

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»**

На правах рукописи

ИСАЕВ ТЕЙМУР КАРИБОВИЧ

**ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК
ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
Трушкин Руслан Николаевич

Москва 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. РАК ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 От патологии трансплантированной почки к раку аллографта.....	14
1.2 Злокачественные образования почечной паренхимы.....	16
1.3 Современные аспекты инструментальных методов диагностики почечно-клеточного рака почечной паренхим.....	21
1.4 Органосохраняющие методы лечения локализованного рака почечной паренхимы.....	25
1.4.1 Резекция почки с опухолью: от лапароскопии к роботической хирургии.....	25
1.4.1.1 Интраоперационная ультразвуковая навигация в органосохраняющем лечении рака почечной паренхимы	32
1.4.2 Аблативные методы лечения рака почечной паренхимы.....	34
1.5 Иммуносупрессивная терапия в генезе развития образований трансплантированной почки.....	36
1.6 Почечно-клеточный рак трансплантированной почки: от лечения к происхождению.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	41
2.1.1 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование.....	41
2.1.2 Характер основного заболевания, вызвавшего терминальную хроническую почечную недостаточность у пациентов с почечно-клеточным раком трансплантированной почки.....	43
2.2 Методы исследования.....	44
2.2.1 Клинико-лабораторные методы исследования.....	44
2.2.2 Инструментальные методы диагностики.....	45

2.2.3 Морфологические методы исследования.....	51
2.2.4 Генетические методы исследования.....	52
2.3 Характеристика хирургических и аблативных методов лечения.....	54
2.3.1 Хирургические методы лечения.....	55
2.3.2 Аблативные методы лечения.....	63
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	64
ГЛАВА 3. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ.....	65
3.1 Заболеваемость почечно-клеточным раком трансплантированной почки.....	65
3.2 Роль ультразвукового исследования в выявлении почечно-клеточного рака трансплантированной почки.....	66
3.3 Результаты лучевых методов диагностики почечно-клеточного рака трансплантированной почки.....	68
3.4 Результаты морфологических методов диагностики почечно-клеточного рака трансплантированной почки.....	74
3.5 Хирургические методы лечения. Лапароскопическая резекция трансплантированной почки при почечно-клеточном раке	77
3.6. Результаты малоинвазивной резекции почечного трансплантата и особенности течения послеоперационного периода.....	85
3.7 Сравнительный анализ лапароскопических резекций почечного трансплантата с использованием интраоперационного ультразвукового исследования и без дополнительной визуализации.....	89
3.8 Лапароскопическая трансплантатэктомия при почечно-клеточном раке трансплантированной почки.....	93
3.9 Радиочастотная абляция почечно-клеточного рака трансплантированной почки.....	96
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ.....	99

4.1 От типа иммуносупрессивной терапии к срокам ее проведения.....	99
4.2 Риск развития злокачественного заболевания трансплантата от наличия массивной иммуносупрессивной терапии, проводимой ввиду кризов отторжения почечного аллографта в анамнезе.....	103
ГЛАВА 5. ЭТИОЛОГИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ.....	105
5.1 Результаты исследования химеризма.....	105
5.2 Результаты исследования гена Von Hippel–Lindau	109
ГЛАВА 6. ОТ СТАДИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ К АЛГОРИТМУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.....	113
6.1 Стадирование рака почечной паренхимы пересаженной почки.....	113
6.2 Алгоритм диагностики и лечения локализованного почечно-клеточного рака аллографта.....	114
6.3 Клинические наблюдения.....	117
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	131
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

За последние десятилетия доля пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью прогрессивно возрастает, несмотря на значимое развитие лечебно-диагностических комплексов мероприятий направленных на раннее выявление хронических заболеваний. В связи с терминальной хронической почечной недостаточностью тот или иной вид заместительной почечной терапии в РФ на сегодняшний день получает почти 60 тысяч пациентов [1,2].

Трансплантация почки является одним из основных методов лечения терминальной хронической почечной недостаточности. Среди больных, получающих заместительную почечную терапию в виде трансплантации почки, долгосрочная летальность на 48–82% ниже, чем в популяции ожидающих трансплантацию органа [36]. У этих больных сохраняется двукратный повышенный риск развития злокачественных заболеваний по сравнению со здоровым населением в целом [108] ввиду проводимой постоянной иммуносупрессивной терапии. Доля заболеваемости трансплантированных пациентов почечно-клеточным раком является низкой (0,19–0,5%) [108], но при корреляции с не трансплантированной популяцией (0,017%) [168] составляет 10-кратное увеличение. Причина повышенного риска злокачественных заболеваний у трансплантированных пациентов на сегодняшний день мало изучена, но вероятнее всего связана с постоянной проводимой иммуносупрессивной терапией [145]. Несмотря на увеличение количества публикаций, касающихся различных образований почечного трансплантата, данная тема является слабо освещенной в медицинском сообществе.

В мире на сегодняшний день описано чуть менее двухсот случаев рака трансплантированной почки и только у более трети больных с образованиями почечного трансплантата можно было отследить источник донорского органа. В одном из крупнейших мета-анализов отмечено, что у 74,2% донорский орган

был трансплантирован от умершего донора и 25,8% получили аллотрансплантат от живого донора [93]. Ввиду отсутствия каких-либо клинических проявлений трудность диагностики образований трансплантата крайне высока, порядка 80% образований трансплантированной почки протекают бессимптомно [93], и лишь 15% имеет какие-либо клинические проявления, в виде гематурии, обострения мочевого инфекции, острого почечного повреждения, боли в области почечного трансплантата. Стоит отметить, что порядка 79% всех образований диагностируется при ультразвуковом исследовании почечного трансплантата, ввиду планового диспансерного обследования, и 21% благодаря лучевым методам диагностики [126]. Также нельзя не отметить тот факт, что в диагностике злокачественной природы образований почечной паренхимы на сегодняшний день используется компьютерная томография с внутривенным контрастированием, но ввиду возможной контраст-индуцированной нефропатии трансплантированной почки выполнение данного исследования у ряда пациентов сопряжено с высокими рисками потери трансплантата. Ввиду этого у данной когорты пациентов, в подавляющем числе случаев, единственным методом, позволяющим установить диагноз, является магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, при отсутствии противопоказаний для выполнения этого исследования [65,126].

Несмотря на высокую сложность диагностики образований трансплантированной почки наибольшая проблема на сегодняшний день заключается в лечении данного заболевания, ввиду сложности выполнения каких-либо методик лечения, при рисках возможной потери трансплантированного органа или прогрессирования злокачественного процесса [145,147,149,168]. В мире на сегодняшний день чуть меньше половины пациентов, имеющих рак трансплантированной почки, получили аблативные методики лечения, такие как радиочастотная абляция и криотерапия. Стоит отметить, что порядка ста пациентам, из всех известных случаев рака трансплантированной почки выполнено органосохраняющее

оперативное пособие в виде резекции почечного трансплантата открытым доступом. В литературе, на данный момент, описаны единичные случаи выполнения резекции почечного трансплантата малоинвазивным доступом, будь то лапароскопически или при использовании роботической хирургии [145,147,149,168,173].

Таким образом, обращает на себя внимание малое освещение проблемы рака трансплантированной почки, отсутствие полной картины эпидемиологии и распространенности злокачественного процесса трансплантированной почки, отсутствие четких алгоритмов хирургического лечения и ведения данной группы пациентов, а также неполнота и фрагментированность данных после проведенного лечения, различные сроки наблюдения и отсутствие данных о происхождении данной группы больных.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения пациентов с почечно-клеточным раком трансплантированной почки.

Задачи исследования

1. Проанализировать эпидемиологию и заболеваемость почечно-клеточным раком трансплантированной почки.
2. Оценить влияние иммуносупрессивной терапии и наличия кризов отторжения на риск развития почечно-клеточного рака трансплантированной почки.
3. Провести сравнительный анализ генома опухоли и ткани трансплантированной почки и определить этиологию рака почечной паренхимы трансплантата.
4. На основании результатов анализа распространенности, морфологических, генетических клинических исследований классифицировать почечно-клеточный рак трансплантированной почки по стадиям.

5. Определить показания к выполнению хирургических и аблативных методик лечения.
6. Разработать унифицированную технику операции лапароскопической резекции трансплантированной почки с опухолью.
7. Проанализировать опыт и результаты выполнения лапароскопической резекции трансплантированной почки с опухолью.
8. Определить алгоритм диагностики и лечения пациентов с почечно-клеточным раком трансплантированной почки.

Научная новизна

Впервые на основании изученных данных проанализирована заболеваемость почечно-клеточным раком трансплантированной почки и создан алгоритм обследования пациентов с почечным трансплантатом с целью онко-скрининга. На основании проведенного исследования впервые в отечественной практике оценены результаты применения лапароскопических и аблативных технологий и возможности их использования в органосохраняющем лечении почечно-клеточного рака трансплантированной почки.

В настоящем исследовании впервые в мировой практике разработана и внедрена новая единая хирургическая методика малоинвазивного удаления злокачественной опухоли трансплантированной почки, позволяющая уменьшить травматичность хирургического лечения, а также снизить интраоперационные и послеоперационные осложнения.

В проведённой научной работе, впервые на достаточном количестве пациентов, определена этиология почечно-клеточного рака трансплантированной почки, основанная на анализе хромосомной ДНК опухоли и нормальной ткани трансплантированной почки. Также на основании изученных данных впервые в мире изучена экспрессия гена Von Hippel–Lindau и определена генетическая детерминированность светлоклеточного рака почечного трансплантата.

Практическая значимость

На основании полученных данных определена новая нозологическая форма злокачественного заболевания – почечно-клеточный рак трансплантированной почки. Проанализированные в ходе исследования данные являются основой для определения показаний к применению хирургических и медикаментозных подходов в лечении рака почечного трансплантата.

Изученные данные о природе развития рака трансплантированной почки позволили определить оптимальный тип иммуносупрессивной терапии у пациентов со злокачественным заболеванием почечного трансплантата.

Разработанная методика малоинвазивного удаления злокачественной опухоли трансплантированной почки, основанная на создании временной ишемии трансплантированной почки, является золотым стандартом лечения локализованного почечно-клеточного рака трансплантированной почки при любых размерах образования.

Методология и методы исследования

Работа основана на анализе 3270 больных, получающих заместительную почечную терапию, в виде трансплантации почки в период с 2013 по 2023 годы. Оперативные вмешательства были выполнены 31 пациентом, из них 29 лапароскопическим доступом. При выполнении работы использовались данные лабораторных и инструментальных исследований, включая мультиспиральную компьютерную томографию с 3D реконструкцией и магниторезонансную томографию с парамагнетиком, морфологических и генетических исследований удаленных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость почечно-клеточным раком трансплантированной почки у реципиентов трансплантированной почки достигает 0,97%. Проведение активного скрининга реципиентов почки на наличие опухоли позволяет увеличить выявляемость новых случаев рака трансплантата.
2. Лапароскопическая резекция аллографта с опухолью является эффективным и безопасным методом лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки, и не сопровождается рецидивом хронической почечной недостаточности и прогрессированием злокачественного процесса.
3. Рак трансплантированной почки происходит из донорской ткани. Светлоклеточный рак почечного трансплантата является генетически детерминированным заболеванием, ввиду наличия мутации в 1,2,3 экзоне гена Von Hippel–Lindau.
4. Риск развития онкологического процесса в паренхиме трансплантированной почки у пациентов перенесших кризы острого отторжения, выше на 0,9% ($p < 0,05$), чем у пациентов не перенесших кризы отторжения и получающих стандартную иммуносупрессивную терапию.
5. Органосохраняющее лечение в объеме лапароскопической резекции трансплантата с опухолью является предпочтительным методом при локализованном раке пересаженной почки; аблативные методики лечения могут быть применены при невозможности проведения оперативного пособия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научной работы установлена на достаточно репрезентативном объеме клинических наблюдений и выполненных исследований, а также сроками и систематичностью наблюдений за пациентами, перенесших лапароскопическую резекцию трансплантированной почки с опухолью, радиочастотную абляцию опухоли аллографта, трансплантатэктомию, а также использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования и статистической обработки.

Апробация диссертационной работы состоялась 14 июля 2023 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научно квалификационная работа выполнена в рамках гранта Департамента Здравоохранения города Москвы №2412-66 (2022 г).

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на III Московском объединенном съезде нефрологов (Москва, 2022 г.); XV Всероссийской урологической видеоконференции (Москва, 2023 г.); VII Конгрессе ассоциации молодых урологов России (Москва, 2023 г.).

В мае 2023 года результаты диссертационной работы, после предварительного конкурсного отбора из 98 претендентов, представлены на совете главных врачей Департамента Здравоохранения города Москвы и номинированы на Премию города Москвы в области медицины.

Внедрение в практику

Полученные результаты используются в практической деятельности урологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ №52»), хирургического отделения № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также используются в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

В научно-квалификационной работе автором самостоятельно разработаны: концепция, дизайн и задачи исследования; внедрены и осуществлены хирургические и интервенционные вмешательства у включенных в исследование больных. Автором осуществлен сбор материала для исследования, сформирована база данных, выполнен анализ и статистическая обработка с последующей интерпретацией полученных результатов.

Работы, опубликованные по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 13 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, получен патент РФ № на изобретение 2798964: «Способ резекции трансплантированной забрюшинно почки по поводу опухоли размером более 7см, расположенной интраренально».

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методам исследования, трёх глав результатов собственных исследований, обсуждения, 8 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 200 источников, в том числе 11 отечественных и 189 зарубежных. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 81 рисунком.

ГЛАВА 1. РАК ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 От патологии трансплантированной почки к раку аллографта

В связи с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) тот или иной вид заместительной почечной терапии в РФ на сегодняшний день получает 59153 пациента, из них 17% (10059) реципиенты трансплантированной почки согласно данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Ежегодно, более тысячи пациентов в РФ становятся реципиентами трансплантированной почки (ТП) и с каждым годом отчетливо прослеживается корреляция в виде увеличения количества трансплантаций почек [1,2].

Несмотря на колоссальные успехи в комплексном лечении после трансплантации почки, долгосрочная выживаемость аллографтов и пациентов в ряде случаев остается на низком уровне, поскольку примерно 40-42% пересаженных почек утрачивают свою функцию в течение десяти лет после трансплантации [21,31]. Как иммунологические, так и не иммунологические факторы способствуют поздней потере аллотрансплантата. Принимая во внимание все значимые улучшения в направлении понимания клеточных и молекулярных механизмов, а также диагностических классификаций хронического отторжения почечного трансплантата, отсутствие раннего выявления, дифференциальной диагностики и эффективных методик лечения по-прежнему представляют собой серьезные проблемы в долгосрочной перспективе у этой группы больных. Стоит отметить, что помимо проблемы с хроническим отторжением трансплантированной почки и сосудистыми патологиями пересаженной почки на сегодняшний день выделяют еще ряд заболеваний аллографта, при анализе которых отчетливо определяются статически достоверные факторы, способствующие утрате почечной функции [21,31]. По данным крупного исследования Van Loon E, основанном на анализе

более 1000 пациентов с трансплантированной почкой, определена этиология утраты аллографта. Из них отторжение пересаженной почки было причиной его потери в 154 случаях (43,3%) из 365 пациентов, утративших почечный трансплантат. В 30,4 % четкую причину потери органа выявить не удалось, хотя в 21,4% биопсия трансплантированной почки показала хроническое повреждение почечной паренхимы. У 11,7% определена структурная причина, также в 10,4% была выявлена полиомавирус-ассоциированная нефропатия, почти в 10% определена гемодинамическая причина и в 7,8% первичное отсутствие функции пересаженной почки. Также стоит отметить, что в 8,4% случаев к утрате аллографта привел рецидивирующий или возникший *de novo* гломерулонефрит. Порядка в 5 % случаях выявлены другие причины, такие как злокачественные образования трансплантированной почки, мочекаменная болезнь пересаженного органа, тромботическая нефропатия. Нельзя не отметить вклад мочекаменной болезни (МКБ) ТП в развитие гнойно-септических осложнений, приводящих к потере аллографта. По данным крупного мета-анализа, основанном на 83 тысячах пациентов с пересаженной почкой почти у 2% реципиентов почечного трансплантата диагностируется МКБ аллографта в течение 3 лет после трансплантации почки, также в исследовании определены факторы риска, такие как конкременты в собственных почках в анамнезе и более длительный период диализа [21,31].

В последние десятилетия отмечено увеличение количества публикаций, посвященных злокачественному заболеванию пересаженной почки. При анализе выявляемости рака трансплантированной почки (РТП) на сегодняшний день объективных статических данных в отечественной и мировой литературе не отражено, ввиду редкой встречаемости данного заболевания. Однако при детальном разборе одного из крупнейших мета-анализов Griffith, J.J. et al., посвященных РТП, отражена возможная заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) у трансплантированных больных, которая составляет от 0,19 до 0,5%, но по сравнению с не трансплантированной популяцией (0,017%) составляет 10-кратное увеличение [145,147,149,168,173]. По данным анализа

публикаций, посвящённых раку пересаженной почки в мире описано порядка 200 случаев почечно-клеточного рака аллографта, стоит отметить, что данные разрознены, одноцентровых исследований не представлено. Зачастую лечение ПКР ТП заключалось в удалении почечного трансплантата и рецидиву ТХПН.

1.2 Злокачественные образования почечной паренхимы

На сегодняшний день ПКР в структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями мочеполовой системы населения Российской Федерации находится на 2 месте и составляет 4.7% от всех выявленных злокачественных заболеваний у мужского населения и 3.1% у женского населения соответственно. В 2021 году в Российской Федерации впервые-выявленный рак почки был диагностирован более чем у 22 тысяч пациентов, что меньше, чем в 2020 году более чем на тысячу больных. Данная статическая ситуация вероятнее всего обусловлена снижением уровня скрининга у населения в целом, ввиду пандемии новой коронавирусной инфекции. Однако при оценке динамики распространенности ПКР с 2011 года по 2021 год отмечается увеличение численности контингента больных с 78.5 до 132.8 на 100 тысяч населения, в свою очередь среднегодовой темп прироста больных со злокачественным процессом почечной паренхимы составляет 2.03% и за 10 лет составляет 22.8% у всего населения России [10]. Ввиду вышеизложенного и принимая темпы прироста заболеваемости ПКР, изучение РТП и природы возникновения последнего, безусловно актуальна как в онкологии, так и в трансплантологии [4,5].

Лечение и диагностика ПКР неизменно остаются на лидирующих позициях в современной медицине, как одна из наиболее быстро развивающихся высокотехнологичных областей онкологии. За последние два десятилетия произошли значительные изменения в лечении, диагностике ПКР, включая достижения в малоинвазивных подходах хирургического и иных видов

лечения. Основные методики лечения основываются на морфологической дифференцировке опухолевого процесса, и определения последних в различные патологические подтипы. Почечные новообразования представляют группу гетерогенных опухолей с различными генетическими и эпигенетическими нарушениями, которые отражаются в их гистопатологических особенностях и молекулярных профилях [83].

Пересмотренная классификация ВОЗ в 2016 году основана на достижениях в понимании новых характеристики молекулярной и патологической патологии почечно-клеточного рака. При детальном разборе подтипов ПКР стоит отразить, что в классификации оставлены классические типы, но и также добавлены новые подтипы ПКР (таблица 1) [82,176, 200].

Таблица 1 – Гистологическая классификация почечно-клеточных опухолей по ВОЗ от 2016 года

<u>Используемые подтипы почечно-клеточного рака</u>	Новые подтипы почечно-клеточного рака
1. Светлоклеточный рак	7. Мультилокулярная кистозная опухоль низкой степени злокачественности
2. Папиллярный рак	8. Транслокационный ПКР семейства МiТ (фактор транскрипции, связанный с микрофтальмией)
3. Хромофобный рак	9. Тубулокистозный почечно-клеточный рак
4. Протоковый рак	10. Почечно-клеточный рак, ассоциированный с кистозной болезнью почек.
5. Муцинозный тубулярный и веретенклеточный рак	11. Сукцинатдегидрогеназа-дефицитный почечно-клеточный рак (СДГ-дефицитный ПКР)
6. Не классифицируемые образования	12. Почечно-клеточный рак, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом

При анализе вышеописанной таблицы стоит остановиться на ряде подтипах ПКР, заслуживающих большего внимания, ввиду встречаемости, особого течения злокачественного процесса, генетической детерминированности и встречаемости при раке пересаженной почки [168,173,176,200].

1. Светлоклеточный рак почечной паренхимы. Возникает в эпителиальных клетках, выстилающих проксимальные каналы, поражает, как правило, людей всех возрастов, включая детей, но большинство из этих опухолей развивается у пациентов старше 40 лет с преобладанием мужчин, соотношение мужского и женского пола приблизительно 1,5 к 1. Согласно данным Li Y et al. подавляющее большинство случаев светлоклеточного рака имеют характерные цитогенетические нарушения, которые включают потерю генетического материала из короткого плеча хромосомы 3 и мутации в гене Von Hippel–Lindau (VHL), ввиду инактивации гена-онкосупрессора. Такая реактивация ведёт к утрате функций шифруемого данным геном белка-супрессора pVHL, выявляемой почти в 100 % случаев наследственных форм ПКР. Как результат ингибирование внутриклеточной регуляции уровня транскрипционного фактора HIF (фактор, индуцируемый гипоксией), что приводит к неконтролируемому усилению ангиогенеза, что выступает как одно из важных условий появления ПКР. Данный вид ПКР является самым распространенным и по данным ряда авторов, составляет от 80 до 90 % всех злокачественных процессов почечной паренхимы. При обзоре данных крупного мета-анализа РТП, встречаемость светлоклеточного варианта ПКР у данной когорты больных составляет 45,7% [12,18,20,29,39,46,67,69,78,98,100,144,168,173].

2. Папиллярный рак почечной паренхимы. Второй по распространенности среди всех ПКР, имеет характерные цитогенетические и гистологические особенности, отличающие его от других типов. Согласно данным атласа исследований генома рака под редакцией Linehan WM et al. большинство из этих опухолей спорадические, но некоторые типы имеют генетическую детерминированность, ввиду мутации в онкогене MET

(тирозинкиназный рецептор, в норме экспрессируемый эпителиальными клетками) при 7q31 с предрасположенностью к развитию множественных двусторонних поражений почек. Мутации MET были обнаружены приблизительно у 13% пациентов с папиллярным ПКР. Стоит отметить, что в крупнейшем мета-анализе рака трансплантированной почки данный тип опухоли является довольно встречаемым и составляет порядка 42 % всех образований трансплантированной почки, однако не в одном обзоре не сообщались данные по изучению мутации в онкогене MET при злокачественном процессе трансплантата [40,50,56,121,138,183,188,194,200].

3. Мультилокулярная кистозная опухоль низкой степени злокачественности: в более ранних классификациях использовался термин «мультилокулярный кистозный ПКР». Данная опухоль проявляет довольно похожие иммуно-гистохимические профили со светлоклеточным ПКР. При анализе современных данных выявлено, что в 25% случаев в данном типе злокачественного процесса имеется мутация гена VHL. Но стоит отметить, что при сравнении с светлоклеточным вариантом ПКР, данный тип опухоли не метастазирует. В виду вышеизложенного экспертами ВОЗ введено изменение в новой классификации рака почки на мультилокулярную кистозную опухоль с низким потенциалом злокачественности. [30,47,52,161,178,197,199,200]. Также отмечено, что отличительный критерий в морфологической диагностике данного типа опухоли является отсутствие очагов некроза, а также низкая степень дифференцировки по классификации ВОЗ/Международного общества урологической патологии (ISUP) не выше 1—2. У больных со злокачественным процессом трансплантата данный тип опухоли в современной литературе не описан, однако схожесть светлоклеточного ПКР с мультилокулярной кистозной опухолью и наличием генетической детерминированности почти в четверти случаев представляет важную научную ценность и говорит о малой изученности этого типа ПКР [30,47,52,161,178,197,199,200].

