

Двусторонние опухоли и опухоли единственной функционирующей почки при поражении другой неонкологическим заболеванием

Р.Х. Галеев, Д.Д. Хамитов

Кафедра урологии и нефрологии, отделение пересадки почки ГУЗ РКБ МЗ Республики Татарстан, Казань

Контакты: Денис Динарович Хамитов x305ka@rambler.ru

Заболеваемость раком почки составляет 2 — 3 % всех злокачественных новообразований и имеет тенденцию к росту. Если вопросы лечения пациентов с опухолью почки при хорошей функции контралатеральной почки в основном решены, то проблема лечения больных с двусторонними опухолями и опухолью единственной функционирующей почки продолжает обсуждаться. В частности, не до конца определен тот предел снижения функции сохранившейся почки у больного после нефрэктомии, до достижения которого не требуется заместительная почечная терапия, не выяснено также, какая часть единственной почки при наличии опухолей сможет обеспечить пациенту сохранение хорошего качества жизни без гемодиализа.

Ключевые слова: рак почки, двустороннее поражение, контралатеральная почка, нефэктомия, резекция, выживаемость

Bilateral tumors and tumors in a solitary functioning kidney in combination with contralateral neo-cancer

R.Kh. Galeev, D.D. Khamitov

Department of Urology and Nephrology, Department of Kidney Transplantation,
Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

The incidence of kidney cancer is 2–3 % of all malignancies and tends to rise. If the problems of treatment in patients with a renal tumor and a normally functioning contralateral kidney have mainly been solved, how to treat patients with bilateral tumors and a tumor in a solitary functioning kidney continues to be discussed. In particular, the limited decrease in renal function of the remaining kidney in a patient after nephrectomy, whose achievement does not require renal replacement therapy, has not been conclusively defined; what part of a solitary kidney with tumors will be able to maintain a good quality of life in the patient, without doing hemodialysis, has not been elucidated either.

Key words: kidney cancer, bilateral involvement, contralateral kidney, nephrectomy, resection, survival

Введение

Заболеваемость раком почки (РП) составляет 2–3 % всех злокачественных новообразований [1–3] и имеет тенденцию к росту. Если в 1989 г. в Российской Федерации было вновь выявлено 6702 больных РП, то в 1996 г. — уже 11 413. РП часто выявляется в запущенной стадии. У большого числа больных в ближайшие сроки после операции наблюдают местные рецидивы и отдаленные метастазы. По данным Б.П. Матвеева [1], рецидив заболевания диагностируется при стадии T2N0M0 в 14,6 %, а при T3N0M0 — в 52,8 % случаев.

В настоящее время неуклонно растет частота выявления опухолей почки, что объясняется как совершенствованием диагностики новообразований данного органа, так и ростом истинной заболеваемости. В связи с активным внедрением в клиническую практику новейших методов обследования отмечают значительное повышение выявляемости двусторонних поражений почек и тенденцию к увеличению числа больных с опухолью почки в сочетании с неонкологическими заболеваниями противоположной почки. Ранняя дооперационная диагностика опухоли почки и сопутствующих различных неонкологических по-

ражений противоположной почки (мочекаменная болезнь — МКБ, кисты, гидронефротическая трансформация, хронический пиелонефрит) имеет большое значение, так как от правильного и своевременного распознавания болезни зависит выбор тактики лечения. В связи с угрозой прогрессирования сочетанного заболевания чрезвычайно важно определение последовательности и характера лечебных мероприятий, а также целесообразности органосохраняющих операций (ОСО) по поводу опухоли. Своевременная дооперационная диагностика и определение рациональной лечебной тактики у этих больных окажут существенное влияние на течение послеоперационного периода и позволят предупредить развитие осложнений. Проведенный анализ литературы, а также наши наблюдения свидетельствуют о наличии целого ряда неразрешенных вопросов, касающихся ведения больных с опухолью почки в сочетании с поражением противоположной почки неонкологическим заболеванием. Это обстоятельство продиктовало необходимость тщательного исследования данной проблемы.

