

ГЛАВА XIX

РАК ПОЧКИ

Профессор Борота А.В., доцент Кудряшев А.Г.

Введение

Впервые опухоль почки, обнаруженную им при вскрытии, описал Konig в 1826г. В настоящее время опухоли почки у взрослых составляют 2 – 3% среди всех опухолевых заболеваний, а среди злокачественных новообразований органов мочеполовой системы занимают 3 место, несколько уступая по частоте раку предстательной железы и мочевого пузыря. Среди онкологических заболеваний вообще рак почки (РП) занимает 10 место.

Заболеваемость

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости (РП), при этом мужчины заболевают почти в 2 раза чаще женщин. Так в Финляндии этот показатель составляет, соответственно – 11,8 и 6,4 на 10000 жителей, в Германии – 12,2 и 5,5; в США – 6,0 и 2,5; в Бельгии – 6,1 и 4,4; в Великобритании – 4,4 и 2,2; в Австрии – 13,9 и 7,7; Греции – 4,2 и 1,5; Испании – 5,3 и 1,9, в России – 8,3 и 4,3; в Белоруссии – 11,0 и 5,2; в Казахстане – 5,5 и 1,3; в Азербайджане 3,1 и 1,5 на 100 тыс. взрослого населения. Средний возраст больных составляет около 60 лет: 59,3 у мужчин и 61,8 у женщин.

В Украине за последние 7 лет (1999 – 2005гг.) заболеваемость РП увеличилась на 23,8%. (с 8 до 9,8%). Наибольшие показатели заболеваемости зарегистрированы в г. Севастополе – 18,3, наименьшие в Черновицкой области – 6,1 на 100 тыс. населения. Неутешительно выглядит и показатель односторонней летальности в Украине, в течении года умирают 27,5% заболевших. При этом специальному лечению подвергаются 68,4% больных (50,7% хирургическому и 35,7% комплексному).

Этиология рака почки

По современным представлениям РП является полиэтиологичным заболеванием, на возникновение которого влияют генетические, гормональные, химические, иммунологические и другие факторы. В 1947 г. W. Matteus доказал влияние гормонального фактора. Он вызывал РП у экспериментальных животных вводя им гормональный препарат стильбестрол. Л.М.Шаббад, В.С.Турусов в эксперименте вызывали РП у крыс с помощью химического канцерогена диметилнитрозоамина. Отмечена и возрастная зависимость, заболеваемость почечно-клеточным раком увеличивается с возрастом и достигает максимума к 70 годам.

На сегодняшний день доказано, что курение табака является одним из наиболее значимых факторов риска развития различных злокачественных новообразований и, в том числе, РП. Риск появления опухоли почки у курильщиков обеих половых групп возрастает с 30 до 60% по сравнению с некурящим населением. При отказе от курения вероятность развития заболевания снижается. По данным международных многоцентровых исследований, в течение 25 лет после отказа от курения риск появления РП снижается на 15%.

Во многих исследованиях подтверждено неблагоприятное влияние чрезмерной массы тела на вероятность развития РП. Ожирение приводит к увеличению частоты заболеваемости почечно-клеточным раком на 20%. Колесание веса, а также значительное увеличение массы тела у взрослых являются независимыми факторами риска развития данной патологии. Механизм влияния ожирения на развитие РП до сих пор не ясен. Возможно, это связано с увеличением концентрации эндогенных эстрогенов или с проявлением биологической активности инсулиноподобных факторов роста.

В нескольких эпидемиологических исследованиях было отмечено увеличение риска развития рака почки у больных артериальной гипертензией на 20%. Однако вопрос, является ли причиной развития почечно-клеточного рака собственно гипертензия или развитие опухоли потенцируется применением разнообразных гипотензивных препаратов – остается неясным.

Многие авторы связывают возникновение почечно-клеточного рака с использованием диуретических препаратов. Риск развития опухоли у больных, получавших мочегонные средства по различным показаниям, составляет более 30%. Установлено, что в значительной степени риск развития РП увеличивают препараты, содержащие амфетамин. Имеются немногочисленные литературные сообщения о том, что вероятность возникновения опухоли почки увеличивает прием анальгезирующих средств содержащих фенацетин.

В больших эпидемиологических исследованиях не было выявлено достоверного увеличения частоты заболеваемости РП у больных мочекаменной болезнью и пациентов с кистами почек. В то же время отмечен повышенный риск развития почечно-клеточного рака при терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

В ряде работ отмечается увеличение заболеваемости почечно-клеточным раком у больных, страдающих сахарным диабетом. Однако показатели смертности от рака почки в данной группе аналогичны таковым в популяции. Тесная взаимосвязь между сахарным диабетом, ожирением и гипертензией затрудняет оценку истинного влияния каждого из этих заболеваний на частоту развития опухолей почки.

Возможное патогенетическое влияние гормональных факторов на развитие РП доказано на животных моделях: например в здоровой и опухолевой тканях почки у животных выявлены рецепторы половых гормонов, имеются также данные о возможности развития эстроген-индуцированной аденомы и карциномы почки у хорьков.

В эпидемиологических исследованиях отмечена определенная корреляция частоты возникновения РП с употреблением мяса, растительных продуктов, а также маргарина и масла. Однако достоверного влияния конкретных продуктов питания на заболеваемость почечно-клеточным раком не выявлено. Возможно, патогенетическое значение имеют не сами исходные продукты, а вещества, образующиеся при приготовлении пищи или содержащиеся в ней. Доказанным канцерогенным эффектом обладают, в частности, гетероциклические амины, вырабатываемые при высокотемпературной обработке мяса. Употребление овощей и фруктов, по данным большинства авторов, способствует снижению риска развития РП. Влияние употребления алкоголя, кофе и чая на заболеваемость опухолями почки не изучено.

Почечно-клеточный рак не считается профессиональным заболеванием. Однако, опубликованы данные о повышенном риске его развития у лиц, занятых в ткацком, резиново-каучуковом, бумажном производстве, имеющих контакт с промышленными красителями, нефтью и ее производными, промышленными ядохимикатами и солями тяжелых металлов.

Анатомия почек

Почки являются парными органами и располагаются в забрюшинном пространстве на уровне 12 грудного и 1 и 2 поясничных позвонков, причем левая достигает 11 позвонка. Правая почка прилежит к нижнему краю печени, вертикальному колену 12-перстной кишки, восходящей кишке и нижней полой вене. Левая почка прилежит к нижней поверхности селезенки, хвосту поджелудочной железы, нисходящей кишке и аорте.

