

УДК 616.61-006-089.843

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ СОБСТВЕННЫХ ПОЧЕК

А.Г. Янковой, А.В. Ватазин, А.А. Смоляков, И.В. Нестеренко, Р.В. Кошелев,
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

До сих пор спорным остается вопрос целесообразности трансплантации почки больным с раковым поражением собственных почек. Согласно данным литературы, рецидивы онкологических заболеваний после трансплантации развиваются в 22–35% случаев, новые опухоли – в 10%, меланома рецидивирует почти у 90% больных. Описана этиология развития рака после трансплантации трупной почки. Проанализированы 6 историй болезни пациентов с опухолями собственных почек, которым после нефрэктомии была выполнена трансплантация. Установлено, что трансплантация почки таким больным возможна через 6–12 месяцев после выполнения нефрэктомии, тщательного обследования для исключения метастазирования.

Ключевые слова: трансплантация, опухоли почек.

The question of expediency of kidney transplantation is still the point at issue for the patients with cancerous affection of own kidneys. According to literary data the relapses of oncological diseases after transplantation develop in 22–35% of cases, new tumours – in 10% and melanoma – in almost 90% of patients. The aetiology of cancer development after corpse's kidney transplantation has been described. The 6 case histories of the patients with tumours of own kidneys, whom transplantation had been performed after nephrectomy, have been analyzed. It was determined that kidney transplantation for these patients would be possible in 6–12 months after nephrectomy and close investigation for excepting the metastasis' risk.

Key words: transplantation, kidney tumours.

Преобладание злокачественных новообразований у больных с ТХПН перед больными с нормальной функцией почек отмечается многими авторами. Увеличение процента онкологических заболеваний связывают со снижением иммунитета на фоне прогрессирования уремии [1; 4; 9; 16]. Уремия рассматривается как онкогенный фактор [10].

Детальный анализ трансплантации почки позволил выявить следующую закономерность: риск развития рака у этих пациентов в 35 раз выше, возрастает преимущественно за счёт ретикулоклеточной саркомы. Риск возникновения лимфом в 30–40 раз выше, чем в норме и остаётся таким в течение последующих пяти лет. Рак кожи и губы возникает в 4 раза

чаще, чем в норме и риск его появления увеличивается с возрастом трансплантационного интервала [5; 8; 15].

Наличие злокачественной опухоли всегда считалось противопоказанием к трансплантации почки, так как, с одной стороны, применение иммуносупрессивных препаратов в посттрансплантационном периоде повышает онкологический риск, с другой – облегчает перевиваемость опухоли.

Целесообразность трансплантации у больных с раковым поражением собственных почек до настоящего времени вызывает дискуссии [3; 5].

Вместе с тем, известны случаи, когда радикальная органосохраняющая операция при поражении раком обеих почек

или единственной почки невыполнима и возможна только нефрэктомия с переводом больного на лечение гемодиализом и последующей пересадкой почки [6].

Belzer и соавт. предполагают, что трансплантация почки и иммунология не влияют на исход результатов у больных с первичным раковым перерождением собственных почек. Автор описал 7 случаев трансплантации почки у больных с опухолью Вильмса (5) и аденокарциномой (2). Больные с аденокарциномой погибли от метастазов в головной мозг и лёгкие [7].

Penn и соавт. сообщил о 73 трансплантациях после билатеральной нефрэктомии по поводу рака почек. У 59% больных зафиксировано отсутствие опухоли, метастазы прежней опухоли или рецидив в 35% случаев, развитие новых опухолей – в 6% [10].

Ряд авторов считают, что прогноз при наличии опухоли Вильмса более благоприятен для трансплантации, чем при аденокарциноме, так как последняя часто сопровождается диффузным и ранним метастазированием. Метастазы могут возникнуть через 1–2 месяца после удаления первичной опухоли при лечении больного гемодиализом. Поэтому авторы считают, что в связи с высоким процентом метастазирования всем больным с раковым поражением почек, кроме обязательной нефрэктомии, перед трансплантацией, необходима химиотерапия и облучение возможных мест метастазирования. Через 6–12 месяцев после лечения при отсутствии метастазов возможна трансплантация почки [6; 13; 15].

Рецидивы онкологических заболеваний после трансплантации почки наблюдались у 22% из 823 больных с предшествовавшей онкологической патологией [16].

