

## Почечно-клеточный рак: экстракорпоральная резекция почки с последующей аутотрансплантацией при локализованной форме заболевания

Джеральд Г.Д. Микич

Центр оперативной урологии Бремена, Академический госпиталь Бремена «Links der Weser», Германия

**RENAL-CELL CARCINOMA: BENCH SURGERY, FOLLOWED BY AUTOTRANSPLANTATION FOR COMPLEX LOCALIZED DISEASE**

**Gerald H.J. Mickisch,**

Center of Operative Urology Bremen, Academic Hospital Bremen «Links der Weser», Germany

**Objective.** The more and more increasing availability of hemodialysis has limited the number of bench surgeries followed by autotransplantation for complex cases of renal-cell carcinoma (RCC) in solitary kidneys during the 1980's and 1990's. However, during recent years, quality of life issues, cost aspects, as well as the relatively high attrition rate under long-term hemodialysis have sparked renewed interest in organ-preserving bench surgery strongly driven by patients' demands.

**Material and Methods.** We reviewed our experience with 36 recent cases of bench surgery and autotransplantation for complex RCC, collected prospectively in our database.

**Results.** All tumors were invariably RCCs. Thirty-three, 3, and 1 cases were diagnosed as having clear-cell, papillary, and chromophobe carcinomas, respectively. All cases were preoperatively examined by imaging procedures as «organ-confined», whereas definitive pathology revealed a tumor stage ranging from pT1 to pT3a, always pN0, and M0. There were few surgical complications that were significant. One perioperative myocardial infarction-induced death occurred on postoperative day 5, one kidney was lost due to transplantation failure, and one patient was on hemodialysis for 3 weeks until complete functional recovery occurred. After a relatively short median follow-up of 2,8 years, one patient had distant metastasis and another patient had a recurrent renal tumor after 13 months.

**Discussion.** Analysis of our personal experience with 21 retrospective cases from 1992 to 2000 and 36 prospective cases (this series) from 2001 to 2006 has shown that bench surgery and autotransplantation for complex cases of RCC are feasible and probably cost effective. There is a clear need for strict inclusion criteria, such as an imperative indication and organ-confined (hence, surgically curable disease) stages, a multidisciplinary team approach, suitable infrastructure, and experience in major surgical procedures. If these criteria are met, bench surgery followed by autotransplantation has become again a valuable last resort and is apparently safe.

### Введение

Опухоли почки составляют 2—3% всех злокачественных новообразований у взрослых. В 85% случаев опухоли данной локализации исходят из клеток проксимальных трубочек и представляют собой так называемую опухоль Гравица, гипернефрому или почечно-клеточный рак (ПКР). В Нидерландах заболеваемость раком почки составляет 11 на 100 000 населения и занимает третье место среди новообразований мочеполовой системы. Мужчины страдают этим заболеванием в 2 раза чаще женщин. В популяции заболеваемость достигает наибольших значений в возрасте 50—60 лет. На момент установления диагноза 20% пациентов имеют диссеминированный и 25% — местно-распространенный опухолевый процесс. Заболеваемость ПКР постепенно увеличивается. Около 40% всех лиц, страдающих данным заболеванием в настоящее время, имеют вероятность умереть от его прогрессирования.

Классическими симптомами рака почки являются боль, макрогематурия и пальпируемая опухоль. Однако в последние годы более половины случаев заболевания диагностируется при обследовании по поводу других симптомов, таких как повышение ар-

териального давления, небольшие подъемы температуры, снижение массы тела и увеличение скорости оседания эритроцитов [1]. Еще 25% опухолей почки выявляется при обычном ультразвуковом исследовании. Несомненно, широкое внедрение ультразвукового исследования и компьютерной томографии привело к увеличению частоты случайного выявления рака почки. Таким образом, тип первично выявленного ПКР претерпел существенные изменения в течение последних 25 лет. В связи с этим возникает вопрос: нуждается ли в пересмотре принятая тактика хирургического лечения рака почки?