Почки покрыты собственной капсулой, затем паранефральной жировой клетчаткой. Снаружи находится фиброзная капсула (фасция Герота).

Кровоснабжение почек осуществляется почечными артериями отходящими непосредственно от аорты и впадающими в почки в области их ворот. Отток крови осуществляется по почечным венам которые выходят из ворот почки и впадают в нижнюю полую вену. Почечная артерия справа проходит под полой веной, а почечная вена слева проходит над аортой. Следует иметь в виду то, что у 1/3 людей имеются дополнительные почечные сосуды располагающиеся чаще ниже почечной ножки.

Почечная лоханка располагается по задней поверхности почек, причем в 1/3 случаев она находится внутри почки. Мочеточники отходят от самой глубокой части лоханок, проходят в забрюшинном пространстве, пересека-

ют общие подвздошные артерии выше их бифуркации и впадают в заднюю стенку мочевого пузыря, располагаясь внутривенно на протяжении 1 см. На своем протяжении мочеточник имеет 3 физиологических сужения: у места выхода из лоханки, в месте прохождения над подвздошными артериями и в области впадения в мочевой пузырь.

Лимфоотток от почек осуществляется по лимфатическим сосудам к узлам, расположенным в воротах почки и далее к паракавальным и ретрокавальным узлам справа и к ретро- и параортальным и аортокавальным лимфоузлам слева. При метастатическом поражении лимфоузлов отток лимфы изменяется и направляется по другим лимфатическим путям.

Доброкачественные новообразования почек. К доброкачественным опухолям почек относятся аденомы, липомы, фибромы, лейомиомы, ангиомы, гемангиомы, лимфангиомы. Помимо этого существуют и очень редко встречающиеся доброкачественные опухоли: остеомы, хондромы, миксомы, дермоиды, шваномы и др. К предраковым перечисленных можно отнести аденомы, особенно кистозные, которые наиболее часто подвергаются малигнизации. Липомы являются доброкачественными опухолями, но нередко достигают больших размеров, они часто сочетаются с гемангиомами. Фибромы обычно бывают небольших размеров и редко малигнизируются. Лейомиомы зачастую достигают больших размеров и напоминают по своему строению лейомиосаркому. Лимфангиомы близки к ангиомам, но имеют кавернозное строение, их максимальные размеры не превышают 3 см. При разрезе из лимфангиомы вытекает лимфа.

Морфологическая классификация рака почки (2002г.)

Современные классификации опухолей почки учитывают данные морфологических, цитогенетических и молекулярных исследований и выделяют пять видов РП:

- светлоклеточный – 60-68%.
- хромофильный (папиллярный) – 7-14%.
- хромофобный – 4-10%.
- онкоцитарный – 2-5%.
- рак собирательных протоков – 1-2%.

Метастазирование рака почки

Рак почки метастазирует гематогенным и лимфогенным путем. На момент установления диагноза метастазы обнаруживаются у 25% пациентов. Следует отметить, что наличие лимфогенных метастазов является неблагоприятным прогностическим фактором, средняя продолжительность жизни

ни этих больных составляет всего 6 – 11мес, и только 10% из них живут более 2 лет.

Локализация лимфогенных метастазов определяется анатомическими особенностями лимфооттока. При опухолях правой почки в первую очередь поражаются ретрокавальные, аортокавальные, латерокавальные и превакавальные лимфоузлы. Перекрестное метастазирование отмечается редко и практически всегда сочетается с наличием гомолотеральных лимфогенных метастазов.

Лимфогенные метастазы опухолей левой почки преимущественно поражают парааортальные лимфоузлы, поражение аортакавальных и контралатеральных лимфатических узлов отмечается редко. Иногда, при отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах, выявляется поражение отдаленных лимфоузлов.

Приблизительно у 30-50% больных в различные сроки после нефрэктомии появляются отдаленные метастазы. Прогноз в этой группе пациентов несколько лучше, но 5-летняя выживаемость не превышает 9%. По данным Saitoh et al. (1982), наиболее часто отдаленные метастазы поражают легкие – 76%, лимфатические узлы – 64%, кости – 43%, печень – 41%, эпсилатеральный – 19% и контралатеральный надпочечник – 11,5%, контралатеральная почка – 25%, головной мозг – 11,25%. Солитарные метастазы или метастатическое поражение только одного органа имеют место всего в 8 – 11% случаев.

Говоря о течении метастатического процесса при РП, нельзя не упомянуть о случаях спонтанной регрессии и стабилизации опухоли. Спонтанная регрессия отмечена у 0,4 – 0,8% больных РП. В подавляющем большинстве случаев это касается регрессии легочных метастазов. Стабилизация болезни, определяемая как отсутствие роста и появления новых метастазов, наблюдается чаще – у 20-30% больных. С такой же частотой отмечается стабилизация заболевания (отсутствие роста первичной опухоли) у больных РП без отдаленных метастазов. Этот феномен должен учитываться при решении вопроса о хирургическом или системном лечении больных с высоким риском, которые в действительности могут прожить больше без всякого лечения.

TNM классификация рака почки

Почечно-клеточный рак характеризуется весьма вариабельным клиническим течением, что обусловлено генетической гетерогенностью и морфологическим разнообразием данной группы опухолей.

Клиническая классификация почечно-клеточного рака (2002г.)

T – первичная опухоль

T_x – первичная опухоль не может быть оценена;

T₀ – нет данных о первичной опухоли;

T_1 - опухоль не более 7см в наибольшем измерении, ограниченная почкой;
 T_3 - опухоль распространяется в крупные вены, или инвазирует надпочечник, или окружающие ткани, но не выходит за пределы фасции Герота;
 T_{3a} - опухолевая инвазия надпочечника или паранефральной клетчатки в пределах фасции Герота;
 T_{3b} - опухоль распространяется в почечную вену или нижнюю полую вену ниже диафрагмы;
 T_{3c} - опухоль распространяется в нижнюю полую вену выше диафрагмы или инвазирует ее стенку;
 T_4 - опухоль распространяется за пределы фасции Герота.

N – регионарные лимфатические узлы

N_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;
 N_0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;
 N_1 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле;
 N_2 – метастазы более, чем в одном регионарном лимфатическом узле.

M – отдаленные метастазы.

