

На правах рукописи



ЛЕОНЕНКОВ
Роман Викторович

**ВЫБОР СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БИЛАТЕРАЛЬНЫМ РАКОМ
ПОЧКИ**

14.01.12 - онкология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. М.И. Школьник

Санкт – Петербург
2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» имени академика А.М. Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Школьник Михаил Иосифович

Официальные оппоненты:

Горелов Андрей Игоревич, д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет", профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета;

Шпилень Евгений Семёнович, д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры урологии;

Ведущее научное учреждение: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится «28» февраля 2017 г в 12:00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.116.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» имени академика А.М.Гранова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, зал заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ» имени академика А.М.Гранова МЗ РФ и на сайте <http://rrcrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya/>

Автореферат разослан «___» _____ 201__ года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мус Виктор Федорович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Опухоли почек составляют 3,9% от всех злокачественных новообразований (Каприн А.Д. и соавт., 2016). Наиболее часто встречаемым РП является его почечноклеточный вариант (ПКР), на долю которого приходится 85% случаев (Чиссов В.И. и соавт., 2010). За последние 30 лет заболеваемость данным видом опухоли увеличилась практически вдвое.

Смертность от данной патологии остается высокой, несмотря на появление большого количества новых противоопухолевых препаратов. Необходимо отметить, что в первый год после постановки диагноза РП в 2014 г. по России летальность составила 17,6 % (А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, 2016 г).

В России ежегодно регистрируется 17 - 18 тысяч новых случаев данной патологии (Каприн А.Д. и соавт., 2016). Необходимо отметить, что с 90 - х годов XX века отмечается неуклонный рост заболеваемости РП. Так, в России с 2004 по 2014 года заболеваемость увеличилась: у мужчин с 8668 до 12156 больных, у женщин с 6729 до 10078. Это связано с совершенствованием методов диагностики и внедрением в практику скрининговых методов обследования (в частности, ультразвуковой диагностики).

В структуре онкологической смертности РП занимает 9 место у мужчин и 11 место у женщин (3,9% и 2,8%, соответственно). Медиана возраста на момент смерти от рака почки для мужчин составляет 62,7 лет, для женщин - 67,6 лет.

Среди опухолей почек особое место занимают двухсторонний или билатеральный рак почки (БРП). БРП подразделяют на синхронный (синБРП) и метастатический (метБРП).

В настоящее время билатеральный рак почки не выделен в отдельную нозологическую единицу, так как статистические данные о нем не поступают в раковые регистры. Поэтому данные по БРП можно получить лишь из

немногочисленных статей, которые публикуются отдельными исследовательскими центрами, уделяющими внимание этой проблеме. По данным некоторых зарубежных авторов на долю БРП приходится от 2 до 12,9%.

Метахронный рак, по поводу которого первым этапом была выполнена нефрэктомия – это рак единственной почки, поэтому выбор метода лечения таких пациентов является наиболее сложным. При наличии опухоли больших размеров в единственной почке, выполнить нефрэктомию возможно только переведя больного на заместительную почечную терапию (ЗПТ), что существенно снижает качество и продолжительность жизни больных (Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2014).

Лечение БРП требует индивидуального подхода к каждому пациенту и нередко зависит от технических возможностей клиники, где будет проводиться лечение. Любое вмешательство на почке ассоциировано с высоким риском повреждения почечной паренхимы. Прогресс в развитии современной медицинской аппаратуры и внедрение в практику новых лечебных технологий позволило использовать в лечении БРП различные органосохраняющие и малоинвазивные методики, которые соответствуют принципам онкологической радикальности с возможностью максимального сохранения почечной паренхимы. К малоинвазивным методикам относятся: локальные методы лечения – радиочастотная (РЧА), микроволновая и криоабляция, рентгеноэндоваскулярные - эмболизация опухоли. Непосредственные и промежуточные результаты лечения с помощью локальных методов при ПКР являются обнадеживающими, но отдаленные результаты малоизучены.

Хирургическое лечение БРП необходимо рассматривать в контексте максимального сохранения почечной функции. В течение последнего десятилетия важная роль органосохраняющих операций стала еще более очевидной с учетом результатов исследований, изучавших исходы у

пациентов, которым проводилась радикальная нефрэктомия и органосохраняющие операции.

Появились немногочисленные работы, в которых сравниваются результаты хирургического лечения и локальных методов при ПКР. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группах с РЧА и хирургическим лечением оказалась практически одинаковой (93.4% и 95.8%, соответственно). Онкоспецифическая выживаемость в обеих группах составила 100% (J.Stern et al., 2007). Определенное значение в лечении БРП играет суперселективная эмболизация опухоли как альтернатива органосохраняющим операциям и локальным методам. В настоящее время в литературе имеются разрозненные данные о небольшом количестве пациентов, которым было проведено данное лечение. Максимальное количество пациентов в литературных источниках не превышает 27 человек. Результаты данных работ являются оптимистичными, но немногочисленность выборок не позволяют рекомендовать эмболизацию почечной артерии и ее ветвей у данной категории больных для рутинного применения, что также подтверждает актуальность изучения различных вариантов лечения БРП.

В существующей литературе мало данных о результатах лечения и оценке функции почек больных БРП с применением различных методов лечения, что также подтверждает актуальность изучения вышеописанной тематики.

Важным достижением последних лет является понимание, что острая или хроническая болезнь почек влияет на продолжительность жизни больных и признание необходимости максимального сохранения почечной функции при лечении опухолей почек, в том числе при БРП.

Заместительная почечная терапия (ГД) сама по себе является причиной проявления других заболеваний и смертности от них. У больных, получающих ГД смертность от сердечно - сосудистых заболеваний была в 10 - 30 раз выше, чем в общей популяции. Согласно современным рекомендациям, трансплантацию почки при ПКР можно выполнять только через 2 года

безрецидивного периода, что вынуждает пациентов в течение этих лет получать гемодиализ, повышая вероятность смертности от его осложнений. А недостаточное количество аллогенных доноров может приводить к длительному ожиданию органа.

В последнее десятилетие стали появляться работы, сравнивающие функциональные результаты лечения после нефрэктомий и органосохраняющих операций. По данным Lau et al. (2003) частота развития ХБП была выше в группе нефрэктомии (22,4%) по сравнению с группой органосохраняющего лечения (11,6%). По данным других исследователей, частота пациентов, у которых СКФ была не ниже 60 мл/мин (ХБП 2 ст.) составила 80% после резекции почки и 35% после нефрэктомии (Huang W.C. et. al., 2006).