Сам принцип органосохраняющего лечения ПКР серьезно противоречит концепции радикальной нефрэктомии, разработанной Робсоном [2]. Действительно, хирург вынужден вскрывать фасцию Героты, отделять почку от жировой капсулы и удалять только опухоль. Техника, применявшаяся в разных сериях наблюдений [3], варьирует от непосредственно эксцизии опухоли и «частичной» нефрэктомии до хирургического вмешательства *ex vivo*. Тем не менее с теоретической точки зрения в любом случае мобилизацию опухоли необходимо осуществлять, отступив на безопасное расстояние от ее видимой

границы, и затем провести срочное гистологическое исследование, чтобы удостовериться в отсутствии в крае хирургического разреза злокачественных клеток, которые могут послужить источником развития местного рецидива.

Абсолютными показаниями к резекции почки служат опухолевое поражение единственной почки, двусторонние опухоли или исходная почечная недостаточность. Результаты органосохраняющего лечения приемлемые. Средняя частота рецидивов составляет 7,5% [4]. Согласно результатам недавно опубликованного исследования, проанализировавшего опыт одного центра и включившего данные 500 пациентов [5], сохранение почечной функции достигается в 98% (489 больных) случаев при ракоспецифической выживаемости, составляющей 93%. В этой серии наблюдений рецидивы ПКР после операции развились у 39 (8,2%) из 473 больных; в 13 (2,7%) случаях был диагностирован местный рецидив в резецированной почке и у 26 больных развились метастазы.

В исследовании, включившем данные 388 пациентов, подвергнутых органосохраняющему лечению по электроивным показаниям в 11 центрах, местный рецидив зарегистрирован в 3 наблюдениях [4]. При этом рецидивные опухоли развились в зоне предшествующей резекции только у 2 больных, в то время как у 3-го пациента рецидив представлял собой опухоль, появившуюся метакронно в другом сегменте почки. При среднем сроке наблюдения 31—75 мес частота локального рецидивирования после резекции почки по электроивным показаниям составила 0,8%, что в 10 раз меньше, чем после органосохраняющих вмешательств у пациентов с абсолютными показаниями. Надо отметить, что такие хорошие онкологические результаты отчасти обусловлены тщательным отбором больных. Помимо размера первичной опухоли, существенное влияние на возможность выполнения резекции почки оказывает локализация новообразования [6]. В большинстве исследований электроивным показанием к органосохраняющему лечению являются опухоли < 4 см в диаметре.

В некоторых случаях при поражении единственной почки, требующем выполнения резекции, значительная местная распространенность новообразования и/или его центральная локализация не позволяют произвести органосохраняющее хирургическое вмешательство *in situ*, оставив достаточный объем функционирующей почечной паренхимы. В подобных исключительных случаях показано выполнение экстракорпоральной резекции почки с ее последующей аутоотрансплантацией. Эта сложная операция дает удовлетворительные результаты только при очень тщательном отборе больных, слаженной работе специалистов разного профиля и тщательном ведении послеоперационного периода.

Данные условия достижимы при разработке соответствующих протоколов с определенными критериями включения и стандартами последующего лечения подобных пациентов. Это и является предметом настоящей статьи.

#### Материалы и методы

Мы приводим собственные результаты 36 экстракорпоральных резекций почки с последующей аутоотрансплантацией, выполненных по поводу ПКР. В состав операционной бригады входили нефролог (специалист по гемодиализу), трансплантолог (специалист по трансплантации почки) и онкоуролог (G.H.J. Mickisch в роли первого хирурга в бригаде). Все пациенты были осмотрены каждым членом бригады. Во всех случаях показания к резекции почки были признаны абсолютными, а планируемая операция — технически выполнимой. Больные давали информированное согласие на выполнение радикальной нефрэктомии с последующими программным гемодиализом и трансплантацией почки после длительного периода наблюдения. Лечебный протокол одобрен этическим комитетом.

Данные критерии были разработаны в 2000 г. после ретроспективного анализа результатов 21 экстракорпоральной резекции почки с аутоотрансплантацией, выполненной в отделении урологии Медицинского центра Эразмус (Роттердам, Нидерланды) в период с 1992 по 2000 г. На долю этого вида органосохраняющего лечения приходится 8,2% из 244 резекций почки, произведенных за указанный период.

#### Результаты

Наша серия наблюдений включает две группы. Первая состоит из 16 успешных случаев применения экстракорпоральной резекции почки с последующей аутоотрансплантацией и двух неудачных попыток выполнения данного вмешательства. Эти операции выполнялись в Медицинском центре Эразмус (Роттердам, Нидерланды) с января 2001 г. по август 2002 г. После этого руководитель проекта (G.H.J. Mickisch) сменил место работы. Вторая группа включает 20 больных, оперированных с ноября 2002 г. по сентябрь 2006 г. G.H.J. Mickisch в других лечебных центрах, в основном в Центре оперативной урологии (Бремен, Германия), с соблюдением тех же критериев включения и хирургической тактики, что и в первой группе.