Если вопросы лечения пациентов с опухолью почки при хорошей функции контралатеральной почки

в основном решены, то проблема лечения больных с двусторонними опухолями и с опухолью единственной функционирующей почки продолжает обсуждаться. В частности, не до конца определен тот предел снижения функции сохранившейся почки у больного после нефрэктомии, до достижения которого не требуется заместительная почечная терапия, а также какая часть оставшейся единственной почки сможет обеспечить пациенту сохранение хорошего качества жизни без гемодиализа.

Существует несколько подходов к лечению пациентов с двусторонними опухолями и опухолями единственной функционирующей почки. Основным методом лечения является оперативное вмешательство — резекция почки. Альтернативным методом лечения при неоперабельной опухоли единственной почки или отказе пациента от оперативного лечения может служить суперселективная эмболизация новообразования [4–6] либо применение методов локального воздействия на опухоль — радиочастотной термодеструкции, криодеструкции, а также применение системной химиогормонотерапии, а в ряде случаев — нефрэктомии с последующим гемодиализом и/или трансплантацией почки.

Материалы и методы

Мы проанализировали данные больных с опухолями единственной функционирующей почки, двусторонними опухолями и опухолями почки в сочетании с неонкологическими заболеваниями противоположной почки: МКБ, кистами, гидронефрозом и хроническом пиелонефритом. Среди 110 больных с опухолью почки, находившихся на обследовании и лечении в отделении пересадки почки ГУЗ РКБ МЗ Республики Татарстан в период с 2004 по 2010 г., перечисленные выше неонкологические заболевания на противоположной стороне выявлены в 68 наблюдениях, двусторонние опухоли почки — в 23, у 19 пациентов диагностированы опухоли единственной функционирующей почки. Сочетание опухоли почки и камней противоположной почки отмечено у 10 больных. Камень почки выявлен у 9 пациентов, камень мочеточника — у 1. Среди 45 больных с опухолью почки и со смешанными камнями почки или мочеточника на противоположной стороне — 8 (57,8 %) мужчин, 2 (42,2 %) женщины.

Из 110 больных с опухолью почки в сочетании с неонкологическими заболеваниями противоположной почки кисты выявлены у 5, гидронефроз — у 3 (1,6 %), хронический пиелонефрит — у 50 (50,6 %) пациентов.

Выполнены резекции почек 85 больным, рентгеноэндоваскулярная окклюзия сосудов опухоли почек — 10, лапароскопическая резекция — 2, нефрэктомии — 13 пациентам.

Всем пациентам проведено полное комплексное обследование с применением лабораторных, инструментальных методов: ультразвуковое исследование, динамическая нефросцинтиграфия и скintiграфия костей, рентгеновская компьютерная или магнитно-резонансная томография, ангиография сосудов почек с трехмерным изображением.

При гистологическом исследовании диагностированы: рак почки — у 71 (94,5 %) пациента, доброкачественные опухоли — у 39 (14,7 %): ангиомиолипома — у 23 (7,9 %), онкоцитомы — у 2 (4,3 %), лейомиома — у 1 (1,3 %), доброкачественная кистозная нефрома — у 3 (0,4 %), аденома — у 10 (0,4 %) больных.

Проведен анализ данных 85 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом рака почки, которым выполнено открытое оперативное лечение. Из них 45 (56,9 %) мужчин, 26 (43,1 %) женщин, средний возраст больных — 53,7 (18–77) года. У 31,3 % пациентов диагностировано поражение правой почки, у 40,6 % — левой, у 28,1 % — двусторонние опухоли.

Новообразование резецированной почки локализовалось в верхнем полюсе в 37,9 % случаев, в нижнем — в 29,4 %, в среднем сегменте почки — в 32,7 %. Средний диаметр опухоли почки, по поводу которой было проведено органосохраняющее хирургическое вмешательство, составил 3,8 (0,5–14) см, среднее число удаленных во время резекции почки опухолевых узлов — 1 (1–11). Категория T1 была диагностирована у 75,7 %, T2 — у 21,2 %, T3a — у 2,6 %, T3b — у 0,5 % пациентов.

Среди 38 пациентов с двусторонним поражением категория T1 с контралатеральной стороны имела место в 26,9 %, T2 — в 11,4 %, T3a — в 12,0 %, T3b — в 3,4 %, Tx — в 46,3 % случаев. Поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 2 (1,5 %) из 85 больных. Отдаленные метастазы (в печень, кости, контралатеральный надпочечник) на момент хирургического лечения имелись у 1 (0,5 %) пациента.