У больных, получавших терапию по поводу новообразований в сроки 0–24 месяца, 24–60 месяцев и более 60 месяцев до трансплантации почки, рецидивы болезни наблюдались с частотой 53%, 34%, и 13% соответственно. Penn и соавт. полагают, что выжидательная тактика перед трансплантацией почки в течение двух лет после лечения оправдана для большинства новообразований. У больных с малигнизацией меланомой, карциномой груди или прямой кишки трансплантация почки возможна только по истечении более двух лет после противоопухолевой терапии. Меланома рецидивирует почти в 90% случаев [9].

Belzer [7] отмечает, что опухоль у трансплантированных больных под влиянием иммуносупрессии возникает тремя путями:

1. возникновение опухоли в самой пересаженной почке;
2. перенос раковых клеток самой пересаженной почкой;
3. возникновение новообразований из метастазов.

Этиология возникновения рака после трансплантации трупной почки разнообразна и включает в себя следующие моменты:

1. иммунологический ответ. Опухоловидные клетки в небольшом количестве присутствуют в нормальном организме, вырабатывают специфические антитела. Трансплантационные антигены вступают в конфликт с опухолевыми клетками и образуют специфические антитела, которые стимулируют рост опухолевых клеток;
2. онкогенный вирус. Хорошо известно, что иммуносупрессия при трансплантации способствует вирусной инфекции, которая может быть и онкогенным вирусом;
3. в связи с повреждением иммунной системы под действием иммуносупрессии ухудшается иммунная регуляция в организме, что способствует образованию неопластических клеток;
4. хроническая антигенная стимуляция лимфоидной системы ведёт к гиперплазии лимфоидных клеток и образованию неопроцесса;
5. иммуносупрессия, направленная на подавление иммунитета, активизирует канцерогенез и лейкогенез. «Ломается» хромосомный аппарат и изменяется ядро в клетке, что ведёт к образованию раковых клеток;
6. уремия также рассматривается как онкогенный фактор.

Penn и соавт., Matas и соавт. Отмечают, что рак при уремии возникает в 7 раз чаще, чем у других больных [9; 11].

Тщательное изучение результатов трансплантации почки у больных с новообразованиями собственных почек представляет как теоретический, так и практический интерес в трансплантологии.

В своём исследовании мы проанализировали 6 историй болезни пациентов с первичными опухолями собственных почек. 5 больных – мужчины и 1 женщина. Возраст от 24 до 52 лет. Всем этим больным в последующем была выполнена трансплантация почки. В одном случае была диагностирована мезенхимальная саркома, в трёх – аденокарцинома, в одном – ангиолипома и опухоль Вильмса. Двое больных погибли в послеоперационном периоде. Четверо живы по настоящее время (таблица).

Таблица. Клиническая характеристика больных с новообразованиями собственных почек

№ п/п	Возраст	Диагноз	Время от нефрэктомии до трансплантации почки	Исход
1.	42	Мезенхимальная саркома	7 месяцев	Жив по настоящее время
2.	23	Аденокарцинома	5 месяцев	Жив по настоящее время
3.	35	Аденокарцинома	4 месяца	Умер в послеоперационном периоде (метастазы в печень, мозг)
4.	52	Аденокарцинома	3,5 месяца	Умер через 4 месяца после трансплантации почки (метастазы в мозг)
5.	26	Ангиолипома	Нефрэктомия после трансплантации почки через 4 месяца.	Жив по настоящее время
6.	34	Опухоль Вильмса	10 лет	Жива по настоящее время

Больной Б., 42 года. Поступил в клинику с подозрением на опухоль единственной левой почки. При поступлении жалобы на слабость, похудание, субфебрильную температуру тела в последние 4 месяца, ноющие боли в левой поясничной области. В 1975 г. была удалена правая почка по поводу мезенхимальной саркомы.

По данным экскреторной урографии функция левой почки удовлетворительная. При почечной ангиографии установлена

гиперваскуляризация нижнего сегмента единственной левой почки, что подтверждено также динамической сцинтиграфией. Поставлен диагноз: метастатическая опухоль нижнего сегмента единственной левой почки.

12.07. произведена операция. Обнаружены опухоль нижнего сегмента, размером 5х7 см, а также множественные опухолевые узлы по задней поверхности и в области верхнего сегмента. В связи с множественным поражением почки произведена нефрэктомия; больной переведен в ренопривное состояние. Вскрыта брюшная полость, произведена ревизия печени и селезенки — метастазы не выявлены. Заживление ран первичным натяжением. Начато лечение программным гемодиализом. При гистологическом исследовании установлена мезенхимальная саркома единственной левой почки.