Во всех случаях опухоли имели строение ПКР. В 32 наблюдениях выявлен светлоклеточный, в 3 — папиллярный и в 1 — хромофобный тип аденокарциномы. Во всех случаях результаты дооперационного обследования свидетельствовали о наличии опухоли, ограниченной почкой (рис. 1, 2). При гистологическом исследовании категория Т варьировала от pT1 до pT3a, во всех наблюдениях отсутствовали метастазы в регионарные лимфоузлы (pN0) и отдаленные

метастазы (M0) (классификация UICC, 2002) (рис. 3, 4). Двум пациентам, упомянутым выше, ауто-трансплантация почки не выполнялась. В одном случае при срочном гистологическом исследовании в неувеличенном лимфоузле были выявлены клетки опухоли, у другого больного один из трех удаленных опухолевых узлов имел строение опухоли из протоков Беллини. В связи с высокой агрессивностью данного гистологического типа новообразования мы сочли ауто-трансплантацию почки неоправданной.

Показания к данному комплексному хирургическому вмешательству были абсолютными во всех наблюдениях. У 33 пациентов была единственная почка, при этом в 27 случаях имели место большие центрально расположенные опухоли, в 8 — двустороннее опухолевое поражение. Одному больному с множественными двусторонними новообразованиями хирургическое лечение проводилось в 2 этапа: радикальная нефрэктомия с одной и экстракорпоральная резекция с ауто-трансплантацией с другой стороны. Медиана возраста пациентов составила 48 (от 31 до 70) лет. Предоперационный уровень креатинина колебался от 59 до 221 (медиана — 99 мкмоль/л, норма < 150) мкмоль/л.

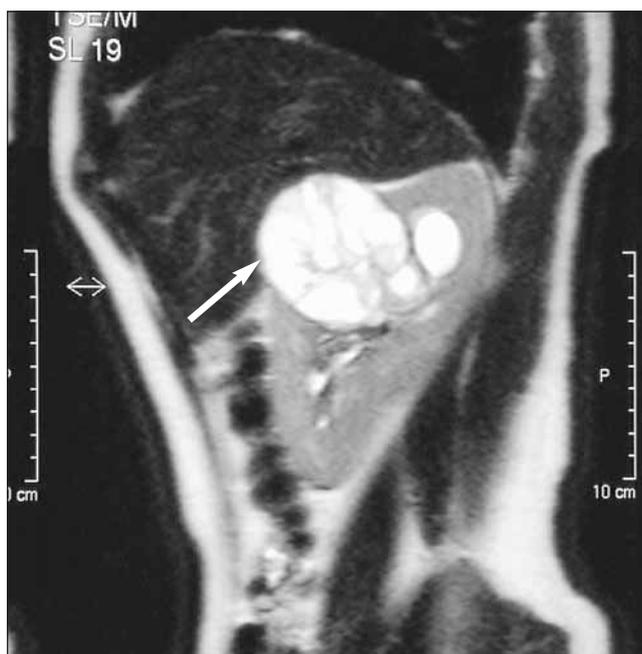
Хирургическая техника соответствовала принципам радикальной нефрэктомии Робсона [2] в модификации Джулиани (подреберный доступ) [7]. При отсутствии или дисфункции контралатерального надпочечника ипсилатеральный надпочечник, не вовлеченный в опухолевый процесс, сохраняли. Дополнительно использовали такие приемы трансплантации почки, как резекция избыточной длины сосудов,

гепаринизация, а также индукция осмотического диуреза путем введения маннитола до пережатия почечной артерии. Удаленную почку сразу после пересечения почечных сосудов помещали в емкость с ледяной крошкой и промывали раствором EURO-Collins, температура которого составляла 4°C. Почку мобилизовали в пределах собственной капсулы, после чего выполняли резекцию с использованием операционной лупы или хирургического микроскопа. Для подтверждения радикальности операции производили срочное гистологическое исследование края резекции. После реконструкции почки производили ее ауто-трансплантацию в подвздошную ямку. Мочеточник анастомозировали по антирефлюксной методике с мочевым пузырем или культей мочеточника.