M_x – отдаленные метастазы не могут быть оценены;
 M_0 – нет отдаленных метастазов;
 M_1 – отдаленные метастазы.

Критерии p TNM (патологоанатомическая классификация):
 pT , pN , pM критерии соответствуют T , N и M критериям.
 Критерий G (гистопатологическая градация):
 G_x – степень дифференцировки не может быть оценена;
 G_1 – высокодифференцированная опухоль;
 G_2 – умереннодифференцированная опухоль;
 G_{3-4} – низкодифференцированная /недифференцированная опухоль.

Группировка РП по стадиям

Стадия I	T_1	N_0	M_0
Стадия II	T_2	N_0	M_0
Стадия III	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_1	M_0
	T_3	N_0, N_1	M_0
Стадия IV	T_4	N_0, N_1	M_0
	Любая T	N_2	M_0
	Любая T	Любая N	M_1

Факторы прогноза. Определение факторов, позволяющих составить индивидуальный прогноз и выработать оптимальную тактику лечения больных РП, является одним из важнейших направлений современной онкоурологии. Среди этих факторов можно выделить клинические, патоморфологические, гистопатоморфологические, генетические, факторы ангиогенеза.

Клинические факторы

Прогностически неблагоприятным являются:

- Общее тяжелое состояние больного.
- Наличие клинических симптомов заболевания на момент установления диагноза.
- Снижение массы тела более чем на 10%.
- Анемия.
- Гиперкалиемия.
- Гипоальбуминемия.
- Повышения уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови.

Такие признаки как, возраст, пол и национальность не оказывают достоверного влияния на прогноз.

Патоморфологические факторы

• Стадия опухолевого процесса (Т), отражающая анатомическую распространенность новообразования, является наиболее значимым фактором прогноза при раке почки. Пациенты с опухолью, ограниченной почкой, имеют лучший прогноз. Инвазия за пределы капсулы Герота (T_{3a}) уменьшает выживаемость на 27%, наличие опухолевого тромбоза почечной и нижней полой вен (T_{3b-c}) – снижает выживаемость на 40%.

Выживаемость больных раком почки в зависимости от стадии Т (по данным Давыдова М.И., Матвеева В.Б.)

Стадия Т	5-летняя выживаемость, %
I	75.8
II	66.8
IIIa	39
IIIb-c	25.7
IV	14.3

- Опухолевая инвазия в коллатеральные вены и капилляры также является неблагоприятным фактором прогноза.

- Наличие метастазов в лимфатических узлах свидетельствует о плохом прогнозе (5 летняя выживаемость 5 – 30%). При наличии отдаленных метастазов (M_1) стадия Т прогностического значения не имеет.

- Одним из наиболее важных прогностических факторов является возможность радикального удаления всех определяемых метастазов. Поэтому большая продолжительность жизни диссеминированном почечно-клеточном раке наблюдается при метакронном появлении метастазов и солитарных опухолевых очагах, локализующихся в одном органе.

Гистопатоморфологические факторы

- Степень дифференцировки опухоли является независимым фактором прогноза, занимающими второе место по значимости после стадии заболевания: 5-летняя выживаемость пациентов с опухолями G_1 составляет 76%, G_2 – 72%, G_3 – 51%, G_4 – 35%.

- Пloidность ДНК коррелирует с клеточной кинетикой почечно-клеточного рака: в диплоидных опухолях отмечается более низкий уровень фракции клеток, находящихся в S-фазе, а также более продолжительное время удвоения опухоли, чем в анеуплоидных клонах, что ассоциировано с благоприятным прогнозом.

- Митотический индекс опухоли связан с выживаемостью больных раком почки, установлено, что при наличии менее 1 митоза на 10 полей зрения при малом увеличении, 10-летняя выживаемость достигает 67%, при большем количестве митозов – снижается до 1 – 16%.

Генетические факторы

Современная классификация рака почки учитывают не только морфологические, но и цитогенетические особенности опухоли, которые обуславливают различное клиническое течение.

- Традиционный (не папиллярный) рак имеет более высокий метастатический потенциал и отличается худшей выживаемостью по сравнению с папиллярной и хромофобной формами. Этот вид опухоли составляет 75% всех эпителиальных опухолей почки и характеризуется наличием делеции хромосомы 3p.

- Рак собирательных протоков, составляющий 1-2% всех случаев почечно-клеточного рака, является агрессивной опухолью с высоким метастатическим потенциалом.

Факторы ангиогенеза

Ангиогенез является важнейшим фактором, определяющим прогрессию опухоли и оказывающим влияние на прогноз больных почечно-клеточным раком. Существенную роль в развитии опухоли играет сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF. В настоящее время проводятся исследования, посвященные изучению прогностической роли других факторов: ФНО-альфа, фактора роста фибробластов (bFGF) и ингибиторов ангиогенеза (ангиостатина, ФРО-бета).

Клинические проявления рака почки

Классическая триада симптомов рака почки: ***боль, гематурия, пальпируемая опухоль*** – в настоящее время встречается редко. В большинстве случаев в начальных стадиях заболевание протекает бессимптомно.

Появление микро- и макрогематурии следует расценивать как наиболее ранний симптом РП, указывающий на необходимость обследования больных на предмет выявления опухоли почек, тем более, что современные методы диагностики позволяют выявлять опухоли до 0,5 см в диаметре.

К сожалению, выраженные клинические проявления заболевания возникают, главным образом, на поздних стадиях. Среди местных симптомов наиболее часто отмечаются ***боль и гематурия***.

Боли в пояснице и животе возникают при инвазии или сдавлении растущей опухолью окружающих структур, а также при почечной колике, обусловленной закупоркой мочеточников сгустками крови. Острая боль может быть также следствием кровоизлияния в опухоль или ее разрыва с последующим формированием заброшенной гематомы.

Пальпируемая опухоль – третий местный симптом рака почки, который бывает положительным у 12-15% пациентов на момент установления диагноза. Опухоль пальпируется через переднюю брюшную стенку глубоко в подреберье. Пальпация более эффективна при бимануальном исследовании, когда одной рукой надавливают сзади, а другой выполняют глубокую пальпацию спереди.

Варикоцеле отмечается у 2 – 3% больных, как довольно редкий симптом, главным образом при сдавлении нижней полой вены (НПВ).

Артериальная гипертензия – непостоянный симптом (вызывается сдавлением сегментарных артерий, окклюзией мочеточника, метастазами в головной мозг, формированием артериовенозных шунтов или повышенной секрецией опухолью ренина) наблюдается у 15% больных раком почки.