Все вышеописанное свидетельствует об актуальности данной темы, необходимости разработки оптимальной тактики лечения больных БРП, исследовании факторов риска и прогноза, а также изучении функциональных и онкологических результатов лечения данной патологии. Малочисленность выборок больных и низкая частота встречаемости БРП также подтверждает актуальность работы.

Целью настоящей работы является:

Оптимизация тактики лечения больных билатеральным раком почки за счет индивидуализации подхода путем применения оперативного, эндоваскулярного и локального способов и их комбинации.

Для достижения указанной цели были поставлены и решены следующие задачи:

1. Оценены отдаленные результаты хирургического, эндоваскулярного и локального способов лечения больных БРП (безрецидивная выживаемость, частота рецидивирования, длительность безрецидивного периода).
2. Определено влияние синхронности и гистологического типа опухолей на безрецидивную выживаемость больных БРП.

3. Проанализировано влияние различных факторов (категория Т опухоли, синхронность, гистологический тип опухоли, размеры опухолевого очага, локализации и объем операции) на частоту развития рецидивов.
4. Оценены отдаленные функциональные результаты различных методов лечения БРП.
5. Выявлены факторы риска снижения функциональных результатов у больных БРП.

Научная новизна.

Впервые в рамках ретроспективного исследования проанализированы функциональные и онкологические результаты лечения больных БРП в зависимости от способа лечения. Установлено, что использование хирургического метода у больных БРП обеспечивает более длительный безрецидивный период, снижает частоту рецидивирования и улучшает их отдаленную выживаемость.

Впервые изучены факторы риска БРП и их влияние на отдаленные результаты (безрецидивная выживаемость).

Впервые выявлены факторы риска снижения функциональных результатов больных БРП. Установлено, что на функциональные результаты лечения с течением времени влияет наличие сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь и сахарный диабет).

Впервые определены показания к выполнению эндоваскулярных и локальных методов у больных билатеральным раком почки.

Впервые проанализирована зависимость длительности безрецидивного периода от возраста больных.

Практическая значимость.

1. Показано, что в лечении больных БРП, у которых ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет, предпочтительным методом является хирургический, который обеспечивает лучшие отдаленные онкологические результаты.

2. При планировании объема хирургического вмешательства необходимо учитывать, что функциональные результаты лечения после данного метода лечения хуже и стремиться к выполнению органосохраняющих операций (резекции почки).
3. Выполнение эндоваскулярных вмешательств показано больным БРП при наличии противопоказаний к выполнению хирургических вмешательств.
4. Проведение РЧА является альтернативным методом лечения больных БРП.

Положения, выносимые на защиту.

1. Хирургическая операция является методом выбора у больных билатеральным раком почек. РЧА является альтернативным способом лечения больных БРП, у которых имеются противопоказания к проведению оперативных вмешательств.
2. Селективная эмболизация почек не улучшает отдаленные результаты лечения больных БРП (безрецидивный период, частота прогрессирования, безрецидивная и общая выживаемость)
3. Выполнение селективной эмболизации при БРП показано при наличии выраженной сопутствующей соматической патологии, в неоперабельных случаях и у больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 - 10 лет.
4. Для синхронного БРП характерен папиллярный гистологический тип опухоли, а для метасинхронного БРП – светлоклеточный рак.
5. Функциональные результаты лечения хуже после выполнения хирургического метода, что необходимо учитывать при планируемых вмешательствах на почках и особенно важно при проведении операций на единственной почке.

Внедрение полученных результатов

Результаты диссертационного исследования применены в отделении рентгеноэндоваскулярной и оперативной урологии ФГБУ «РНЦРХТ» имени академика А.М.Гранова Минздрава РФ, Санкт – Петербург и онкологическом (урологическом) отделении ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)», Санкт – Петербург.

Апробация работы

Работа проводилась в рамках основных плановых научно-исследовательских тем центра. По материалам исследования опубликованы статьи и сделаны доклады на съездах и научных конференциях.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 155 машинописных страницах, иллюстрирована 16 рисунками и графиками, оформлена 44 таблицами. Состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, общей клинической характеристики больных, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, насчитывающего 183 источника, из них 33 отечественных и 150 зарубежных.

Материал и методы

В исследование включен 121 больной билатеральным раком почки. Из них синхронный БРП был выявлен у 74 (61,2%) больных, а метакронный – у 47 (38,8%) пациентов. Все больные (n=121) были разделены по методу лечения контралатеральной почки на три группы: первая (I) группа – хирургический метод (n = 90), вторая (II) группа – эндоваскулярный метод (n = 18), третья (III) группа – локального (РЧА) метода (n=13). Другие методики локального воздействия не применяли ввиду отсутствия специализированной аппаратуры в нашем Центре.

Возраст больных синхронным БРП варьировал от 32 до 81 лет, в среднем $57,1 \pm 1,7$ лет, а метакронным БРП от 30 до 82 лет, в среднем $58,1 \pm 1,5$ лет. Больные с синхронным и метакронным БРП были сопоставимы по возрасту.

Первичные операции выполняли всем пациентам в различные временные периоды и при метБРП в различных стационарах города. Больным с синБРП операции проводили с 2001 по 2011 года, при метБРП - с 1955 по 2010 года.

Билатеральный рак почек наиболее часто встречался у мужчин: в 71,6% - при синхронном БРП, в 59,6% - при метакронном БРП.

При синхронном БРП первично опухоли развивались одинаково в обеих почках. Среди 47 пациентов метакронным БРП первичное поражение встречалось чаще в правой почке – в 30 (63,8%) случаях, а в 17 (36,2%) – в левой.

Среди всех 121 пациентов преобладали полюсные поражения. При синхронном и метакронном раках почек наиболее часто встречались поражения верхнего полюса (синБРП – 35,1% в первой почке и 45,9% во второй почке, метБРП – 23,4% и 38,3%, соответственно). Вся почка была поражена опухолью при синБРП в 20,3% и 1,4% случаев, а при метакронном БРП – 25,5% и 6,4%, соответственно.

Диагноз был установлен на основании данных УЗИ почек, МСКТ или МРТ брюшной полости, ангиографии. Стадию заболевания устанавливали на основании наличия опухолей в обеих почках при синхронном или в одной при метакронном РП (ранее выполненная нефрэктомия или резекция почки по поводу рака). У всех пациентов на момент установки диагноза не было выявлено отдаленных метастазов по данным СКТ легких и ОСЦГр.