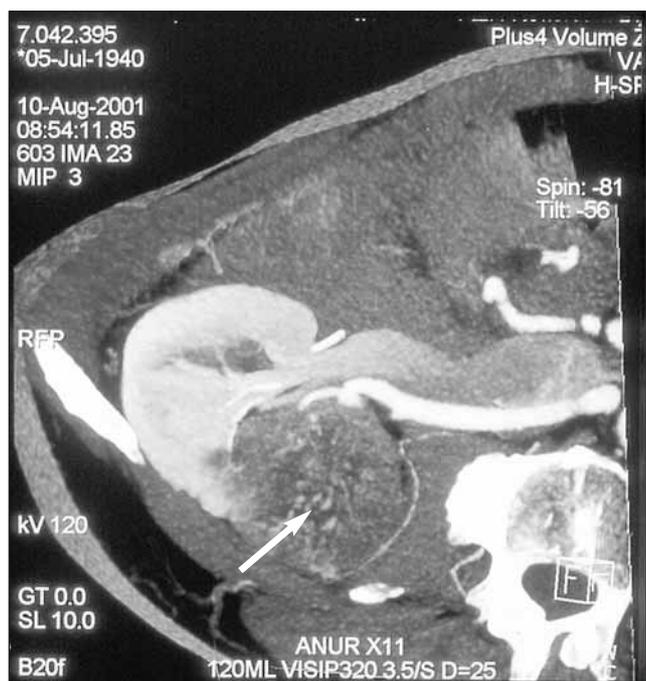
Медиана общего времени операции (от разреза до ушивания раны) составила 370 (320—560) мин, медиана объема кровопотери, согласно анестезиологическим картам, — 310 (170—620) мл, послеоперационного креатинина сыворотки крови — равна 144 (71—239) при норме < 150 мкмоль/л.

Частота хирургических осложнений была невысокой, однако все зарегистрированные осложнения были тяжелыми. Один больной умер на 5-е сутки после операции от острого инфаркта миокарда, одна почка была удалена вследствие неудачной трансплантации, один пациент находился на гемодиализе в течение 3 нед до регрессии острой почечной недостаточности.

Медиана времени наблюдения за больными была относительно небольшой и составила 2,8 года. В одном случае отмечено появление отдаленных ме-



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением



**Рис. 2.** Компьютерная томография — ангиография

тастазов. У одного больного через 13 мес после операции развился местный рецидив, который можно рассматривать и как истинный рецидив, и как клиническую реализацию мультифокального роста ПКР. Аутотрансплантат был удален.

**Обсуждение**

Первая успешная трансплантация почки была выполнена 23 декабря 1954 г. М.Е. Мургау. В 1990 г. хирург-пионер был награжден Нобелевской премией. Первыми пациентами были однойцевые близнецы, что позволило избежать иммунологических проблем и обеспечило успех хирургического вмешательства. Выживаемость трансплантата составила 11 мес.

В настоящее время 5-летняя выживаемость аллогенного трансплантата в Европе колеблется от 60 до 80%.

В 1960-е годы велись активные эксперименты со все возрастающим числом различных экстракорпоральных операций с последующей аутотрансплантацией почки, которые, как правило, выполнялись при хронических доброкачественных заболеваниях (хроническая почечная недостаточность) и редко — при ПКР. В 1970 г. наблюдался пик частоты выполнения подобных комплексных оперативных вмешательств, и рак почки стал принятым показанием к хирургическому лечению подобного объема [8]. 1980-е годы характеризовались снижением доли операций *ex vivo* параллельно с увеличением возможностей гемодиализа [9]. В 1990-е годы сообщалось лишь о нескольких случаях использования экстракорпоральных хирургических вмешательств [10, 11].

Несмотря на это, в течение последних двух лет отмечается заметное оживление интереса к операциям на почке *ex vivo* с последующей аутотрансплантацией. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Первой и, возможно, наиболее важной из них является резкое сокращение активности доноров почек, а также отсутствие приоритета боль-

ных ПКР в центрах трансплантологии. В связи с этим альтернативная стратегия, заключающаяся в нефрэктомии с последующей пересадкой донорской почки, ассоциирована с серьезными сложностями, связанными с необходимостью длительного наблюдения, проведения программного диализа и наличием листа ожидания трансплантации. Вторых, программный гемодиализ достоверно снижает качество жизни, приводит к развитию соответствующих осложнений и летальности, а также является дорогостоящей процедурой.