Синдром сдавления нижней полой вены (отеки ног, варикоцеле, расширения подкожных вен брюшной стенки, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протеинурия) развивается у 50% больных при опухолевом тромбозе НПВ или при ее сдавлении опухолью или увеличенными лимфатическими узлами.

РП часто сопровождается развитием, так называемых, **паранеопластических** синдромов, наблюдаемых более чем у половины больных. Нормальная почечная паренхима продуцирует разнообразные биологически активные вещества (эритропоэтин, ренин, простациклины, тромбоксаны и т.д.). Наличие опухоли может приводить к их повышенной секреции или к продукции таких гормонов, как паратгормон, инсулин, глюкагон. В результате у пациентов могут возникать **артериальная гипертензия, эритроцитоз, гиперкальциемия, гипертермия** и др. Появление вышеуказанных симптомов может быть единственным проявлением заболевания и должно настораживать врача в отношении возможного опухолевого поражения почек. После радикального удаления опухоли паранеопластические проявления, как правило, исчезают, но могут возникнуть вновь при рецидивировании или продолжении болезни. Таким образом, клинические проявления паранеопластического синдрома могут быть использованы также и для мониторинга заболевания.

Редкой формой паранеопластического синдрома (1,7%) является **амилоидоз**. Сохраняющийся после нефрэктомии амилоидоз является крайне неблагоприятным фактором прогноза.

В некоторых случаях при РП развиваются признаки **печеночной недостаточности** при отсутствии метастатического поражения печени: у больных отмечается гипоальбуминемия, повышение щелочной фосфатазы, лейкопения, лихорадка, возможно появление очагов некроза печеночной паренхимы (**синдром Штафера**). Восстановление функции печени после нефрэктомии является благоприятным прогностическим признаком.

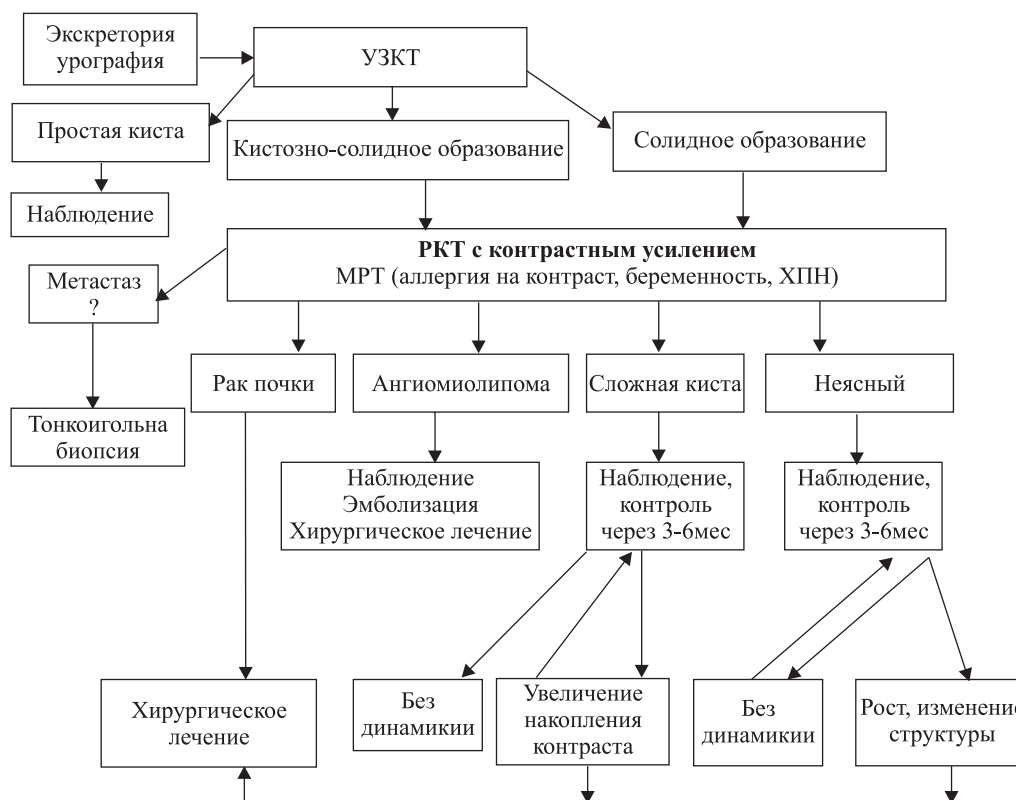
Особое место в клинической картине РП занимают симптомы, обусловленные развитием метастазов, так как более 25% больных на момент установления диагноза уже имеют отдаленные метастазы. При метастатическом поражении легких появляются кашель и кровохарканье. Костные метастазы могут манифестировать болевым синдромом, развитием патологических переломов, компрессией спинного мозга, появлением пальпируемой опухоли. Поражение головного мозга сопровождается быстрым появлением и нарастанием неврологической симптоматики. Множественные метастазы в печень могут проявляться желтухой.

Как правило, появление общих симптомов: анемия, высокая СОЭ, потеря аппетита, похудание, слабость – является признаком распространенного опухолевого процесса.

Диагностика и стадирование рака почки

В результате проявления современных неинвазивных диагностических методов, таких как УЗКТ, РКТ, МРТ, алгоритм обследования больных РП изменился. Зачастую опухоли почки обнаруживают случайно при *ультразвуковой компьютерной томографии (УЗКТ)*, выполняемой по поводу другого заболевания. Несмотря на высокую диагностическую ценность УЗКТ последняя всегда должна быть дополнена рентгеновской КТ, которая в настоящее время является основным методом диагностики объемных образований почки.