4. Почечно-клеточные раки с MiT-транслокацией: группа злокачественных образований почечной паренхимы, сопряженных с мутациями в семействах генов MiT. Camparo P. Et al описывал транслокацию в генах TFE-3 (транслокацией Xp11) и TFEВ (транслокацией t(6;11)). Учитывая схожесть характеристик онкологического процесса почечной паренхимы, рассматривают эти опухоли в рамках единой группы. Довольно часто данный тип ПКР имитирует онкоцитому, светлоклеточный ПКР, мультилокулярную кистозную опухоль низкой степени злокачественности или ангиомиолипому. Стоит отметить, что данный тип опухоли не встречался при РТП, ввиду редкости последнего, однако генетическая детерминированность данного типа ПКР, безусловно имеет важную клиническую и практическую значимость [19,55,68,115,155].

5. Хромофобный ПКР: впервые описан в 1985 году и получил свое название от морфологически аналогичных опухолевых клеток, идентифицированных в экспериментально полученной опухоли почки у крысы. В 2014 году Davis CF et al. определил генетическую аномалию, наиболее часто выявляемую при хромофобном ПКР: потеря копии части хромосомы при репликации для большинства или всех хромосом 1, 2, 6, 10,13, 17 и 21 (в > 80% случаев), а также потери различных других хромосом. Что касается эозинофильного варианта хромофобного рака почки, приблизительно в 50% из случаев имеют различные хромосомные аномалии, при сравнении с классическим вариантом хромофобного ПКР. Встречаемость хромофобного РТП составляет порядка 3%, однако, во всех репортированных случаях [68,69,115,183,200].

Таким образом, гистологическая дифференцировка опухоли, а также генетическая детерминированность являются важными аспектами, опираясь на которые можно улучшить результаты лечения ПКР, и в случае РТП вероятнее всего выяснить этиологию злокачественного процесса трансплантированного органа [168,173].

1.3 Современные аспекты инструментальных методов диагностики почечно-клеточного рака

Для выявления образований почечной паренхимы на сегодняшний день используются ультразвуковые методы диагностики, которые в сочетании с мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ) имеют высокую специфичность и чувствительность [9]. В большинстве случаев образования почечного трансплантата выявляются при плановом рутинном ультразвуковом исследовании (УЗИ) и подтверждаются данными лучевой диагностики. Стоит отметить, что специфичность и чувствительность УЗИ в диагностике образований трансплантата составляет 46% и 12%, соответственно, но при этом почти 80% всех образований аллографта диагностируют при плановом УЗИ [9]. В эпоху активного развития систем визуализации в последнее время внедряется методика УЗИ с контрастным усилением (КУУЗИ), которая показывает диагностические возможности, сопоставимые с лучевыми методиками. КУУЗИ обладает довольно высокой чувствительностью – 93% в диагностике образований почечной паренхимы и приемлемой специфичностью 72,5% [9]. Также нельзя не отметить, что КУУЗИ превосходно подходит для оценки сосудистых осложнений почечного трансплантата, таких как артериальные и венозные тромбозы, чувствителен при обнаружении активных паранефральных кровотечений из-за его высокого разрешения изображения в режиме реального времени [9].

Использование лучевых методов диагностики для стадирования ПКР позволяет добиться оптимальных результатов в лечении. Международные рекомендации по стадированию ПКР в основном основываются на стадии TNM, где крайне важную значимость имеет размер первичной опухоли - tumor. Мультиспиральная компьютерная томография является прогностически важным и ценным методом диагностики рака почечной паренхимы, ввиду четко выработанных радиологических критериев, демонстрирующих распространенность процесса, заинтересованность сосудистого русла и собирательной системы почки [52]. На сегодняшний день, помимо классических станций для анализа снимков МСКТ с

контрастным усилением, используются и внедряются автоматические системы на базе радиомики. Последняя совмещает в себе радиологию с математическим моделированием на основе глубокой процессинговой обработки, посредством программных модулей. В мета-анализе Bhandari A. et al, освещающим порядка 13 исследований по данной проблематике, с высоким уровнем статической достоверности идентифицируются и изучаются рентгенологические и процессинговые признаки, определяющие подтип опухоли, форму, интенсивность, текстуру и вейвлет (wavelet - тип признака более высокого порядка), различных образований. Во многих исследованиях дифференцировали светлоклеточный ПКР низкой и высокой степени злокачественности с высокой достоверностью (AUC = 0,82–0,978), также радиомика использовалась для рентгенологической диагностики типов опухолей, таких как ангиомиолиптома с низким содержанием жира, папиллярного и хромофобного ПКР, онкоцитомы почки [45].

Также нельзя не отметить роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) с парамагнетиком в диагностике рак почечной паренхимы. На сегодняшний день в рутинной практике МРТ при ПКР используется как метод уточняющей диагностики, с целью определения первичного источника опухолевого процесса и исключения происхождения злокачественного процесса из уротелия собирательной системы почки. В крупном мета-анализе Yang Li et al. освещаются современные аспекты использования DWI взвешенных изображений в диагностике ПКР. В мета-анализ вошло порядка 15 исследований, включающих 1386 поражений почек, отмечена высокая специфичность и чувствительность методики с 95% доверительным интервалом, также определено, что DWI режим является информативным режимом МРТ, для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений как почечной паренхимы, так и мочевыделительного тракта в целом [95].

В эпоху активного развития лучевых методов диагностики, стоит отметить о возможности использования позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике ПКР. Зачастую эта методика используется при диссеминированном ПКР. Согласно данным Lindenberg L et al., основанных на мета-анализе используемых препаратов для контрастного усиления при проведении исследования,

ПЭТ с ^{18}F фтордезоксиглюкозой является довольно многогранным инструментом визуализации очаговой патологии при ПКР [132]

Использование инструментальных методов диагностики ПКР трансплантированной почки основывается на скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ) трансплантата. В мета-анализе Griffith, J.J. et al все образования пересаженной почки заподозрены при УЗИ, это порядка 79%, а также 18% при МСКТ малого таза. Однако, учитывая наличие пересаженного органа риски контраст-индуцированной нефропатии почечного трансплантата велики [173]. Стоит отметить, что по данным Zhang F. Et al с ростом применения контрастных препаратов при МСКТ, контраст-индуцированная нефропатия стала одной из ведущих причин ятрогенной почечной недостаточности. Ввиду того, что основной механизм связан с гипоксией мозгового вещества почечной паренхимы и прямой токсичностью контрастных веществ, окислительным стрессом, апоптозом, иммунной/воспалительной и эпигенетической регуляцией при контраст-индуцированной нефропатии [15]. Учитывая вышеизложенное, использование МРТ с парамагнетиком и оценкой в DWI режиме, является более предпочтительным с целью диагностики распространенности опухолевого процесса трансплантированной почки, ввиду возможных минимальных рисков контраст-индуцированной нефропатии трансплантата [42].

С целью стандартизации в оценке опухоли, предотвращения осложнений, прогнозирования времени ишемии и улучшения клинических результатов и принятия клинических решений было разработано множество предоперационных систем оценки образований почек [17,37,44,81,86,136,153,154,159,198]. Некоторые из часто используемых систем оценки почечной нефрометрии обсуждаются ниже.

Почечная нефрометрия (R.E.N.A.L. nephrometry score) представляет собой систему анатомической классификации почечных образований. Впервые эта шкала предложена Kutikov A, Uzzo RG в 2009 г. и получила широкое признание и применение в клинической практике (таблица 2). Название шкалы взялось из аббревиатуры (renal (англ.) – почечный) и все параметры рассматриваются исходя из начальной буквы: (R)adius – размер; (E)xophytic/endophytic –

экзофитный/эндофитный характер роста; (N)earness the collecting system or sinus – близость к собирательной системе почки или синусу; (A)nterior/posterior – передняя/задняя локализация; (L)ocation relative to the polar lines – расположение относительно линии полюса. Таким образом, характеристики образования в нефрометрической шкале R.E.N.A.L. проводится на основании 5 пунктов: 1) размера образования; 2) экзофитный или эндофитный характер роста; 3) расположение относительно собирательной системе или синусу почки; 4) расположения относительно линии полюса; 5) передней или задней поверхности почки. Оценка первых 4 параметров производится количественно от 1 до 3 баллов в каждой категории. Переменная, указывающая на переднюю или заднюю локализацию опухоли, оценивается с присвоением постфикса [17,37,44,73,81,86,134,136,153,154,159,198].

Таблица 2 – Нефрометрическая система R.E.N.A.L

Критерий	1 балл	2 балла	3 балла
R (радиус, максимальный размер), см	≤4	4,1–6,9	≥7
E (экзофитный/эндофитный характер роста)	≥50 % экзофитный рост	<50 % экзофитный рост	Полностью эндофитный
N (расстояние от собирательной системы/почечного синуса), мм	≥7	4,1–6,9	≤4
A (передняя/задняя локализация)	Нет баллов. Обозначаются постфиксами «а», «р», «х», «h»		
L (локализация относительно линии полюса)	Образование целиком ниже линии нижнего полюса или выше линии верхнего полюса	Образование пересекает линию полюса (<50% образования между линиями полюсов)	≥50 % образования пересекает линию полюса. Образование находится между линиями полюсов. Образование пересекает среднюю линию

Согласно исследованию Kutikov A. отмечено, что увеличение стадии R.E.N.A.L. связано с гистологическими особенностями и агрессивностью опухоли [86]. Ficarra et al. разработал шкалу PAUA, которая объединяет размер опухоли и анатомические особенности почечной массы [136]. В 2010 году Simmons et al. опубликовали систему оценки опухоли почки c-index, которая требует сложного расчета и в определенной степени трудно применима в ежедневной клинической практике [84]. В 2016 году Spaliviero et al. разработали систему оценки ABC, которая может оценивать сложность резекции почки, включая взаимосвязь между размерами опухоли почки, анатомией почечной артерии, особенно артериальных ветвей, подлежащих диссекции при ЛРП [17,37,44,73,81,86,134,136,153,154,159,198].

Все системы оценки на основе данных МСКТ и МРТ могут помочь предсказать сложность резекции почки, но они основываются только на опухолеспецифических факторах. Если рассмотреть шкалу вероятности спаек Мейо, которую легко рассчитать, также можно довольно точно предсказать наличие периренальной интимно-спаянной жировой клетчатки, визуализируемой при резекции почки. Стоит отметить, что это многообещающая шкала вероятности, которую необходимо изучить на большей выборке пациентов [94].

1.4 Органосохраняющие методы лечения локализованного рака почечной паренхимы

1.4.1 Резекция почки с опухолью: от лапароскопии к роботической хирургии

На лидирующее место в лечении ПКР на сегодняшний день выходят хирургические методы лечения. При распространенных образованиях почки выполняется радикальная нефрэктомия, как правило, лапароскопическим или роботическим доступом, ввиду высокой прецизионности этих методик при приемлемых онкологических результатах лечения. Однако в последние

десятилетия органосохраняющие методы лечения, даже при довольно крупных размерах ПКР, выходят на лидирующие позиции в лечении, ввиду многих объективных причин [38].

Лапароскопическая резекция почки (ЛРП) впервые была проведена в 1993 г. [174]. Развитие этой методики оперативного лечения постепенно совершенствовалось в течение последних двадцати лет, в связи с чем, резекция почки стала золотым стандартом хирургического лечения ПКР при локализованных формах [174]. Резекция почки с ПКР имеет сопоставимые онкологические результаты с радикальной нефрэктомией, которая, как сообщает ряд авторов, связана с более высокой смертностью и большей вероятностью почечной недостаточности [174]. Несмотря на техническую сложность ЛРП, в последнее время, роботическая резекция почки с опухолью получила широкое применение.

Минимально инвазивная резекция почки (МИРП), благодаря применению современных систем визуализации, при образованиях более 40 мм стала методом выбора, поскольку обеспечивает лучшее сохранение почечной функции без увеличения частоты положительного хирургического края [119]. В последнее время все больше и больше сложных образований почек лечат с помощью МИРП. Pavan N. et. al. провел систематический обзор и метаанализ, включая 13 исследований, для сравнения данных о МИРП для образований >4 см (n = 4441) и для опухолей <4 см (n = 1024). Время ишемии было больше в группе >4 см, не было обнаружено существенных различий в послеоперационной скорости клубочковой фильтрации и развитии послеоперационной хронической болезни почек. Более того, не было достоверных различий в частоте встречаемости положительного хирургического края [119]. С развитием техники ЛРП, лучших возможностей визуализации забрюшинного пространства, резектабельность образований центрального и внутри-синусового расположения стала возможна [38,119]. Стоит отметить, что для образований более 4 см ожидаются рандомизированные исследования с большой выборкой для оценки и сравнения

отдаленных онкологических результатов ЛРП с лапароскопической радикальной нефрэктомией.

Сравнительные исследования показали, что лапароскопический доступ в органосохраняющем лечении рака почки экономически более эффективен, чем роботический. Li M. et.al. провели сравнительную оценку двух доступов используемых в лечении ПКР и не обнаружили существенных различий во времени операции, кровопотере, частоте положительного хирургического края и послеоперационных осложнениях. Однако лапароскопический доступ коррелировал с более низкими финансовыми затратами на выполнение оперативного пособия [38,87]. Froghi et al. провели мета-анализ, который включал 6 не рандомизированных исследований, включающих 256 пациентов с ПКР стадии T1a, результаты ЛРП и роботической резекции почки были схожими, достоверных различий во времени ишемии не отмечено [81]. Aboumarzouk et al. провели аналогичное исследование, оценивая 7 не рандомизированных исследований пациентов с роботическим (>300) и лапароскопическим доступом (>400), в конечном счете время ишемии было больше в группе ЛРП, однако не выявлено никаких существенных различий с точки зрения объемов кровопотери, времени оперативного лечения, частоты конверсий, сроков пребывания в стационаре [159]. С другой стороны, Choi JE et.al. провел мета-анализ, в который были включены 2240 пациентов: не выявлено различий в осложнениях, изменении функции почек, времени оперативного пособия, кровопотери и времени ишемии. Тем не менее, группа роботической хирургии показала лучшие результаты при проведении конверсии в открытую операцию [37].

В последние десятилетия применение безишемической резекции почки довольно распространено. Техника нулевой ишемии первоначально использовалась для сохранения максимальной почечной функции, чтобы избежать ишемического повреждения, вызванного пережатием почечных сосудов. В последнее время в методику «нулевой ишемии» включают также супер-селективное пережатие почечных артерий или вен и их ветвей. Liu et al.

провели мета-анализ, который включал 10 ретроспективных исследований: 728 случаев резекции почки без ишемии и 1267 случаев с пережатием почечной ножки. В исследовании не было обнаружено существенных различий по полу, возрасту, индексу массы тела, объему опухоли и СКФ до оперативного лечения. В группе нулевой ишемии с большей частотой проводились гемотрансфузии в послеоперационном периоде и также отмечена низкая частота положительного хирургического края при сравнении с контрольной группой. Важно отметить, что безишемическая резекция почки обеспечивает лучшее сохранение функции почечной паренхимы при сравнении с классической резекцией почки ($p=0,005$) [118].

Еще в одном мета-анализе, включившего 14 исследований не выявлено существенных различий в размере опухоли, продолжительности операции, времени оперативного пособия, частоты положительного края, частоте трансфузий и общих осложнений, в сравнении ишемической и безишемической групп. Однако имелась тенденция к увеличению объема кровопотери и трансфузии в группе без пережатия почечных сосудов, однако статическая достоверность не была достигнута ($p = 0,12$ и $0,07$ соответственно) [193]. S. Rais-Bahrami et. al. ретроспективно проанализировали 390 случаев лапароскопических резекций почек из которых 126 с нулевой ишемией и 264 с пережатием почечной ножки. Вне зависимости от стадии процесса ПКР время проведения оперативного пособия в обеих группах достоверно не различалось [117]. После систематического обзора 50 опубликованных статей Simone et. al. пришли к выводу, что пациентам с периферическим раком почки или небольшими размерами образования выполнение резекции почки предпочтительно без пережатия почечной ножки [76]. Однако согласно публикации Shah et. al. при 5-летней медиане наблюдения исследователи не смогли найти каких-либо существенных различий между группами ишемической и безишемической ЛРП, при оценке СКФ или частоты прогрессирования ХПН [187].

Таким образом, на сегодняшний день ЛРП и роботическая резекция почки становятся золотым стандартом лечения ПКР. Вся орган-сохраняющая хирургия почки в лечении ПКР направлена на достижение трех основных принципов: полное удаление опухоли; максимальное сохранение функции почки; отсутствие осложнений. Стоит отметить, что все вышеперечисленные принципы в полном объеме должны быть использованы в лечении РТП. Редкость этого заболевания, отсутствие полной картины эпидемиологии и распространенности рака трансплантированной почки создают сложность в подходах в лечении [87].

В мета-анализе Griffith, J.J. et al. проведен обзор лечения пациентов с РТП, стоит отметить, что это единственный крупный анализ пациентов в отечественной и иностранной литературе. Из представленных данных 110 больным из 163 (67.5%) выполнено органосохраняющее пособие, в виде резекции почечного трансплантата с опухолью. Однако описываются единичные случаи выполнения резекции трансплантированной почки малоинвазивно, в виде роботической резекции почечного трансплантата с опухолью или лапароскопической РТП, остальным пациентам оперативное лечение проведено открытым доступом. У 3,6% из всей группы больных развился локальный рецидив в течение усредненного периода наблюдения 3,12 лет, и всем этим пациентам в итоге выполнена радикальная трансплантатэктомия [168].

С 2020 по 2022 отмечено увеличение ряда публикаций о единичных случаях выполнения малоинвазивной резекции РТП у пациентов длительно получающих иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина. Также стоит отметить, что не один автор не указывает на единую технику выполнения оперативного пособия лапароскопическим доступом в определенной методологической последовательности, что свидетельствует о разрозненности данных и отсутствия стандартов в выполнении лапароскопической резекции трансплантированной почки. Но почти во всех

публикациях описывают «экстремальную» сложность выполнения эндоскопического вмешательства [88,158].

Стоит отметить, что на сегодняшний день описано 5 роботических резекции трансплантата. Однако всего единственная публикация посвящена серии роботических резекций трансплантата, по поводу рака пересаженной почки, выполненная одним хирургом и описанная японским автором Watanabe S. В статье описываются всего 2 случая рака почечной паренхимы трансплантата. Все образования выявлены спустя более чем 15 лет после трансплантации. По данным публикации максимальный размер опухоли составлял 32 и 24 мм, Renal 6a и 7p соответственно. Время проведения оперативного пособия составляло 214 и 157 минут, время ишемии 12 и 25 минут. Кровопотеря в обоих случаях была минимальна (<50 мл), послеоперационный период протекал без осложнений, рецидива ТХПН не отмечено. По данным гистологического заключения по одному случаю светлоклеточного и папиллярного ПКР. Из особенностей стоит отметить, что в ходе проведения роботической резекции трансплантированной почки во всех описанных случаях выделялась артерия трансплантата и непосредственно она пережималась сосудистой клеммой Блелока, используемой для лапароскопии. Как правило у трансплантированной почки сосудистая ножка не протяженна и зачастую трудно определяема, ввиду близости к наружным подвздошным сосудам. Безусловно данный подход весьма опасен, ввиду высокого риска ранения подвздошных сосудов и артерии трансплантированной почки. Исходя из вышеизложенного и опираясь на данные МСКТ из публикации, вероятнее всего производился тщательный отбор пациентов на проведение малоинвазивной резекции почки [158].

В 2022 году описан случай роботической резекции трансплантированной почки с опухолью больших размеров (63 мм). Особенностью данного случая являлся не стандартный подход в создании ишемии трансплантированной почки - эндоваскулярными хирургами установлен баллонный катетер Фогарти в артерию трансплантированной почки и во время выполнения роботической

резекции кровотока в артерии был остановлен при помощи временной окклюзии баллоном катетера, после предварительной гепаринизации почки (введение 7000 Ед гепарина болюсно). Время оперативного пособия в публикации не указано, однако отмечено, что время ишемии трансплантированного органа составило 95 минут, при кровопотере в 500 мл. По данным гистологического заключения выявлен светлоклеточный ПКР с наличием положительного хирургического края, в связи с чем пациенту проведена адъювантная таргетная терапия темсиролимусом в течение 12 месяцев. В послеоперационном периоде отмечено повышение уровня азотистых оснований сыворотки крови с последующей нормализацией в течение 14 суток. При контрольном обследовании, данных за местный рецидив и генерализацию онкологического процесса не отмечено. Вышеописанный случай резекции трансплантированной почки имеет самые высокие значения тепловой ишемии трансплантата, среди всех публикаций, с последующим восстановлением функции органа, вероятнее всего эти данные могут коррелировать с теорией устойчивости пересаженной почки к ишемии, ввиду изначального использования различных протективных препаратов при трансплантации органа. Также стоит отметить, что комбинированный подход в лечении РТП описан впервые и сочетание малоинвазивной органосохраняющей хирургии с последующей таргетной терапией у больных с ПКР трансплантата возможно, однако риски контраст-индуцированной и пост-таргетной нефропатии трансплантата, ввиду наличия эндovasкулярного и химиотерапевтического компонента в комплексном лечении рака пересаженной почки, крайне высоки [60].

Таким образом современные представленные данные описывают возможность проведения малоинвазивной резекции трансплантированной почки с опухолью при минимальных осложнениях и без развития рецидива ТХПН. Однако отсутствие единой техники выполнения резекции, в частности способа создания ишемии, при лапароскопическом или роботическом доступе показывают минимальную изученность в оперативном лечении данного заболевания.

1.4.1.1 Интраоперационная ультразвуковая навигация в органосохраняющем лечении рака почечной паренхимы

Активное развитие ультразвуковых методов диагностики образований почечной паренхимы позволило, в текущее время, выявлять внутрипаренхиматозные опухоли малых размеров интраоперационно. Согласно данным исследования авторов Qin B. и S. Wang, основанном на 583 пациентах, 46 больным выполнено интраоперационное УЗИ при лапароскопической резекции почки и 537 больных вошли в контрольную группу. Достоверных различий в размерах образований, данных нефрометрической шкалы R.E.N.A.L. и времени проведения оперативного пособия в группах не выявлено ($p < 0.001$). Стоит отметить, что в своем исследовании авторы использовали ультразвуковой аппарат Aloca с лапароскопическим датчиком UST-5550 со сканирующей частотой 4-10 мегагерц. По результатам работы достоверно определено, что применение ультразвукового исследования при лапароскопической резекции почки позволило увеличить количество органосохраняющих оперативных пособий при раке почечной паренхимы [79].

В единственном мета-анализе Rodríguez-Monsalve M., посвященном применению интраоперационного УЗИ в малоинвазивной резекции почки, основанному на 10 исследованиях разных центров с суммарным количеством в 195 пациентов пришли к выводу, что интраоперационное ультразвуковое исследование может играть важную роль в лечении интрапаренхиматозных образований почек, в эпоху нефрон-сберегающего лечения рака почки. Также автор мета-анализа отметил, что техника не стандартизирована и требует слаженности и опыта от хирургической бригады, и принимая во внимание сложность методики, результаты анализа продемонстрировали безопасность и целесообразность выполнения интраоперационного ультразвукового исследования [107].

Стоит отметить, что в мета-анализе приведено исследование Sun M., основанного на данных опроса оперирующих урологов. В работе использованы данные диагностики 44 пациентов, которым выполнена малоинвазивная резекция почки с опухолью. Пять анонимных изображений каждой опухоли были представлены 4 «академическим» урологам с разной практикой. Рецензенты независимо друг от друга оценивали каждый случай по необходимости использования интраоперационного УЗИ при резекции почки. Из 44 случаев, всего 2 пациента были с R.E.N.A.L. 10-12, также 23 случая R.E.N.A.L. 7-9 и 19 больных с R.E.N.A.L. 4-6. Была выявлена значительная разница в восприятии потребности в интраоперационном УЗИ и рекомендациях по хирургическому вмешательству, при анализе серии почечных образований рецензентами. Единственным статически значимым параметром в работе стал процент экзофитности опухоли и он обратно пропорционален потребности в интраоперационном УЗИ [106].