При критической оценке нашего собственного опыта, представленного 21 наблюдением (с 1992 по 2000 г.) и 36 проспективными случаями (данная серия; с 2001 до 2006 г.), можно заключить, что экстракорпоральная резекция почки с последующей аутотрансплантацией по поводу ПКР технически осуществима и оправдана. Следует подчеркнуть необходимость тщательного отбора больных, у которых есть абсолютные показания к органосохраняющему лечению при опухолях, ограниченных почкой (т.е. хирургически излечимых), соблюдения мультидисциплинарного подхода и выполнения подобных операций в крупных центрах, где есть соответствующие технические возможности и опыт сложных оперативных вмешательств. При соблюдении этих условий экстракорпоральная резекция почки с последующей аутотрансплантацией опять станет одним из относительно безопасных вариантов лечения этой сложной группы пациентов и будет находить все более широкое применение.

Автор выражает признательность всем членам мультидисциплинарной бригады. Существенный вклад в лечение пациентов первой группы данной серии наблюдений (Роттердам) внесли трансплантолог Д. Изерманс и нефролог М. Ферен. Дополнительно в лечении нескольких пациентов участвовали урологи В. Киркельс и П. Верхаген.

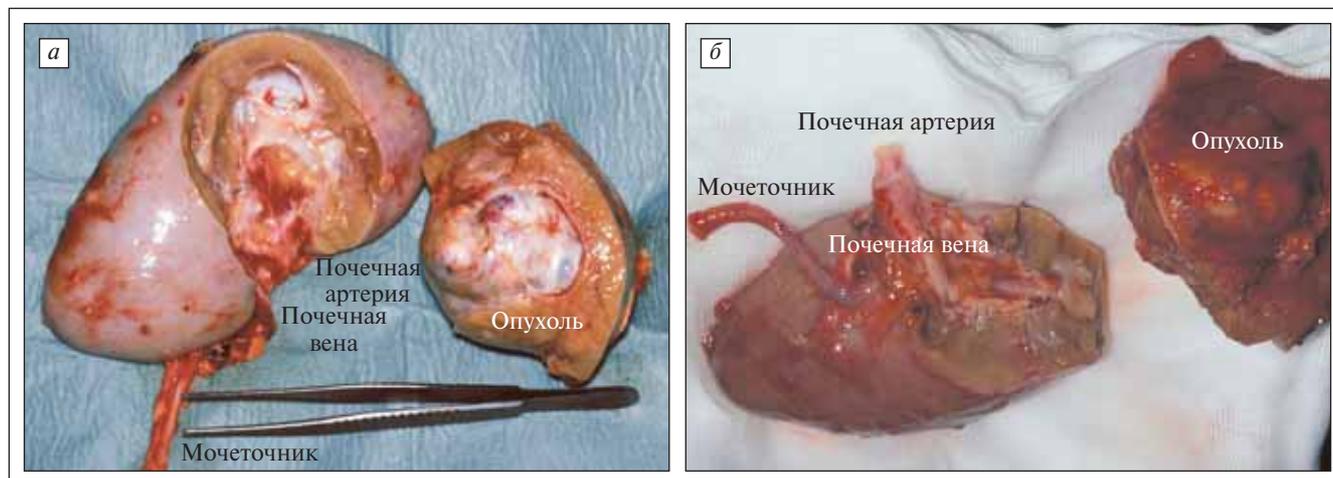


Рис. 3. Удаление опухоли

## Литература

- Mickisch G.H. New Trends in the Treatment of Renal Cancer. *Akt Urol* 1994;25:77—83.
- Robson C.J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1963;89:37—42.
- Hafez K.S., Novick A.C., Butler B. Management of small, solitary, unilateral renal cell carcinomas: Impact of central versus peripheral tumor location. *J Urol* 1998;159:1156—60.
- Poppel V.H., Baert L. Elective conservative surgery for renal cell carcinoma. *AUA Update Series* 1994;13:246—58.
- Novick A.C. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Br J of Urol* 1998;82:321—4.
- Poppel V.H., Bamelis B., Oyen R., Baert L. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor control. *J Urol* 1998;160:674—8.
- Giberti C., Schenone M. Giulianis's method of anterior-lateral transabdominal muscle splitting and nerve preservation for kidney tumors. *Prog Urol* 1999;9:562—6.
- Bellinger M.F., Koontz W.W. Jr, Smith M.J. Renal cell carcinoma: twenty years of experience. *Va Med* 1979;106:819—24.
- Montie J.E. «Bench surgery» for renal cell carcinoma: a proper niche. *Mayo Clin Proc* 1992;67:701—2.
- Petritsch P.H., Gruber H., Colombo T. et al. Indications and results of ex vivo surgery of the kidney. *Wien Klin Wochenschr* 1995;107:731—5.
- Stormont T.J., Bilhartz D.L., Zincke H. Pitfalls of «bench surgery» and autotransplantation for renal cell carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1992;67:621—8.

## Органосохраняющее лечение рака почки

В.О. Маре́р

Свердловский областной онкологический диспансер

## OUR EXPERIENCE IN NEPHRONE-SPARING SURGERY OF THE RENAL CELL CARCINOMA

V.O. Mager

Sverdlovsk regional oncologic center