Алгоритм диагностики опухолей почки



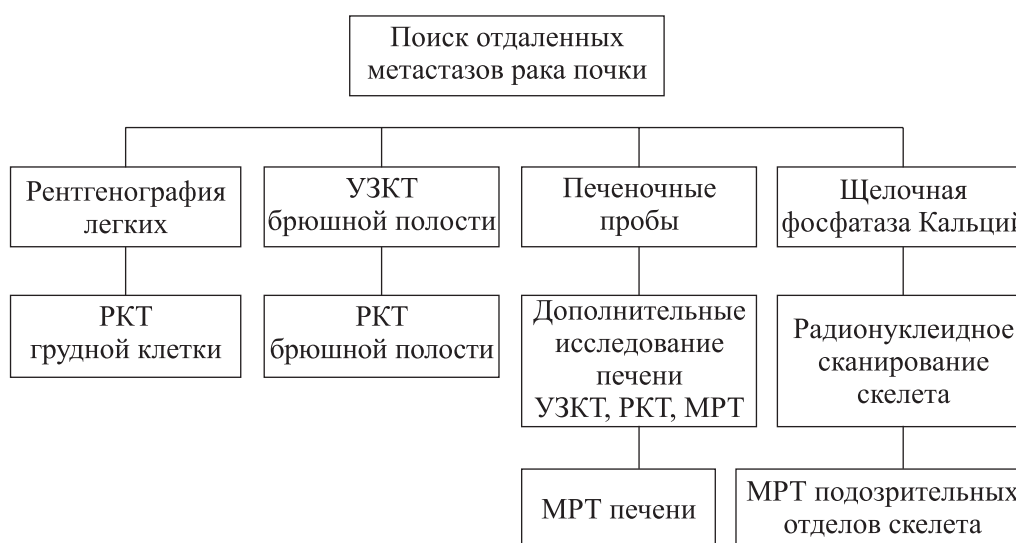
Выделительная урография исторически являлась первым рентгенологическим методом диагностики, позволяющим объективно установить наличие опухоли почки. В настоящее время эта методика используется чаще как дополнительный метод исследования.

Для диагностики и стадирования широко применяются *УЗИ, компьютерная томография* (в том числе *спиральная КТ*), рентгенография легких.

Радиоизотопное **сканирование скелета** показано при наличии болей в костях и повышении уровня щелочной фосфатазы.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполняется больным с аллергией на йодсодержащие контрастные вещества, хронической почечной недостаточностью, опухолевым тромбозом НПВ, а также для подтверждения наличия костных метастазов. **Радионуклидная ренография** выполняется для оценки функционального состояния пораженной и здоровой почек, что может иметь большое значение для решении вопроса о тактике лечения.

Алгоритм программы стадирования рака почки



Экскреторная урография в настоящее время реже применяется для диагностики РП, чаще для оценки функции контралатеральной почки. Характерными признаками объемного образования считаются:

- увеличение размеров почки;
- деформация контуров;
- наличие кальцификатов;
- деформация чашечно-лоханочной системы;
- «ампутация» одной из нескольких чашечек;
- медиализация мочеточника.

Если диагноз опухоли почки был установлен при ультразвуковой или рентгеновской компьютерной томографии, экскреторная урография не дает дополнительной информации для стадирования. Однако это исследование показано больным с макрогематурией для дифференциальной диагностики с папиллярными образованиями верхних мочевыводящих путей.

Ультразвуковая компьютерная томография почек, с использованием 3,5 и 5-МГц линейных датчиков, в настоящее время является основным методом **первичной диагностики** рака почки. Метод позволяет не только диагностировать объемное образование почки, но и провести дифференциальный диагноз между простой или комплексной кистой и солидной опухолью. Несомненными достоинствами метода являются также его низкая стоимость, отсутствие побочных эффектов и возможность использования с целью скрининга РП. Относительными недостатками УЗИ являются зависимость результатов от квалификации врача, недостаточно хорошая визуализация почек у тучных больных и при метеоризме. Точность УЗКТ в выявлении малых (<3см) опухолей почки составляет 79% по сравнению с 67% при использовании экскреторной урографии. Дифференциальный диагноз между опухолью менее 3см в диаметре и ангиомиолипомой невозможен в 32% случаев. Использование доплеровского датчика позволяет определить гиперваскуляризацию опухоли, что более характерно для злокачественного процесса, однако этот критерий не является бесспорным, так как до 20% опухолей почки отличаются низкой васкуляризацией. Бесспорными достоинствами метода являются возможность интраоперационной оценки распространенности опухоли при выполнении резекции почки, определения протяженности опухолевого тромбоза НПВ и оценки распространенности поражения печени.

В качестве методов **утрачивающей диагностики** используются рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магниторезонансная томография (МРТ), ангиография (АГ), изотопные исследования, биопсия опухоли.

Рентгеновская компьютерная томография является основным методом визуализации объемных образований почки. Точность РКТ в диагностике рака почки достигает 95%. РКТ довольно четко выявляет наличие венозной инвазии. Обычный РП визуализируется как мягкотканый узел, деформирующий корковый слой и проникающий в околопочечное пространство или полость лоханки. Контуры узла могут быть как четкими, ровными, так и не четкими, волнистыми или бугристыми. В зависимости от степени васкуляризации опухоли ее внутренняя структура может быть различной: повышенной или пониженной плотности.

Опухоли различных размеров могут иметь некротические зоны и подвергаться кистозной трансформации, что обычно отчетливо отображается при РКТ. Внутренняя структура таких кистозных образований чаще всего неоднородна. Капсула подобных «кист» неравномерно утолщена, внутри нее или по ее поверхности могут определяться кальцинаты. Следует отметить что, при МРТ кальцинаты не визуализируются. Выявление кальцинатов в

капсуле кистозных образований почек является настораживающим симптомом, часто свидетельствующим о наличии опухолевого процесса.

Внутривенное контрастирование повышает эффективность РКТ в случаях, когда характер образований или причина деформации почки не совсем ясны. Если обнаруживаемое образование имеет иную степень контрастирования, чем внешне не измененная паренхима почки, это следует расценивать как признак опухолевого процесса.

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей обычно невозможна без морфологического исследования, за исключением почечной ангиомиолипомы, патогномоничным признаком которой является наличие жировых включений.

Увеличение размеров и дефекты наполнения почечной вены указывают на ее вовлечение в опухолевый процесс. Одновременное контрастирование опухоли и крови в НПВ ограничивает использование РКТ для выявления венозной инвазии. Общая точность РКТ в диагностике опухолевого тромбоза НПВ составляет от 68 до 59%.

Магниторезонансная томография (МРТ) занимает важное место в диагностике объемных образований почек. Особенно это касается обследования больных с выраженным нарушением почечной функции, аллергическими реакциями на йод содержащие контрастные растворы, противопоказаниями к ионизирующему излучению. Несмотря на высокую разрешающую способность, возможность выявления и диагностики малых опухолей почек с помощью МРТ ограничена, из-за близкой интенсивности сигнала нормальной почечной паренхимы и РП. Бесспорным достоинством МРТ является возможность визуализации опухолевого тромба обтурирующего НПВ и точное определение его протяженности без применения контрастирования.