07.12. произведена аллотрансплантация трупной почки. Функция трансплантата немедленная. Биохимические показатели на 10-ый день после операции достигли нормы. Больной получал иммунодепрессивную терапию: азатиоприн — 4 мг на 1 кг веса, преднизолон — 1 мг/кг. Выписан с удовлетворительной функцией трансплантата.

Через 7 лет после аллотрансплантации почки состояние больного удовлетворительное. АД 120/80 мм рт. ст., органы брюшной полости без изменений. Трансплантат функционирует удовлетворительно: содержание мочевины крови 9,2 ммоль/л, креатинин 88 мкмоль/л, клубочковая фильтрация — 60 мл/мин. Анализ крови эр. $4,5^{12}$ /л, Hb 125 г/л, $L 6,2 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула нормальная. Анализ мочи: отн. плотность — 1,018, белка нет, лейкоциты 1—3 в поле зрения, эритроцитов нет. Больной получает постоянную иммунодепрессивную терапию: азатиоприн — 2 мг/кг, преднизолон — 0,15 мг/кг. Работает по специальности.

Как видно из описания данного случая, у больного имелась мезенхимальная саркома в стадии M1N0M0. Через 7 месяцев после нефрэктомии была произведена трансплантация почки. Предварительно больной был обследован на наличие метастазов. Последние не были выявлены. Успех операции в данном случае, по-видимому, зависел не только от того, что у больного была относительно «благоприятная» мезенхимальная саркома, но и то, что у больного отсутствовало поражение регионарных лимфатических узлов и отсутствовали отдаленные метастазы. При сканировании трансплантата каких-либо патологических образований в пересаженной почке и паранефральной клетчатке не выявлено.

Данное наблюдение показывает, что при двусторонней злокачественной опухоли почек в стадии M1N0M0 может быть успешно выполнена аллотрансплантация почки с хорошей функцией трансплантата в течение длительного времени. Агрессивное течение опухолевого процесса после трансплантации почки отмечено у больного с аденокарциномой единственной правой почки. У этого пациента в связи с тотальным поражением почки выполнена нефрэктомия. Больной был переведен в ренопривное состояние. При ревизии брюшной полости видимых метастазов в печень, селезенку и парааортальные лимфатические узлы не выявлено. При гистологическом исследовании удаленной почки установлена аденокарцинома. Через 4 месяца выполнена аллотрансплантация почки. В послеоперационном периоде у больного развился отек головного мозга и больной погиб. На аутопсии обнаружено: отек головного мозга, отек легких, множественные метастазы в печени, поджелудочной железе и в паранефральной клетчатке.

Наличие аденокарциномы является прогностически плохим признаком, так как опухоль вызывает раннее и диффузное метастазирование. Shubik отмечает, что именно при аденокарциноме почки, несмотря на удаление первичной опухоли до трансплантации, больные погибают от возврата рака или метастазов. Поэтому наличие опухоли в стадии T1, N1, M1 с поражением лимфатических узлов, метастатическим поражением поджелудочной железы, которое не было выявлено при ревизии брюшной полости, поражением печени и привело к отрицательному результату в этом наблюдении.

Вместе с тем, успешная трансплантация почки возможна и при наличии аденокарциномы, что подтверждается наблюдением за больным, у которого была выполнена пересадка почки через 5 месяцев после удаления опухоли. Отсутствие метастазов сыграло положительную роль. Через четыре года при контрольном обследовании метастазов не выявлено, функция трансплантата в настоящее время удовлетворительная.

Наличие доброкачественной опухоли почки также является показанием к нефрэктомии, так как после трансплантации почки, на фоне воздействия иммуносупрессивной терапии, возможно озлокачествление доброкачественной опухоли. Приводим выписку из истории болезни.

Наличие доброкачественной опухоли почки также является показанием к нефрэктомии, так как после трансплантации почки, на фоне воздействия иммуносупрессивной терапии, возможно озлокачествление доброкачественной опухоли. Приводим выписку из истории болезни.

Больной Б., 26 лет (и. б. 1392). Поступил 16.07.03 г. в отделение хронического гемодиализа с пересадкой почки с явлениями уремической интоксикации. В январе 2003 года диагностирован хронический диффузный гломерулонефрит, терминальная стадия ХПН. С августа 2003 года находится на лечении хроническим гемодиализом. При ультразвуковом обследовании выявлено образование в области верхнего полюса правой сморщенной почки (рис. 1). Образование принято за кисту почки. Пункцию кисты решено не производить.

