогематурией и потерей веса (5 кг). Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости выявила массивную опухоль левой почки, без метастазов. Пациентке была выполнена радикальная нефрэктомия. Гистологическое исследование показало наличие светлоклеточного рака.

Два года спустя у пациентки появились жалобы на боли в левом боку и потерю веса. Во всех других отношениях пациентка чувствовала себя хорошо, в частности, не было сведений об инфицировании HBV. Данные КТ подтвердили наличие опухолевой массы с локализацией в ложе удаленной почки с инвазивным ростом и левостороннюю парааортальную лимфаденопатию.

Опухоль была признана нерезектабельной, и в качестве терапии метастатического почечно-клеточного рака был назначен сунитиниб в стандартной дозе 50 мг в день на протяжении 4 недель с последующим двухнедельным перерывом в лечении.

Перед началом терапии показатели общего и биохимического анализов крови, включая уровни печеночных трансаминаз, были в норме. Две

недели после начала терапии у пациентки появилась желтуха и общая слабость. Лабораторные исследования выявили повышение показателей функции печени: АЛТ 252 МЕ/л, АСТ 215 МЕ/л, общий билирубин 60 мкмоль/л. В общем анализе крови была отмечена нейтропения ($1,6 \times 10^9/\text{л}$) и лимфопения ($0,8 \times 10^9/\text{л}$). Прием сунитиниба был временно прекращен. Серологический анализ крови подтвердил наличие поверхностного антигена вируса гепатита В и повышение титра вируса гепатита В. На КТ органов брюшной полости исключили патологию желчевыводящих путей и наличие метастазов в печени, показатель уровня АФП сыворотки крови исключил наличие гепатоцеллюлярного рака.

Сунитиниб был отменен и в течение недели у пациентки наблюдалось клиническое улучшение. Повторные лабораторные исследования выявили нормальные показатели общего и биохимического анализов крови, печеночных трансаминаз, билирубина и неопределяемые титры HBV. Тем не менее, антитела к вирусу у пациентки сохранились, что свидетельствует о хроническом гепатите. Больной был назначен ламивудин в дозе 100 мг ежедневно для лечения гепатита В и возобновлен прием сунитиниба в уменьшенной дозе 25 мг ежедневно на протяжении 4 недель с последующим двухнедельным перерывом в лечении. Дальнейший прием сунитиниба не сопровождался реактивацией HBV, несмотря на повторяющиеся нейтропению и лейкопению. К сожалению, после нескольких месяцев лечения в связи с прогрессированием основного заболевания наступил летальный исход.

Обсуждение

Хроническое инфицирование HBV является важной проблемой здравоохранения и может закончиться хронической болезнью печени, циррозом или гепатоцеллюлярным раком [1]. Тем не менее, у значительного количества больных хроническим гепатитом В встречаются незначительные, если можно так выразится, клинические осложнения. В процессе лечения HBV инфекции контроль репликации вируса и его прямого повреждающего действия на печень тесно связаны с интенсивностью противовирусного иммунного ответа [2]. Как результат, реактивация HBV инфекции может быть обусловлена факторами, снижающими иммунный ответ. При реактивации HBV отмечается резкое повторное повышение титров ДНК вируса в сыворотке крови, что свидетельствует об активации заболевания [2]. Реактивация вируса может происходить

спонтанно, но типичным пусковым механизмом является противоопухолевая иммуносупрессивная терапия, аутоиммунные заболевания или трансплантация органов [2]. Некоторые случаи реактивации являются непродолжительными и протекают субклинически. Однако, чаще наблюдается обострение вирусного гепатита, которое может завершиться печеночной недостаточностью с угрозой для жизни [2].

Хорошо описана реактивация HBV инфекции, вызванная химиотерапией. Частота реактивации вируса гепатита у пациентов, получающих химиотерапию, варьирует в зависимости от исследуемой популяции, сопутствующей опухолевой патологии и проводимого лечения. Известно, что добавление глюкокортикоидов в схему лечения значительно повышает риск реактивации вируса [3]. Считается, что это происходит из-за прямой стимуляции репликации вируса вследствие непосредственной активации некоторых генов HBV, регулируемых глюкокортикоидами [3]. Среди факторов риска выделяют высокие уровни репликации ДНК вируса до начала химиотерапии, мужской пол и молодой возраст [3]. Многие авторы указывают на реактивацию HBV инфекции на фоне химиотерапии при лимфомах, а также во время иммуносупрессивной терапии при аллогенной трансплантации гематопоэтических стволовых клеток [3]. Хотя случаи реактивации HBV на фоне химиотерапии солидных опухолей встречаются реже, они так же хорошо известны [1].