Противопоказаниями к проведению МРТ являются клаустрофобия, наличие у больного водителя ритма, металлических протезов, хирургических металлических крепок.

Ангиография (АГ), ранее бывшая ведущим методом диагностики опухолей почек, сейчас применяется только в тех случаях, когда требуется точная информация об особенностях кровоснабжения почек и при подозрении на поражение магистральных сосудов. АГ показана также в тех случаях, когда имеется большая опухоль почки, опухолевый тромбоз НПВ или когда планируется резекция почки, эмболизация почечной артерии.

Наиболее важные лабораторные параметры определяемые у больных раком почки включают определение уровня гемоглобина и СОЭ, креатинина (функциональное состояние почек), щелочной фосфатазы (метастазы в печень, кости), сывороточного кальция (гиперкальциемия).

Тонкоигольная **биопсия опухоли** применяется в случаях, когда дополнительные методы исследования не позволяют на дооперационном этапе установить диагноз, при этом точность диагностики достигает 98%. В тех случаях, когда в пунктате получены элементы крови, даже при отсутствии опухолевых клеток пункцию следует повторять, т. к. может иметь место распад опухоли с образованием гематомы.

Лечение рака почки

В лечении РП применяются все существующие на сегодняшний день методы противоопухолевой терапии: хирургический, химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия.

Хирургическое лечение локализованного рака почки

Хирургический метод и по сей день остается наиболее эффективным в лечении РП. Впервые в 1884 г. М.И.Орловский выполнил успешную нефрэктомию по поводу аденокарциномы почки женщине 37 лет. После этого нефрэктомия постепенно вошла в широкую практику. В 60 годы прошлого столетия большие надежды возлагались на химиолучевую терапию, однако последующее ее применение в различных вариантах не принесло ожидаемого результата. За последние годы значительно расширились показания к резекции почки в начальных стадиях болезни и, в связи с появлением схем адъювантной иммунотерапии, возросла роль хирургического метода в лечении больных с метастазами и местнораспространенными формами опухолевого процесса.

Радикальная нефрэктомия, основное вмешательство при хирургическом лечении РП – получила всеобщее признание после того, как в 1963 году Robson были опубликованы вполне приемлемые результаты хирургического лечения РП. Принципы выполнения радикальной нефрэктомии мало изменились с тех пор и включают в настоящее время:

- раннюю перевязку почечной артерии и вены;
- удаление почки вне фасции Герота вместе с окружающей паранефральной клетчаткой;
- удаление одноименного надпочечника;
- выполнение регионарной лимфаденэктомии.

Наиболее важным моментом является удаление почки вне фасции Герота, так как ее инвазия отмечается в 25% случаев. Современные исследования показали, что рутинное удаление надпочечника не всегда целесообразно, за исключением тех случаев, когда опухоль находится в верхнем полюсе или имеется субтотальное поражение почки. Несмотря на то что лимфаденэктомия обеспечивает более точное стадирование опухолевого процесса, ее влияние на отдаленную выживаемость остается предметом дискуссии.

В свете сегодняшних представлений можно сформулировать следующие показания к нефрэктомии.

1. Радикальная нефрэктомия остается методом выбора в лечении локальных форм РП. Поскольку эффективность резекции почки при здоровой противоположной почке до конца не определена, большинство исследователей считают, что резекция возможна при размерах опухоли не более 3-5см.

2. Радикальная нефрэктомия показана в случаях рака почки с опухолевой инвазией почечной и нижней полой вены.

3. Радикальная нефрэктомия может выполняться пациентам с единичными отдаленными метастазами в сочетании с их одномоментным или последовательным удалением.

4. Паллиативная нефрэктомия применяется при РП для уменьшения интоксикации, снижения интенсивности болевого синдрома и купирования профузного кровотечения.

Первоначально при РП применялся внебрюшинный поясничный доступ. Преимуществом его является то, что ложе удаленной почки располагается внебрюшинно и при развитии нагноения в этой области, брюшная полость остается интактной. Однако недостатками поясничного доступа являются невозможность выполнения комбинированных операций при распространении опухоли на соседние органы и невозможность полноценной ревизии брюшной полости и, при необходимости, удаления метастатических опухолей.

Преимуществами лапаротомного доступа являются возможность ревизии брюшной полости, удаления метастатических опухолей, выполнения операции при наличии сопутствующей патологии, например – холецистэктомии при холецистите или экстирпации матки при фибромиоме.

Из применяемых лапаротомных доступов наибольшее распространение получили срединный и трансректальный. Преимущество следует отдать срединному доступу, поскольку он является менее травматичным (не пересекаются мышцы передней брюшной стенки) и реже приводит к развитию послеоперационных грыж. Срединный доступ обеспечивает наилучший доступ к воротам почки и магистральным сосудам, где могут возникнуть основные сложности при выполнении нефрэктомии.

Торакоабдоминальные доступы применяются в случаях, когда тромб в нижней полой вене поднимается выше диафрагмы.

Лимфаденэктомия при РП подразумевает удаление всей жировой клетчатки с лимфатическими узлами, окружающей магистральные сосуды, от уровня ножек диафрагмы, непосредственно ниже уровня отхождения верхней брыжеечной артерии, до бифуркации аорты и нижней полой вены.

Обоснованием лимфаденэктомии является то, что наличие метастазов РП в лимфатические узлы является одним из наиболее значимых неблагоприятных факторов прогноза. Появление регионарных метастазов снижает выживаемость больных до 5-30%. Удаление пораженных лимфатических узлов может улучшить результаты хирургического лечения и, кроме того, обеспечивает корректное стадирование, а следовательно и прогноз результатов лечения.

Хирургическое лечение рака почки сопровождающегося опухолевым тромбозом. РП имеет тенденцию к формированию опухолевых тромбов с их распространением по почечной и нижней полой венам вплоть до правого предсердия. Венозная инвазия встречается у 4-10% больных, из которых у 60% тромб распространяется выше устьев печеночных вен.

Опухолевый тромб чаще исходит из правой почки, что, возможно, связано с меньшей длиной правой почечной вены. Опухолевый тромб может распространяться не только по почечной и НПВ, но также по печеночным, надпочечниковым и гонадным венам.