Среди всех больных БРП чаще всего встречалась категория Т1 (а и b) – в 63 (52,1%) случаях в первой почке, в 109 (90,1%) случаях во второй почке. Категория Т2 в первой почке была выявлена у 33 (27,3%) больных БРП, у 6 (5,0%) больных во второй почке. Категория Т была неизвестна в 6 (5,0%) случаев из-за давности выполненной первичной операции у больных метакронным БРП (табл. 1). Изменения категории Т после операций не было зарегистрировано ни в одном случае.

Мультифокальный характер роста опухолей был зарегистрирован у 19 (20,7%) пациентов в первой почке (10 – при синхронном, 9 - метасинхронном) и 10 (8,3%) больных во второй почке (5 – синхронный, 5 - метасинхронный).

Таблица 1

Распределение больных БРП по категории Т

Категория Т	Синхронный БРП				Метасинхронный БРП			
	1я почка (n=74)		2я почка (n=74)		2я почка (n=47)		2я почка (n=47)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
T1a	23	31,1	39	52,7	9	19,2	29	61,7
T1b	27	36,5	29	39,2	4	8,5	12	25,5
T2	14	18,8	6	8,1	19	40,4	2	4,3
T3a	9	12,2	-	-	10	21,3	4	8,5
Tx	1	1,4	-	-	5	10,6	-	-

У 95% больных БРП не было выявлено первичного поражения лимфоузлов (N0). Категория N1 зарегистрирована у 3 пациентов БРП, N2 – у 1, а категория Nx у 2 больных метБРП. Необходимо отметить, что поражение лимфоузлов по данным гистологического заключения после операций не было зарегистрировано ни в одном случае, т.е. все больные после операции имели категорию pN0.

У всех больных была проанализирована частота сопутствующих заболеваний, которые являются факторами риска развития нефропатий. Наиболее часто встречались: гипертоническая болезнь (ГБ) различных стадий – у 58 (47,9%) больных, сахарный диабет (СД) – у 18 (14,9%), подагра – у 1 (0,8%), сочетание ГБ и СД – у 14 (11,6%), ГБ и подагры – у 2 (1,6%) пациентов, ГБ + СД + подагра – у 2 (1,6%). Отсутствие соматической патологии зарегистрировано у 26 (21,5%) пациентов. Распределение больных

по наличию или отсутствию сопутствующих заболеваний представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика и частота сопутствующих заболеваний у больных БРП

Патология	Синхронный БРП (n=74)		Метахронный БРП (n=47)	
	n	%	n	%
ГБ	31	41,9	27	57,4
СД	11	14,9	7	14,9
Подагра	1	1,4	-	-
ГБ+СД	10	13,5	4	8,5
ГБ+СД+подагра	-	-	2	4,3
ГБ+подагра	1	1,4	1	2,1
нет	20	27,0	6	12,8

Предоперационные уровни креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) представлены в таблице 3.

Распределение больных БРП по уровню сывороточного креатинина и СКФ (mdrd, 1,73 м²) в предоперационном периоде

Уровень креатинина, мкмоль/л	Синхронный БРП (n=74)		Метахронный БРП (n=47)	
	n	%	n	%
55 - 60	1	1,4	-	-
61 - 70	11	14,9	6	12,8
71 - 80	22	29,7	9	19,1
81 - 90	19	25,7	8	17,0
91 - 100	10	13,5	3	6,4
101 - 110	8	10,8	1	2,1
111 - 584	3	4,1	3	6,4
Неизвестный	-	-	17	36,2
СКФ, мл/мин (ХБП, стадия)	Синхронный БРП (n=74)		Метахронный БРП (n=47)	
	n	%	n	%
>80 мл/мин	49	66,2	17	36,2
79 - 60 мл/мин (2 ст)	17	23,0	17	14,9
59 - 45 мл/мин (3Аст)	6	8,1	6	4,3
44 - 30 мл/мин (3Б ст)	2	2,7	4	4,3
29 - 15 мл/мин (4 ст)	-	-	3	-
<15 мл/мин (5 ст)	-	-	-	-

В качестве предоперационного обследования всем больным выполняли ультразвуковое исследование в режиме цветного доплеровского картирования (рис.1). При нормальном уровне азотемии больным выполняли многофазную спиральную компьютерную томографию (МСКТ) (рис.2) или магнитно-

резонансную томографию (МРТ) при нарушении функции почек (рис.3). Функциональное состояние почек оценивали у большинства пациентов, за исключением больных метБРП, которым первичное лечение было проведено в 50-90 е годы прошлого столетия (n=17). По уровню сывороточного креатинина была исследована СКФ, снижение которой свидетельствует о нарушении почечной функции обеих почек. Кроме того, некоторым пациентам выполняли радиоизотопную динамическую нефросцинтиграфию, которая дает возможность разделить оценить функцию почек.

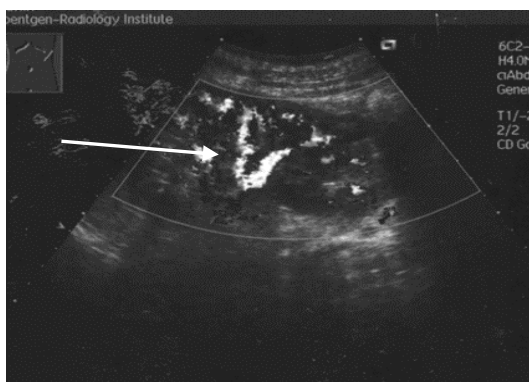


Рис.1. УЗДГ почки. Больной Д.

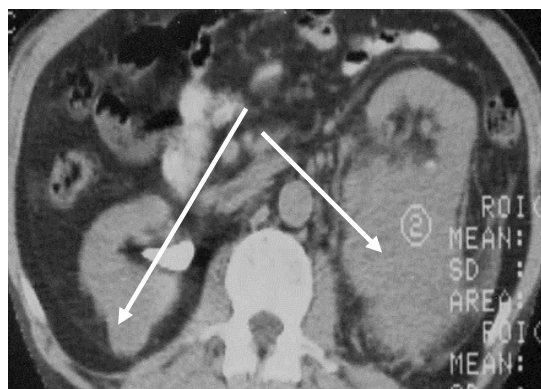


Рис.2. МСКТ почек. Больной Л.