Абсолютные показания к резекции почки были у 39,9 % пациентов: двустороннее поражение — у 27,5 %, единственная почка (по не связанным с онкологическим заболеванием причинам) — у 3,9 %, нефункционирующая вторая почка — у 1,6 % больных.

Выполнена резекция 21 больному с опухолями единственной почки, размерами 3,5–18 см. Для предотвращения развития почечной недостаточности требуется сохранение максимального объема почечной паренхимы в условиях минимального времени ишемии, в наших случаях до 40 мин после наложения зажима на почечную ножку на фоне противоишемической защиты, а именно обкладывание крошками льда всей почки (рис. 1), кроме области операционного вмешательства. С помощью нашей методики мы добились своевременного восстановления функции почки после снятия зажима Сатинского с почечной

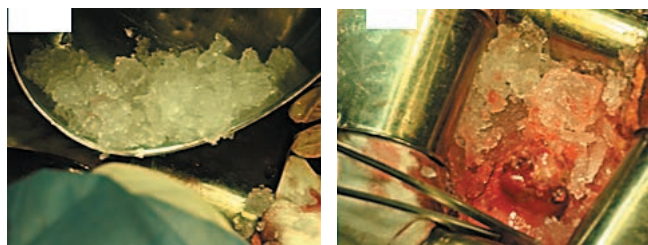


Рис. 1. Обкладывание крошками льда всей почки

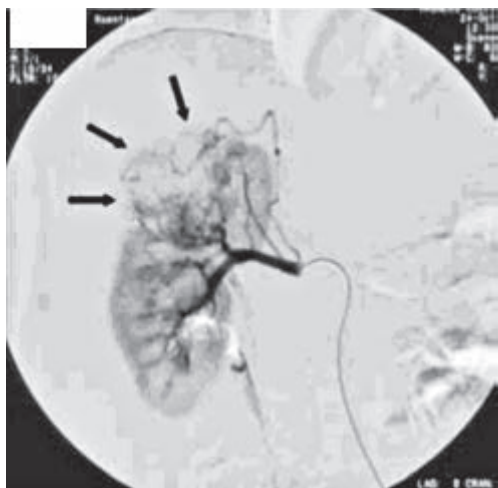


Рис. 2. Ангиография правой почечной артерии. Определяется патологическая васкуляризация в верхней трети почки (стрелки)

ножки и в 85 % случаев хорошей функциональной способности почки после ее резекции.

Из 38 пациентов с двусторонним раком почки 10 (17,2 %) больным выполнена только резекция с одной стороны, 8 из этих 10 (82,2 %) проведена операция на обеих пораженных почках: резекция с последующей нефрэктомией — 5 (15,5 %), резекции с обеих сторон — 5 (19,0 %).

При открытой резекции почки использовали преимущественно технику с резекцией 11-го ребра люмботомическим доступом. Охлаждение почки путем обкладывания ее льдом с целью уменьшения частоты ишемических повреждений использовалось в 75,9 % наблюдений.

Среднее время ишемии составило 15,1 (5–40) мин (тепловой — 9,5 мин, холодовой — 19,4 мин).

Резекцию выполняли, отступив от визуально определяемого края опухоли на 0,5–1,0 см. В случае вскрытия собирательной системы почки производили ее герметичное ушивание.

Интраоперационных осложнений, летальных исходов не зарегистрировано.

Острая почечная недостаточность (ОПН) в раннем послеоперационном периоде, потребовавшая проведения гемодиализа, развилась у 2 (2,1 %) из 110 пациентов. Среднее число сеансов гемодиализа составило

7 (3–10). Во всех наблюдениях исходная функция 2-й почки отсутствовала или была снижена.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) после окончания лечения диагностирована у 2 (2,8 %) больных. Один (0,5 %) пациент находился на программном гемодиализе.

Прогрессирование заболевания выявлено у 5 (3,9 %) из 110 пациентов, в среднем через 46,1 (4–100) мес после окончания лечения. Местный рецидив диагностирован у 1 (1,5 %), отдаленные метастазы — у 2 (5,4 %) больных.

За период с 2008 по 2010 г. рентгеноэндоваскулярная окклюзия сосудов опухоли почек под местной анестезией была выполнена 10 больным из 110. На ангиограммах оценивали размеры патологического образования, а также источники и характер кровоснабжения опухоли (рис. 2).

