

Современные технологии в диагностике и лечении рака почки

Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, А.А. Крапивин, Н.З. Гафаров

Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

Современные технологии значительно улучшили диагностику и лечение рака почки. Изменился алгоритм обследования больных: после выявления новообразования при УЗИ выполняется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), которая позволяет отказаться от экскреторной урографии и комплексного сосудистого исследования. МСКТ дает возможность оценить не только распространенность опухолевого процесса, но и чашечно-лоханочную систему и сосуды [1]. При планировании органосохраняющей операции существенную помощь оказывает получение пространственных трехмерных взаимоотношений новообразования, почечных сосудов и чашечно-лоханочной системы с моделированием на рабочей станции возможных анатомических изменений после удаления части органа. Как МСКТ, так и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют судить о наличии и протяженности опухолевого венозного тромба, а МРТ с подавлением сигнала от паранефрия — об инвазии фиброзной капсулы почки, что облегчает дифференциальную диагностику pT_{1a,b} и pT_{3a} стадии заболевания.

Несмотря на огромные возможности томографии, в ряде случаев (подозрение на доброкачественную структуру опухоли, неясная органная принадлежность, тяжелый интеркуррентный фон и т.д.) необходимо до операции установить морфологическую структуру новообразования. Это позволяет сделать только биопсия, информативность которой достигает 90%. Для повышения информативности биопсии используют определение теломеразной активности [2]. Фермент теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс, синтезирующий концевые последовательности ДНК — теломеры. Теломеры обеспечивают защиту концов хромосом от ферментативного разрушения, препятствуют слиянию хромосом друг с другом и необходимы для удвоения генетического материала в ходе деления клетки. Высокая активность фермента наблюдается в зародышевых, стволовых, половых клетках человека, а также в макрофагах и лейкоцитах. В большинстве соматических клеток теломеразная активность отсутствует, хотя информация об этом ферменте закодирована в ДНК всех клеток. В процессе злокачественного перерождения клетки теломераза активируется, что обеспечивает злокачественной клетке способность к неограниченному числу делений. Большинство злокачественных опухолей характе-

ризуются высокой теломеразной активностью. Не является исключением и опухоль почки.

В последние 10 лет благодаря улучшению специального инструментария и мастерства врачей лапароскопическая хирургия почки становится эффективной и менее травматичной альтернативой открытой радикальной нефрэктомии у определенного контингента больных [3]. Первым лапароскопическую нефрэктомию при раке почки выполнил в 1990 г. Clayman R.V. [4]. Сегодня лапароскопическая нефрэктомия широко используется при раке почки. По сравнению с открытым хирургическим вмешательством она позволяет уменьшить послеоперационную боль, а также сроки пребывания пациента в стационаре и период его восстановления после операции [5].

Большинство авторов осуществляют лапароскопическую радикальную нефрэктомию при небольших (< 8 см) локализованных почечно-клеточных карциномах без местной инвазии, тромбоза почечной вены или лимфаденопатии. При лапароскопической операции по поводу рака почки используется три доступа: трансперитонеальный, ретроперитонеальный и ассистированный.

Трансперитонеальный лапароскопический доступ первым применил Clayman R.V. [6]. Ретроперитонеальный доступ — аналог люмботомической открытой нефрэктомии, при его использовании удается достичь почечных сосудов без вскрытия брюшной полости. Ассистированная лапароскопическая нефрэктомия облегчает обучение хирургов, владеющих открытой операцией, и служит альтернативой конверсии лапароскопической операции в открытое пособие, кроме того, она используется при большой опухоли. Описана [7] модифицированная ассистированная лапароскопическая операция с наложением дополнительного гель-порта в паховой области или на границе эпи- и мезогастральной области для проведения мануальных манипуляций в ране. Показаны [8] преимущества данной методики: использование поочередно ручной и инструментальной диссекции тканей при лапароскопической ассистированной нефрэктомии сочетает в себе возможности эндохирургического и традиционного доступов. Каждый из трех вариантов доступа при лапароскопической операции имеет свои преимущества и недостатки и может быть выбран хирургом в зависимости от его предпочтений, но при этом необходимо обеспечить соблюдение онкологических требований. У больных

раком почки, перенесших лапароскопическую операцию, результаты 5-летней выживаемости сопоставимы с таковыми при открытом оперативном пособии (табл. 1) [5, 9 — 15].