На сегодняшний день интраоперационное УЗИ при резекции почечного трансплантата описано в единичном случае. В 2020 году Ozden E. опубликовал данные лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью, в котором автор использовал интраоперационное УЗИ для определения положения опухоли и выявления сегментарной артерии, с целью клипирования последней и выполнения, по сути, безишемической резекции трансплантата [88].

Несмотря на отсутствие объективных, рандомизированных исследований, касающихся интраоперационного УЗИ у больных с образованиями почек, использование данной методики диагностики в лечении рака почечной паренхимы весьма перспективно, как при внутривнутрипаренхиматозных образованиях, так и с целью дополнительной интраоперационной визуализации [106].

1.4.2 Аблативные методы лечения рака почечной паренхимы

Возрастающий интерес к чрескожной абляции образований почки, обусловлен ростом заболеваемости ПКР и тенденцией к малоинвазивным нефрон-сберегающим методам лечения и быстрым развитием абляционных технологий. Несмотря на то, что в некоторых руководствах абляция по-прежнему является методом выбора для коморбидных пациентов, показания для проведения аблативных методик лечения расширяются по мере накопления статически достоверных данных о использовании двух наиболее проверенных абляционных методов: криоабляции (КА) и радиочастотной абляции (РЧА). Стоит отметить, что руководство American Urological Association, советуют рассматривать РЧА, как альтернативный метод лечения почечных образований размером < 3 см [152].

В крупном мета-анализе Rivero JR et. al., посвященном использованию аблативных методик в лечении ПКР в сравнении с резекцией почки, основанному на анализе 3974 (1455 – РЧА,КА; 2519 – резекция почки) пациентов, сообщаются данные о большем проценте смертности от всех причин и онкоспецифической смертности в группе аблативных методик (РЧА и КА) в сравнении с хирургическими методами лечения. Однако статистически значимой разницы в частоте развития местного рецидива или риске метастазирования не наблюдалось между изучаемыми группами [124].

Стоит отметить, что в мета-анализе Griffith, J.J. et al., посвященном РТП, аблятивные методы лечения у пациентов с опухолью трансплантата применены у 21 пациента, в основном в виде радиочастотной абляции (РЧА) у 17 больных (10,4%) и криоабляции у 4 пациентов (2,4%). В течение среднего времени наблюдения 1,83 года у 3 из 17 пациентов, перенесших радиочастотную абляцию (17,6%) отмечено увеличение объема образования. Данной группе пациентов выполнена повторная радиочастотная абляция без признаков рецидива в последующем. У 1 пациента была снижена функция почки до процедуры радиочастотной абляции, в дальнейшем при наблюдении

потребовался возврат к гемодиализу [7]. У 4 пациентов, перенесших криотерапию, ни у одного из них не было местного рецидива или возврата к диализу в течение короткого периода наблюдения в среднем 4,25 мес. [168].

Согласно мета-анализу Favi E., в который отобрано 92 пациента с 2009 по 2019 годы, перенесших аблативные методики лечения рака трансплантированной почки, преобладала группа лечения с РЧА (78 пациентов), также 15 больным выполнена КА образования трансплантата, также 3 пациента получили HIFU терапию, трем больным выполнена микроволновая абляция и одному пациенту выполнена необратимая электропорация (Нано-нож). Возраст реципиентов в мета-анализе на момент постановки диагноза колебался от 21 до 71 года, тогда как время от трансплантации до постановки диагноза колебалось от 1 до 312 месяцев. Основными гистологическими типами опухолей были: папиллярный почечно-клеточный рак (ПКР) и светлоклеточный ПКР. Максимальный диаметр опухоли колебался от 5 до 55 мм. Подавляющее большинство новообразований были T1a N0 M0, и только 2 поражения имели стадию T1b N0 M0. Всего, согласно мета-анализу, было зарегистрировано 3 эпизода неэффективности первичного лечения. Выявлен один случай рецидива. Срок наблюдения варьировал от 1 до 81 мес. Летальных исходов, связанных с онкологическими заболеваниями, не наблюдалось. Частота осложнений была чрезвычайно низкой (в основном <10%). Функция трансплантата оставалась стабильной у большинства реципиентов. Из-за ограниченного размера выборки невозможно продемонстрировать явное преимущество одной процедуры перед другими. Аблативные методики при новообразованиях почечного аллотрансплантата представляют собой приемлемую альтернативу хирургическим методам лечения [22, 26, 36, 53, 96, 109, 120, 126, 128, 127, 129, 130, 146, 152, 165, 168, 172].

1.5 Иммуносупрессивная терапия в генезе развития образований трансплантированной почки

Краеугольным камнем ведения пациентов после трансплантации солидных органов является проведение иммуносупрессивной терапии. Иммунное отторжение аллографтов выступало основным ограничивающим фактором в трансплантологии в течение длительного времени [21,31]. Внедрение эффективных средств подавления реакции «хозяин против трансплантата» позволило увеличить выживаемость трансплантатов сердца, лёгких, печени и почек. В настоящий момент широко применимыми схемами для длительной иммуносупрессивной терапии после проведения аллогенной трансплантации почки, основанные на глюкокортикостероидах, ингибиторы инозин-монофосфат-дегидрогеназы (мофетила микофенолат и микофенольная кислота), ингибиторах кальциневрина (циклоsporин и такролимус) и ингибиторах mTOR (эверолимус). Вместе с тем, проведение иммуносупрессии выступает самостоятельным фактором риска развития осложнений в посттрансплантационном периоде – в первую очередь, инфекций и опухолей [21].

Вместе с тем, проведение трёхкомпонентной иммуносупрессивной терапии через 12 месяцев после проведения АТПП продолжают большая часть всех трансплантированных больных. По мировым данным, наиболее часто прекращается применение мофетила микофенолата и микофенольной кислоты. Самыми распространёнными причинами отмены ингибиторов инозин-монофосфат-дегидрогеназы выступают желудочно-кишечные симптомы (в первую очередь, диарейный синдром), рецидивирующие инфекции, вызванные полирезистентными и/или оппортунистическими возбудителями, и злокачественные заболевания различной локализации [22, 32, 48, 57, 75, 77, 85, 91, 104, 114, 175, 180, 181].

Иммunosupрессия является общепризнанным фактором риска развития злокачественных новообразований, особенно инфекционно-индуцированных онкологических заболеваний, а также немеланомного рака кожи [57]. Основными причинами этого явления считаются повышенная восприимчивость к длительно текущим вирусным инфекциям с онкогенным потенциалом и частичная утрата процессов иммунного надзора [48,85,92]. Взаимосвязь между специфическими иммунодепрессантами и риском развития рака после трансплантации паренхиматозных органов была тщательно исследована. Учитывая роль NK, CD4+ и CD8+ Т-клеток [104] в вирус-специфическом иммунитете и в элиминации опухолевых клеток. Агенты, истощающие лимфоциты, такие как поликлональные антитела против тимоцитов [75] или моноклональные антитела против CD52 алемтузумаб [77] и ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус [175] играют значимую роль. В частности, было показано, что ингибиторы кальциневрина оказывают свое действие путем косвенного ингибирования активации/пролиферации Т-клеток (посредством снижения продукции интерлейкина 2) и прямого усиления факторов роста эндотелия сосудов и трансформирующего ростового фактора, бета-1. Также была продемонстрирована значительная связь между хроническим воздействием азатиоприна и плоскоклеточным раком кожи. Общепринятое объяснение заключается в том, что азатиоприн ингибирует пролиферацию Т-клеток и изменяет механизмы репарации ДНК, что приводит к нарушению иммунного надзора и трансформации клеток. Данные о связанных с раком побочных эффектах микофеноловой кислоты и результаты исследований, посвященных роли стероидов в развитии рака остаются неясными. Появляется все больше доказательств того, что ингибиторы сигналов пролиферации, т.е. ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR-I) - сиролимус и эверолимус могут обладать важными противоопухолевыми свойствами. Основное иммунодепрессивное действие mTOR-I заключается в ингибировании активации/пролиферации Т-клеток за счет подавления ИЛ-2 и блокады клеточного цикла. Тем не менее, путь mTOR

регулирует биосинтез аминокислот, гомеостаз глюкозы, адипогенез, поляризацию актинового цитоскелета, программы транскрипции, биосинтез рибосом, размер, рост, пролиферацию, старение, выживание и продолжительность жизни каждой человеческой клетки. Таким образом, передача сигналов mTOR также в первую очередь участвует в росте рака, ангиогенезе и образовании метастазов. Стоит отметить, что ингибиторы сигналов пролиферации успешно применялась для лечения нейроэндокринных опухолей и распространенного ПКР. Обнадеживающие результаты были также получены у пациентов с почечным трансплантатом с немеланомным раком кожи и саркомой Капоши [14, 22, 32, 35, 48, 57, 74, 75, 77, 85, 91, 104, 114, 166, 167, 175, 180, 181].

В настоящее время нет официальных рекомендаций о том, как проводить иммуносупрессию у пациентов со злокачественными новообразованиями после трансплантации, но общей тенденцией является снижение ингибиторов кальциневрина и переход от микофеноловой кислоты к сиролимусу и эверолимусу, когда это возможно [11]. Недавние сообщения предполагают, что использование сиролимуса и эверолимуса может быть допустимым вариантом также у реципиентов с локализованным ПКР трансплантированной почки, но для подтверждения этой гипотезы необходимы более крупные исследования [120, 160, 172, 190]. Повышенный риск отторжения паренхиматозного органа и тяжелые побочные эффекты, связанные с приемом иммуносупрессивных препаратов являются основными недостатками в стратегии лечения, ввиду чего вероятнее всего следует отдавать предпочтение индивидуальному подходу, основанному на характеристиках конкретного пациента и онкологического процесса.

1.6 Почечно-клеточный рак трансплантированной почки: от лечения к происхождению

По данным проведенного обзора мировой и отечественной литературы проблема диагностики и лечения рака пересаженной почки становится актуальной в эпоху интенсивного развития трансплантологии и увеличения продолжительности жизни больных с пересаженным органом, на фоне общего роста распространенности онкологических заболеваний у населения в целом. На сегодняшний день отсутствуют единые алгоритмы в диагностике образований трансплантированной почки, в полной мере не изучены оптимальные инструментальные критерии в определении злокачественного процесса аллогraftа. По данным проанализированных источников отсутствуют единые данные о заболеваемости злокачественным процессом почечного трансплантата, описана лишь возможная встречаемость данного заболевания [168]. Также не определена роль и возможность использования лапароскопических, роботических методик в органосохраняющем лечении ПКР ТП, возможность применения интраоперационной ультразвуковой навигации, которая в последние десятилетия пользуется большим интересом у опытных хирургов, занимающихся малоинвазивным удалением злокачественных образований почечной паренхимы [107].

На сегодняшний день также не определены критерии для выполнения абляции рака аллогraftа. В литературе описаны единичные случаи выполнения малоинвазивного интервенционного лечения злокачественного процесса пересаженной почки разными способами с использованием различных аблативных устройств с довольно дифференциальным подходом. Также нельзя не отметить факт недостаточной изученности влияния иммуносупрессивной терапии на развитие злокачественных процессов у больных в целом. Отсутствуют единые стандарты проведения иммуносупрессивной терапии при наличии у больного того или иного злокачественного процесса. Наиболее вероятно, что оптимизация данного вида терапии улучшит прогнозы в

дальнейшей общей продолжительности жизни как у пациентов со злокачественным процессом аллографта, так и при других онкологических заболеваниях у больных с постоянно проводимой иммуносупрессивной терапией.

Безусловно, нельзя не отметить факт отсутствия изученности генетического аспекта в развитии рака трансплантированной почки. В проанализированных исследованиях отечественных и зарубежных авторов не описана и не определена роль генетической предрасположенности почечной паренхимы пересаженной почки к развитию почечно-клеточного рака, на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии. В единичном исследовании описана возможная взаимосвязь MET мутаций в почечной паренхиме с развитием папиллярного почечно-клеточного рака [168], однако инструментальных подтверждений данной гипотезы не предложено, в связи с чем данная сторона вопроса о природе развития рака трансплантированной почки полностью не охвачена.

Решение всех вышеописанных проблем, путем изучения выявляемости рака аллографта, определения методик лечения, типов иммуносупрессивной терапии, гистологических подтипов ПКР, а также детального изучения ДНК злокачественной опухоли и здоровой ткани трансплантированной почки, после выполнения хирургических методов лечения, позволит открыть новые горизонты в понимании этиологии рака пересаженной почки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование

2.1.1 Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

В анализ включено 3270 пациентов, наблюдающихся в клинико-диагностическом нефрологическом отделении (КДНО), работающего в структуре государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы». С 2013 года по 2023 год у 31 пациента выявлен и гистологически верифицирован почечно-клеточный рак трансплантированной почки. Органосохраняющее лечение, в объеме лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью, выполнено 28 пациентам. Аблативные методики лечения, в объеме радиочастотной абляции применены у 2 больных. Также в одном случае пациенту выполнена трансплантатэктомия, ввиду распространенности опухолевого процесса. Стоит отметить, что хирургическое лечение пациентов с почечно-клеточным раком трансплантированной почки выполнено в Урологическом отделении государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы». Аблативные методики лечения, выполнялась в центрах федерального значения г. Москва и данные пациенты включены в исследование ретроспективно, на основании представленных данных медицинских документов.

Среди всех пациентов с пересаженной почкой, наблюдаемых в КДНО, доля мужчин составила 57,52% (1881 чел.), в свою очередь женского контингента – 42,48% (1389 чел.). Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 84 лет и в среднем был равен $41,3 \pm 12,5$ лет (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных с трансплантированной почкой по возрасту

Возраст (годы) Число пациентов	18-40	41-65	66-84
Абсолютное количество	806	1942	522
% от общего количества	24,64	59,38	15,98

Также стоит отметить, что среди пациентов с верифицированным раком трансплантированной почки доля мужчин составила 51,6% (16 чел.), а женщин 48,4 (15 чел.). Возраст больных с ПКР аллографта был в диапазоне от 26 до 69 лет, средний возраст составил $51,8 \pm 8,5$ лет (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов с ПКР трансплантированной почки по возрасту

Возраст (годы) Число пациентов	18-40	41-60	61-90
Абсолютное количество	5	16	10
% от общего количества	16,15	51,6	32,25

Таким образом, в исследовании достоверных различий по возрасту и полу пациентов отмечено не было, однако отмечено, что в большем количестве случаев онкологический процесса развивался у пациентов в возрасте от 41 до 60 лет.

2.1.2 Характер основного заболевания, вызвавшего терминальную хроническую почечную недостаточность у всех наблюдаемых пациентов с трансплантированной почкой и с почечно-клеточным раком аллографта

Хронический гломерулонефрит, диагностируемый у 17 пациентов (54,9%), является самой частой причиной ТХПН, потребовавшей аллотрансплантации почки. Поликистоз в качестве причины ХПН выявлен 6 пациентов (19,4%), причем у пятерых пациентов перед трансплантацией выполнена билатеральная нефрэктомия, а у одной пациентки собственные поликистозные почки не подвергались хирургическому лечению. В 4-х случаях ТХПН обусловлена хроническим пиелонефритом, также стоит отметить, что у одного пациента (3,2%) имела место нефропатия смешенного генеза, в виде тубулоинтерстициального нефрита на фоне подагры с атаками подагрического артрита, которая привела к ХПН. У одного пациента причиной ХПН стала тромботическая микроангиопатия с поражением почек и у двух пациентов причина ХПН не известна, ввиду отсутствия морфологической верификации диагноза (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов с почечно-клеточным раком трансплантированной почки в зависимости от заболевания, вызвавшего хроническую почечную недостаточность

Диагноз основного заболевания	Количество пациентов	
	Абсолютное	%
Хронический гломерулонефрит	17	54,9
Поликистоз	6	19,4
Хронический пиелонефрит	4	12,9
Нефропатия смешенного генеза	1	3,2
Атипичный гемолитико-уремический синдром. Тромботическая микроангиопатия с поражением почек	1	3,2
Диагноз не установлен (нефропатия неясной этиологии)	2	6,4

Почти во всех случаях (94,1%) выполнялась пересадка трупной почки, и у 1 пациента орган был получен от живого родственного донора. Во всех случаях имела место первичная аллотрансплантация почки.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-лабораторные методы исследования

Всем больным выполнялось классическое обследование согласно стандартным регламентам лечения пациента с ПКР. Проводился клинический осмотр, оценка лабораторных данных с анализом изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмма, общий анализ мочи, комплексное ультразвуковое исследование брюшной полости и почечного трансплантата. Также всем больным выполнялось МСКТ почечного трансплантата, брюшной полости, в случае отсутствия рецидива ХПН с в/в контрастным усилением, а при повышенных значениях азотистых шлаков сыворотки крови МРТ почечного трансплантата с парамагнетиком. Стоит отметить, что всем больным выполнялась МСКТ органов грудной клетки с целью исключения очаговой патологии и отдаленного метастазирования. В исследовании также выполнялось интраоперационное УЗИ почечного трансплантата с целью определения расположения образования пересаженной почки, в основном данный метод дообследования использовался при внутри-паренхиматозном расположении опухоли трансплантата.

Функция почечной паренхимы оценивалась по уровню креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Уровень креатинина в сыворотке крови оценивался общепринятым количественным методом определения содержания веществ в растворе по Bonsnes and Tausky, основывающимся на уровне взаимодействия Jaffe, при котором реакция креатинина плазмы крови с раствором пикриновой кислоты в щелочной среде указывает на желтое окрашивание. Интенсивность цветового компонента тем

выше, чем выше уровень креатинина. Степень колорита исследовали при помощи микропроцессорного спектрофотометра Epoll-20 производства австрийской фирмы “Eco-Med-Poll”. Оценка скорости клубочковой фильтрации определялась при помощи формулы Кокрофта-Голта.

Согласно общепринятым мировым данным при не снижающемся уровне креатинина плазмы крови выше 0,8 ммоль/л или с момента манифестации лечения программным гемодиализом, констатировалась не обратная точка в полной гибели почечного паренхимы и трактовалось как рецидив ТХПН.

2.2.2 Инструментальные методы диагностики

Ультразвуковое исследование органов мочевой системы

Ультразвуковое исследование почечного трансплантата выполняли на аппаратах Vivid E9 GE Healthcare и Affiniti 50G Philips с использованием конвексного (диапазон частот 5–7 MHz) и линейного датчиков (диапазон частот 7–12 MHz), в том числе в режиме виртуального конвекса. Применялся режим серой шкалы (В-режим), режим цветового доплеровского картирования (ЦДК) и режим импульсно-волновой (ИВ) доплерографии. В В-режиме проводили оценку контура почки (ровный/неровный, четкий/нечеткий, волнистый), состояния фиброзной капсулы, измерение линейных размеров почечного трансплантата, толщины паренхимы, оценку кортико-медуллярной дифференцировки, оценку почечного синуса и чашечно-лоханочной системы. При обнаружении образования определяли его локализацию (верхний/нижний полюсы, средний сегмент, паренхима/почечный синус), деформацию наружного контура.

Оценка солидного или кистозно-солидного образования в В-режиме включала в себя определение его размера, эхогенности (гипоэхогенное, гиперэхогенное, изоэхогенное или смешанной эхогенности), структуры (однородное/неоднородное, наличие кистозных структур), наличия/отсутствия

гипоэхогенного ободка, оценку контура (четкий/нечеткий). Оценка кистозного образования проводилось согласно классификации Bosniak (оценивалось наличие перегородок, их количество, неравномерность их утолщения и отложение кальция, наличие солидного компонента). В режиме ЦДК определяли васкуляризацию образования (авакулярное, гиповаскулярное, гипervasкулярное), наличие/отсутствие гипervasкулярного ободка, наличие/отсутствие кровотока в перегородках кистозных образований. В случае обнаружения кровотока внутри образования проводили его оценку с помощью режима ИВ доплерографии (анализ доплеровской кривой, оценка пиковых систолических скоростей внутри образования, расчет индекса резистентности) в сравнении с аналогичными показателями здоровой паренхимы.

Комплексное УЗИ органов брюшной полости, собственных почек, при наличии последних, а также почечного трансплантата выполнялось на ультразвуковых аппаратах Vc medical Flex focus 700 и 800 (рисунок 1), с частотой сканирования от 1.8 МГц до 20 МГц используемом как для общих, так и хирургических исследований. Данные аппараты имеют следующие неоспоримые преимущества, такие как сенсорный экран, простой интерфейс в управлении, наличие «урологического» пакета в предустановленных настройках, а также наличие пульта управления сканнером для использования в интра-операционных условиях. Также в предустановленных режимах, в данных устройствах имеется пакет хирургии Pro, который включает настройки с точной оптимизацией для измерений в хирургических исследованиях. Нельзя не отметить, что данные аппараты имеют тканевую гармонику, В-режим, М-режим, импульсно-волновой доплер, режим CFM, энергетический доплер PD и триплексный режим.

При УЗИ исследовании трансплантированной почки использовался ультразвуковой конвексный датчик 8820e, а интра-операционно гибкий лапароскопический датчик 8666 (рисунок 3), в частотах сканирования от 4,3 до 10,0 МГц.



Рисунок 1 – Ультразвуковой аппарат Bk medical Flex focus 800

УЗИ трансплантированной почки при помощи конвексного датчика, использовалось для выявления объемных образований опухолевой природы и представляло собой первичный этап диагностики для постановки диагноза (рисунок 2). Благодаря интра-операционному УЗИ производилась навигация в поиске внутри паренхиматозной опухоли (рисунок 4).