Эффективность назначения ламивудина с целью профилактики реактивации HBV инфекции у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих химиотерапию, подтверждена в нескольких исследованиях. Мета-анализ показал снижение риска реактивации инфекции на 87% у пациентов, которые совместно с химиотерапией профилактически получали ламивудин [1]. Снижение риска происходило независимо от вида опухоли. Также на 70% было отмечено снижение смертности, связанной с реактивацией вируса, по сравнению с группой контроля [1]. Позднее многие организации, включая Американское Общество Клинической Онкологии (ASCO), рекомендовали назначение ламивудина с профилактической целью до начала химиотерапии онкологическим пациентам с хроническим гепатитом В [1, 3, 4, 5]. Однако, в связи с тем, что хроническая HBV инфекция часто имеет субклиническое течение, пациенты и врачи не подозревают о наличии вируса, как это произошло в случае с нашей пациенткой. Во избежание подобного одна исследовательская группа решила проводить рутин-

ный скрининг HBV инфекции у всех пациентов, которым планируется проведение химиотерапии [3], в то время как по рекомендациям ASCO, скрининг гепатита В следует проводить только у пациентов из группы повышенного риска хронического HBV [5].

Сунитиниб является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназ, который обладает высокой активностью у пациентов с распространенным ПКР и иматиниб-рефрактерными GIST [6]. Препарат имеет множество мишеней, в том числе рецепторы фактора роста эндотелия сосудов, FMS-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3) и колониестимулирующего фактора (CSF) [7]. Вовлечение нескольких мишеней позволяет достигнуть объективных ответов на лечение. Наравне с этим отмечается и широкий диапазон побочных эффектов.

Миелосупрессивное действие считается результатом ингибирования c-kit [8]. Хотя наблюдались цитопении всех ростков кроветворения, цитопении 3 и 4 степени развиваются менее чем у 10% пациентов [8]. Наша пациентка перенесла умеренную нейтропению и лимфопению в результате терапии сунитинибом и последующую реактивацию хронической HBV инфекции. Насколько нам известно, это первый случай, описывающий вторичную реактивацию вируса гепатита В на фоне лечения сунитинибом или ТКИ.

Этот случай подчеркивает, что новейшие препараты из группы ТКИ, например, сунитиниб, могут обладать миелосупрессивными эффектами и, тем самым, потенциально обуславливать реактивацию HBV инфекции. В связи с тем, что ТКИ назначаются все чаще, клиницистам необходимо знать о любой миелосупрессивной токсичности и возможности реактивации HBV у пациентов с благоприятным прогнозом. Остает-

ся неясным, должны ли пациенты, получающие сунитиниб, подвергаться рутинному скринингу на наличие HBV инфекции. Однако, в случае выявления хронической инфекции HBV, назначение ламивудина до начала таргетной терапии может быть оправданным.

Литература

1. Martyak LA, Taqavi E and Saab S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta analysis. *Liver Int* 2008;28:28-38.
2. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S156-65
3. Lubel JS, Testro AG and Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Intern Med J* 2007;37:705-12.
4. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
5. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Chronic Hepatitis B Virus Infection Screening in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy for the Treatment of Malignant Diseases. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3199-3202.
6. Mena AC, Pulido EG and C Guillen-Ponce. Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: sunitinib. *Anti-Cancer Drugs* 2010; 21(supp1): S3-S11.
7. Chow LQM and Gail Eckhardt S. Sunitinib: From Rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25:884-896.
8. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG and Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors – a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 470-81.