После диагностического этапа приступали к процедуре селективной эмболизации. Окклюзию осуществляли таким образом, чтобы эмболизирующий материал не попал в артерии, снабжающие кровью здоровую ткань почки. В качестве эмболизаторов использовали частицы поливинилалкоголя. При необходимости дополнительно вводили фрагменты металлической спирали. Процедуру считали адекватно выполненной, если на контрольных ангиограммах определялось отсутствие кровотока в патологическом образовании при сохранении кровоснабжения здоровой ткани почки.

После процедуры оценивали выраженность постэмболизационного синдрома. Для определения функционального состояния оставшейся части почечной паренхимы в течение 1–2 нед оценивали биохимические показатели сыворотки крови. Сроки госпитализации составили 7–10 сут. Через 4 мес пациенты проходили контрольное обследование, при котором по данным ультразвукового исследования и/или компьютерной томографии оценивалась динамика изменений размеров образования, а по биохимическим показателям крови — функциональное состояние почки.

Обсуждение

У больных с опухолью единственной функционирующей почки при выявлении неонкологического заболевания противоположной почки в первую очередь необходимо определить последовательность лечебных мероприятий, после чего следует решить вопрос о характере операции на пораженной опухолью почке. Показания к ОСО по поводу опухоли обусловлены функциональным состоянием контралатеральной почки и степенью выраженности ХПН.

В последнее десятилетие все шире используется органосохраняющий подход к лечению больных с опухолью почки. Совершенствование, широкое внедрение и доступность методов диагностики явились причиной

«миграции» стадии почечно-клеточного рака во всех развитых странах. Согласно данным Центра исследования рака памяти Слоан-Кеттеринг (MSKCC) в 1989 г. на момент первичного обращения локализованный рак почки диагностировался в 47 %, а в 1998 г. — уже в 80 % случаев [7]. Повышение частоты выявления ранних стадий опухолей данной локализации позволяет выполнять резекцию почки все большему числу пациентов. В нашем центре отмечается постепенное увеличение процентного числа ОСО при опухолях почки.

Исходя из нашего опыта, можно заключить, что в настоящее время каждый 4-й пациент с РП может быть кандидатом для органосохраняющего лечения, которое выгодно отличается от радикальной нефрэктомии по целому ряду позиций.

Говоря о достоинствах органосохраняющего лечения, нельзя забывать о существовании риска развития опухоли во 2-й почке, которая в случае нефрэктомии окажется единственной.

Резекция почки изначально предложена как метод выбора в лечении больных с опухолями единственной почки, единственной функционирующей почки, при наличии системного заболевания, способного привести к резкому снижению функции контралатеральной почки, а также при двустороннем опухолевом поражении. Сохранение функционирующей почечной паренхимы у данной категории пациентов позволяет избежать ренопривного состояния, необходимости проведения программного гемодиализа, а также ассоциированных с ним осложнений и летальности.

Единственным крупным рандомизированным исследованием, в ходе которого сравнивали эффективность нефрэктомии и резекции почки при размерах опухоли < 5 см в диаметре, является протокол EORTC 30904. Предварительные результаты данного исследования говорят об отсутствии различий в выживаемости пациентов в группах при незначительно большей частоте осложнений после ОСО [8].

В связи с этим органосохраняющее лечение при наличии нормальной функционирующей 2-й почки правомерно. В большинстве работ подчеркивается, что небольшой размер опухоли (< 4 см) служит основным условием, обеспечивающим хорошие отдаленные результаты органосохраняющего лечения [9].