Опухоли, подлежащие удалению с помощью лапароскопической радикальной нефрэктомии

следующем описано [9, 15] успешное лапароскопическое удаление множества новообразований, которые по данным морфологического исследования относились к pT_{3a} стадии. Более того, лапароскопическая операция может быть проведена при распространенном (pT_{3b}) и метастатическом (M₁) раке почки.

Таблица 1. Результаты лапароскопической радикальной нефрэктомии при раке почки

Автор	Число больных	Клиническая стадия	Рецидив порта или ложа почки	5-летняя специфическая выживаемость, %	Среднее время наблюдения, мес
Cadeddu J.A. и соавт. [9]	157	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	0	91	19,2
Walther M.M. и соавт. [22]	11	≥T ₂ N _x M ₁	0	—	—
Ono Y. и соавт. [10]	147	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	0	96	30
Gill I.S. и соавт. [12]	53	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	0	—	13
Dunn M.D. и соавт. [5]	61	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	0	—	25
Chan D.Y. и соавт. [13]	67	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	0	95	35,6
Portis A.J. и соавт. [14]	64	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	1	98	54
Stifelman M.D. и соавт. [15]	108	T ₁₋₃ N ₀ M ₀	0	93	14

(стадия pT₁), могут быть удалены при открытой резекции почки [3, 16]. Современные технологии позволяют осуществлять лапароскопические органосохраняющие операции при раке почки [17].

Лапароскопическая операция при раке сопряжена с опасностью диссеминации новообразования и развития метастазов в портах. Имеются сообщения о кожных метастазах и метастазах в местах установки лапароскопических портов после лапароскопической лимфаденэктомии по поводу рака простаты [18] и мочевого пузыря [19]. В работе [20] приводятся данные о 1098 урологических лапароскопических операциях по поводу злокачественных новообразований, при этом наблюдалось 8 местных рецидивов и 2 случая метастазов в портах. При раке почки, по данным авторов, частота местного рецидива составила 2,2%, метастазов в местах установки лапароскопических портов не зарегистрировано. В настоящее время описано только 3 наблюдения метастазов в портах после лапароскопической радикальной нефрэктомии [21].

Традиционно лапароскопическую радикальную нефрэктомию выполняют при раке почки T₁₋₂N₀M₀. Максимальные размеры новообразования, подлежащего лапароскопическому удалению, обсуждаются, и ограничения в большей степени связаны с «комфортом» хирурга, нежели с техническими сложностями [3].

Если изначально лапароскопические операции осуществляли при клинической стадии T₁₋₂, то в по-

Так, Walther M.M. и соавт. [22] показали, что больные метастатическим раком почки, которым выполнялась лапароскопическая циторедуктивная нефрэктомия, быстрее поправлялись после операции, имели менее выраженную послеоперационную боль и более короткое время до начала лечения интерлейкином 2 по сравнению с пациентами, перенесшими открытую нефрэктомию. Однако автор сообщает, что в 5 из 11 наблюдений лапароскопическая операция трансформировалась в открытую.

Выполнение лапароскопической нефрэктомии при венозной опухолевой инвазии рака почки в почечную и нижнюю полую вену ограничено из-за технических сложностей лапароскопической тромбэктомии. Тем не менее и здесь технические новшества позволили выполнять лапароскопическую радикальную нефрэктомию по поводу рака почки pT_{3b} с уровнем почечного тромба I [23], а при операциях на животных — и при уровне почечного тромба II—IV [24].