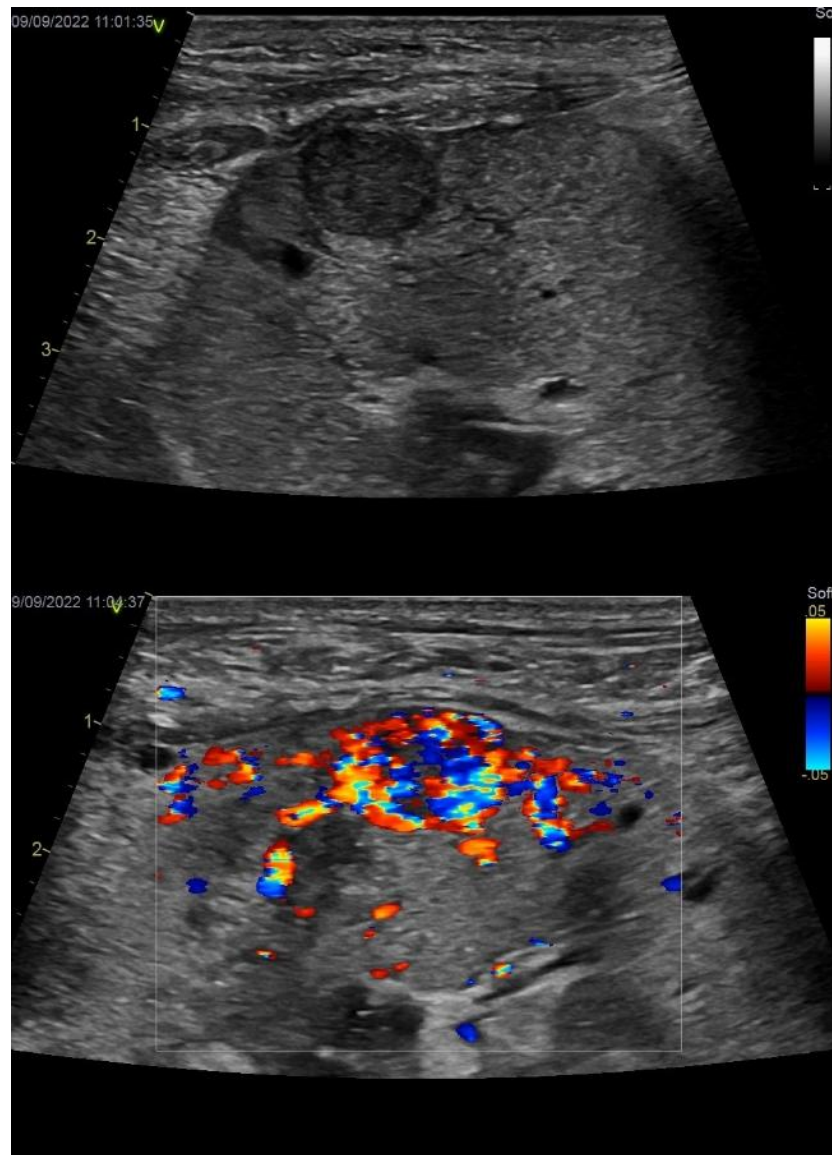


Рисунок 2 – Ультразвуковое исследование опухоли трансплантированной почки, отмечается выраженная васкуляризация в режиме цветового доплеровского картирования



Рисунок 3 – Гибкий интраоперационный лапароскопический датчик 8666

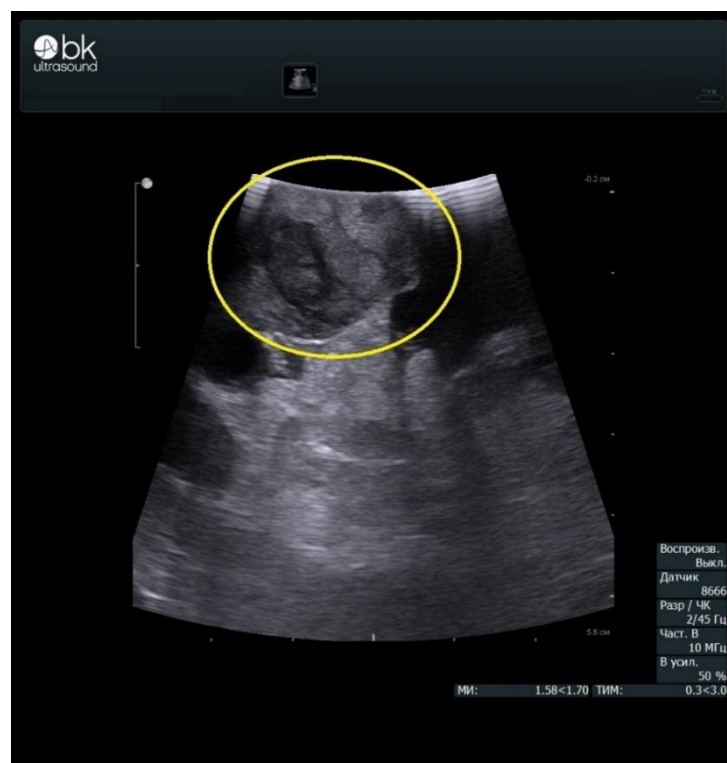


Рисунок 4 – Интраоперационное ультразвуковое исследование образования трансплантированной почки

Выполнение интраоперационной УЗ навигации осуществлялось путем введения датчика через троакар. Исследование выполнялось изначально для определения расположения опухоли.

Мультиспиральная компьютерная томография мочевыводящей системы и почечного трансплантата

Для определения распространённости опухолевого процесса трансплантированной почки, а также с целью выявления отдаленной очаговой патологии в диагностике использовалась МСКТ система Toshiba Aquilion Prime (рисунок 5). Данный аппарат покрывает 4 см за один виток трубки и обеспечивает получение 160 - срезов по 0,5 мм, что значительно уменьшает лучевую нагрузку.



Рисунок 5 – Аппарат МСКТ Toshiba Aquilion Prime

Важность данного метода в диагностике ПКР трансплантированной почки весьма высока, однако стоит отметить, что у пациентов с повышенными значения азотистых оснований сыворотки крови выполнение контрастного усиления не представлялось возможным, ввиду высоких рисков контраст-индуцированной нефропатии трансплантата. Возможность трехмерной реконструкции пересаженной почки с ПКР при МСКТ, зачастую играет ключевую роль в навигации и дооперационной разметке.

Магниторезонансная томография трансплантированной почки

Учитывая повышенный уровень азотистых оснований сыворотки крови, а также с целью уточняющей диагностики образований трансплантированной почки пациентам выполнялась МРТ почечного трансплантата на аппарате Toshiba Vantage Titan 1.5T. Оценка образований почечного трансплантата проводилась в мультипараметрическом варианте.

2.2.3 Морфологические методы исследования

Морфологическое исследование выполнялось согласно общепринятому протоколу всем пациентам после резекции почечного трансплантата с опухолью. Исследовался резецированный фрагмент почечного трансплантата с опухолью. Фиксация материала проводилась в 10% растворе нейтрального формалина, в последующем после осуществлялась промывка водопроводной водой и проводка через серию спиртов с возрастанием концентрации, с дальнейшей парафинизацией. Создание среза толщиной 5 мкм происходила из парафинового блока. Окраска как опухолевой ткани, так и нормальной ткани трансплантированной почки проводилась гематоксилином и эозином. При помощи светового микроскопа в проходящем и поляризованном свете проводилось исследование.

2.2.4 Генетические методы исследования

Исследование химеризма

Определение химеризма проводилось методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. Методика основывается на анализе хромосомной ДНК, когда в образцах тканей опухоли и нормальной ткани трансплантированной почки тестируются и сравниваются специфические генетические маркеры конкретных локусов, так называемые короткие tandemные повторы – КТП. В одном локусе каждый индивид наследует две последовательности КТП. Стоит отметить, что популяции КТП встречаются в разных локусах с разной частотой, поэтому чем больше анализируется локусов, тем больше можно получить информативных аллелей для исследования химеризма. В нашем исследовании проводилось тестирование 10 локусов КТП.

На начальном этапе производилось выделение ДНК из парафиновых блоков. С образца, залитого в парафиновый блок, с помощью микротомы производилась нарезка ткани толщиной в 5 мкм внешнего слоя (площадью 50 мм²). В последующем срезы помещались в пробирку объемом 1,5мл. Описанные ниже этапы повторялись дважды: добавление 1 мл гептана, с помощью аппарата типа «вортекс» - перемешивание компонентов, в дальнейшем пробирка помещалась в термошейкер на 10 мин при температуре 60°C, центрифугирование пробирки с полученным материалом при комнатной температуре 1мин 10000 об/сек и удаление надосадочной жидкости. В последующем к осадку добавлялось 500 мкл 70% этанола, перемешивание компонентов на «вортексе», центрифугирование, удаление надосадочной жидкости, сушка в термостате, добавление 500 мкл STE + 50 мкл 10% SDS – перемешивание, добавление 7 мкл протеиназы К, перемешивание. Инкубирование в течение 12 часов в термостате при 37°C. После инкубации к раствору добавлялся фенол для ДНК (500 мкл), перемешивание и центрифугирование 10000об/сек - 5 мин. Перенос верхней фазы в чистую пробирку на 1,5 мл, добавление 500 мкл хлороформа, перемешивание и

центрифугирование. Повторный перенос верхней фазы в чистую пробирку на 1,5 мл, добавление 500 мкл изопропанола, 100 мкл 3М NaAc (ацетат натрия), перемешивание, после визуально определяется выпадение ДНК. Центрифугирование 10000об/сек, 5 мин + отбор водоструйным насосом надосадочной жидкости, промывка осадка 70% этанола. Сушка осадка при температуре 37°C. Полученный образец использовался для проведения ПЦР.

Для ПЦР-амплификации КТП использовались смеси праймеров, комплиментарных участкам ДНК, которые окружают выбранный для анализа КТП-локус. Разделение продуктов ПЦР-амплификации производили с помощью электрофореза в 9% полиакриламидном геле. Помимо исследуемых образцов на гель наносили 2-5 мкл (0,5-1 мкг) маркера молекулярных масс ДНК (диапазона длиной 100-1000 п.н.). Продукты амплификации в анализируемых образцах сравнивались с контролем и между собой. При оценке результатов амплификации из 10 маркеров 7 были информативны для исследуемых пар донор/реципиент.

Исследование гена Von Hippel–Lindau

Определение мутаций в гене VHL проводилось методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией и последующим анализом ПЦР-продуктов амплификации методом прямого секвенирования по Сэнгеру (анализ первичной последовательности ДНК), который дает прямую информацию о нарушениях структуры генов.

После выделения ДНК из парафиновых блоков (методология идентична исследованию при химеризме) материал использовался для проведения полимеразной цепной реакции. При определении мутаций в первом, втором и третьем экзонах гена VHL с помощью прямого секвенирования ПЦР продуктов по Сэнгеру использовали праймеры:

1. прямой праймер 1eVHL-F: 5'- GTCTGGATCGCGGAGGGAAT 3'
2. обратный праймер 1eVHL-R: 5'- TCCCCGTCTGCAAAATGGAC 3'
3. прямой праймер 2eVHL-F: 5'- GGTGTGGCTCTTTAACAACC 3'
4. обратный праймер 2eVHL-R: 5'- TTTTCAAGTGGTCTATCCTG 3'
5. прямой праймер 3eVHL-F: 5'- AACCTAAAGTGAGATCCATC 3'
6. обратный праймер 3eVHL-R: 5'- AAGACTCATCAGTACCATCA 3'

Секвенирование фрагментов ДНК выполняли с использованием генетического анализатора AB310 (Applied BioSystems, США). Результаты секвенирования предварительно обрабатывали с помощью штатных программ, поставляемых вместе с генетическим анализатором, а затем изучали в пакете программ Vector NTI 11.5.1.

2.3 Характеристика хирургических и аблативных методов лечения

Из 31 пациента с почечно-клеточным раком трансплантированной почки хирургическое лечение выполнено у 29 пациентов. В 28 случаях лапароскопическая резекция почечного трансплантата с опухолью, в 1 случае лапароскопическая трансплантатэктомия. Аблативные методики лечения применены у 2 больных со злокачественным процессом аллографта.

2.3.1 Хирургические методы лечения

Для лапароскопической хирургии почечного трансплантата использовались классические инструменты, применяемые в лапароскопической хирургии собственной почки, такие как: лапароскопическая стойка (видеокамера, осветитель, инсуфлятор, коагулятор, видеомонитор); игла вереша (рисунок 6, для создания карбоксиперитонеума); порты (троакары) 6 и 11 мм, с краном для инсуфляции и мультифункциональным клапаном (рисунок 7); зажимы Karl Storz Click'line различных форм (рисунок 8); ножницы Karl Storz с монополярной коагуляцией (рисунок 9); клипатор лапароскопический (рисунок 10); иглодержатель лапароскопический (рисунок 11); ультразвуковой скальпель Harmonic ace 5 мм (рисунок 12); электролигирующая система Ligasure 5 mm (рисунок 13); сосудистая клемма по типу «Бульдог» (рисунок 14); нить V-loc 3-0 на игле 5/8 (рисунок 15); экстрактор лапароскопический (рисунок 16).



Рисунок 6 – Игла Вереша для создания карбоксиперитонеума

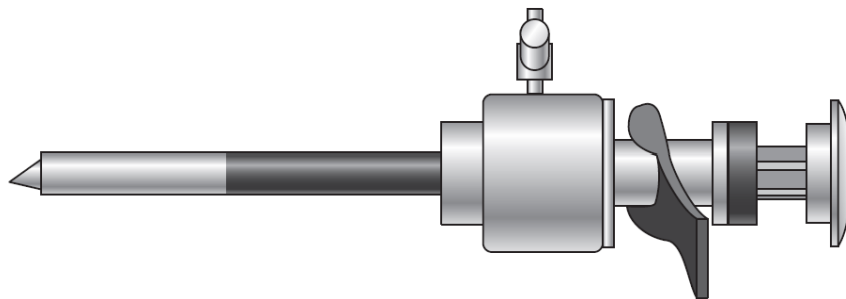


Рисунок 7 – Многоцветные порты (троакары) 6 и 11 мм

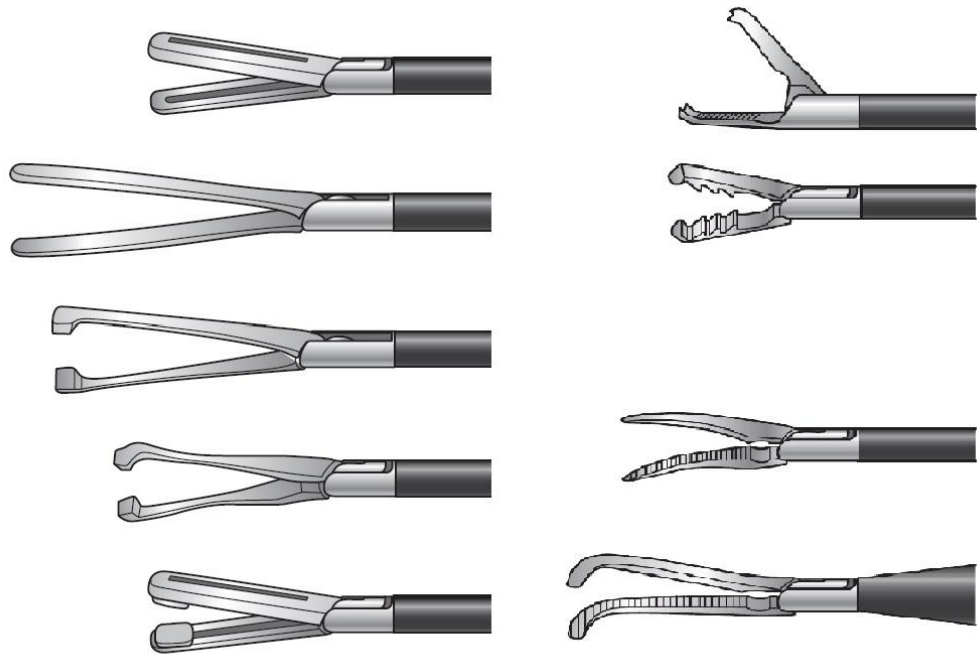


Рисунок 8 – Зажимы Karl Storz Click'line различных форм

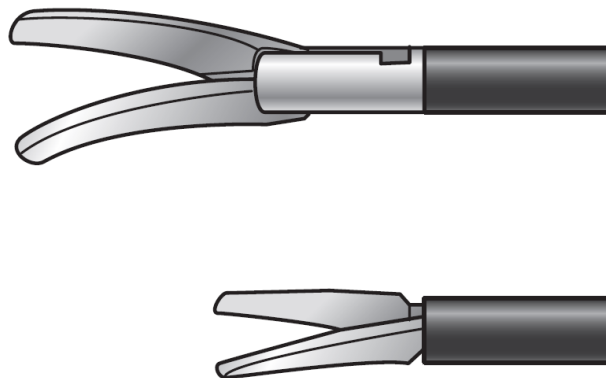


Рисунок 9 – Ножницы Karl Storz с монополярной коагуляцией

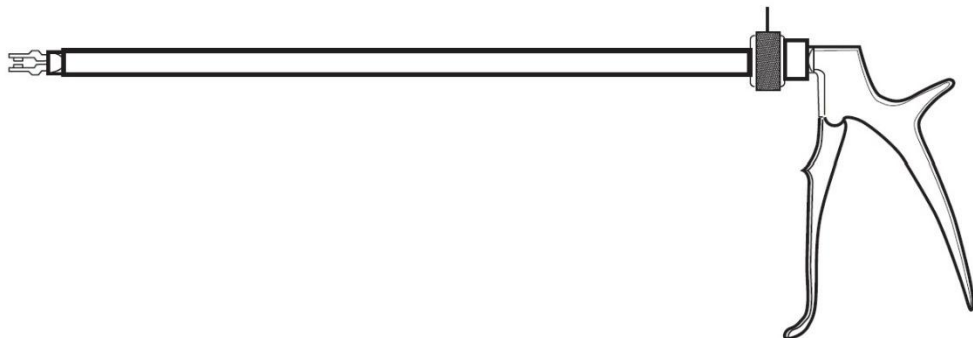


Рисунок 10 – Клипатор лапароскопический

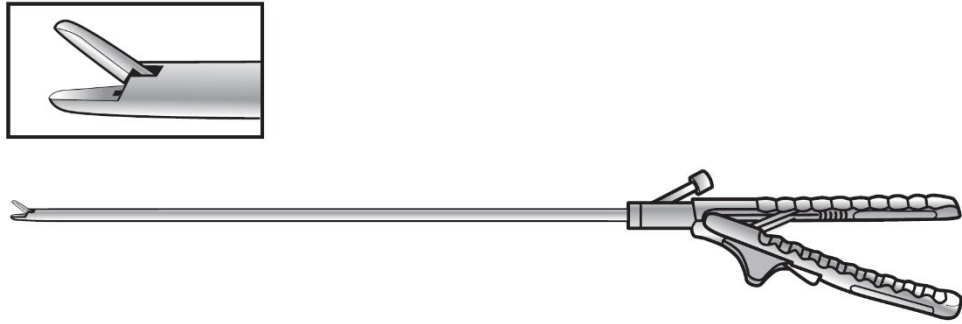


Рисунок 11 – Иглодержатель лапароскопический



Рисунок 12 – Ультразвуковой скальпель Harmonic Ace 5 mm

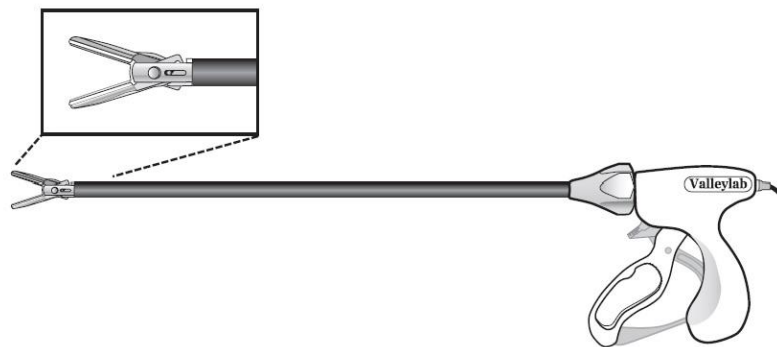


Рисунок 13 – Электролигирующая система Ligasure 5 mm

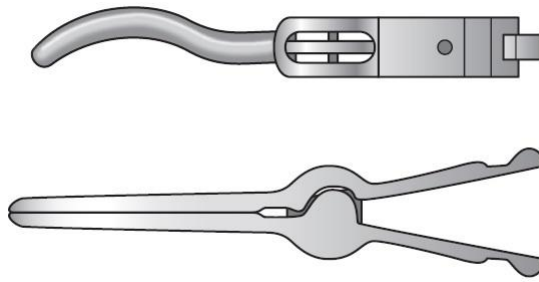


Рисунок 14 – Сосудистая клемма по типу «Булдого»

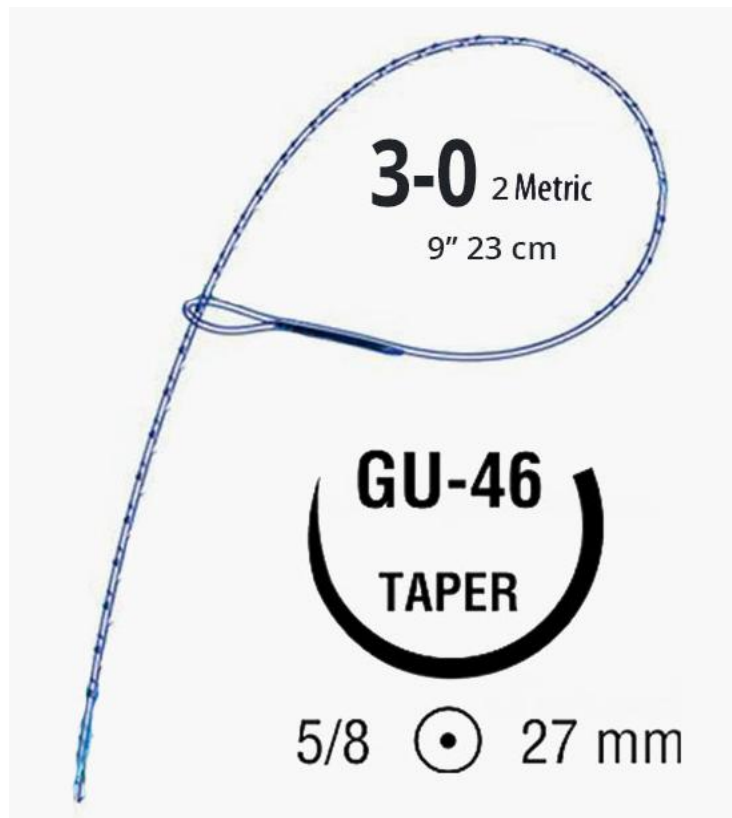


Рисунок 15 – Нить V-лос 3-0 на игле 5/8

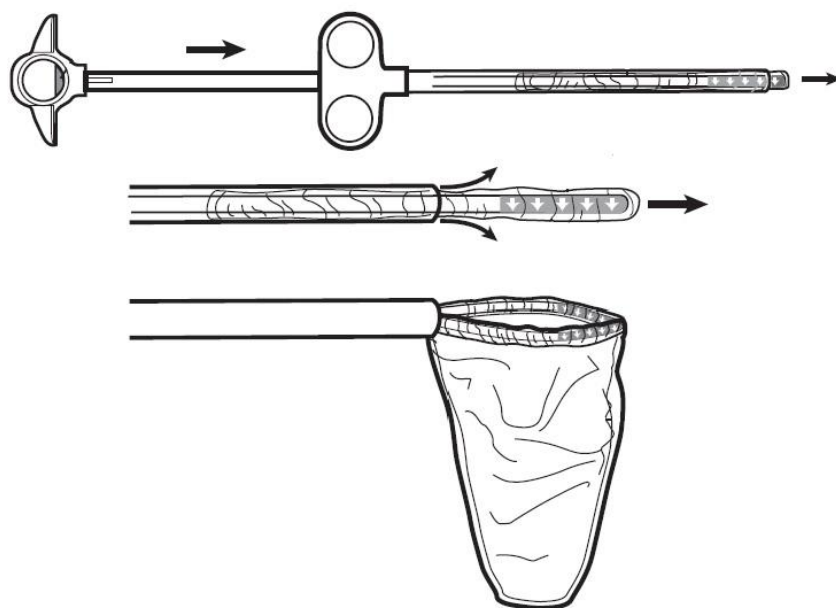


Рисунок 16 – Экстрактор лапароскопический

Расположение пациента на операционном столе осуществлялась на спине. После фиксации больной переводится в положение Тренделенбурга с максимальным углом до -15° с укладкой валика под поясничную область, также осуществляется осевая ротация операционного стола с пациентом на 20° к хирургической бригаде (рисунок 17). Этим достигается максимальная тракция органов желудочно-кишечного тракта от области оперативного доступа.