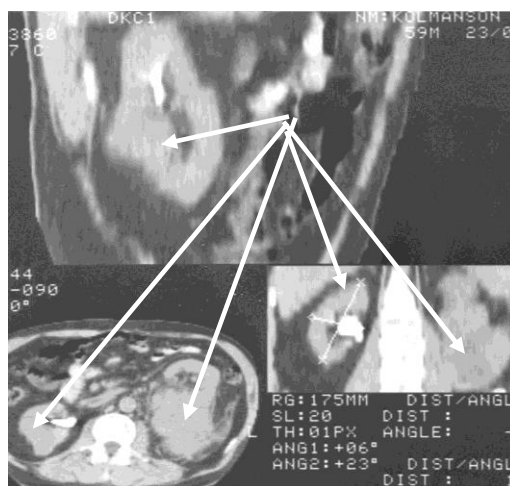


Рис.3. МРТ больной Г., 53 года.

Время между первой и второй операциями варьировало при синБРП от 6 до 24 месяцев, а при метБРП – от 12 до 648 месяцев. Такой временной разброс был индивидуальным и зависел либо от времени восстановления почечной функции при синБРП, либо от времени появления опухоли во второй почке.

Клинический материал исследования представлен тремя группами больных БРП по методу лечения второй почки: I группа – оперативного метода (n=90), II группа – эмболизации (n=18), III группа – радиочастотной абляции (n=13).

Среди больных синБРП (n=58) I группы резекция второй почки произведена 45 пациентам, 8 из них с использованием РЧА. Нефрэктомии выполнили оставшимся 13 больным. При метБРП (n=32) в I группе также преобладала органосохраняющая операция: резекция – 30, из них в 5 случаях с использованием РЧА, еще 2 потребовалось выполнение нефрэктомии. В I группе операции на единственной почке провели 28 больным. В ренопривное состояние было переведено 3 пациента: 2 с метБРП и 1 с синБРП. Еще двое больных было переведено на заместительную почечную терапию в связи с прогрессированием хронической болезни почек.

Во второй группе эндоваскулярное лечение проведено 18 больным: 9 – при метБРП, 9 – при синБРП. Эмболизация единственной почки выполнена в 14 случаях (8 – метБРП, 4 - синБРП). Пяти пациентам проведена эмболизация второй почки после эмболизации первой. Время между операцией/эмболизацией на первой и второй почках при синБРП варьировало от 6 до 24 месяцев, при метБРП – от 12 до 384. Такие различия во времени были связаны с индивидуальным временем восстановительного периода для каждого больного, оценкой динамики размеров опухолевых очагов, необходимостью коррекции нефропатии или другой сопутствующей патологией, а при метБРП временем выявления опухоли во второй почке.

В III группу включено 13 больных, которым выполнили РЧА второй почки. Восемью пациентам РЧА произвели чрезкожно под контролем СКТ, остальным 5 больным – с использованием лапароскопической техники.

Результаты лечения и обсуждения.

Среди всех 121 больных БРП интраоперационных осложнений и летальности зарегистрировано не было.

Из 90 больных группы оперативного лечения послеоперационные осложнения развились в 20% случаев, наиболее часто встречалось ОПП – у 8 больных. Наши показатели несколько превышают данные литературы, так, например, по данным Калпинского А.С. и соавт. (2015) частота данного показателя была 19,4%. Во II группе осложнения зарегистрированы у 8 (44,4%) пациентов. Среди 13 больных группы РЧА послеоперационные осложнения выявлены в 4 (30,8%) случаях.

В I группе при синхронном раке опухоли обеих почек наиболее часто имели папиллярный характер – 73. При метакронном же преобладал светлоклеточный гистологический тип – в 51 случае. Во II группе при синхронном БРП также преобладал папиллярный вариант ПКР (у 10 больных), при метакронном БРП – светлоклеточный (у 15 больных). В III группе гистологический тип опухолей был аналогичным: при синБРП – папиллярный (у 8), при метБРП – светлоклеточный (у 11). Полученные нами результаты аналогичны данным зарубежных авторов. В литературных источниках при синБРП также наиболее часто встречается папиллярный характер ПКР, а для метБРП наиболее характерен светлоклеточный ПКР (Grimaldi G. et al., 1998, Patel F. et al., 2003, Klatte T. et al., 2007, Boorgian S.A. et al., 2008). Отечественные авторы, к сожалению, не производили оценку гистологического типа у больных БРП в зависимости от синхронности или метакронности (Калпинский А.С. и соавт., 2015).

При выполнении оперативных вмешательств во всех случаях оценивали край резекции. Положительный хирургический край был выявлен только у одного пациента после лапароскопической резекции почки.

Мы оценивали функциональные результаты лечения у всех больных БРП в предоперационном и послеоперационном периодах. В послеоперационном

периоде почечная функция исследовалась на 10 сутки, через полгода, через 12 и 36 месяцев (табл.4 и 5).

Таблица 4

Средние значения креатинина в группах в различные временные промежутки

Уровень креатинина, мкмоль/л	I группа, M±m	II группа, M±m	III группа, M±m	p
До операции	86,1±1,6	90,7±3,9	87,4±5,9	>0,05
Через 10 суток	134,7±3,2	118,3±7,9	101,8±2,9	<0,05
Через 6 мес	124,9±4,1	125,9±1,7	101,5±4,9	>0,05
Через 12 мес	145,5±4,1	125,9±1,7	101,5±4,9	<0,05
Через 36 мес	152,1±3,2	125,9±1,7	101,5±4,9	<0,05

Таким образом, за три года усугубление почечной функции зарегистрировано еще у 44 больных I группы, у 14 во II и у 6 в III группах.

Таблица 5

Средние значения СКФ (mdrd, 1,73м²) (M±m) в группах до и после операции

СКФ, мл/мин	I группа, M±m	II группа, M±m	III группа, M±m	p
До операции	87,3±5,3	77,7±6,4	81,4±5,3	>0,05
Через 10 суток	62,4±3,8	73,2±2,1	89,8±5,9	<0,05
Через 6 мес	57,0±2,1	64,2±1,7	63,4±4,0	>0,05
Через 12 мес	45,3±2,1	64,2±1,7	63,4±4,0	<0,05
Через 36 мес	43,1±2,2	64,2±1,7	63,4±4,0	<0,05

Необходимо отметить, что во всех группах среди больных метБРП преобладали более высокие стадии ХБП, чем при синБРП. Вероятнее всего, это было связано с тем, что метБРП – это часто рак единственной почки

любые вмешательства на ней губительно воздействуют на нефроны и, соответственно, на почечную функцию с течением времени.