В последнее время появились сообщения отечественных авторов [25, 26] об использовании лапароскопического доступа при опухоли почки. Речь идет именно о лапароскопическом доступе, а не о лапароскопической операции, так как техника самого оперативного пособия не отличается от стандартной при применении чрезбрюшинного оперативного подхода [3]. При лапароскопической операции, как и при открытой, необходимо соблюдать онкологические требования, заключающиеся в облигатном выполнении лимфаденэктомии [27].

Лапароскопия может быть использована не только для удаления новообразования, но и для биопсии опухоли. Имеется большое количество работ, подтверждающих большую диагностическую ценность биопсии почки при опухоли [28, 29]. Визуализация органа возможна не только посредством УЗИ-сканирования, но и при лапароскопическом и ретроперитонеоскопическом доступе. Limb J. и соавт. [30] использовали лапароскопический доступ для выяснения природы 57 кистозных новообразований почки (у 28 пациентов была категория II по Bosniak и у 29 — III). Во всех наблюдениях осуществляли трансперитонеальную лапароскопическую визуализацию новообразования и аспирацию содержимого кисты для цитологического анализа с последующей биопсией стенки кисты. У 11 (19%) пациентов установлена кистозная форма рака почки. Ни в одном наблюдении не было рецидива рака или диссеминации раковых клеток в порте или на брюшине.

Если удаление новообразования почки невозможно (тяжелый интеркуррентный фон, старческий возраст, маленькие размеры новообразования или нежелание пациента), то может быть избран один из вариантов минимально инвазивной хирургии рака почки — криодеструкция, радиочастотная абляция, лазерная абляция, сфокусированное высокой мощности УЗ-воздействие, микроволновая термоабляция, хемоабляция с введением в опухоль этанола и других веществ. Роль этих методов изучается, не исключено, что некоторые из них займут передовые позиции в лечении локализованной маленькой опухоли почки.

За прошедшие годы значительное распространение получила криодеструкция новообразования почки благодаря возможности проводить процедуру в реальном масштабе времени под контролем УЗИ, КТ или МРТ. Использованию этого метода посвящено большое количество работ, впервые его применил Barone G.W. в 1988 г. [31]. В одной из последних публикаций Cestari A. и соавт. [32] сообщили о криодеструкции опухоли почки у 37 больных. В зависимости от расположения новообразования процедура выполнялась транс- или ретроперитонеально. В среднем операция занимала 194 мин, а кровопотеря составляла 165 мл. После операции больные находились под МРТ-контролем в течение 24 мес и более, кроме того, из зоны опухоли, которая подвергалась криодеструкции, выполняли биопсию через 6 мес. Ни в одном из наблюдений не обнаружено раковых клеток. Осложнения зарегистрированы в 14,6% случаев [33].

Принцип радиочастотной абляции (РЧА) состоит в том, что игла, введенная в опухоль перкутанно или открытым путем, создает местную гипертермию. Современная РЧА позволяет разрушить опухоль размером 2—5 см [34]. В некоторых публикациях [35, 36] продемонстрированы хорошие результаты

РЧА при опухоли почки. Многоцентровые исследования, посвященные изучению осложнений РЧА, показали их невысокую частоту (7,4%). Осложнения были связаны в основном с болью или парестезией в месте введения зондов [33].

Как аблятивную технику микроволновую термотерапию впервые применил Kigure T. [37] на опухолевых моделях VX-2 у кроликов. Недавно Iinuma M. и соавт. [38] опубликовали собственные данные об использовании микроволновой абляции при лечении опухоли почки у 13 пациентов. Предварительные результаты показывают, что у всех пациентов после процедуры отмечено разрушение опухоли. Более того, при сравнении с контрольной группой, которой выполняли нефрэктомия открытым способом, выяснилось, что после микроволновой абляции зарегистрировано значительно меньше осложнений. Teraï A. и соавт. [39] выполнили лапароскопическую резекцию почки с помощью микроволновой абляции у 19 пациентов. Среди послеоперационных осложнений — формирование мочевого свища, артериовенозная фистула и сморщивание оперированного органа. Через 19 мес после операции при КТ не отмечено рецидива или отдаленных метастазов. Схожие данные представили и другие исследователи [40, 41]. Микроволновая термотерапия имеет много преимуществ. Аппаратами микроволновой термотерапии оснащены многие клиники, их используют при операциях на печени, но они могут быть адаптированы для абляции опухолей других органов, в том числе почки.