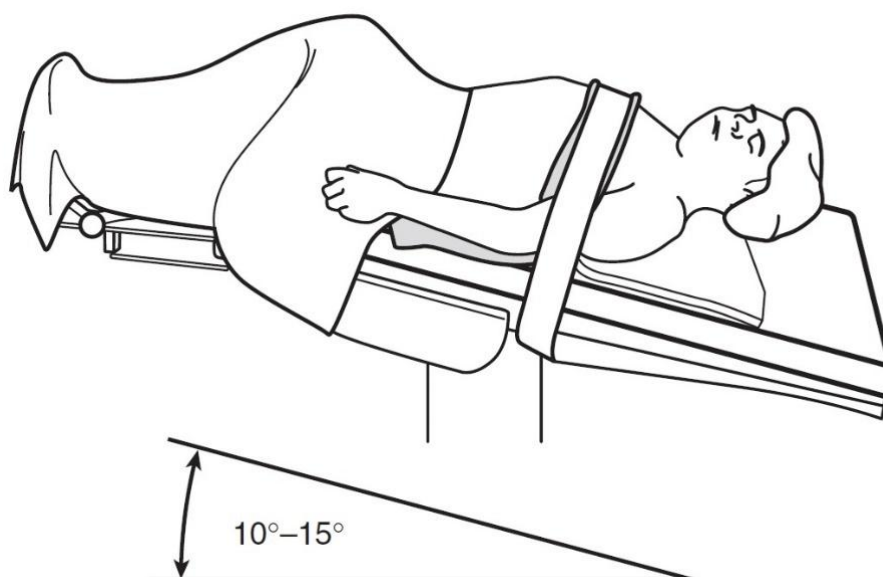


Рисунок 17 – Укладка пациента на операционном столе

Принцип расположения хирургической бригады и оборудования, при правосторонней лапароскопической резекции трансплантированной почки - рисунок 18. Расположение хирургической бригады при левосторонней резекции трансплантированной почки – зеркально. Из особенностей хирург с ассистентом располагаются с вентральной стороны пациента, основной монитор располагается напротив хирурга. Стол с хирургическим инструментарием располагается над ногами пациента.

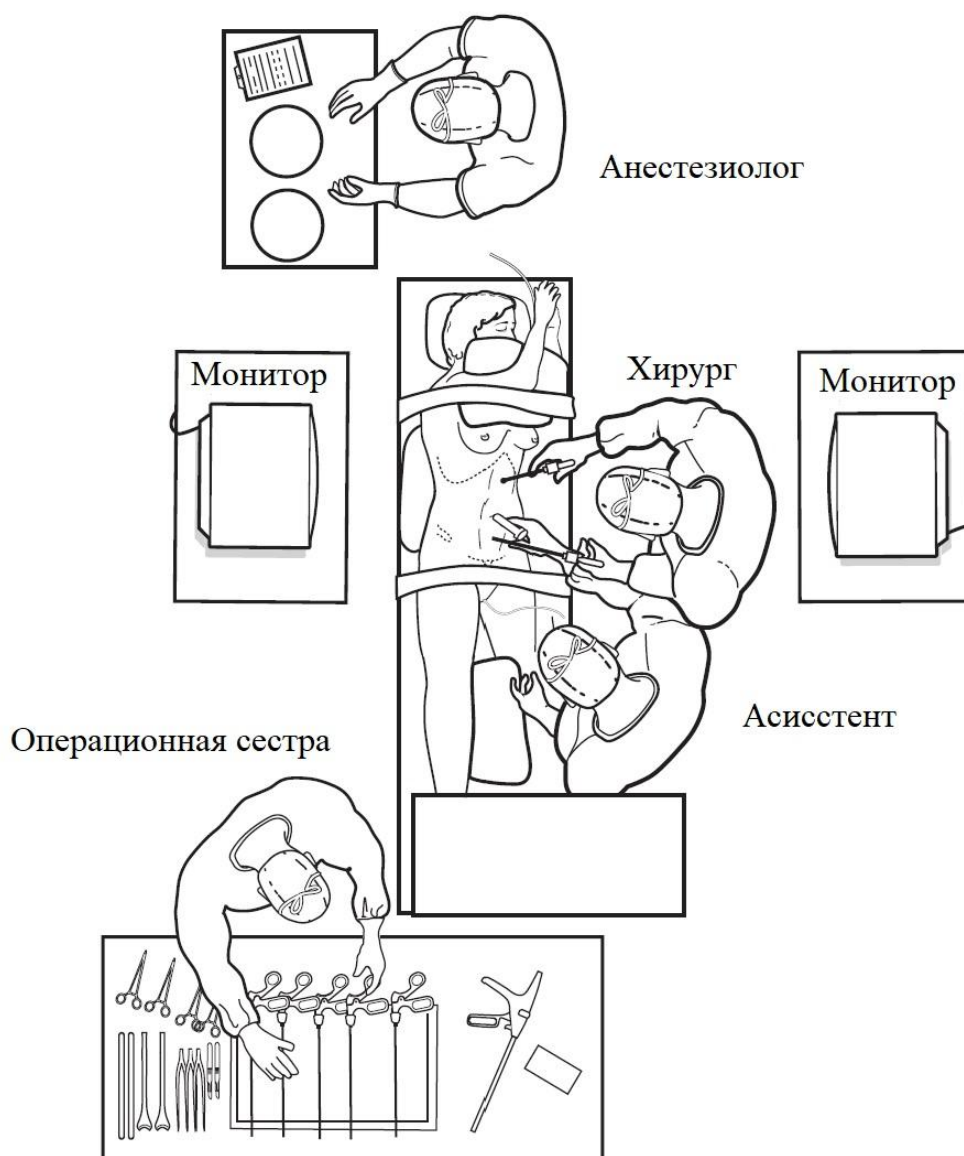


Рисунок 18 – Расположение хирургической бригады и оборудования

Расположение портов для лапароскопической хирургии аллографта использовалось согласно общепринятой методике: первый, для видеоконтроля, вводится после наложения карбоксиперитонеума при помощи иглы Вереша. Порты устанавливают по принципу равностороннего треугольника, с целью исключения перекреста инструментов. Стоит отметить, что расположение портов имеет зависимость от конституции пациента и расположения трансплантированной почки. Зачастую используется дополнительный 4-й троакар (5 мм) для тракции аллографта, при расположении опухоли по задней поверхности пересаженной почки (рисунок 19).

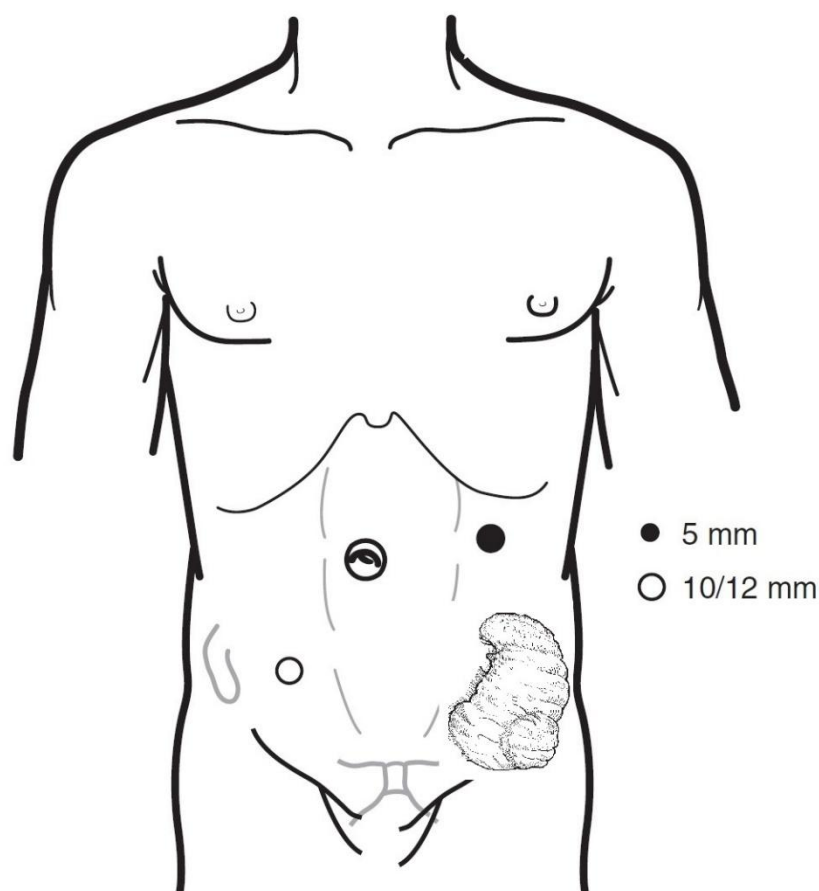


Рисунок 19 – Расположение портов (троакаров) при левосторонней резекции трансплантированной почки с опухолью

Безусловно стоит отметить, что расположение портов при малоинвазивной резекции аллогraftа, отчасти схоже с положением троакаров при лапароскопической трансплантатэктомии, однако принимая во внимание объемы резекции и следовательно количество накладываемых швов на трансплантированную почку установка порта под «рабочую» руку имеет крайне важное значение, несмотря на конституцию больного и положения аллогraftа, с целью создания нужного угла атаки при ушивании ложа резекции трансплантированной почки.

2.3.2 Аблативные методы лечения

Радиочастотная абляция образований трансплантированной почки проводилась на универсальном комплексе «Метатом-2» по стандартной методике, используемой при абляции образований собственных почек. Данный аппарат используется для внутритканевой радиочастотной абляции образований и метастазов (рисунок 20).



Рисунок 20 – Универсальный комплекс для радиочастотной абляции «Меатом-2»

В образование под контролем УЗИ датчика имплантируется игольчатый электрод в центр опухолевого процесса. При прохождении высокочастотного тока между игольчатым электродом и нейтральным электродом, предварительно наклеиваемым на тело, ткань вблизи рабочей части игольчатого электрода нагревается до температуры от 50°C до 100 °C, вызывая денатурацию белка, а

следовательно гибель клеток опухоли. Режим повышения температуры контролируется термодатчиками: первый находится на самом игольчатом электроде, осуществляя термометрию в центре опухоли, второй заранее имплантируется в область периферии образования.

Среднее время деструкции образования не превышает 15 минут. Радиочастотный комплекс позволяет применять различные типы электродов, как с внутренним охлаждением, так и инфузионного типа. Технические характеристики: рабочая частота – 440 Гц; диаметр электродов 1,2 – 1,6 мм; длина электродов 150 – 330 мм. Стандартный набор для интервенционного вмешательства состоит из: игольчатого электрода, термодатчика, нейтрального электрода, инфузионных магистралей для охлаждения, шприцов, силиконовых трубок, резервуаров для жидкости.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

После сбора материала все полученные данные занесены в электронную таблицу. Оценка и последующий анализ проводился при помощи классических методов статистической обработки материала. Использовалось рутинное программное обеспечение в виде Microsoft Office Excel и программа SPSS STATISTICS 13.0 (IBM SPSS Inc., США) для выполнения научно-технических расчетов.

Переменные, имеющие нормальное распределение при статистической обработке данных, описывались как среднее \pm среднее квадратичное отклонение. Критерий Стьюдента применялся при сравнении средних значений. Точный критерий Фишера и χ^2 критерий использовался для оценки достоверности различий качественных признаков. При анализе переменных с распределением, отличным от нормальных, вычислялась медиана и интерквартильный размах. При оценке данных переменных использовались критерии Манна-Уитни и Краскела-Уолиса. Результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

3.1 Заболеваемость почечно-клеточным раком трансплантированной почки, алгоритм диагностики и лечения

При анализе 3270 пациентов с почечным трансплантатом, наблюдающихся в КДНО ГКБ №52 у 31 пациента с 2013 года по 2023 год выявлен и гистологически верифицирован почечно-клеточный рак трансплантированной почки. Таким образом общая заболеваемость ПКР ТП среди пациентов с аллогraftом составила 0.97%. При анализе годового темпа прироста заболеваемости отчетливо выявлено увеличение количества новых пациентов со злокачественным процессом ТП с 16% в 2015 году до 28% в 2023 году (рисунок 21). Вероятнее всего данная ситуация обусловлена увеличением заболеваемости ПКР ТП и улучшением скрининга в данной группе пациентов.

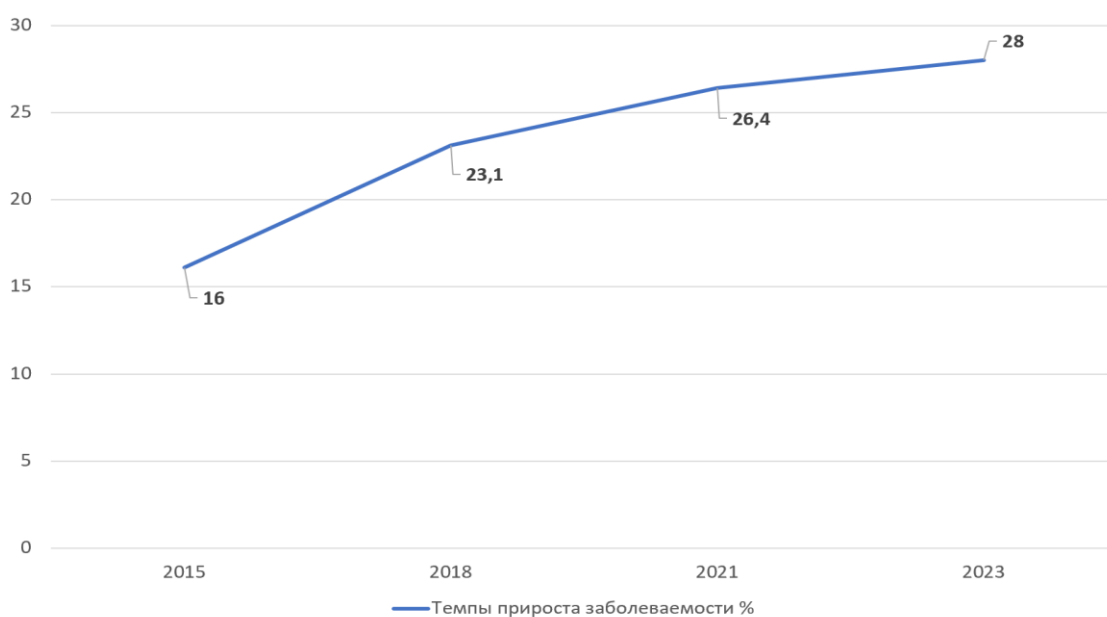


Рисунок 21 – Динамика частоты выявления почечно-клеточного рака трансплантированной почки

3.2 Роль ультразвукового исследования в выявлении почечно-клеточного рака трансплантированной почки

При первичном УЗИ ПТ заподозрено 39 образований почечного трансплантата. Из них в 8 случаях выявлены кисты без васкуляризации, но требующие уточняющей лучевой диагностики. По локализации образования были распределены следующим образом: в области верхнего полюса – 32,25 % (10 пациентов), в средней трети – 22,58 % (7 больных), в области нижнего полюса – 25,82 % (8 пациентов), а также в 6 случаях (19,35%) образований были обнаружены в области почечного синуса.

Порядка в 48,3 % (n-15) образований имели правильную округлую форму, четкий контур и гипоэхогенный ободок, в свою очередь в 34,5% (n-11) образования были неправильной формы с нечетким контуром. Также в 5 случаях (17,2%) опухоль представляла из себя кистозное образование, соответствующее градации III, IV согласно классификации Bosniak. В подавляющем большинстве случаев (96,7%) образования были одиночные. Из общего количества наблюдений в 1 случае (3.3%) УЗИ выявило признаки инфильтрации опухоли за пределы почечного трансплантата. Средний диаметр выявленных очаговых образований составил $2,8 \pm 0,5$ см, диапазон – от 10,7 см до 1,3 см. В 6 случаях (19,35%) из общего количества выявленных образований размер опухоли был более 3 см. В 67,4% случаях из общего количества образований с умеренной или повышенной васкуляризацией были получены внутриочаговые доплеровские спектры, средняя максимальная скорость составила $60,9 \pm 25,3$ см/с, средний индекс сопротивления (RI) составил $0,63 \pm 0,19$ (рисунок 22).

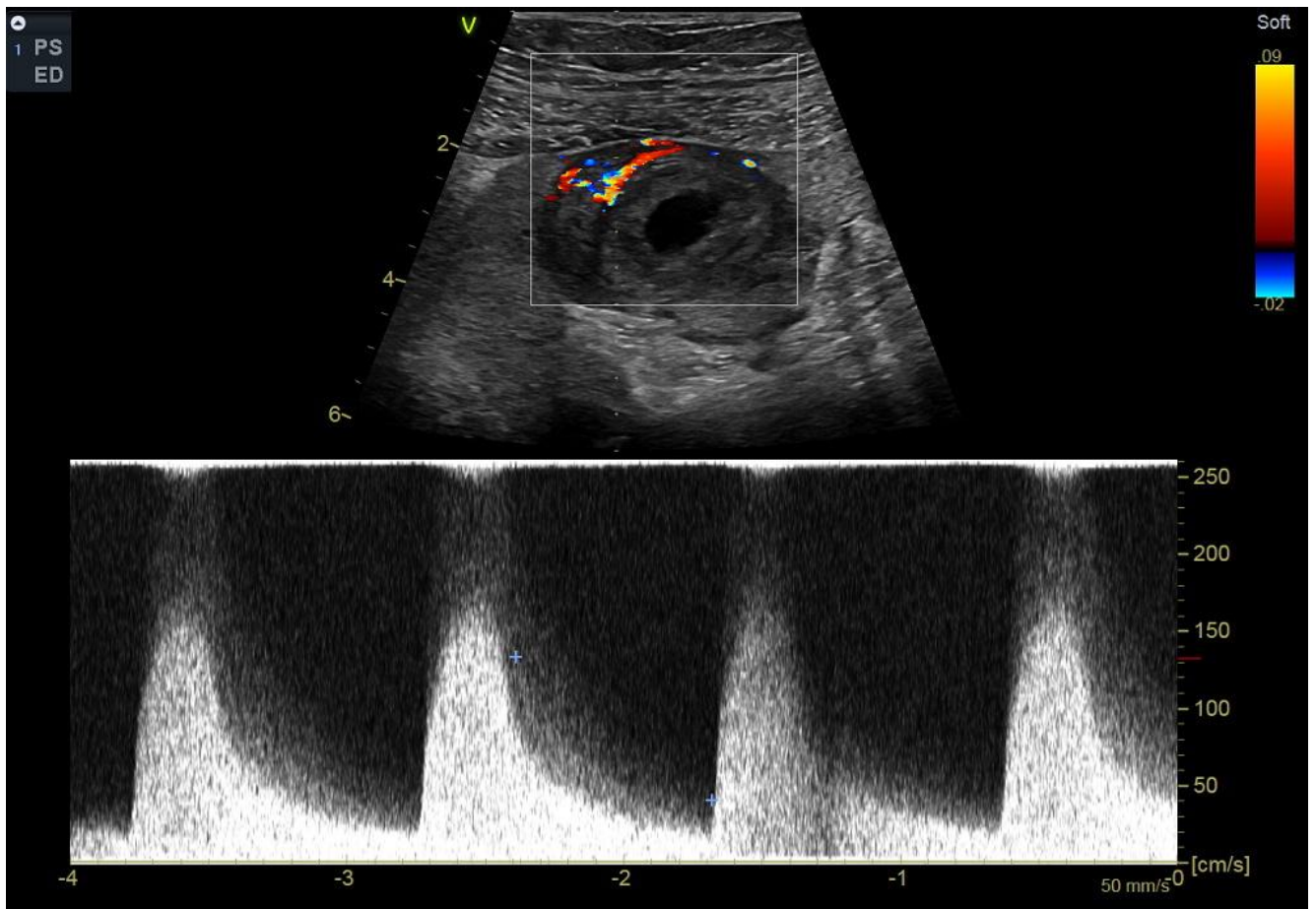


Рисунок 22 – УЗИ почечного трансплантата в режиме цветного доплеровского картирования, отмечается повышенная васкуляризация опухоли в трансплантате с высоким индексом резистентности

В 80% образованиях из общего количества кистозных образований были получены внутриочаговые доплеровские спектры, средняя максимальная скорость составила $40,8 \pm 28,9$ см/с, средний RI составил $0,76 \pm 0,17$.

3.3 Результаты лучевых методов диагностики почечно-клеточного рака трансплантированной почки

Радиологические принципы в выявлении образований пересаженной почки, при лучевых методах диагностики, идентичны с критериями, используемыми при выявлении образований собственных почек.

По данным МРТ и МСКТ малого таза с контрастным усилением средний размер опухоли ТП составил 26мм, минимальный - 10 мм, максимальный - 106 мм. При комплексном обследовании (нативное МСКТ легких, брюшной полости) с верифицированным ПКР ТП не было выявлено отдаленных и регионарных метастазов, что говорит о характерной особенности данного злокачественного заболевания.

Из 3270 пациентов по данным УЗИ у 39 пациентов заподозрено образование трансплантированной почки. МСКТ аллографта с в/в контрастированием выполнена у 25 пациентов, МРТ почечного трансплантата с парамагнетиком в 14 случаях. По данным МСКТ в 21 случае отмечены четкие радиологические признаки злокачественной опухоли трансплантата, стоит отметить, что одним из важных радиологических критериев в диагностике рака аллографта при МСКТ служило интенсивное-неоднородное накопление контрастного препарата в артериальную фазу исследования, также в экскреторную фазу контрастирования оценивалась заинтересованность собирательной системы почек, которая выявлена всего у одного пациента. В свою очередь 14 пациентам выполнена МРТ с парамагнетиком, у 10 пациентов выявлено образование ТП, показывающее яркие радиологические критерии злокачественного процесса. В результате обследования у 8 пациентов не выявлено радиологических признаков злокачественных образований аллографта, в 7 случаях выявлены кисты почек Bosniak 1-2 и в одном случае послеоперационные изменения трансплантата.

При сравнении результатов гистологических исследований операционного материала и данных лучевых методов диагностики во всех случаях подтверждено 100% совпадение радиологических признаков злокачественного процесса и результата морфологического исследования (31 случай ПКР ТП). Таким образом чувствительность и специфичность МСКТ с в/в контрастированием и МРТ с в/в парамагнетиком составила 100% (таблица 6, рисунок 23, 24, 25, 26, 27, 28).