В зависимости от протяженности и отношения к печеночным венам выделяют: переринальные; субпеченочные; внутripеченочные (ретропеченочные) и надпеченочные тромбы.

Надпеченочные, или наддиафрoгмальные, тромбы подразделяют на внутripерикардальные и внутripредсердные. Уровень распространения тромба является важным фактором при выборе метода хирургического лечения.

Основным отличием нефрэктомии с тромбэктомией является необходимость мобилизации и резекции НПВ. Особенно опасно удаление тромба при его распространении на правое предсердие, при некоторых видах тромбоза требуется кардиопульмональное шунтирование и гипотермия с остановкой кровообращения.

У больных без отдаленных метастазов радикальная нефрэктомия с тромбэктомией обеспечивает 5-летнюю выживаемость от 47 до 64%. В отличие от наличия метастазов в лимфатических узлах и отдаленных метастазов, уровень распространения опухолевого тромба достоверно не влияет на прогноз. Следовательно, активный хирургический подход к больным с опухолевым тромбозом НПВ является эффективным методом лечения, а радикальное удаление тромба любой протяженности дает шанс на выздоровление большинству больных.

Резекция почки является методом выбора в тех случаях, когда опухоль располагается в одном из полюсов почки, не деформирует почечную лоханку и не превышает 3 см в наибольшем измерении. Наряду с традиционными методиками, в последнее время эта операция выполняется с помощью так называемого «биоэлектросварочного аппарата», разработанного под руко-

водством академика Б. Е. Патона. Методика позволяет выполнять операцию с минимальной кровопотерей.

Энуклеацию опухоли допустимо выполнять у больных с единственной функционирующей почкой при условии, что размеры опухоли не превышают 3 см, и она локализована в одном из полюсов.

Хирургическое лечение солитарных и единичных метастазов рака почки. Солитарные метастазы РП или метастатическое поражение только одного органа отмечаются в 3-11% случаев. Наиболее часто солитарными метастазами поражаются легкие (30%), кости (15%), лимфатические узлы (14%), ЦНС (8%), печень (5%), надпочечники (2,7%), контралатеральная почка (1,4%), кожа (1,4%).

Современные исследования показали что удаление солитарных и единичных метастазов существенно улучшает выживаемость и качество жизни больных. В первую очередь, это относится к пациентам с поражениями скелета и головного мозга. Резекция костных поражений выполняется для коррекции и предотвращения патологических переломов, сохранения двигательной активности, устранения болей, декомпрессии спинного мозга. 5 – и 10-летняя выживаемость после успешной резекции солитарных костных метастазов составляет 35% и 17%, соответственно.

Метастазы в головной мозг приводят к развитию неврологической симптоматики в 98% случаев, их удаление приводит к полному исчезновению тягостной симптоматики и существенному улучшению качества жизни, при этом средняя продолжительность жизни увеличивается с 1 – 2 до 24 месяцев, а пятилетняя выживаемость до 12%.

При наличии бессимптомных единичных или солитарных метастазов в легкие, печень, надпочечник, контралатеральную почку – хирургическое лечение показано при условии полного удаления первичной опухоли, отсутствии других опухолей и проявлений метастатической болезни, возможности полного хирургического удаления метастазов. Прогностически благоприятными факторами являются:

- локализация метастазов только в одном органе;
- возможность полного удаления впервые возникших поражений;
- безрецидивный период после нефрэктомии более 24 мес.;
- солитарный характер поражений.

Химиотерапия метастатического рака почки.

Химиотерапия РП применяется с 60 годов прошлого века. За это время установлено, что РП малочувствителен к системной химиотерапии. Биологической основой этого является гиперэкспрессия гена множественной лекарственной устойчивости MDR – 1 – мембранного гликопротеина Р – 170,

который обеспечивает выделение цитотоксических агентов и их метаболитов из опухолевой клетки.

Исследования, посвященные изучению эффективности различных химиопрепаратов и их комбинаций с другими цитотоксическими агентами, показали малоутешительные результаты: общая эффективность лечения не превышает 4 – 6%. Тем не менее, интенсивный поиск в этом направлении продолжается.

Гормональная терапия рака почки

Наличие рецепторов эстрогенов в почечно-клеточных опухолях является основанием для проведения исследований, посвященных изучению эффективности гормональных препаратов при диссеминированном РП. Однако к настоящему времени применение гормональных препаратов: прогестинов, антиэстрогенов и антиандрогенов не привело к значимому улучшению результатов лечения. Так же и назначение антиэстрогенных препаратов оказалось малоэффективным, по данным ряда авторов, средняя эффективность лечения *тамоксифеном* не превышает 9%. Поэтому большинство исследователей считают гормональную терапию РП практически неэффективной.

Иммунотерапия рака почки

Теоретической основой иммунотерапии почечно-клеточного рака послужили факты спонтанной регрессии метастазов и обнаружение в периферической крови больных цитолитических Т – лимфоцитов. Иммунотерапия в настоящее время играет важную роль в лечении распространенных форм РП, практически применяются следующие методики иммунотерапии:

- 1) неспецифическая иммунотерапия цитокинами (интерфероны, интерлейкины) и другими модификаторами биологических реакций;
- 2) адаптивная клеточная иммунотерапия с применением аутолимфоцитов (ALT), лимфокин – активированных киллеров (ЛАК), туморинфильтрирующих лимфоцитов (TIL);
- 3) специфическая иммунотерапия вакцинами и моноклональными антителами;
- 4) генная терапия;
- 5) миниаллогенная трансплантация стволовых клеток.

Интерфероны (ИФ) повышают иммуногенность опухоли, ингибируют ангиогенез, индуцируют иммунный ответ. Они обладают непосредственным цитотоксическим действием на опухолевые клетки. В настоящее время *интерферон альфа* является одним из препаратов выбора терапии данной категории пациентов, однако оптимальные дозы и режимы его введения еще не определены. Установлено, что применение разовых доз *интерферона альфа* менее 3 млн. МЕ уменьшает эффективность терапии, а увеличение

разовой дозы более 10 млн МЕ не дает преимуществ. Средняя частота полных и частичных ремиссий при использовании интерферона альфа составляет по данным Savage P.D. (1995) – 15%.

Наиболее частые режимы введения: по 3-6 млн МЕ ежедневно в течение 2 недель или 3 раза в неделю 3 – 4 недели; начиная со 2 недели, возможно увеличение разовой дозы до 9-18 млн МЕ/сут.