Осложнения после резекции почки связаны в основном с техническими особенностями проведения хирургического вмешательства — мобилизацией почечных сосудов, длительностью их пережатия, объемом удаляемой почечной паренхимы, реконструкцией чашечно-лоханочной системы. В нашем исследовании осложнения отмечены у 19,1 % пациентов: ранние — у 8,2 %, поздние — у 10,9 %. Это сравнимо с результатами других авторов. Так, в серии наблюдений R. Thompson и соавт. [10], включившей 823 пациента, подвергнутых резекции

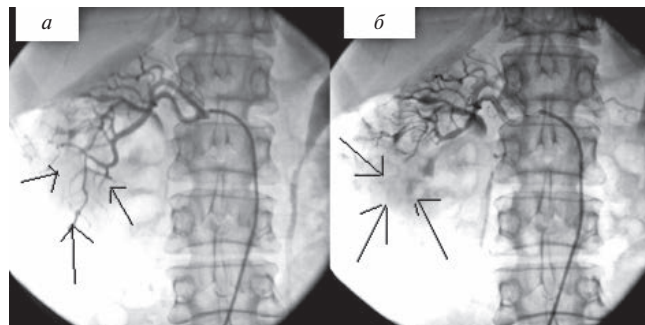


Рис. 3. Артериография до и после селективной эмболизации опухоли левой почки: а — до эмболизации, в нижнем полюсе опухоль размерами 4х5 см; б — после эмболизации, васкуляризация в опухоли отсутствует, артерии здоровой ткани сохранены (стрелки)

почки, ранние осложнения зарегистрированы в 6,9 %, поздние — в 24,6 % случаев.

По нашим данным, наиболее частое осложнение — почечная недостаточность (ОПН — 3,1 % и ХПН — 7,3 %). Тщательно выполненный гемостаз позволяет избежать ранних послеоперационных кровотечений. Для предотвращения развития почечной недостаточности требуется сохранение максимального объема почечной паренхимы в условиях минимального времени ишемии на фоне противоишемической защиты. После резекции почки также возможны развитие стриктуры мочеточника, формирование мочевых свищей и инфекционные осложнения. Профилактика мочевых свищей предполагает тщательное ушивание вскрытой чашечно-лоханочной системы. Большинство свищей закрывается самостоятельно, однако в некоторых случаях требуется установка мочеточникового стента. Инфекционных осложнений после резекции почки можно избежать при адекватном дренировании и отсутствии мочевой инфекции.

Рентгеноэндоваскулярное исследование показало, что опухоль была гиперваскулярной во всех случаях. В кровоснабжении патологического очага в 2 из 10 случаев принимали участие ветви основного ствола почечной артерии, причем в одном наблюдении 1 из 2 опухолей снабжалась кровью ветвями основной почечной артерии, а другая — добавочной (к верхнему полюсу). Суперселективная окклюзия сосудов опухоли была технически успешной у всех больных (рис. 3).

Осложнений после эмболизации отмечено не было. Постэмболизационный период сопровождался умеренными болями в области почки в течение 4 сут у 5 больных. Все симптомы прошли самостоятельно и не потребовали медикаментозной коррекции. Макрогематурия, имевшая место у 1 больного, прекратилась на 2-е сутки после эмболизации. У 2 больных отмечалось незначительное повышение мочевины и креатинина. Средние показатели мочевины до процедуры составили 4,5 ммоль/л, а через 1 и 2 нед после эндоваскулярного вмешательства — 4,5 и 6,5 ммоль/л. Показатели

креатинина в аналогичные сроки составили 69 и 72 мкмоль/л.

Через 1 мес после эмболизации все пациенты отметили улучшение самочувствия, исчезновение болей. Уменьшение объема опухоли на 45 % отмечено у 7 пациентов, у остальных 3 наблюдалась стабилизация процесса.

Контрольная ангиография подтвердила полную девакуляризацию опухоли после первой эмболизации.

В результате эмболизаций уменьшение объема патологического образования в 1 наблюдении позволило выполнить органосохраняющее хирургическое удаление опухоли. В настоящее время 9 из 10 больных живы и находятся в состоянии ремиссии в сроки от 1 до 2,7 года. Один пациент умер через 7 мес после эмболизации от распространения опухолевого процесса, возникшего через 3 мес после эндоваскулярной процедуры.

Заключение

Наша серия наблюдений показала, что онкологические результаты резекции почки при адекватном отборе больных для выполнения ОСО не уступают результатам нефрэктомии. Сохранение функционирующей паренхимы позволяет улучшить качество жизни больных, а в ряде случаев избежать программного гемодиализа и ассоциированных с ним осложнений. Соблюдение всех принципов резекции почки позволяет добиться хороших функциональных результатов.