**Objectives.** to assess the direct results of surgical treatment of localized RCC with the help of NSS and RN, and to assess the possibilities of usage of domestic medication Perfthoran with the aim of anti-ischemic protection.

**Materials and Methods.** 187 patients with localized RCC have been treated in our center for 5 years. 118 (63,1%) patients underwent RN and 69 (36,9%) underwent NSS. The mean age in the group of RN was 55,3 and NSS — 55,7. The mean size of the tumor in RN group was 37,91 mm and in the group NSS it was 29,86 mm. 47 patients (68,1%) had elective indications for NSS and 22 (31,9%) patients had imperative indications. Clamping renal artery was used with 21 patients, warm ischemia was used with 16 patients and cold ischemia was used in 5 cases. The mean duration of ischemia was 18,38 minutes. Perfusion of Perfthoran was used through the renal artery.

**Results.** Post-operative mortality was noted in neither group. Early post-operative complications (within 30 days after the operation) in NSS group were noted with 10 patients. Those in RN group were noted with 1 patient. Reoperations were performed for 2 patients in NSS group and for 1 patient in RN group.

**Conclusions.** NSS is an effective means of control of RCC less than 4 cm with acceptable number of post-operative complications. We obtained good direct results using Perfthoran for anti-ischemic protection.

## Введение

Проблема лечения рака почки (РП) — одна из важнейших в онкоурологии. Опухоли почки у взрослых составляют 2—3% всех злокачественных новообразований и по уровню заболеваемости стоят на 9-м месте. Всего в мире в 2000 г. было зарегистрировано 189 000 новых случаев заболевания РП. В России с 1993 по 2003 г. отмечен прирост заболеваемости РП у мужского населения на 55,1%, а у женского — на 55% (Б.П. Матвеев, 2005). Таким образом, РП занимает в настоящее время в России 2-е место по величине прироста среди всех злокачественных новообразований [1].

В США заболеваемость РП среди мужского населения составила 16,2 на 100 000, а среди женского — 8,0 на 100 000. Vaishampayan и соавт. (2003) отметили ежегодное увеличение заболеваемости РП среди чернокожих мужчин на 4,46% в возрасте 20—59 лет и на 4,35% в возрасте 60 лет и выше. В странах Ев-

ропейского содружества наибольшая заболеваемость зафиксирована в Чешской Республике — 22 на 100 000 мужского населения и 11 на 100 000 женского. Уровень смертности от РП в США составляет 6,1 на 100 000 и 2,8 на 100 000 мужского и женского населения соответственно. В Европе самая высокая смертность от РП отмечена в Чешской Республике — 10 на 100 000 мужчин и 4,5 на 100 000 женщин [2].

В Екатеринбурге в 2004 г. удельный вес РП составил 3,7%, а заболеваемость — 13,3 на 100 000 населения (среди мужского и женского — 15,0 и 11,8 соответственно). Пик заболеваемости мужского населения приходится на возраст 50—69 лет, а женского — 55—69 лет.

Долгое время радикальная нефрэктомия (РНЭ) была стандартным методом лечения локализованного РП у пациентов с нормальной контралатеральной почкой.