25.11.04 г. выполнена трансплантация почки справа. Функция почки немедленная. Получал 3-компонентную иммуносупрессивную терапию: циклоспорин, преднизолон, селлсепт (мофетилла микофинолат). На 20-е сутки диагностирован криз отторжения трансплантата, который купирован пульс-терапией метипредом по 0,25 х 4 раза ежедневно. На 30-е сутки диагностирована цитомегаловирусная инфекция, которая купирована назначением ацикловира 500,0. При КТ и УЗИ объемное образование правой почки сохранилось и увеличилось в два раза (рис. 2).

Из-за опасности озлокачествления 07.02.06 г. выполнена нефрэктомия справа. Операция выполнена без технических трудностей. Спаечного процесса в забрюшинном пространстве не было. Регионарные парааортальные и паракавадные лимфоузлы не увеличены. Макропрепарат: почка уменьшена в размере 7х5 см. В верхнем полюсе удаленной почки имеется бугристое образование, плотноэластической консистенции. Размером 5х3 см (рис. 3).

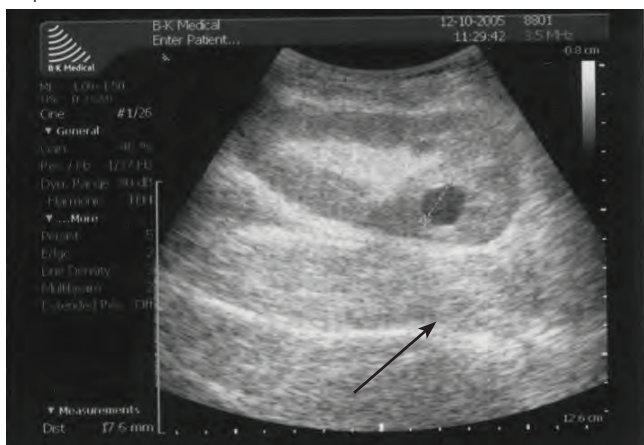


Рис. 1. Больной Б. Стрелкой указано округлое гомогенное образование правой сморщенной почки. Размер образования 2,2х2,4 см.



Рис. 2. Больной Б. Компьютерная томография. Стрелкой указано опухолевидное образование в верхнем сегменте правой сморщенной почки.

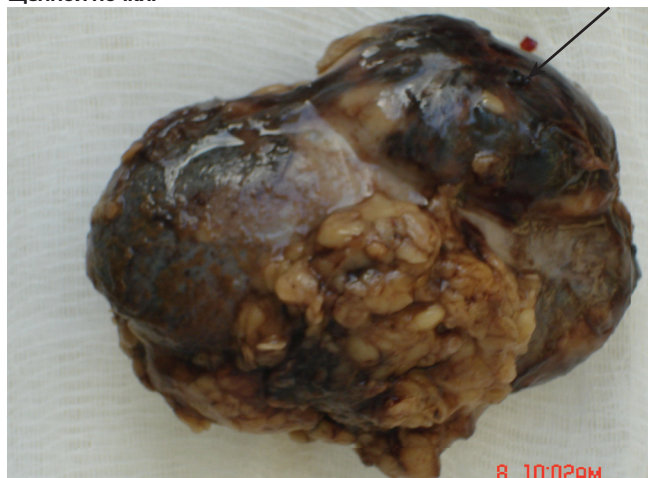


Рис. 3. Больной Б. Макропрепарат удаленной почки. Стрелкой указано опухолевидное образование. Размер 5х3 см.

Гистология: ангиомиолипома вторично сморщенной почки сксантогранулематозом в жировой ткани. Послеоперационный период без особенностей. Больной выписан домой. Получает трёх компонентную иммуносупрессивную терапию: сандимун, преднизолон, селлсепт.

Доброкачественная опухоль может озлокачествляться. Поэтому, вовремя удаленный патологический очаг является в дальнейшем залогом успешной работы трансплантата и сохраняет жизнь больному.

Следует согласиться с мнением Penn, что всем больным с наличием рака почек необходимо проведение химиотерапии после удаления первичной опухоли, облучение возможных мест метастазирования. После лечения, через 6–12 месяцев, при отсутствии метастазов возможна трансплантация почки.