При выборе доступа и метода резекции почки следует учитывать локализацию и размеры новообразования. Большинство авторов отдают предпочтение лапароскопическому доступу при опухолях размером < 3 см, преимущественно растущих экстраренально [11–13]. Однако некоторые хирурги считают возможным выполнение лапароскопической резекции почки при новообразованиях < 5 см даже при центральной локализации опухоли [14]. Ретроспективный анализ результатов 1029 открытых и 721 лапароскопической резекций, выполненных в 3 клиниках США, не выявил различий в выживаемости, однако показал достоверно большую частоту случаев положительного края резекции, кровотечений и необходимости повторных вмешательств, а также большую длительность тепло-

вой ишемии у пациентов, перенесших лапароскопические операции [7].

В случае нерезектабельной опухоли, выраженной сопутствующей патологии или отказе пациента от оперативного лечения дополнением, а иногда и альтернативой системной химиогормонотерапии может служить суперселективная эмболизация новообразования, однако в большинстве сообщений описаны лишь единичные наблюдения [15, 16]. По данным литературы, эмболизация опухоли почки достаточно эффективна и безопасна в комбинации с методами локального воздействия [17].

Как показывают результаты диагностической ангиографии, основным источником кровоснабжения опухоли служат ветви основного ствола почечной артерии. Однако в ряде случаев дополнительными источниками питания новообразования быть надпочечниковые, капсулярные, а также добавочные почечные артерии. В связи с этим необходимо проводить тщательное ангиографическое исследование, включающее в себя выполнение катетеризации всех сосудов, которые могут участвовать в кровоснабжении почки и опухоли.

Серьезных осложнений, в том числе выраженной почечной недостаточности, после эндоваскулярного вмешательства не было ни в одном случае. Постэмболизационный период у наших пациентов сопровождался лишь незначительными болями в области почки.

Являясь безопасным методом лечения, суперселективная эмболизация опухолевых артерий позволяет достичь частичного ответа или стабилизации опухолевого процесса у большинства больных, а также успешно купировать гематурию [18]. Макрогематурия, возникшая у 4 наших больных, прекратилась на 2-е сутки после эмболизации.

Результаты контрольной ангионеврофосцинтиграфии показали во всех случаях отсутствие кровотока в опухоли у всех пациентов. Это подтвердили и данные повторных ангиографических исследований [19, 20].

Таким образом, собственные наблюдения и данные литературы свидетельствуют о том, что суперселективную эмболизацию можно рассматривать как эффективный и безопасный метод лечения отобранных пациентов с неоперабельной опухолью единственной почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х., Комяков В.К., Горелов С.И. Оперативное лечение больных раком единственной почки. Пленум Всероссийского общества урологов: тезисы докладов. Кемерово, 14–16 июня 1995 г. Кемерово, 1995; с. 48–9.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003.
3. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х. Хирургическое лечение больных раком почки. Пленум

Всероссийского общества урологов: тезисы докладов. Кемерово, 14–16 июня 1995 г. Кемерово, 1995; с. 141–2.
4. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? Онкоурология 2005;(1):10–4.
5. Duque J.L., Loughlin K.R., O'Leary M.P. et al. Partial nephrectomy: Alternative treatment for selected patients with renal

cell carcinoma. Urology 1998; 52(4):584–90.
6. Black P., Filipas D., Fichtner J. et al. Nephron sparing surgery for central renal tumors: experience with 33 cases. J Urol 2000; 163(3): 737–43.
7. Moizadeh A., Gill A.M., Finelli A. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: 3-year followup. J Urol 2006; 175:459–62.

8. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. Prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006. [Epub ahead of print].
9. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166(1):6–18.
10. Thompson R.H., Leibovich B.C., Lohse C.M. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. *J Urol* 2005;174(3):855–8.
11. Jeschke K., Peschel R., Wäkonig L. et al. Laparoscopic nephron-sparing surgery for renal tumors. *Urology* 2001;58:688–92.
12. Rasweiler J., Abbou C., Janetschek G. et al. Laparoscopic partial nephrectomy, the European experience. *Urol Clin North Am* 2000;27:721–36.
13. Winfield H.N., Donovan J.F., Lund G.O. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: initial experience and comparison to the open surgical approach. *J Urol* 1995;153:1409–14.
14. Desai M.M., Gill I.S., Kaouk J.H. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with suture repair of the pelvicaliceal system. *Urology* 2003;61:99–104.
15. Deutz F.J., Rubben H., Vorverk D., Lutzeier W. Superselective embolization of inoperable renal carcinoma in patients with solitary kidney. *Eur Urol* 1988;15(1–2):134–8.
16. Cos L.R., Gutierrez O. Repeat selective embolization of solitary with renal cell carcinoma: case report. *J Urol* 1989;141(1):115–6.
17. Sokiranski R., Gorich J., van Ahlen H. et al. Superselective embolization of tumor nodes in solitary kidney in inoperable patients. *RöFo* 1996;164(5):427–31.
18. Gebauer B., Werk M., Lopez-Hanninen E. et al. Radiofrequency ablation in combination with embolization in metachronous recurrent renal cancer in solitary kidney after contralateral tumor nephrectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(4):644–9.
19. Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Суворова Ю.В. и др. Ангиографическая оценка коллатерального кровообращения иноперальной опухоли почки после эмболизации. *Урол нефрол* 1996;(3):15–7.
20. Soo C.S., Chuang V.P., Wallace S. et al. Segmental renal artery embolization in solitary renal carcinoma. *Urology* 1981;18(4):420–3.

Прогностическое значение инактивирующих нарушений в гене *VHL* у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Д.А. Носов¹, Е.С. Яковлева¹, М.Ю. Федянин¹, Д.А. Чекини¹, М.Н. Сеницына¹, Н.А. Савёлов²,
Д.С. Михайленко³, Д.В. Залетаев³, Л.Н. Любченко¹, С.А. Тюляндин¹

¹РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; МГОБ № 62; ²Медико-генетический центр РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Носов nosov@mail.ru

Цель исследования — определение частоты мутаций и гиперметилирования промотора гена *VHL* в популяции больных спорадическими формами метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) и оценка значения данного молекулярного нарушения в качестве фактора, прогнозирующего течение заболевания и эффективность лекарственного лечения.

Материалы и методы. Опухолевый материал для генетического исследования был доступен у 88 больных мПКР, которым после диагностирования метастатического процесса в период с 1994 по 2010 гг. проводилась противоопухолевая терапия. Из них 53 пациента получали различные режимы иммунотерапии с включением интерферона (ИФН) альфа и 35 больных — таргетную терапию с включением ингибиторов *VEGFR*. Мутации *VHL* выявляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) экзонов 1–3, *SSCP*-анализа (*singl strand conformation polymorphism analysis* — анализ одноцепочечного конформационного полиморфизма) ПЦР-продуктов и последующего секвенирования. Метилирование гена *VHL* определяли с помощью метилчувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР).

Результаты. Соматические мутации и/или гиперметилирование промотора гена *VHL* выявлены у 23 (26%) больных, при этом у 15 пациентов наблюдалась только мутация гена *VHL* и у 7 больных только гиперметилирование промотора. В 1 случае отмечалась одновременно мутация гена и метилирование промотора. Мутации гена *VHL* выявлялись только у больных со светлоклеточным вариантом ПКР, в то время как aberrантное метилирование промотора наблюдалось как при светлоклеточном, так и при папиллярном варианте ПКР. При медиане времени наблюдения за больными 34 мес (2–127 мес) медиана времени до прогрессирования и медиана продолжительности жизни для всей группы больных составили 5,8 и 26,7 мес соответственно. У больных с наличием и отсутствием нарушений в гене *VHL* медиана времени до прогрессирования составила 5,5 и 6,9 мес ($p = 0,15$) соответственно, а медиана продолжительности жизни — 22,0 и 34,5 мес ($p = 0,98$) соответственно. При оценке влияния инактивирующих событий в гене *VHL* на результаты иммунотерапии ($n = 53$) и таргетной терапии ($n = 35$) нами не было выявлено достоверных различий в частоте объективных эффектов, времени до прогрессирования и общей выживаемости (ОВ) между подгруппами пациентов с нормальным (*VHL* «—») и поврежденным (*VHL* «+») геном *VHL* ($p > 0,05$).

Выводы. У больных мПКР мутации и/или гиперметилирование промотора гена *VHL* наблюдались в 26% случаев. Данные инактивирующие нарушения в гене *VHL* не имели самостоятельного прогностического значения и не оказывали достоверного влияния