Хемоабляция достигается путем введения химических веществ в ткань опухоли. Для этого могут использоваться различные вещества. Перкутанное введение этанола в опухоль чаще применяется для деструкции новообразований печени [42]. В урологии этот метод получил применение при раке простаты [43]. Использование его при опухоли почки изучается. Naitoh Y. и соавт. [44] вводили этанол в новообразование почки у белых крыс и показали, что ни одна опухоль, подвергшаяся этой процедуре, не увеличилась. После 3-й инъекции рост опухолей был значительно подавлен, а после 5-й опухоли практически полностью разрушались. Гистологически обнаружен дегенеративный некроз. Rehman J. и соавт. [45] с целью абляции вводили в почки свиней ацетоуксусную кислоту. В местах введения кислоты отмечался некроз ткани. Авторы предлагают в будущем применять этот метод в комбинации с другими малоинвазивными вариантами лечения опухоли почки, например криодеструкцией или радиочастотной абляцией.

При лечении больных раком почки реализуется принцип — от операции к игле и далее к дистанционному воздействию. Kohrmann K.U. и соавт. [46] сообщают о возможности использования сфокусирован-

ного УЗ высокой мощности (High Intensity Focused Ultrasound — HIFU). Wu F. и соавт. [47] использовали HIFU при опухолях почки поздних стадий у 13 пациентов и отметили, что кровоснабжение всех новообразований либо уменьшилось, либо отсутствовало, а сами опухоли значительно уменьшились.

Появились и другие методики малоинвазивной хирургии опухоли почки. Prapavat V. и соавт. [48] предложили использовать лазериндуцированную термотерапию (LITT). Dick E.A. и соавт. [49] применили ее у 9 пациентов с неоперабельной опухолью почки и показали, что метод безопасен и уменьшает объем опухоли в среднем на 45%.

Solomon S.B. и соавт. [50] на почках собак показали возможность применения абляции γ -излучением (Interstitial Photon Radiation Ablation) наравне с другими малоинвазивными методиками. David Y. и соавт. [51] отмечают, что этот метод эффективен при абляции гиперваскуляризированных тканей. Вызывает интерес методика Hydro-Jet, принцип которой состоит в использовании направленной струи воды, которая действует как острый нож. Генератор Hydro-Jet в основном применяют при резекции высоковаскуляризированной ткани печени. Shekarriz H. и соавт. [52] впервые использовали этот метод при лапароскопической резекции почки у животных. Было отмечено, что Hydro-Jet преимущественно отсекает почечную паренхиму, оставляя внутрипочечные сосуды и чашечно-лоханочную систему интактной. Крупные сосуды были затем клипированы

и отсечены. Минимальное кровотечение было легко остановлено путем коагуляции.

Внедрение новых технологий позволило пересмотреть алгоритм обследования пациентов с опухолью почки, а также расширить возможности их лечения. В перспективе необходима еще более ранняя, чем при использовании УЗИ, диагностика опухоли почки. Существующий скрининговый метод будет заменен исследованием на онкомаркер рака почки. Безусловно, имеются наблюдения, когда органная принадлежность новообразования остается неясной (паренхима или чашечно-лоханочная система, опухоль верхнего сегмента почки с инвазией надпочечника или первичное новообразование надпочечника с прорастанием в почку и т.д.). В этих случаях определение онкомаркера было бы чрезвычайно полезным.