Таким образом, литературные данные и наш собственный клинический опыт позволяют сделать следующие выводы: **1.** аллотрансплантация трупной почки возможна у больных со злокачественными опухолями собственных почек; **2.** нефрэктомия по поводу опухоли является обязательной операцией в предтрансплантационном периоде; **3.** стадия развития опухоли T1,N0,M0 собственных почек является наиболее благоприятной для дальнейшей трансплантации; **4.** в предтрансплантационном периоде больные, перенесшие нефрэктомию по поводу опухоли, нуждаются в самом тщательном обследовании для исключения метастазирования. С этой же целью во время выполнения нефрэктомии необходима тщательная ревизия доступных анатомических образований; **5.** при развитии доброкачественной опухоли собственной почки в посттрансплантационном периоде нефрэктомия необходима. Под влиянием иммуносупрессии опухоль может малигнизироваться.

МА

ЛИТЕРАТУРА

- Белорусов О.С. Достижения и перспективы в проблеме пересадки почки. // Белорусов О.С. // Клинич. медицина. - 1992. - № 3. - С. 5-8.
- Балакирев Э.М. Факторы, влияющие на выживаемость больных и трансплантата после пересадки трупной почки. / Балакирев Э.М. // Сов. Медицина. - 1989. - № 12. - С. 9-14.
- Баран Е.Я. Пути повышения эффективности пересадки трупной почки (клинич.-эксперимент. исслед): Автореф. дис... д-ра. мед. наук: / Баран Е.Я. - Киев, 1982. - 32 с.
- Возникновение злокачественных опухолей у реципиентов с поражёнными почками – новая проблема в трансплантологии. / Мальков Ю.Н., Голикова С.Л., Балакирев Э.М., Болотина Г.С. // Трансплантация почки: Материалы II Всесоюзного симпозиума по пересадке почки. – Вильнюс, 1978. - 82 с.
- Даренков А.Ф. Трансплантация трупной почки. / Даренков А.Ф., Ярмолинский И.С. // Материалы 2-ой конф. урологов Литов. ССР. - Вильнюс. - 1977. - С. 104-105.
- Янковой А.Г. Трансплантация почки у больных с урологическими заболеваниями: Автореф. дис... д-ра. мед. наук. / МОНИКИ. - М., 2005. - 46 с.
- Belzer P.O., Schweizern R.T., Kounts S.C., and De Lorinier. Malignancy and immunosuppression. Renal homotransplantation in patients with primary renal neoplasms, transplantation. // Transplantation. - 1972. - V. 13. - N. 2. - P. 164-178.
- Castaneda M.S., Garvin P.J., Codd J.E., Corney K. Selective post-transplantation bilateral native nephrectomy indications and results. // Arch. Surg. - 1983. - Vol. 118. - P. 1194-1196.
- Penn I., Starzl T.B., Immunosuppression and cancer. Transplant Proc. - 1973. - Vol. 5. - N. 17. - P. 943-946.
- Penn I., Starzl T.L. Malignant tumours arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. // Transplantation. - 1972. - Vol. 14. - P. 407-414.
- Plohan W., Novik A.C. Management of and etage polycystic Kidney diseases with renal transplant. // J. Urol. - 1981. - Vol. 175. - N. 5. - P. 622-624.
- Rondinara G.F., Muti G., Carlis L.De., Gasperi A.De., Cantori S., Slim A.O., Forti D. Posttransplant lymphoproliferative diseases: report from a single center // Transpl. Proc. - 2001. - Vol. 33. - N. 1-2. - P. 1832-1833.
- Robert P.P. Bilateral renal carcinoma associated with polycystic kidneys. // British Medical Journal. - 1973. - Vol. 3. - P. 273-274.
- Shell A. G. R. Donor-derived malignancy in organ transplant recipients // Serufari V. Considerazioni chirurgiche sulla binephrectomia // Urologia (Treviso). - 1972. - Vol. 39. - No. 3. - P. 225-231.
- Williams M.G. Editorial: treatment of bilateral cancer of the kidney by radical excision and transplantation // J. Urol. - 1974. - Vol. 111. - N. 3. - P. 271-260.
- Zavos G., Bokos J., Boletis J., Kostakis A. «De novo» development of malignancies after renal transplantation in the era of old and new immunosuppressants // XXXIX Congress EDTA. - Denmark. - 2002. - Vol. 17. - Abstract Sapp. 1. - P. 313.