Таблица 6 – Чувствительность и специфичность методик диагностики почечно-клеточного рака трансплантированной почки

Количество/%	Ультразвуковое исследование	Мультиспиральная компьютерная томография	Магнито-резонансная томография
Количество образований, выявленных в исследовании	39	21	10
% от всех верифицированных почечно-клеточный раков аллографта	79,48	100	100



Рисунок 23 – Мультиспиральная компьютерная томография почечного трансплантата с внутривенным контрастированием, опухоль верхнего сегмента до 10 мм

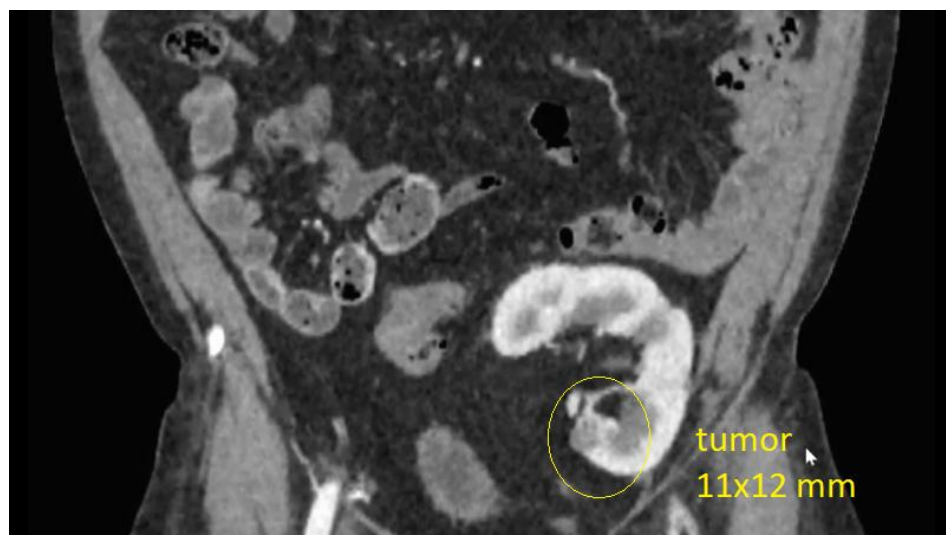


Рисунок 24 – Мультиспиральная компьютерная томография почечного трансплантата с внутривенным контрастированием, опухоль нижнего сегмента до 12 мм

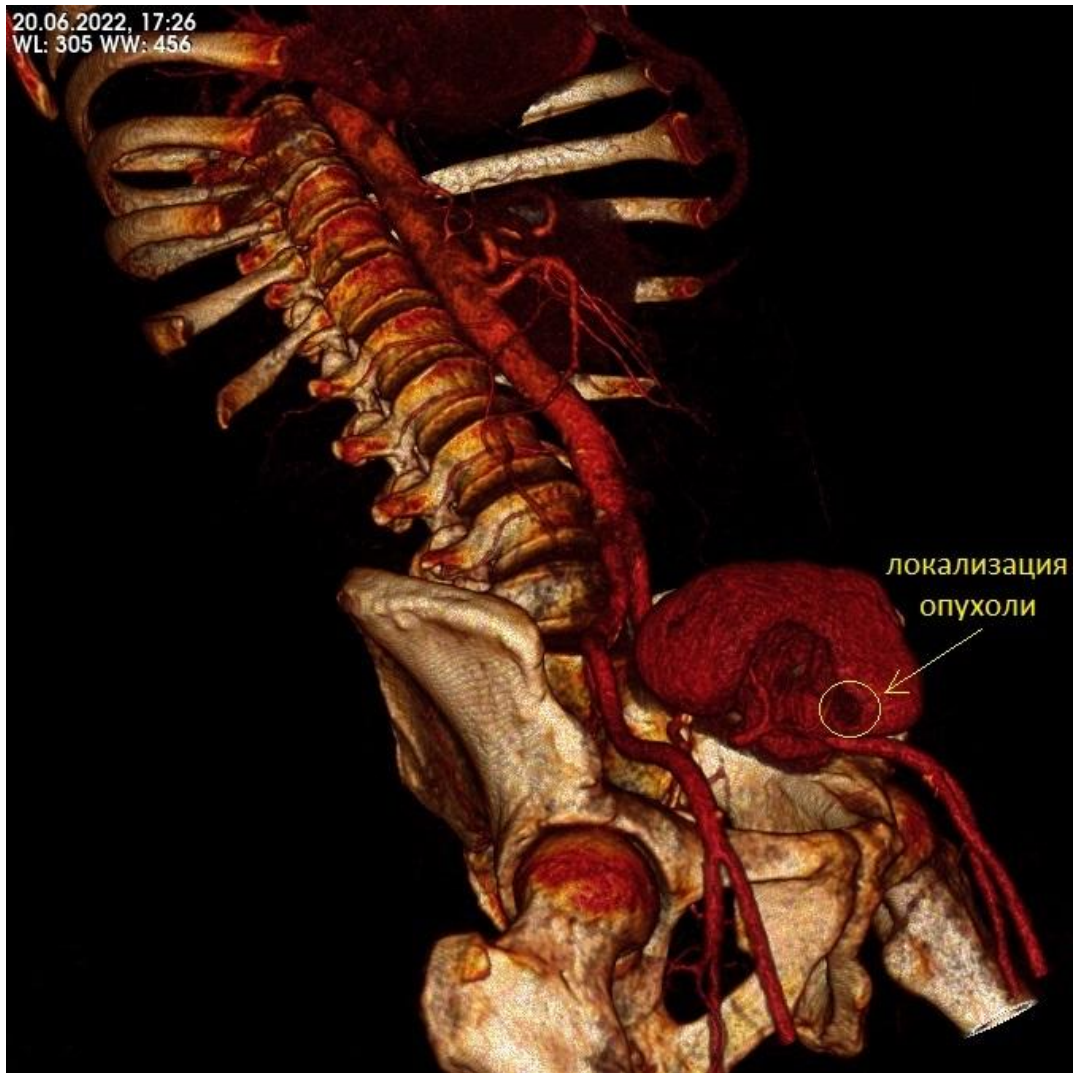


Рисунок 25 – 3D реконструкция почечного трансплантата с почечно-клеточным раком

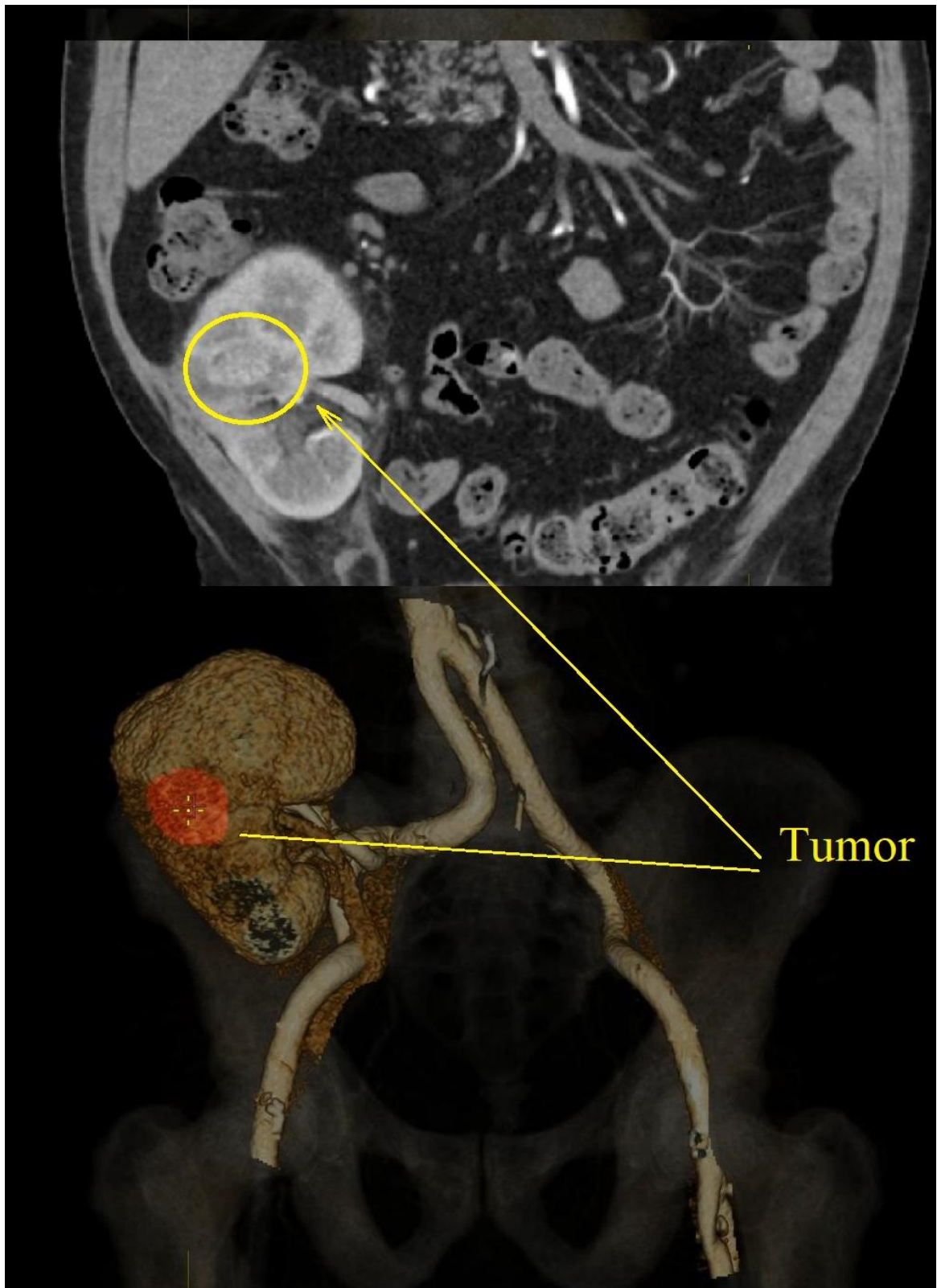


Рисунок 26 – 3D реконструкция почечного трансплантата с виртуальным моделированием расположения опухоли

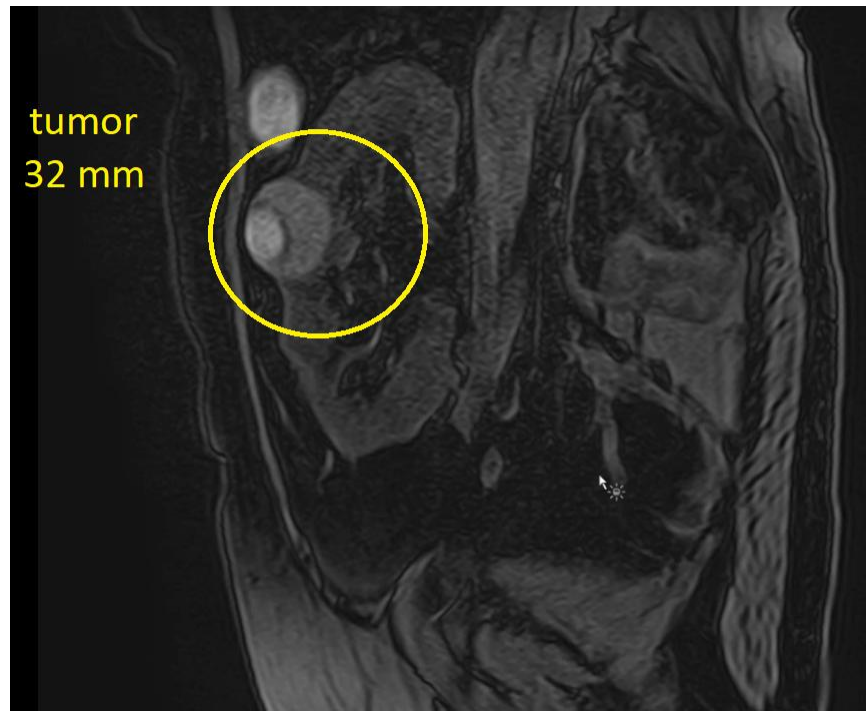


Рисунок 27 – Магнитно-резонансная томография. Образование почечного трансплантата в среднем сегменте по «ребру» трансплантированной почки

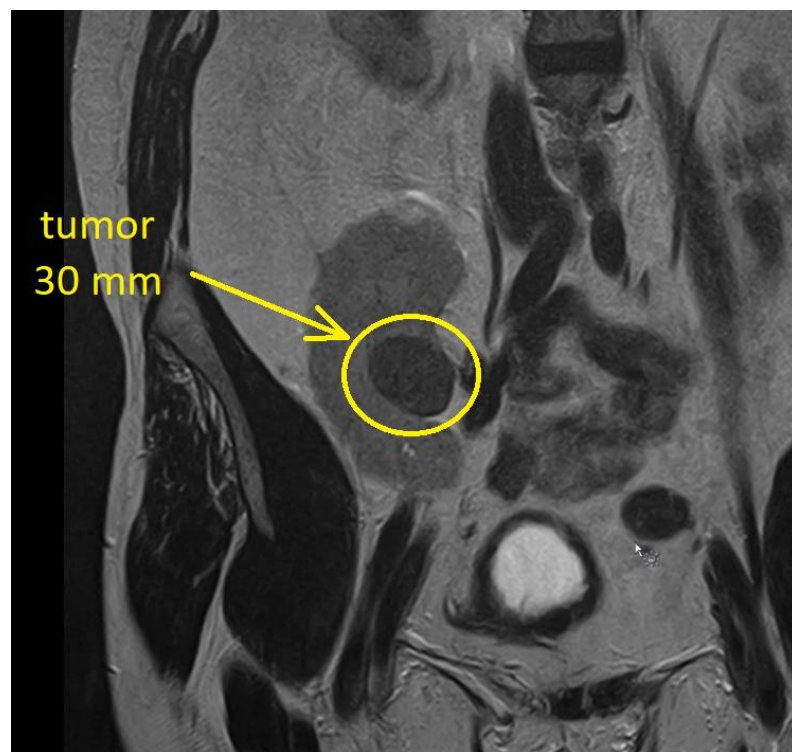


Рисунок 28 – Магнитно-резонансная томография. Образование почечного трансплантата в синусе трансплантированной почки

Данные результаты инструментальных лучевых методов диагностики, таких как МРТ и МСКТ, говорят о нецелесообразности выполнения предоперационной биопсии образования пересаженной почки в случае типичной радиологической картины ПКР, однако в случае трудности постановки дифференциального диагноза и не типичных данных лучевых исследований, на дооперационном этапе выполнение биопсии аллографта выполнимо и имеет свое место на существование.

3.4 Результаты морфологических методов диагностики почечно-клеточного рака трансплантированной почки

В исследовании у 31 пациента при гистологическом и иммуногистохимических (ИГХ) исследованиях верифицирован ПКР аллографта. В 20 (64,5%) случаях выявлен светлоклеточный тип ПКР ТП, у 11 (34,5%) пациентов папиллярный тип ПКР ТП (таблица 7, рисунок 29, 30, 31). Стоит отметить, что другие типы злокачественного процесса почечной паренхимы пересаженной почки в исследовании выявлено не было. При гистологическом исследовании определить тип рака почечной паренхимы удалось только в 23 случаях, у 8 больных выполнено ИГХ исследование. При светлоклеточном варианте опухоли при ИГХ оценивалась положительная экспрессия: виментина, цитокератина (АЕ1 & АЕ3), CD10, PAX2, PAX8, карбоангидразы IX (СА IX). При папиллярном ПКР оценивалась экспрессия следующих ИГХ маркеров: СК7, САМ5.2, ЕМА, СА-IX, RCC antigen, CD10 и виментина. В 5 случаях при ИГХ выявлен светлоклеточный вариант ПКР в 3-х папиллярный ПКР.

Таблица 7 – Гистологические типы почечно-клеточного рака трансплантированной почки

Исследования	Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака аллографта	Папиллярный вариант почечно-клеточного рака аллографта
Гистологическое исследование	18	5
Иммуногистохимическое исследование	5	3
Всего	23 (64.5%)	8 (34,5%)

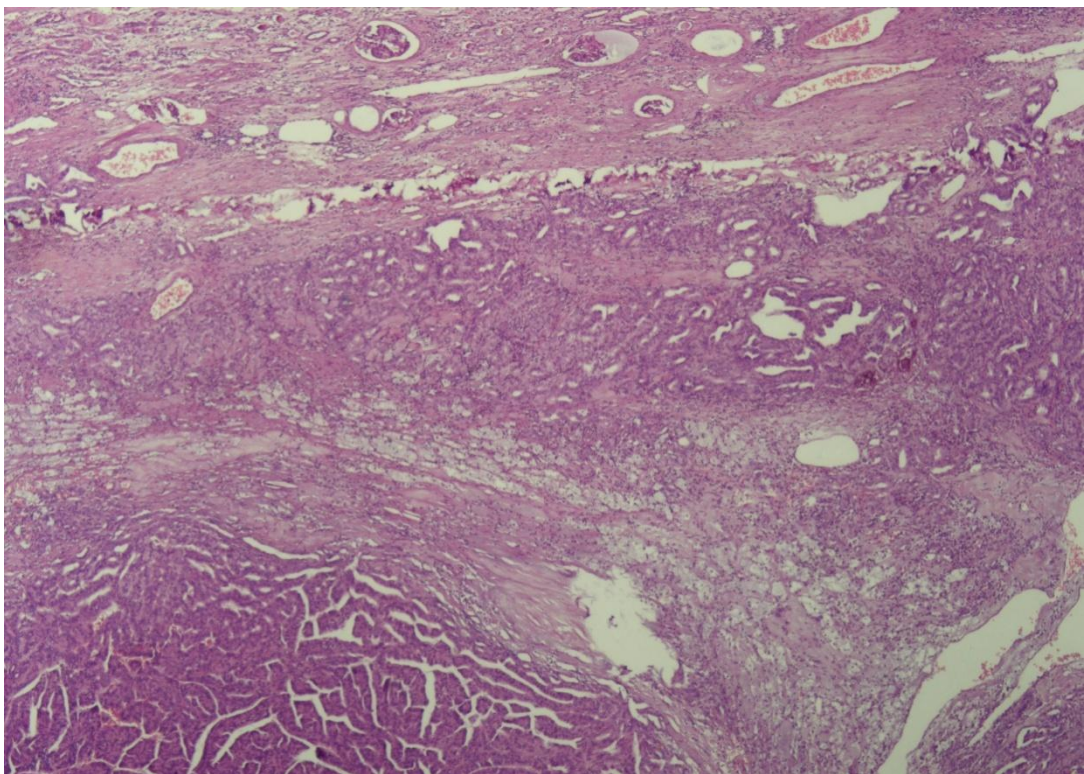


Рисунок 29 – Папиллярный почечно-клеточный рак трансплантированной почки

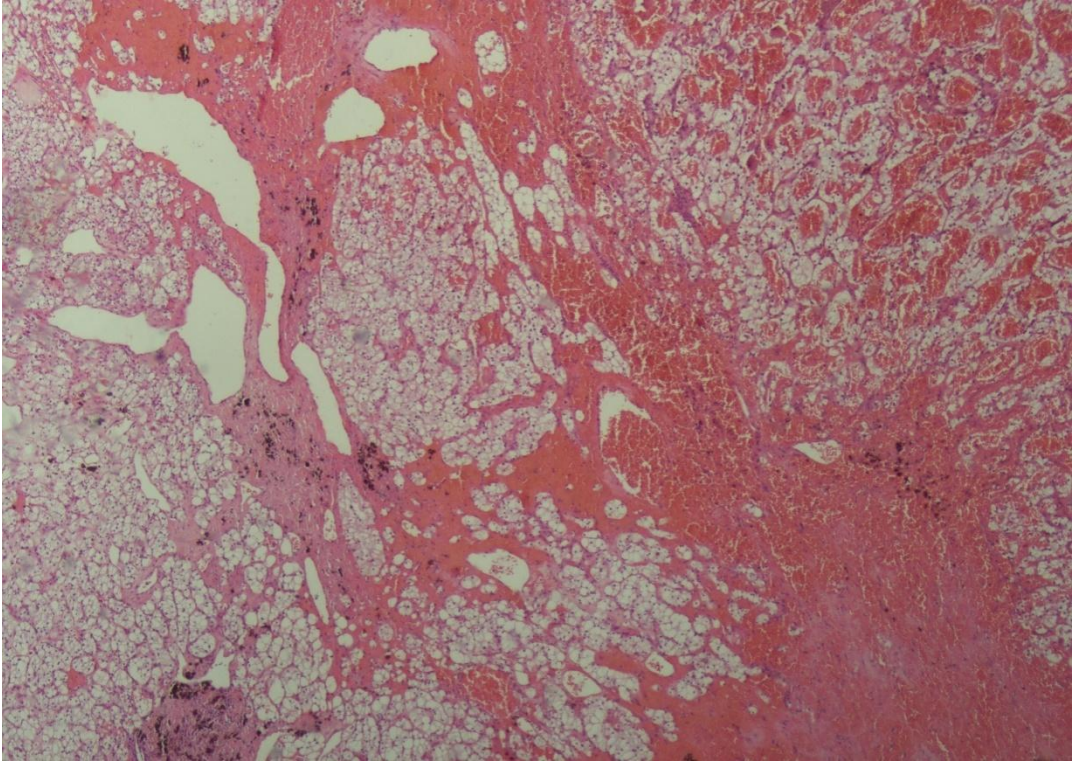


Рисунок 30 – Светлоклеточный почечно-клеточный рак трансплантированной почки

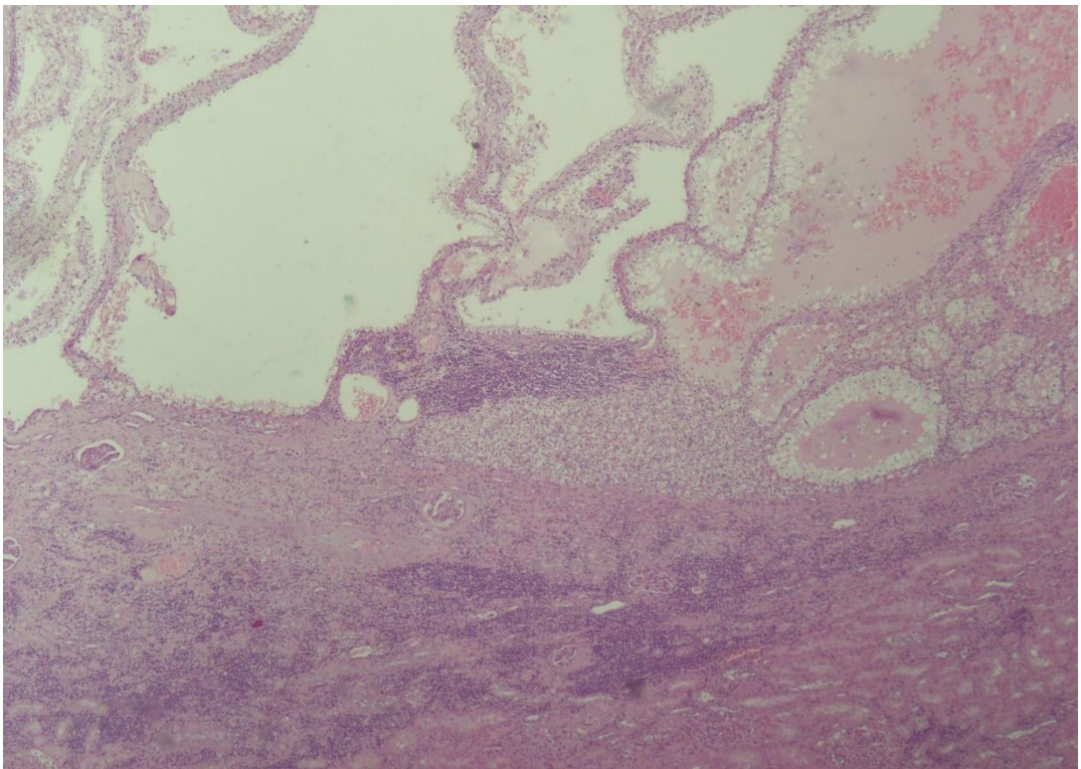


Рисунок 31 – Светлоклеточный почечно-клеточный рак трансплантированной почки с кистозной трансформацией

Таким образом стоит отметить, что среди всех выявленных случаев ПКР аллографта не обнаружено таких подтипов рака почечной паренхимы как медуллярный, хромофобный и протоковый, которые встречаются при раке собственных почек, но не часто. Данная статическая ситуация вероятнее всего обусловлена редкостью злокачественного процесса аллографта.

3.5 Хирургические методы лечения. Лапароскопическая резекция трансплантированной почки при почечно-клеточном раке

Хирургическое лечение ПКР аллографта выполнено в 94% случаев (29 больных), лишь в одном случае выполнена лапароскопическая трансплантатэктомия. Малоинвазивная хирургия почечного трансплантата заключалась в лапароскопической резекции пересаженной почки с опухолью и выполнена у 28 пациентов с образованиями почек. С 2016 года по 2023 выработана и отработана унифицированная техника проведения лапароскопической резекции трансплантированной почки с опухолью.

Методика проведения лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью:

После обзорной лапароскопии определяют положение трансплантированной почки относительно органов брюшной полости. В зоне расположения аллографта как правило визуализируется спаечный процесс. Производят адгезиолизис с отведением нисходящего (при левосторонней операции) или восходящего отдела (при правосторонней резекции) ободочной кишки. На данном этапе отделение кишечника производят при помощи ультразвукового скальпеля с минимальной травматизацией тканей (рисунок 32).