При планировании объема лимфаденэктомии и для обоснования целесообразности удаления надпочечника необходим метод изотопной диагностики, когда радиофармпрепарат будет связан с моноклональным антителом к антигенам рака почки (по аналогии с простасцинтом). Такой «реносцинт» позволит визуализировать не только опухоль в почке, но и метастазы в лимфатических узлах, надпочечнике, отдаленные микрометастазы. С целью улучшения результатов лечения, для подавления организмом микрометастазов, необходимы новые «инструменты» иммунотерапии. Таким образом, современные технологии открывают новые перспективы как в диагностике, так и в лечении рака почки.

Литература

1. Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарина Н.В. // Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. — М.: Атмосфера, 2003.
2. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Поляковский К.А. Онкологическая урология от научных исследований к клинической практике: Материалы конф. — М., 2004. — С. 68.
3. Lam S.J., Shvarts O., Pantuck A. // Eur. Urol. — 2004. — Vol. 45, № 6. — P. 692—705.
4. Clayman R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J. et al. // J. Urol. — 1991. — Vol. 146. — P. 278—282.
5. Dunn M.D., Portis A.J., Shalhav A.L. et al. // J. Urol. — 2000. — Vol. 164. — P. 1153—1159.
6. Clayman R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J. et al. // J. Urol. — 1991. — Vol. 146. — P. 278—282.
7. Теодорович О. В., Забродина Н.Б., Лукин А.В. // Онкологическая урология от научных исследований к клинической практике: Материалы конф. — М., 2004. — С. 34.
8. Кесов Я.Е. // Дис. канд.мед.наук. — М., 2003.
9. Cadeddu J.A., Ono Y., Clayman R.V. et al. // Urology. — 1998. — № 52. — P. 773—777.
10. Ono Y., Kinukawa T., Hattori T. et al. // Urology. — 1999. — Vol. 53. — P. 280—286.
11. Abbou C.C., Cicco A., Gasman D. et al. // J. Urol. — 1999. — Vol. 161. — P. 1776—1780.
12. Gill I.S., Desai M.M., Kaouk J.H. et al. // J. Urol. — 2002. — Vol. 167. — P. 469—476.
13. Chan D.Y., Cadeddu J.A., Jarrett T.W. et al. // J. Urol. — 2001. — Vol. 166. — P. 2095—2099.
14. Portis A.J., Yan Y., Landman J. et al. // J. Urol. — 2002. — Vol. 167. — P. 1257—1262.
15. Stifelman M.D., Handler T., Nieder A.M. et al. // Urology. — 2003. — Vol. 61. — P. 78—82.
16. Matin S.F., Gill I.S., Worley S., Novick A.C. // J. Urol. — 2000. — Vol. 164. — P. 2086—2089.
17. Simon S.D., Femgm R.G., Novick D.E. et al. // J. Urol. — 2003. — Vol. 169. — P. 2059—2062.
18. Bangma C.H., Kirkels W.J., Chadha S., Schroder F.H. // J. Urol. — 1995. — Vol. 153. — P. 1635—1636.
19. Stolla V., Rossi D., Bladou F. et al. // Eur. Urol. — 1994. — Vol. 26. — P. 342—343.
20. Rassweiler J., Tsivian A., Kumar A.V. et al. // J. Urol. — 2003. — Vol. 169. — P. 2072—2075.
21. Landman J., Lento P., Hassen W. et al. // J. Urol. — 2000. — Vol. 164. — P. 2086—2089.
22. Walther M.M., Lyne J.C., Libutti S.K., Linehan W.M. // Urology. — 1999. — Vol. 53. — P. 496—501.
23. Bishorf J.T., Chen R.B., Lee B.R. et al. // J. Endourol. — 1999. — № 13. — P. 233—239.
24. Meraney A.M., Gill I.S., Desai M.M. et al. // J. Endourol. — 2003. — Vol. 17. — P. 275—282.
25. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Поляков В.А., Воробьев Н.В. // Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике: Материалы конф. — М., 2004. — С. 95.
26. Пучков К.В., Филимонов В.Б., Стрелков А.Н. // Материалы VII съезда общества эндоскопических хирургов