Таким образом, на прогрессирование хронической болезни почек наибольшее влияние оказывали оперативные вмешательства, которые производились в ряде случаев с тепловой ишемией. Влияние ее длительности на ХБП оценить невозможно из-за отсутствия этих данных. В меньшей степени влияние вмешательства на прогрессирование ХБП выявлено в группе эмболизаций. В III группе РЧА существенно не влияло на изменение показателей почечной функции с течением времени. На функциональные результаты лечения больных БРП с течением времени влияет наличие сопутствующей патологии: гипертонической болезни, сахарного диабета или их комбинации (через 10 суток – корреляция слабая $r = -0,1$; через 6 месяцев – умеренная корреляция $r = -0,3$; через 12 месяцев – заметная корреляция $r = -0,6$; через 36 месяцев – высокая корреляция $r = -0,8$).

При анализе отдаленных результатов лечения было зарегистрировано, что среди всех 121 больных БРП рецидив заболевания развился у 21 (17,4%) пациента: у 12 - в I группе, у 7 - II группы и у 2 - III группы. Наиболее часто рецидив был выявлен в легких – у 9 пациентов. У остальных больных рецидивы развились: в контралатеральной почке – в 4 случаях, в костях – в 3, в надпочечнике – в 2, в печени – в 1, местный рецидив – в 1, в лимфоузлах – в одном. По данным литературы частота рецидивов составляет 8,5%, но, к сожалению, нет информации, посвященной их локализации (Wang B. et al., 2016). При анализе сопутствующей патологии у больных с рецидивами выявлено, что из 21 случая в 16 была гипертоническая болезнь, в 2 – сахарный диабет, в одном сочетании СД и ГБ, у троих пациентов не было сопутствующих заболеваний. В литературных источниках мы не встретили анализа данного показателя у пациентов с рецидивами.

В группе эмболизаций (II группа) частота рецидивирования (38,9%) была практически в 3 и 2,5 раза выше, чем в группе оперативного (13,5%) и локального (15,4%) методов лечения, соответственно ($p < 0,01$) (табл.6).

Частота возникновения рецидивов в зависимости от вида проведенного
лечения у больных билатеральным раком почек

Частота рецидивирования/ прогрессирования	n	%	p<0,01*
I группа	12	13,3	
II группа	7	38,9	
III группа	2	15,4	

* Критерий Пирсона (χ^2)

Согласно данным Калпинского А.С. и соавт. (2015) и В.Wang et al. (2016) частота рецидивирования варьирует от 10,2 до 18,3%. Наши результаты схожи данными литературы.

Для оценки влияния влияние различных факторов на развитие рецидивов у больных БРП был выполнен многофакторный дисперсионный анализ (табл.7). Наряду со свободным членом (Intercept p=0,023) значимый эффект на развитие рецидива показали: синхронность (p=0,002), стадия Т опухолей (p=0,003), размеры опухолей (p=0,008), гистология опухолей (p=0,005) и комбинация признаков синхронность+размеры +стадия Т+ гистология опухолей (p=0,007). Объем первичного оперативного вмешательства и локализация не влияли на развитие рецидива (p=0,87 и p=0,75). Таким образом, вышеописанные данные факторы наиболее значимо влияют на рецидивирование.

Влияние различных факторов на развитие рецидива (многофакторный
дисперсионный анализ)

Эффект	Одномерный критерий значимости для Рецидив (MFA.sta)				
	SS	Степень свободы	MS	F	p
Intercept (свободный член)	1,44545	1	1,445451	6,559211	0,023012
Синхронность	0,48712	3	0,162373	0,73682	0,002426
Локализация	0,2586	3	0,086199	0,391159	0,759795
Стадия	2,26459	2	1,132296	5,138169	0,003768
Сопутствующая патология	5,37832	3	2,453164	1,345273	0,745672
Размеры опухоли	1,04078	4	0,260195	1,180722	0,008641
Операция	6,843441	3	2,281147	1,30354	0,874937
Гистология	2,97634	3	0,172435	0,62531	0,00534
Синхронность+ стадия+размеры+Гистология	80,879	2	40,44	5,2234	0,007101

Наиболее часто рецидивы/прогрессирование были зарегистрированы при синхронном БРП (n=13), размерах опухолей от 6,0 до 7,0 см (n=15), при локализации опухолей первой и второй почек в нижней трети (n=23), при категориях опухолей T1b в обеих почках (n=18), при светлоклеточном варианте ПКР (n=31). Возраст больных, при котором чаще развивались рецидивы, варьировал от 51 до 71 лет (n=13). В доступной нам литературе не встретилась оценка частоты рецидивирования от вышеописанных факторов.

Впервые была проанализирована длительность безрецидивного периода в зависимости от возраста больных. Наиболее длительный безрецидивный период наблюдался у больных в возрастном диапазоне от 61 до 70 лет (58,2±7,3 мес).

Длительность безрецидивного периода была наилучшей в группе оперативного лечения - 47,0±2,3 мес. Безрецидивный период II группы – 28,9±6,8 мес, а III группы – 33,0±3,5 мес. Медиана наблюдения составила: в I группе – 66,4 мес (интеркв. размах 12 - 84 мес.); во II группе – 47,5 мес

(интеркв. размах 15 - 84мес.); в III группе – 67 мес (интеркв. размах 32 – 74 мес.).

Безрецидивная и общая выживаемости были лучше в группе оперативного лечения: трехлетняя – 92,2% и 90%, пятилетняя – 91,1% и 86,6%, соответственно (рис. 4 и 5). Полученные нами результаты соответствуют данным литературы – пятилетняя безрецидивная (93,3%, 87%, 81,6%) и общая (84,5%, 86%, 89,4%) (Grimaldi G. et al., 1998; Pahernik S. et al., 2007; Wang B. et al., 2016). По данным Калпинского А.С. и соавт. (2015) трехлетняя безрецидивная выживаемость была 75,1%, а общая – 82,9%; наши результаты несколько выше. Десятилетняя общая выживаемость данной группы составила 83,3%, что несколько выше, чем данные литературы (75%) (Pahernik S. et al., 2007). В группе эмболизации данные показатели были следующими: трехлетняя безрецидивная выживаемость – 72,2%, пятилетняя – 61,1%; трехлетняя общая выживаемость – 66,7%, пятилетняя – 55,6%, десятилетняя – 50%. К сожалению, в литературе данных выживаемости больных БРП после эмболизаций нет, поэтому наши результаты не с чем сравнить, что подчеркивает значимость проведенного исследования. В группе же РЧА данные показатели были лучше, чем во II группе. Безрецидивная выживаемость составила: трехлетняя – 84,6%, пятилетняя – 84,6%, а общая: трехлетняя – 84,6%, пятилетняя – 76,9%, а десятилетняя – 76,9%, соответственно. Наши показатели несколько хуже литературных данных. Безрецидивная и общая трехлетняя выживаемости по данным А. Stern J. (2007) составили 93, 4% и 100%, соответственно.