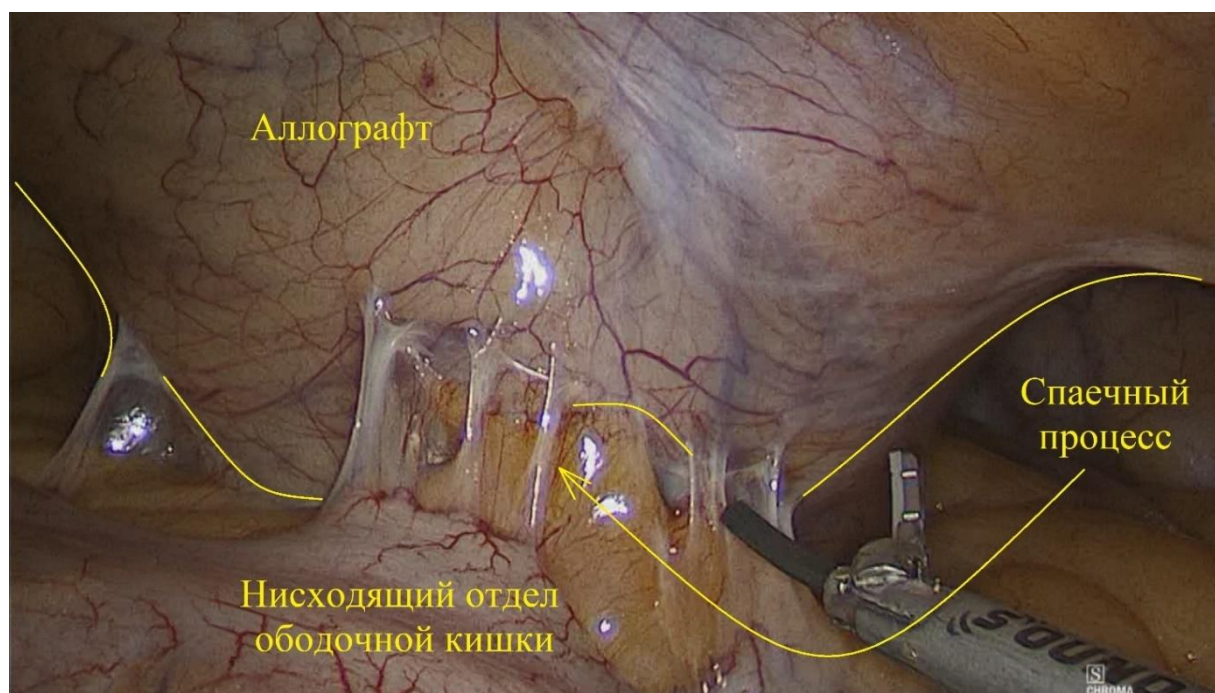


Рисунок 32 – Мобилизации нисходящего отдела ободочной кишки, адгезиолизис

После выполнения адгезиолизиса осуществлялся доступ на наружную подвздошную артерию, выше области имплантации почечной артерии аллографта. После мобилизации наружной подвздошной артерии на последнюю накладывается резиновый турникет для придания мобильности в последующем временном пережатии (рисунок 33).

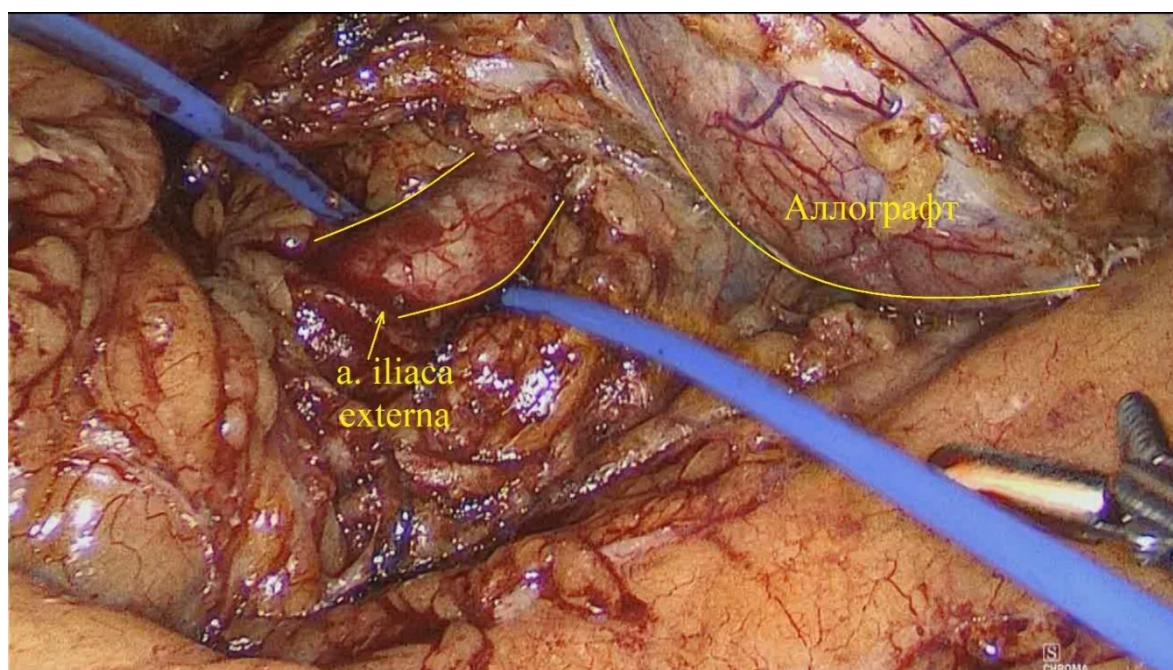


Рисунок 33 – Выделение наружной подвздошной артерии слева

Следующим этапом выполнялось выделение почечного трансплантата и определение расположения опухоли. Зачастую данный этап может занять длительный временной промежуток, для интраоперационной навигации в 15 случаях использовался лапароскопический УЗ датчик (рисунок 34).

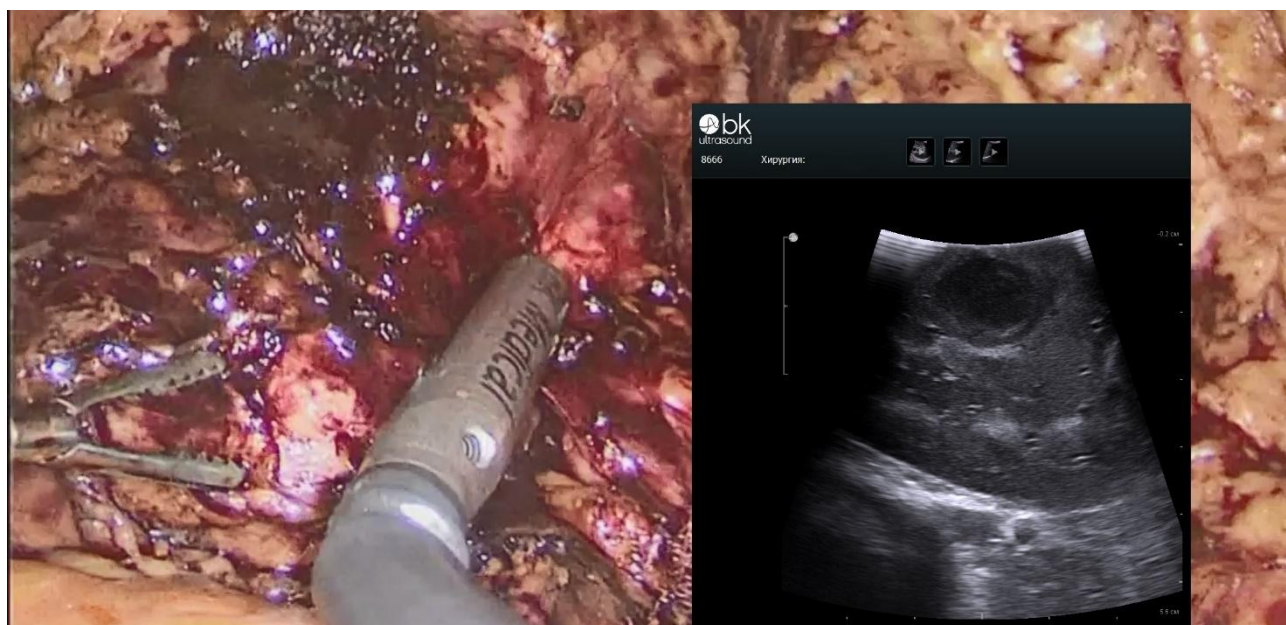


Рисунок 34 – Интраоперационная ультразвуковая навигация в поиске образования трансплантированной почки

После определения расположения опухоли и разметки предполагаемой области резекции аллографта с опухолью на наружную подвздошную артерию накладывается сосудистая клемма по типу «бульдога» (рисунок 35).

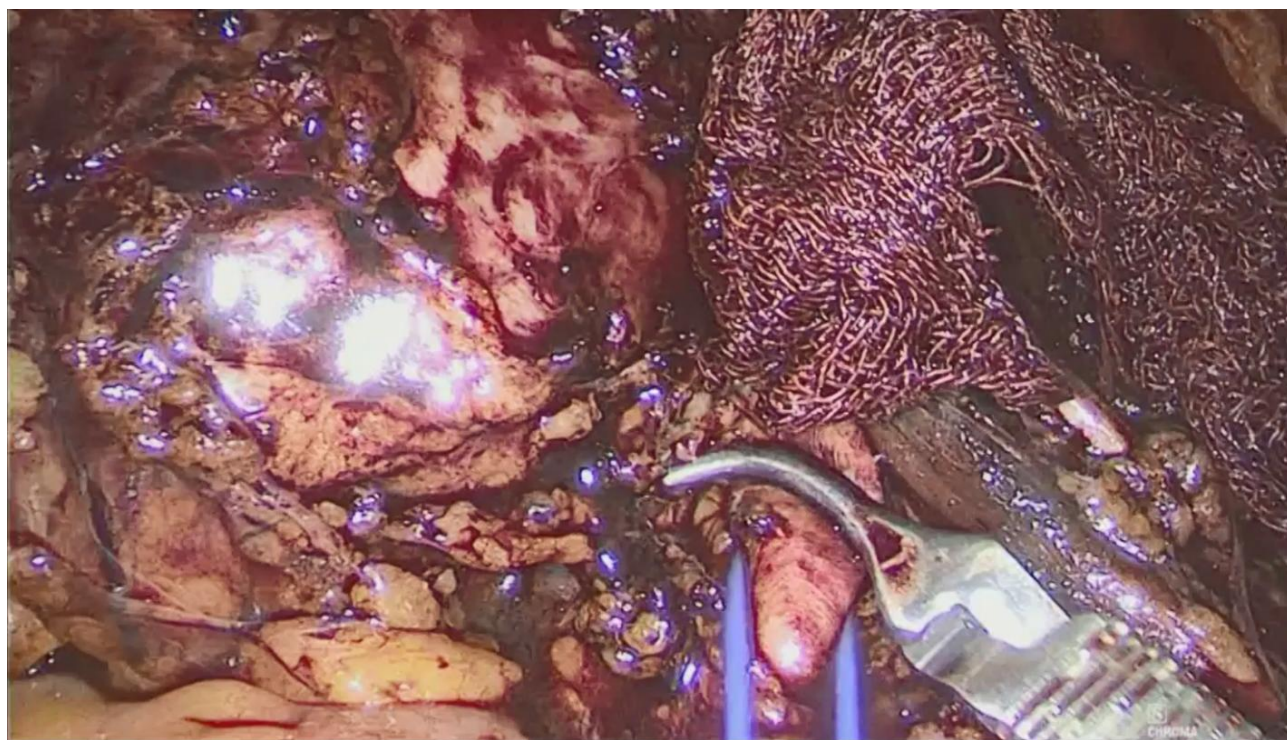


Рисунок 35 – Остановка кровотока в почечном трансплантате, наложение сосудистой клеммы на наружную подвздошную артерию

В дальнейшем после остановки кровотока в почечном трансплантате приступают к выполнению резекции аллографта с опухолью. Как правило ее производят при помощи ножниц с монополярной коагуляцией (рисунок 36). После удаления опухоли выполняют ушивание ложа резекции трансплантированной почки при помощи нити V-люс 3-0, для удобства наложения шва, как правило, используют иглу 5/8 (рисунок 37). В случае глубокой резекции со вскрытием собирательной системы почки, также производится сопоставление тканей и ушивание дефекта чашечек, лоханки (рисунок 38). После наложения швов на область резекции почки, снимается сосудистая клемма с наружной подвздошной артерии. Осматривается зона резекции, как правило выполняется заключительный гемостаз коагуляцией (рисунок 39).

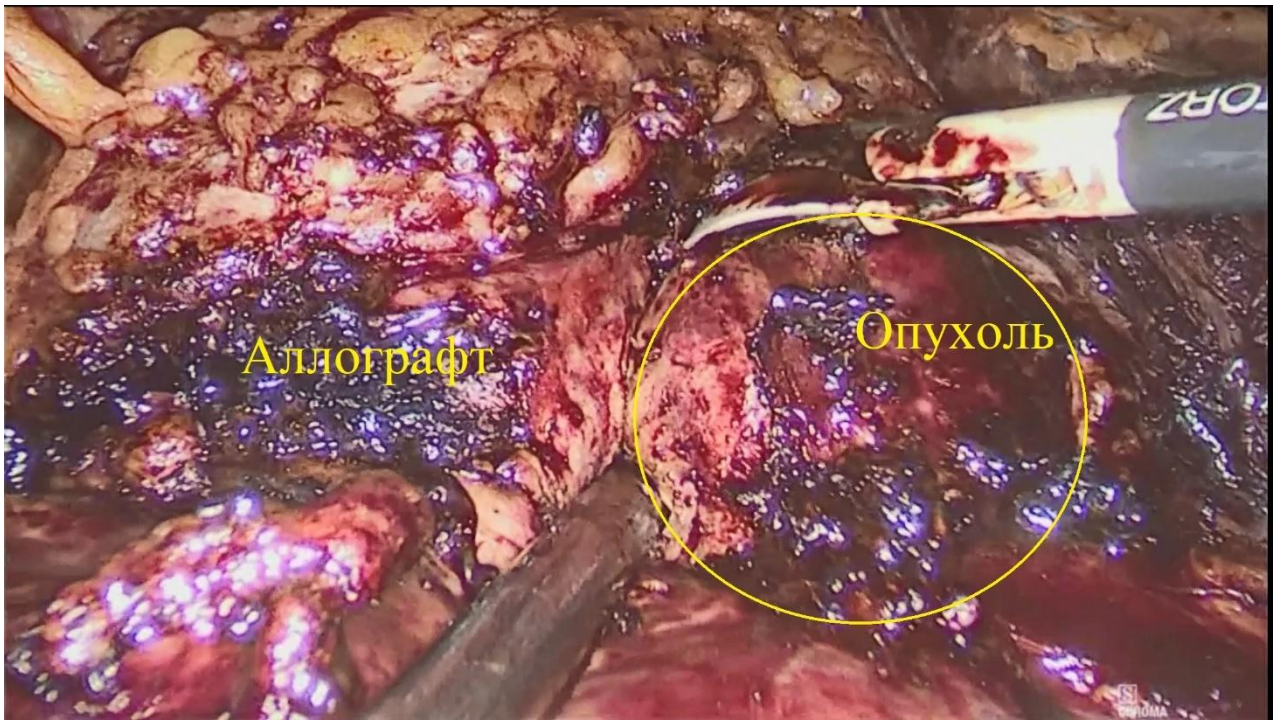


Рисунок 36 – Удаление опухоли трансплантированной почки

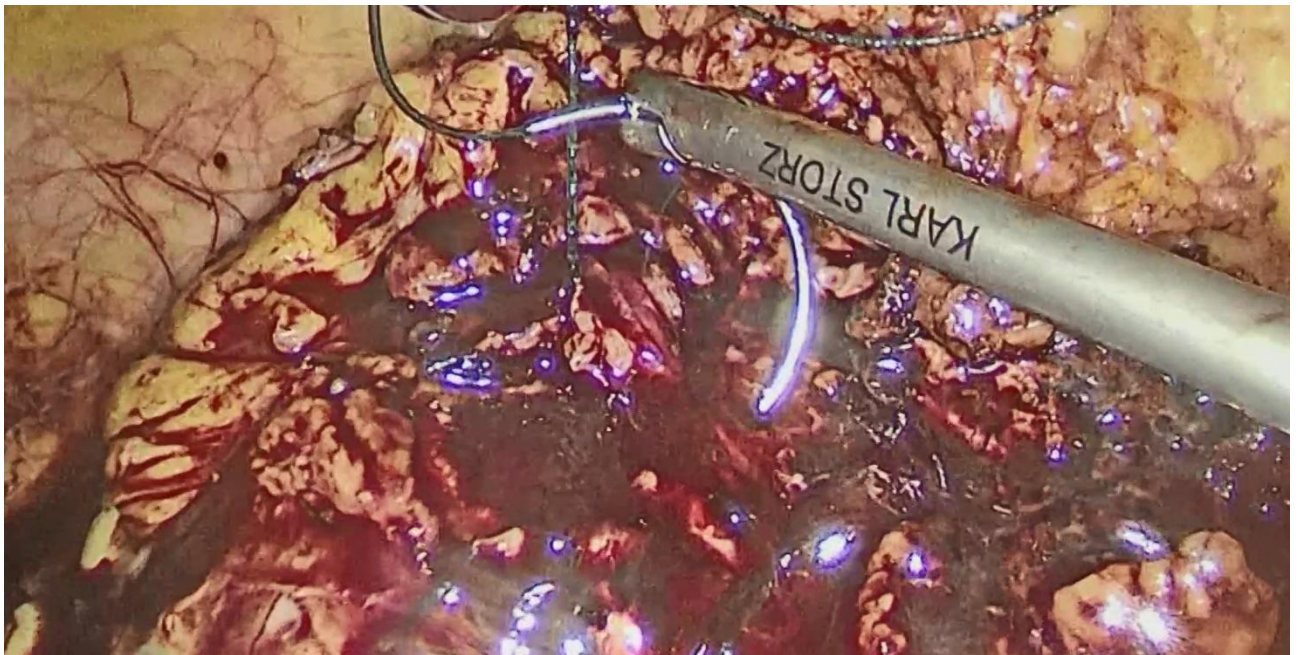


Рисунок 37 – Ушивание области резекции трансплантированной почки

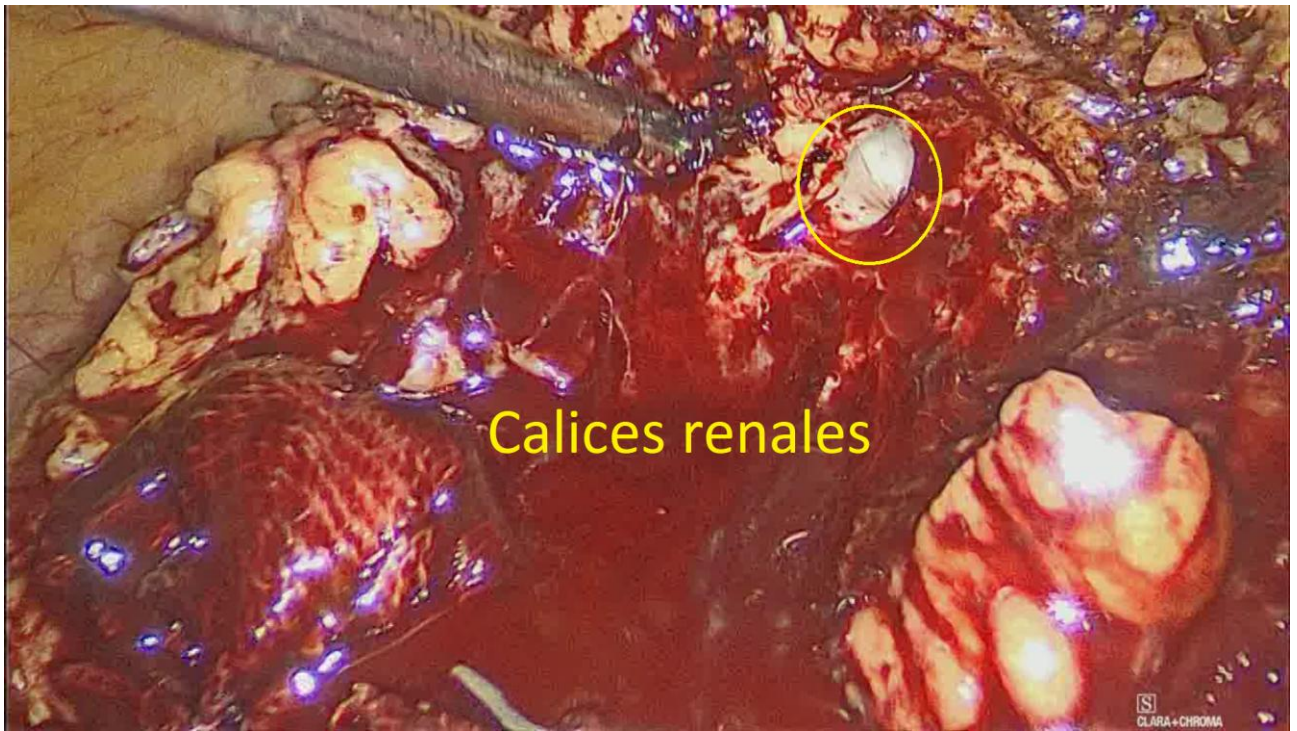


Рисунок 38 – Вскрытие собирательной системы трансплантированной почки

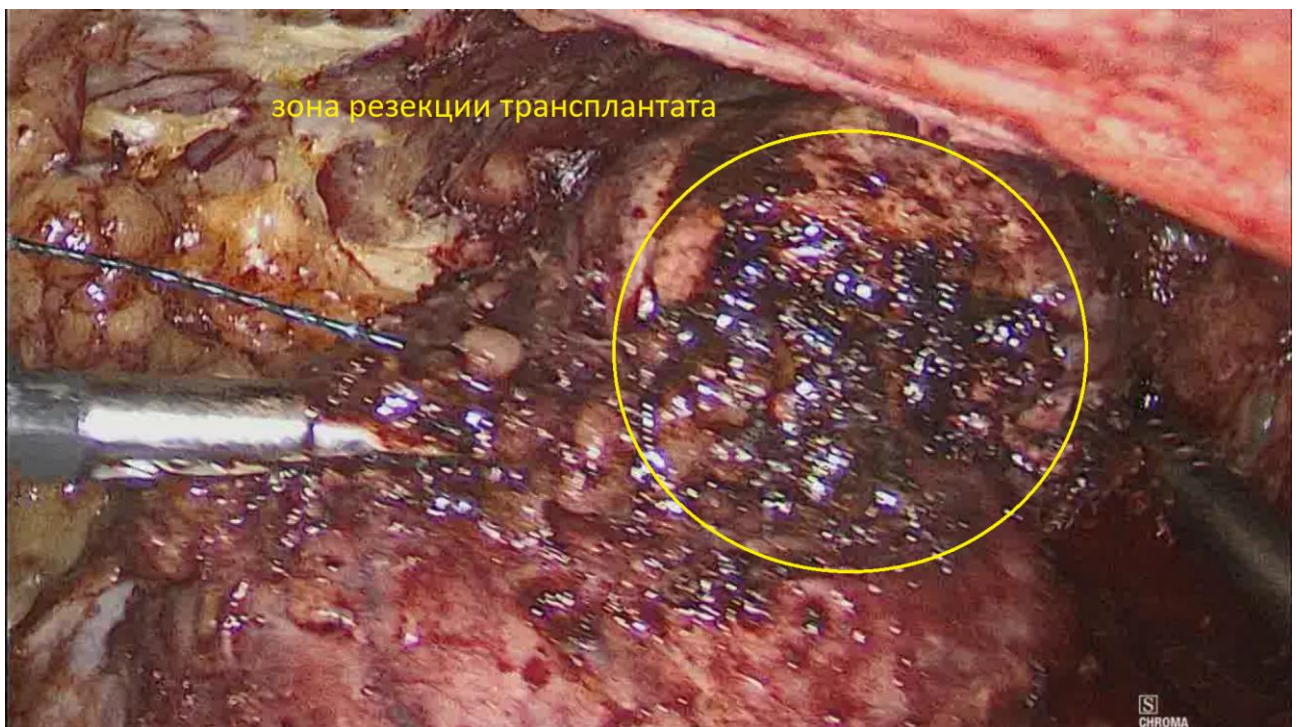


Рисунок 39 – Окончательный вид зоны резекции

Стоит отметить, что в случае полного выделения пересаженной почки, ввиду расположения образования по задней поверхности трансплантированной почки, осуществлялась фиксация аллогraftа за капсулу нитью V-loc 1-0 к передней брюшной стенке. Данный этап операции выполнялся с целью избежания перекура почки относительно сосудистой ножки, как профилактика нарушений кровотока трансплантата (рисунок 40, 41).