Успешное лечение метастатического почечно-клеточного рака сунитинибом

ALVYDAS ČESAS, VAIDA MIKUTAITĖ

Пациент П.К, мужчина 53 лет. В апреле 2008 года диагностирована опухоль левой почки, метастазы в легких. С мая 2008 года пациент получал сунитиниба малеат с терапевтической целью. В настоящий момент отмечается стабилизация заболевания. Не отмечено каких-либо серьезных нежелательных явлений. Лечение продолжается. Продолжительность ремиссии заболевания составляет 31 месяц.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, несветлоклеточный гистологический тип, хирургическое лечение, лекарственная терапия

Злокачественные опухоли; 1:39-40. © 2010 Издательская Группа Калачев

Цитирование: Česas A, Mikutaitė V. Successful Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Sunitinib. *Malign Tumours* 2010;1:39-40.

Введение

Почечно-клеточный рак является наиболее распространенной опухолью почки. До 30% больных на момент выявления почечно-клеточного рака имеют метастазы. Прогрессирование заболевания отмечается примерно у 40% больных, получавших лечение по поводу локализованной формы рака почки.

Рандомизированное исследование III фазы [1,2] показало, что у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, получавших сунитиниб в первой линии, выживаемость без прогрессирования (ВБП) оказалась выше, чем у пациентов, получавших интерферон альфа (ИФН). Так, медиана ВБП в группе сунитиниба (11 месяцев) была на 6 месяцев дольше, чем в группе ИФН (5 месяцев). Более того, в группе сунитиниба на момент анализа данных 143 пациентов с благоприятным прогнозом ВБП не была достигнута по сравнению с группой ИФН, в которой

медиана составила 8 месяцев (анализ данных 121 больного). Во время терапии сунитинибом пациенты отмечали лучшее качество жизни, чем пациенты, получавшие ИФН. Частота ответов на лечение в группе сунитиниба была достоверно выше, чем при лечении интерфероном.

Клинический случай

Пациент П.К., 53 года, мужчина, женат, работает. Вредные привычки отсутствуют. В апреле 2008 года появились жалобы на кровь в моче, общую слабость и боли в спине. Пациент был госпитализирован в урологическое отделение. Объективно: ECOG-0, функции органов, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем не нарушены.

Проведено исходное обследование: показатели общего и биохимического анализов крови в норме; в общем анализе мочи - гематурия. При КТ органов брюшной полости выявлена опухоль левой почки размерами 116x106x83 мм с прорастанием капсулы органа. КТ органов грудной клетки показало наличие множественных очагов в обоих легких, размерами до 17 мм.

После обследования пациент был прооперирован. Выполнена левосторонняя нефрэктомия. Гистологическое исследование: почечно-клеточный рак, 2 степень злокачественности по Фурма-

Учреждение автора: Chemotherapy Department, Klaipeda University Hospital, Klaipeda, Lithuania

Контактная информация: Alvydas Cesas, Chemotherapy Department, Klaipeda University Hospital, Liepojos str. 41, LT-92288, Klaipeda, Lithuania. Email: chemoterapija@kul.lt
Tel. +370 46 396 586

Статья получена 01 декабря 2010; утверждена в печать 27 декабря 2010; опубликована в электронном виде 31 декабря 2010

ну. Установлен диагноз: рак левой почки, IV стадия, pT2NxM1, метастазы в обоих легких. Cat.ci.2.

Пациент был направлен к онкологу. Оценка прогноза заболевания проводилась согласно классификации Мемориального Онкологического центра Слоун-Кеттеринг (MSKCC). Пациент отнесен к группе благоприятного прогноза (ECOG-0; ЛДГ, гемоглобин, уровень кальция сыворотки

ным. Ожидаемая продолжительность жизни составляла > 6 месяцев. Серьезные сопутствующие заболевания отсутствовали. В мае 2008 года был назначен сунитиниб (50 мг в день, перорально, на протяжении 4-х недель с последующим двухнедельным перерывом). КТ органов грудной клетки и брюшной полости выполнялись каждые 3 месяца.