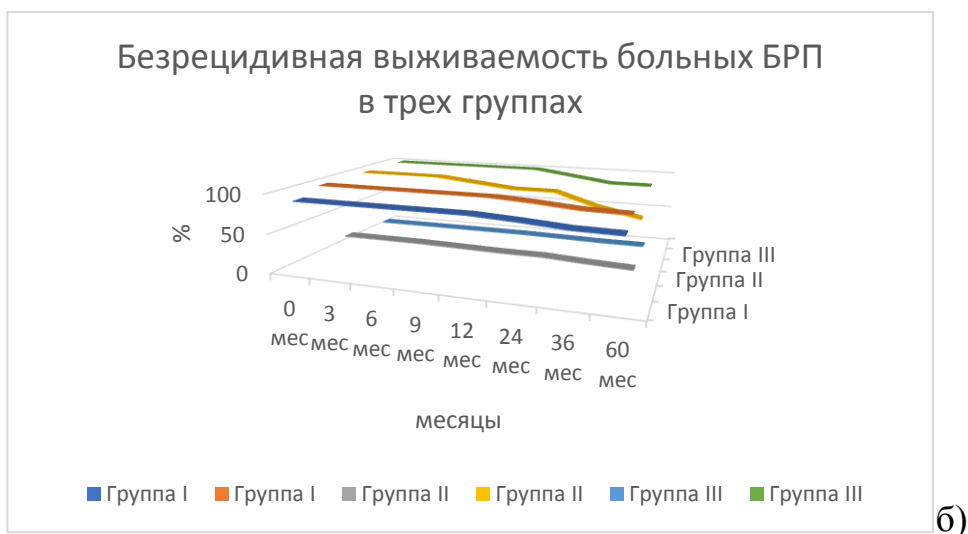
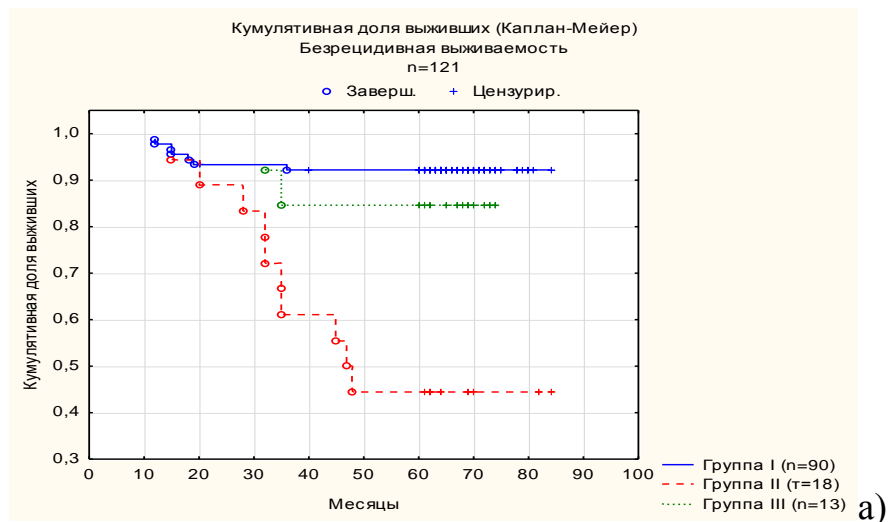
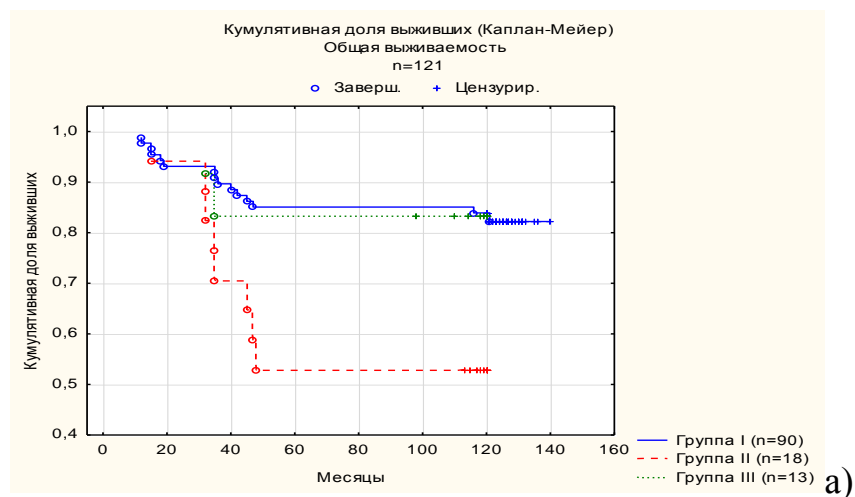


Рис.4 (а и б). Безрецидивная выживаемость больных БРП



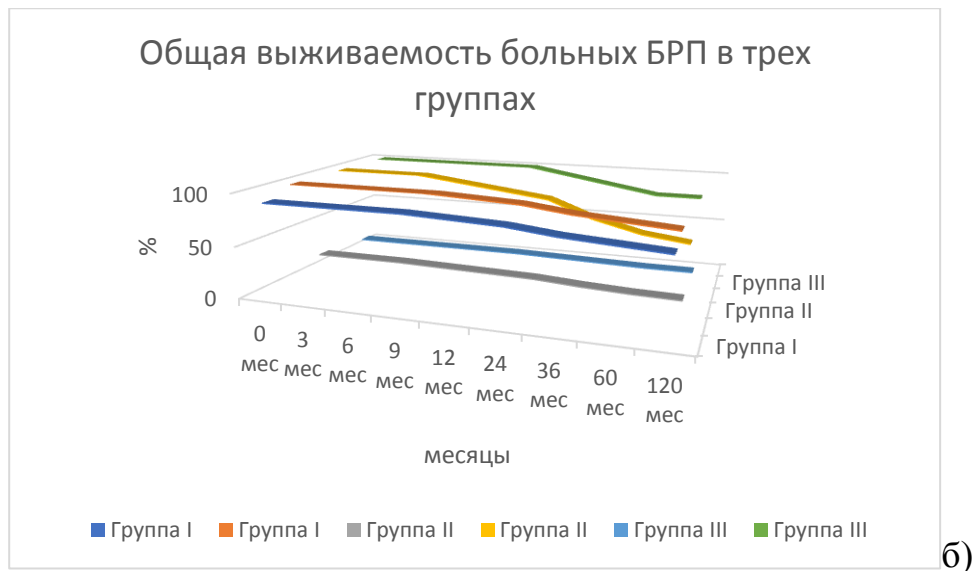


Рис. 5 (а и б). Общая выживаемость больных БРП

Влияния на безрецидивную и общую выживаемости синхронности и гистологического типа опухоли не зарегистрировано (корреляционная связь слабая: $r = 0,09$ прямая и $r = 0,03$ прямая, соответственно; корреляционная связь слабая: $r = -0,04$ обратная и $r = 0,06$ прямая, соответственно) (рис.6 и 7).