Поскольку почечно-клеточный рак считается химио – и гормонорезистентной опухолью, на сегодняшний день стандартом лечения метастатического рака почки является иммунотерапия с использованием **интерферона** и **интерлейкина – 2** в виде монотерапии или в различных сочетаниях, подобная терапия дает объективный эффект у 10 до 20% больных.

Появление новых методов иммунотерапии (противоопухолевая вакцинация, генная терапия и миниаллогенная трансплантация) позволяют надеяться на увеличение эффективности комбинированного лечения диссеминированного рака почки.

Лучевая терапия рака почки

По общему мнению злокачественные опухоли почки, в общем, резистентны к лучевому воздействию, ее применение обосновано только при паллиативной терапии костных метастазов: для уменьшения болей, предотвращения дальнейшей прогрессии и улучшения качества жизни. На практике используются несколько наиболее распространенных режимов фракционирования: 3 Гр.х 10 в течение 2 недель или 4 Гр. х 5 в течение 1 недели. Анальгезирующий эффект лучевой терапии при СОД 30 – 40 Гр достигается у 80% больных.

Лучевая терапия применяется не только для уменьшения болевого синдрома, но и с целью стабилизации и предотвращения патологических переломов за счет реминерализации костной ткани. Для достижения рекальцификации показано использование более длительных курсов с более мелким фракционированием и высокими суммарными дозами: СОД 60-66 Гр. (по 2 Гр. х 5 дней в неделю, 6 – 7 недель), СОД 50 Гр.(по 2,5 Гр х 20), СОД 39 Гр.(по 3 Гр х 13). Выбор схемы лечения зависит от ожидаемой продолжительности жизни пациента и локализации поражения. Аналогичные режимы могут быть применены в послеоперационном периоде, хотя доза облучения уменьшается в зависимости от размеров резидуальной опухоли.

Применение предоперационной лучевой терапии теоретически можно обосновать необходимостью профилактики местных рецидивов и интраоперационной диссеминации опухоли. С этой целью проводится интенсивный курс лучевой терапии по 5 Гр ежедневно в течении 5 дней, через 24-48 часов после окончания облучения пациента оперируют. Эффективность подобной терапии в настоящее время изучается.

Применение бисфосфонатов

С целью улучшения качества жизни больных РП с метастазами в кости в настоящее время активно используются препараты группы бисфосфонатов (*зомета, бонефос, бондронат, памиред милдронат, аредия*), которые являются синтетическими аналогами пирофосфатов, регулирующих процесс минерализации в организме. Применение этих препаратов в два раза уменьшает процент осложнений со стороны костной системы, таких как патологические переломы и сдавление спинного мозга, позволяет избежать необходимости проведения лучевой терапии или хирургического вмешательства, увеличивает безрецидивный период на 6 мес.

Результаты лечения рака почки

Результаты лечения РП представленные в литературе в значительной степени рознятся но, тем не менее, общие тенденции большинства исследователей очевидны. Giuliani et al. (1990), Herrlinger et al. (1991), Ditunno et al. (1992), Eschweg et al. (1994), Серняк П. С. (1996) приводят данные 5 летней выживаемости в зависимости от стадии заболевания.

5 – летняя выжи ваемость больных почечно-клеточным раком по данным различных авторов

Автор	Количество больных	Стадия заболевания	5-летняя выживаемость
Giuliani et al. (1990)	200	T ₁ N ₀	80
		T ₂ N ₀	68
		T ₃ N ₀	70
		N+M ₀	52
Herrlinger et al. (1991),	320	T ₁ N ₀	90
		T ₂ N ₀	90
		T ₃ N ₀	78
		N+M ₀	28
Ditunno et al. (1992),	97	T ₁ N ₀	100
		T ₂ N ₀	79
		T ₃ N ₀	68
		N+M ₀	25
Eschweg et al. (1994),	90	T ₁ N ₀	90
		T ₂ N ₀	87
		T ₃ N ₀	88
		N+M ₀	—
Серняк П.С. (1996)	131	T ₁ N ₀	—
		T ₂ N ₀	80
		T ₃ N ₀	72
		N+M ₀	46

На 5 летнюю выживаемость в большей степени влияет метастатическое поражение лимфатических узлов, чем размеры опухоли, при неметастатических стадиях рака возможно добиться 5-летней выживаемости у 68-100% больных. Если в регионарных лимфоузлах есть метастазы этот показатель снижается до 25-52%, а по данным отдельных авторов, ни один больной с метастазами в регионарные лимфоузлы не переживает пятилетний рубеж.

Диспансеризация больных

Диспансеризация должна быть направлена на раннее выявление опухолей почки. Прежде всего, у людей старше 40 лет, необходимо 1 раз в год брать анализ мочи и выполнять УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства. Эти исследования могут оказаться весьма эффективными, поскольку современные УЗИ аппараты способны выявлять опухоли до 0,5-1 см в диаметре. Таким доступным в современных условиях методом, возможно, выявлять рак почки на ранних стадиях заболевания. В случаях, когда у больного выявляется аденома почки, ему нужно предлагать оперативное лечение. У больных, имеющих доброкачественные опухоли почек необходимо проходить УЗИ исследование не реже 1 раза в 6 месяцев. Обследования желательно проходить на том же аппарате и у того же врача, чтобы достоверно оценить динамику.

После проведенного радикального лечения первый осмотр проводится спустя 1 месяц, затем 1 раз в 3 месяца в течении первого года и в последующем 1 раз в полгода в течении 5 лет. Каждый осмотр должен сопровождаться УЗИ контролем, не реже одного раза в полгода, рентгенисследованием органов грудной клетки, взятием общего анализ крови и мочи. По показаниям необходимо выполнять КТ, МРТ, изотопное исследование костей скелета, ренографию и т.д.

Профилактика рака почки

Как указывалось выше, курение является основным фактором, увеличивающим вероятность заболевания РП. Как известно табакокурение наиболее существенно влияет на заболеваемость раком легкого, мочевого пузыря и почки. Складывается впечатление, что компоненты табачного дыма, оказывают канцерогенное действие «на входе и выходе» из организма. Особое внимание следует уделить разъяснительной работе с детьми, подростками и молодыми людьми поскольку риск заболеть РП с течением времени снижается очень медленно.

Больше внимания необходимо уделять профосмотрам на нефтеперерабатывающих, бумагопроизводящих и других производствах, связанных с возможностью канцерогенного воздействия на персонал.