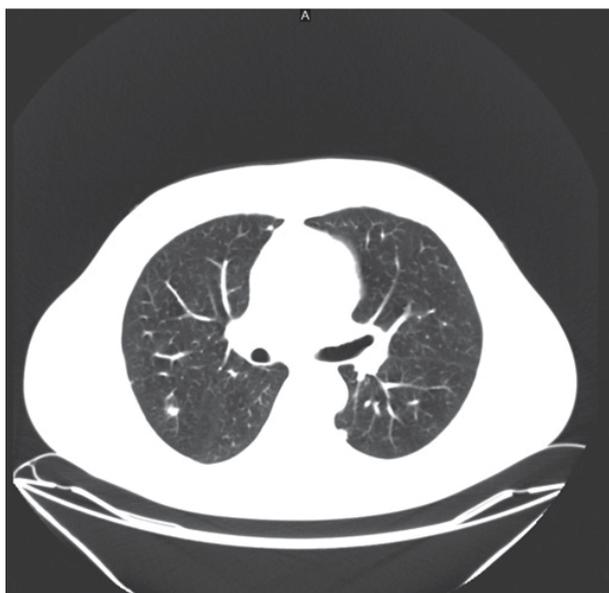
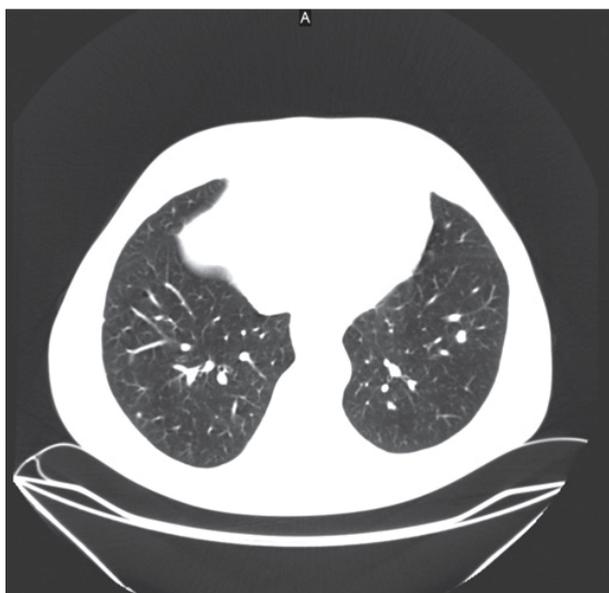
Изображения 1-2

КТ грудной клетки до лечения сунитинибом (Февраль 008)



Изображения 2-3

КТ грудной клетки на фоне лечения сунитинибом (Стабилизация заболевания)



крови – в пределах нормы; время с момента постановки диагноза < 1 года; выявлены метастазы в одном органе (легкие). Метастазы в головной мозг не обнаружены. Выполнить радикальное хирургическое вмешательство было невозмож-

но. По данным на декабрь 2010 года прогрессирование заболевания, согласно RECIST критериям, не отмечено. Продолжительность стабилизации болезни составляет 31 месяц. Лечение переносится удовлетворительно. Серьезные неблагопри-

ятные явления, включая кардиотоксичность или общую слабость выше 2 степени, не отмечены.

После первого цикла терапии была выявлена тромбоцитопения 2 степени, при этом коррекция дозы сунитиниба не потребовалась. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента оставалось удовлетворительным (ECOG PS 0).

Сунитиниб является эффективным и безопасным препаратом для лечения метастатического рака почки.

Литература

1. Motzer RJ, Thomas E, Hutson, Tomczal P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356 (2):115-124.
2. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA,* 2006; 21:2516-2524.

THE JOURNAL MALIGNANT TUMOURS

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ»

Как подать статью в журнал?

Подать статью в журнал «Злокачественные опухоли» просто. Необходимо заполнить электронную форму на сайте www.malignanttumors.org

Официальный язык журнала - английский.
Другие языки: русский и китайский.

Автор может подать статью на любом языке. Принятые статьи Общество онкологов-химиотерапевтов переводит с русского и китайского языков на официальный язык журнала бесплатно.

Типы статей: *оригинальная статья* (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), *обзор литературы (лекция), клинический случай*

Статьи должны быть подготовлены согласно «Единым требованиям к публикации статей в Биомедицинских журналах», утвержденных Международным Комитетом Редакторов Медицинских Журналов (февраль 2007; www.icmje.org).

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО

ОНКОЛОГОВ-

ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

- ИНФОРМАЦИЯ
- ИССЛЕДОВАНИЯ
- СОЛИДАРНОСТЬ

www.rosoncweb.ru