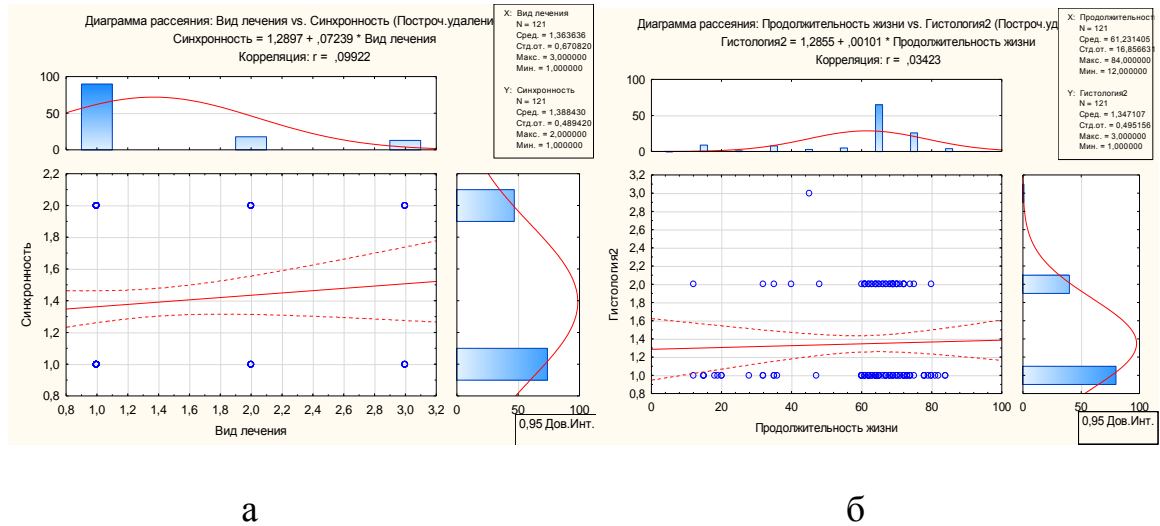


Рис.6. Корреляционная связь синхронности (а)/ гистологического типа опухоли (б) и безрецидивной выживаемостью

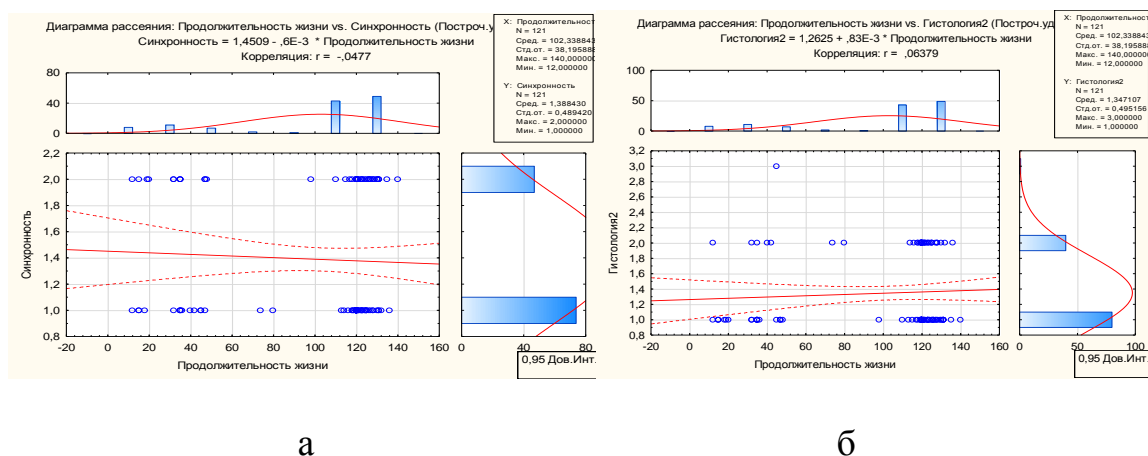


Рис.7. Влияние синхронности (а) и гистологического типа опухоли (б) на продолжительность жизни больных БРП

Таким образом, предпочтительным в лечении больных БРП является хирургический метод лечения, который обеспечивает наилучшие отдаленные результаты. Но при этом, необходимо учитывать, что именно операция усугубляет уже имеющуюся ХБП и угнетает почечную функцию, чем эмболизация или локальный метод. Рентгенэндоваскулярный метод рекомендуется выполнять больным БРП при наличии противопоказаний к операциям и РЧА и ожидаемой продолжительности жизни менее десяти лет.

ВЫВОДЫ.

1. Хирургический способ лечения БРП обеспечивает меньшую частоту рецидивирования по сравнению с использованием эндоваскулярных вмешательств (13,3% против 38,9%) ($p < 0,01$), большую продолжительность безрецидивного периода ($47,0 \pm 2,3$ мес. против $28,9 \pm 6,8$ мес.) ($p < 0,05$), обеспечивает лучшие показатели безрецидивной выживаемости (трехлетняя – 92,2% против 72,2%, пятилетняя – 91,1% против 61,1%) ($p < 0,01$). Выполнение радиочастотной абляции больным БРП обеспечивает аналогичную хирургическому способу частоту рецидивирования (15,4% против 13,3%) и безрецидивную выживаемость (трехлетняя – 84,6% против 92,2%, пятилетняя – 84,6% против 91,1%),

соответственно) ($p > 0,05$), но худший безрецидивный период, чем у хирургического ($33,0 \pm 3,5$ мес. против $47,0 \pm 2,3$ мес.) ($p < 0,05$).