- России. — М., 2004.
27. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. // Врач. — 2004. — № 11. — С. 14 — 17.
28. Johnson P.T., Nazarian L.N., Feld R.I. et al. // J. Ultrasound Med. — 2001 — Vol. 20, № 7. — P. 749—753.
29. Hara I., Miyake H., Hara S. et al. // Urol. Int. — 2001. — Vol. 67, № 3. — P. 199—202.
30. Limb J., Santiago L., Kaswick J., Bellman G.C. // J. Endourol. — 2002. — Vol. 16, № 2. — P. 79—82.
31. Barone G.W., Rodgers B.M. // Cryobiology. — 1988. — Vol. 25, № 4. — P. 363—371.
32. Cestari A., Guazzoni G., dell' Acqua V. // J. Urol. — 2004. — № 172. — P. 1267—1270.
33. Johnson D.B., Solomon S.B. et al. // J. Urol. — 2004. — Vol. 172, № 9. — P. 874—877.
34. Mahnken A.H., Gunther R.W., Tacke J. // Eur Radiol. — 2004. — Vol. 14, № 8. — P. 1449—1455.
35. Jacomides L., Ogan K., Watumull L., Cadeddu J.A. // J. Urol. — 2003. — Vol. 169. — P. 49—53.
36. Matlaga B.R., Zagoria R.J., Woodruff R.D. et al. // J. Urol. — 2002. — Vol. 168. — P. 2401—2405.
37. Kigure T., Harada T., Yuri Y. et al. // Eur. Urol. — 1996. — Vol. 3. — P. 377—382.
38. Iinuma M., Tsuchiya N., Satoh S. et al. // Hinyokika Kyo. — 2004. — Vol. 50, № 5. — P. 299—303.
39. Terai A., Ito N., Yoshimura K. et al. // Eur. Urol. — 2004. Vol. 45, № 6. — P. 744—748.
40. Aoki K., Yamaguchi A., Shimizu K. et al. // Hinyokika Kyo. — 2003 — Vol. 49, № 7. — P. 397—399.
41. Okaneya T., Nishizawa S., Ueki T. et al. // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. — 2003. — Vol. 94, № 7. — P. 678—684.
42. Omata M., Tateishi R., Yoshida H., Shiina S. // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127, № 5. — P. 59—66.
43. Buchholz N.N., Andrews H.O., Plante M.K. // J. Endourol. — 2004. — Vol. 18, № 6. — P. 519—524.
44. Naitoh Y., Kawauchi A., Mizutani Y. et al. // Eur. Urol. — 2003. — Vol. 44, № 4. — P. 452—457.
45. Rehman J., Landman J., Lee D. et al. // J. Endourol. — 2004. — Vol. 18, № 1. — P. 83—104.
46. Kohrmann K. U., Michel M. S., Gaa J. et al. // J. Urol. — 2002. — Vol. 167. — P. 2397—2403.
47. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. // J. Urol. — 2003. — Vol. 170. — P. 2237—2240.
48. Prapavat V., Roggan A., Walter J. et al. // Lasers Surg. Med. — 1996. — Vol. 18, № 1. — P. 22—33.
49. Dick E.A., Joarder R., De Jode M.G. et al. // BJU Int. — 2002. — Vol. 90, № 9. — P. 814—822.
50. Solomon S.B., Koniaris L.G., Chan D.Y. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 2001. — Vol. 25, № 1. — P. 74—80.
51. David Y., Chan D.Y., Solomon S.B., Kavoussi L.R. // J. Endourol. — 2003. — Vol. 17, № 8. — P. 641—645.
52. Shekariz H., Shekariz B., Upadhyay J. et al. // J. Urol. — 2000. — Vol. 163. — P. 1005—1008.