2. Синхронность опухолей в обеих почках и гистологический тип опухолей не влияют на безрецидивную выживаемость больных БРП (корреляционная связь слабая с безрецидивной выживаемостью: $r = 0,09$ прямая и $r = 0,03$ прямая, соответственно).
3. Синхронный характер ($p = 0,002$), размеры опухоли от 6,0 до 7,0 см, категория T1b ($p = 0,003$), светлоклеточный вариант ПКР ($p = 0,005$) и сочетание этих факторов ($p = 0,007$) увеличивают частоту возникновения рецидивов у больных БРП. Локализация опухоли и объем операции не влияют на частоту развития рецидивов у больных БРП ($p = 0,87$ и $p = 0,75$, соответственно).
4. Хирургический способ лечения обеспечивает худшие функциональные результаты почки (СКФ), чем эмболизация и радиочастотная абляция на 10 сутки ($62,4 \pm 3,8$ мл/мин против $73,2 \pm 2,1$ против $89,8 \pm 5,9$), ($p < 0,05$), через 12 месяцев ($45,3 \pm 2,1$ мл/мин против $64,2 \pm 1,7$ мл/мин против $63,4 \pm 4,0$ мл/мин) ($p < 0,05$) и 36 месяцев после вмешательств ($43,1 \pm 2,2$ мл/мин против $64,2 \pm 1,7$ мл/мин против $63,4 \pm 4,0$ мл/мин) ($p < 0,05$). Через 36 месяцев после хирургических вмешательств СКФ ухудшается практически в 2 раза по сравнению с предоперационным значением ($87,3 \pm 5,3$ мл/мин против $43,1 \pm 2,2$ мл/мин).
5. На функциональные почечные результаты больных БРП с течением времени влияет наличие сопутствующей патологии: гипертонической болезни, сахарного диабета или их комбинации (через 10 суток – корреляция слабая $r = - 0,1$; через 6 месяцев – умеренная корреляция $r = - 0,3$; через 12 месяцев – заметная корреляция $r = - 0,6$; через 36 месяцев – высокая корреляция $r = - 0,8$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. При планировании лечения больных БРП необходимо учитывать возраст больных, наличие сопутствующей патологии, ожидаемую продолжительность жизни и предпочтение пациента.
2. Для оценки почечных функций всем больным БРП необходимо выполнять контроль азотемии и СКФ до и после (10 суток) планируемых вмешательств, через 6, 12, 36 месяцев.
3. При планировании лечения у больных БРП необходимо учитывать предоперационное функциональное состояние почек, поскольку с течением времени СКФ ухудшается.
4. Наличие такой сопутствующей патологии, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет или их сочетание с течением времени негативно влияют на функцию почек у больных БРП.
5. Хирургический метод лечения показан больным БРП с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Эмболизацию опухоли рекомендуется выполнять при наличии выраженной сопутствующей патологии и ожидаемой продолжительности жизни менее 10 лет. Радиочастотная абляция показана при невозможности проведения или отказе больного от выполнения открытых и лапароскопических операций и при ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. **Р.В.Леоненков**, М.И.Карелин, М.И.Школьник, А.В.Атрощенко, А.Д.Белов. Оптимизация оперативного лечения больных с синхронным билатеральным раком почки./ Международная конференция «Оптимизация лечебной тактики при онкологических заболеваниях», Архангельск, 2006, материалы. С.387
2. М.И.Карелин, **Р.В.Леоненков**, Ю.В.Суворова, Д.Г.Прохоров, А.В.Атрощенко, А.Д.Белов. Результаты многолетнего опыта лечения больных

билатеральным почечно-клеточным раком/ Международная конференция «Оптимизация лечебной тактики при онкологических заболеваниях», Архангельск, 2006, мат-лы. С.381.

3. **Р.В.Леоненков**, Ю.В.Суворова, М.И.Школьник, М.И.Карелин. Лечение билатерального рака почки/ Общество урологов С-Петербурга, 2006, доклад.

4*. М.И.Карелин, А.В.Атрощенко, М.И.Школьник, Ю.В.Суворова, **Р.В.Леоненков**, А.Д.Белов, М.В.Харитонов. Комбинированное лечение больных локализованным и местнораспространенным почечноклеточным раком с применением предоперационной артериальной эмболизации. / Вопросы онкологии, 2008, Том 5, №1, статья

5*. **Р.В.Леоненков**, Ю.В.Суворова, П.Г.Таразов, М.И.Школьник. Роль артериальной эмболизации при двустороннем раке почек / Вопросы онкологии, 2011 Том 6 с. 779-783 статья

6. А.М.Гранов, Д.А.Гранов, В.Л.Винокуров, Г.М.Жаринов, Л.И.Корытова, В.Ф.Мус, А.В.Павловский, А.А.Поликарпов, В.Н.Полысалов, Е.В.Розенгауз, В.П.Сокуренок, Ю.В.Суворова, П.Г.Таразов, М.И.Школьник, Т.Т.Андабеков, В.В.Боровик, М.И.Генералов, А.А.Иванова, А.В.Козлов, Д.Г.Прохоров, **Р.В.Леоненков** и др. / «Интервенционная радиология в онкологии» , научно-практическое издание, Санкт-Петербург, 2013.

7. **Р.В. Леоненков**, А.И. Новиков, М.И. Школьник, П.В. Балахнин, Ю.В. Суворова, Е.А. Белова. Выбор метода лечения при небольших и двухсторонних новообразованиях почки. Конференция Российского общества онкоурологов в СЗФО, 4 декабря 2015, доклад.

8. **Р.В.Леоненков**, М.И. Школьник. Билатеральный рак почки. III Невский урологический форум 2 июня 2016, СПб, доклад

9. **Р.В.Леоненков**, А.И.Новиков, П.В.Балахнин, М.И.Школьник, Е.А. Белова. Отдаленные результаты лечения билатерального рака почек // IX

Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 15-17 июня 2016, г.

Минск

10*. **Р.В.Леоненков**, М.И.Школьник, Е.А. Белова Выбор метода лечения больных билатеральным почечноклеточным раком. // Врач-аспирант, 2017 - 1(80). Статья.

*-статьи, опубликованные в журналах из списка ВАК

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРП – билатеральный рак почек

ГБ – гипертоническая болезнь

ГД - гемодиализ

ЗПТ – заместительная почечная терапия

КТ – компьютерная томография

МетБРП – метакронный билатеральный рак почек

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЭ - нефрэктомия

ОПП – острое повреждение почек

СД – сахарный диабет

СинБРП – синхронный билатеральный рак почек

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ПКР – почечноклеточный рак

РП – рак почки

РЧА – радиочастотная абляция

ХБП – хроническая болезнь почек