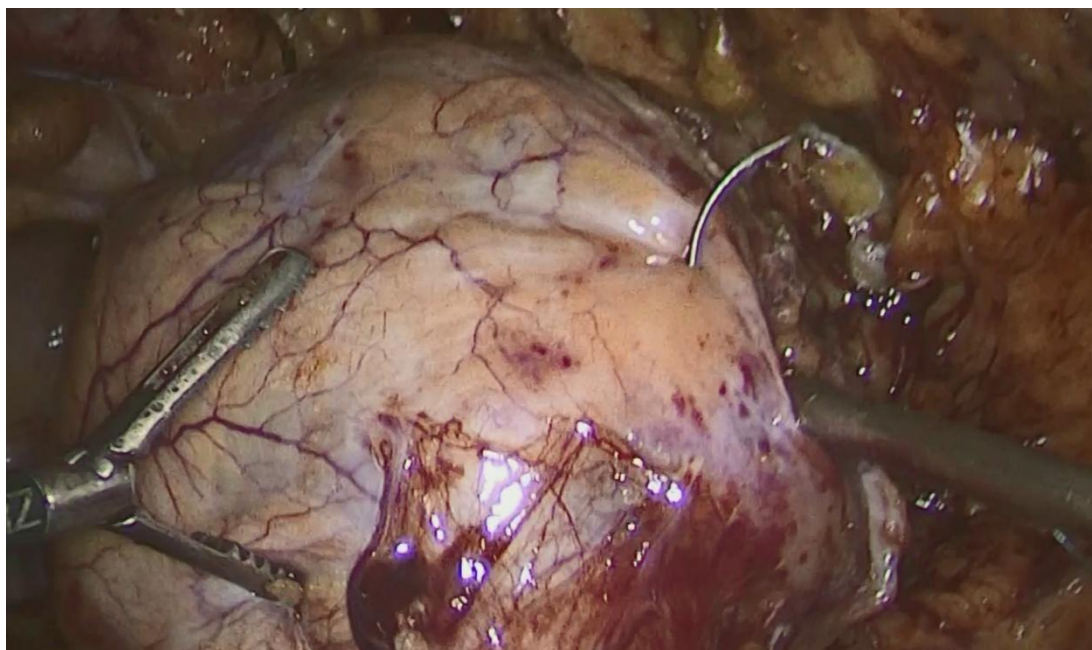


Рисунок 40 – Этап фиксации аллогraftа, прошивание капсулы

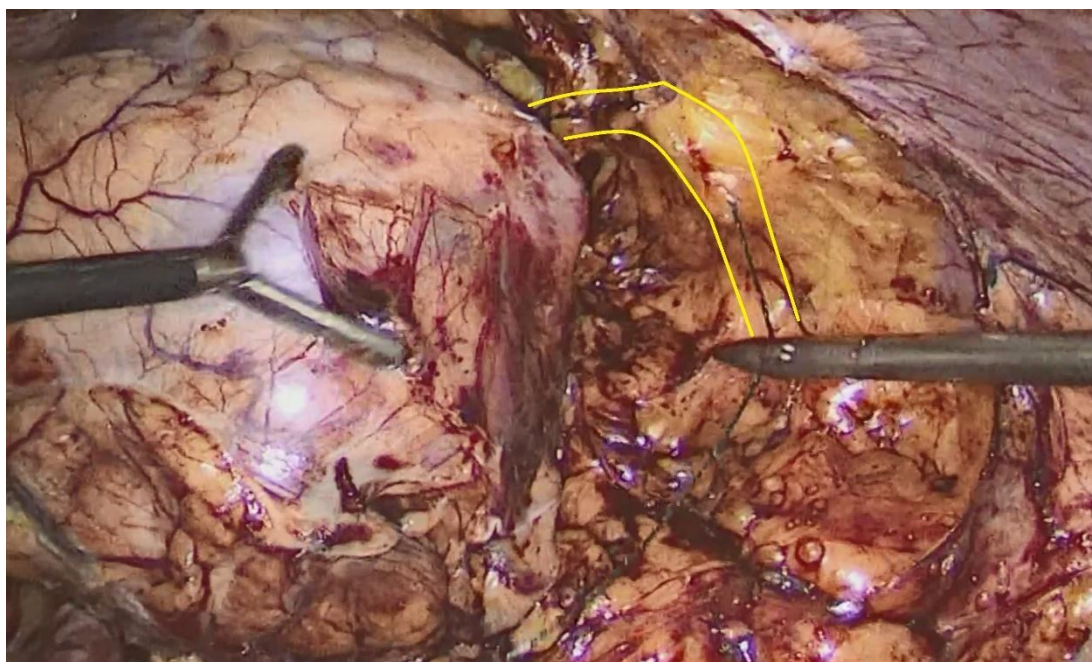


Рисунок 41 – Фиксация аллогraftа нитью V-loc к передней брюшной стенке

В дальнейшем удаленная опухоль помещается в контейнер для экстракции (рисунок 42), последний удаляется через расширенный доступ в зоне стояния троакара 11 мм (рисунок 43). После закрытия дефекта брюшной полости к зоне резекции устанавливается страховый дренаж через контр - апертуру. В дальнейшем осуществляется десуфляция, удаление портов, наложения кожных швов с фиксацией дренажа.



Рисунок 42 – Помещение опухоли в контейнер для экстракции



Рисунок 43 – Удаленная опухоль трансплантированной почки

Таким образом, исходя из вышеизложенного, создана и предложена единая унифицированная методика выполнения малоинвазивной резекции аллогraftа с опухолью. Нельзя не отметить факт, что для достижения приемлемого результата оперативного лечения требуется необходимая достаточная согласованность в действиях операционной бригады, которая как правило достигается большим количеством выполненных совместных хирургических вмешательств.

3.6 Результаты малоинвазивной резекции почечного трансплантата и особенности течения послеоперационного периода

Во всей группе малоинвазивной резекции пересаженной почки проведена оценка интраоперационной кровопотери, которая колебалась от 500 до 50 мл и в среднем по всей выборке больных составила ≈ 162 мл. При контроле уровня гемоглобина в общем анализе крови на первые сутки после оперативного лечения в среднем отмечено снижение на 11,2 г/л. Также в раннем послеоперационном периоде отмечалось, на первые сутки после хирургического лечения, отмечено повышение уровня лейкоцитов на $4,6 \cdot 10^9$ /л, что расценивалось как лейкомоидная реакция на проведенное оперативное вмешательство.

Функциональный результат лечения оценивался комплексно, как и лабораторно, так и инструментально. Всем пациентам, перенесшим орган-сохраняющие методики лечения, выполнялся контроль азотистых оснований сыворотки крови в динамике, с целью оценки почечной функции, также выполнялось УЗИ почечного трансплантата на 1-е сутки после оперативного лечения. Во всех случаях лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью удалось избежать рецидива ТХПН. Однако в послеоперационном периоде у всех пациентов отмечено обратимое повышение уровня азотистых оснований сыворотки крови со снижением объема выделяемой мочи. При анализе уровня креатинина спустя 12-18 часов после резекции пересаженной почки средние значение уровня всей выборки пациентов составили 232,4 мкмоль/л

против 187,1 мкмоль/л до оперативного лечения. При этом на 6-7-е сутки после хирургического лечения во всей выборке больных отмечено снижение уровня креатинина практически до исходных значений - 192,5 мкмоль/л (рисунок 44). Схожая картина наблюдалась и с уровнем мочевины сыворотки крови по всей выборке пациентов, однако на 6-7 сутки после оперативного лечения прослеживалась тенденция к регрессу данных изменений.



Рисунок 44 – Динамика изменения уровня креатинина (мкмоль/л) в послеоперационном периоде по всей выборке пациентов

При УЗИ почечного трансплантата на 1-е сутки гемодинамических нарушений аллогraftа у всей выборки пациентов выявлено не было, однако в \approx 61% (17 пациентов) случаев имела место гематома в области резекции почечного трансплантата от 30 до 100 мл, не требующая изменений в тактике ведения пациента. Также всем пациентам после малоинвазивной резекции пересаженной почки с опухолью спустя 24-36 часов выполнялась доплерография артерий и вен нижних конечностей. В 1 случае, несмотря на проводимую профилактику тромбоэмболических осложнений, согласно шкале Саргини, выявлен тромбоз вен нижних конечностей, потребовавший проведения дополнительной терапии низкомолекулярными гепаринами.

В одном случае в раннем послеоперационном периоде отмечена задержка мочи на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы, которая разрешена путем наложения пункционной цистостомы. В последующем, спустя 30 дней, данному пациенту выполнена лазерная абляция предстательной железы, удаление цистостомического дренажа с восстановлением самостоятельного мочеиспускания.

Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика ингибиторзащищённым аминопенициллином в соответствии с локальными протоколами. При известной колонизации мочевыводящих путей грамотрицательными бактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра, периоперационная профилактика проводилась цефалоспорином III генерации в сочетании с ингибитором бета-лактамаз (цефотаксим/сульбактам). В послеоперационном периоде у 8 пациентов (28,5%) развилось обострение инфекции мочевыводящей системы (ИМВП). У всех пациентов из культуры мочи выделены полирезистентные бактерии порядка *Enterobacterales* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*). 6 из 8 выделенных микроорганизмов характеризовались фенотипом полирезистентности (демонстрировали резистентность к нескольким классам антимикробных препаратов, включая цефалоспорины III/IV генерации и фторхинолоны), однако сохранявшие чувствительность к карбапенемам (таблица 8). У 2 пациентов из культуры мочи выделены экстремально резистентные штаммы *K. pneumoniae* (характеризующиеся резистентностью ко всем исследованным классам антимикробных препаратов, включая карбапенемы, сохраняющие чувствительность лишь к 1-2 классам АМП, обычно аминогликозиды и/или полимиксины). Для лечения ИМВП, обусловленных карбапенемрезистентными бактериями порядка *Enterobacterales*, проводилась комбинированная терапия: у 1 пациента в виде комбинации цефепим/сульбактама и колистиметата натрия, у 1 пациента с *K. pneumoniae*, резистентной к карбапенемам и колистину и выявленной продукцией ОХА-48-подобной оксациллиназы –

цефтазидим/авибактамом. В послеоперационном периоде при обострении инфекции мочевыводящей системы во всех случаях удалось избежать осложненных форм пиелонефрита аллогraftа, однако данная причина зачастую обуславливала избыточную продолжительность стационарного лечения во всей группе лапароскопической резекции пересаженной почки. При анализе причин инфекции мочевыводящей системы отмечено, что из 8 пациентов, инфицированных резистентными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, у 3 причиной ТХПН являлся хронический пиелонефрит собственных почек, которые не подвергались оперативному лечению, еще у 5 больных неоднократно до оперативного лечения проводились курсы антибактериальной терапии по купированию обострения инфекции мочевыводящих путей после аллогенной трансплантации почки (пиелонефрита трансплантата/хронического простатита/цистита).

Таблица 8 – Сводная данные по инфекциям мочевыводящей системы у пациентов после малоинвазивной резекции аллогraftа

Возбудитель инфекции, выделенный в бактериологическом исследовании мочи	Наличие инфекции мочевыводящей системы в анамнезе	Количество пациентов
<i>K. pneumoniae</i>	Да	4 (2 случая карбапенем устойчивых штаммов)
<i>E. coli</i>	Да	3
<i>E. cloacae</i>	Да	1

Динамическое наблюдение за пациентами проводилось от 6 до 48 месяцев. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование почечного трансплантата 1 раз в 6 месяцев, при наличии подозрительных очагов, выполнялись лучевые методы диагностики. Данных за наличие рецидива или продолженного роста в области резекции аллогraftа во всей группе малоинвазивной резекции не выявлено.

Таким образом, на основании описанных данных и результатов малоинвазивной резекции хирургии аллографта предложена унифицированная методика проведения лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью, основанная на: малоинвазивном выделении почечного трансплантата; использовании интраоперационной УЗИ навигации в поиске образования пересаженной почки; создании временной ишемии трансплантата путем пережатия наружной подвздошной артерии эндоскопической сосудистой клеммой выше зоны имплантации почечной ножки; удалении опухоли при помощи высокоэнергетических инструментов; закрытием дефекта почечной паренхимы узловыми интракорпоральными швами нитью с насечками.

3.7 Сравнительный анализ лапароскопических резекций почечного трансплантата с использованием интраоперационного ультразвуковой навигации и без дополнительной визуализации

Лапароскопическая резекция почечного трансплантата выполнена 28 случаях ПКР ТП. В 15 случаях пациентам интраоперационно выполнялась ультразвуковая навигация для определения расположения опухоли, в 13 случаях образования визуализировались без дополнительной интраоперационной диагностики. Стоит отметить, что статически значимых различий в баллах нефрометрической шкалы «R.E.N.A.L.» в исследуемых группах не выявлено, средний балл составил 6,25 (рисунок 45).

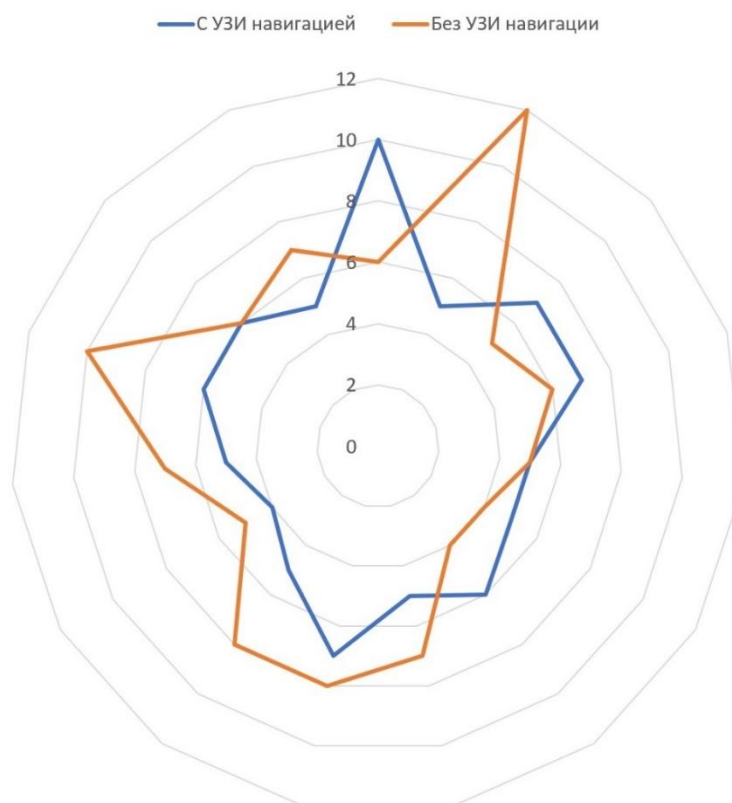


Рисунок 45 – Распределение образований по нефрометрической шкале «R.E.N.A.L.»

Также проведен анализ среднего размера образования в двух группах: с УЗИ навигацией средние значения составили 20,26 мм, в группе без дополнительной визуализации 36,15 мм. Стоит отметить, что статическая достоверность между группами, по данному критерию, получена: $p < 0.05$ (рисунок 46). Следовательно, в группе с УЗИ навигацией резецированные образования статически были меньше. Но принимая во внимание редкость рака пересаженной почки и, как следствие, малую выборку пациентов (<30), а также статистику малых цифр, вышеописанные данные могут быть расценены как гипотеза.

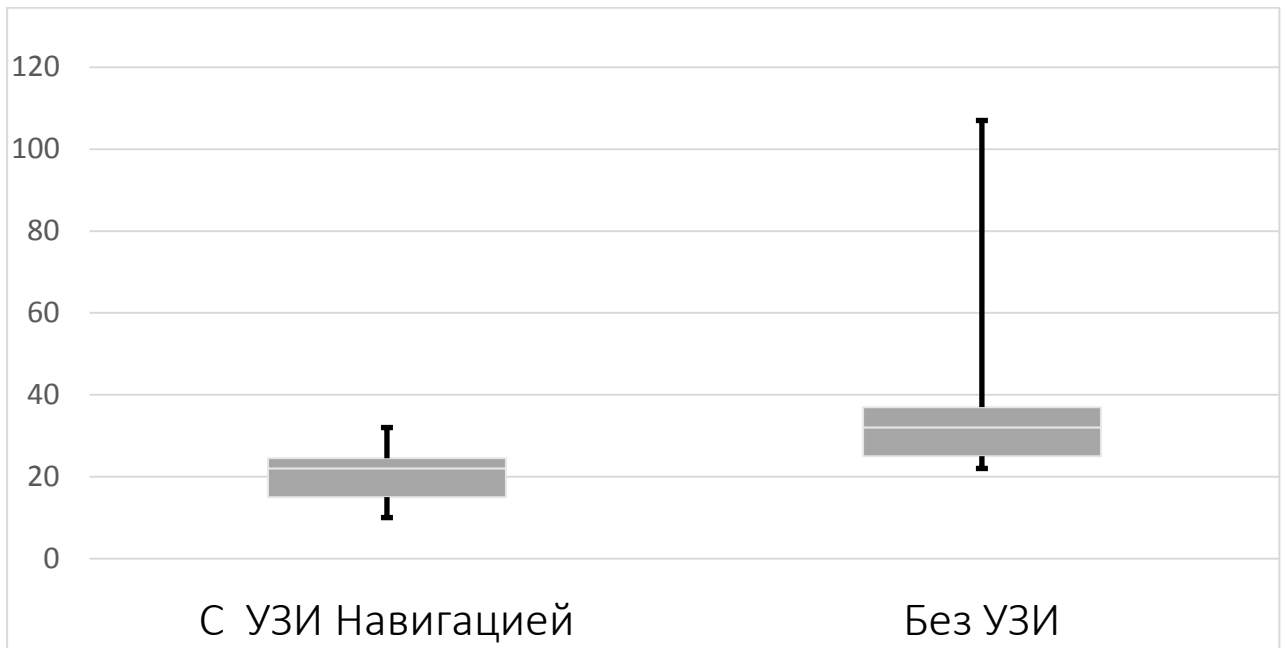


Рисунок 46 – Размеры образований трансплантированной почки в исследуемых группах

При анализе времени оперативного пособия в анализируемых группах данных достоверно статических различий не получено ($p>0.05$). В группе интраоперационной малоинвазивной ультразвуковой навигации среднее время оперативного пособия составило 130 мин., а в группе без дополнительной диагностики 142 мин (рисунок 47).

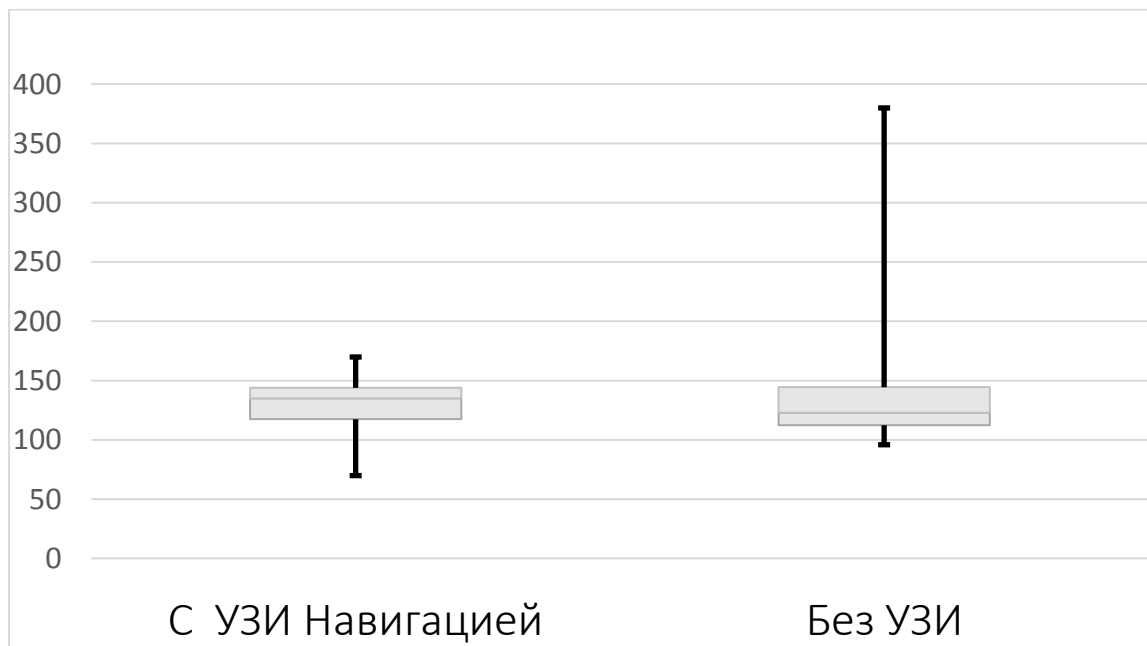


Рисунок 47 – Время оперативного вмешательства в исследуемых группах

Проведена оценка времени ишемии трансплантированной почки у анализируемых категорий больных. Стоит отметить, что среднее время ишемии в группе с УЗИ навигацией составило 21,4 мин., против 30,15 мин. в группе без дополнительной визуализации ($p < 0.05$). Также, учитывая малую выборку больных и особенности статического анализа, полученные данные расцениваются как предположение (рисунок 48).

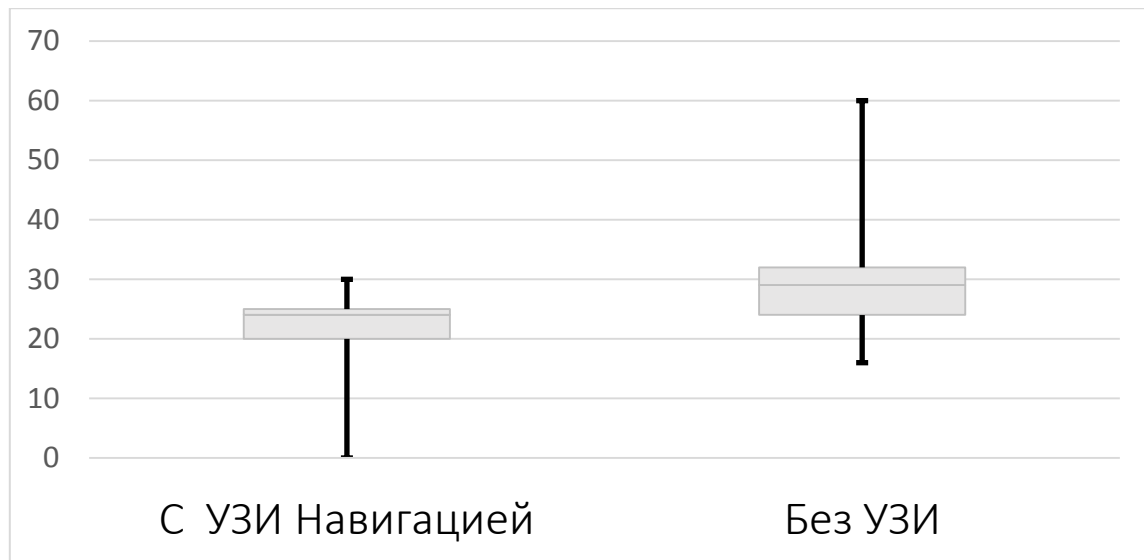


Рисунок 48 – Время ишемии трансплантированной почки в исследуемых группах

Однако при трактовке вышеописанных результатов: размеров образований, времени оперативного пособия и ишемии почечного трансплантата в исследуемых группах, а также сопоставлении данных критериев отчетливо прослеживается корреляция, что при меньших размерах образований время ишемии меньше, при статически одинаковой средней продолжительности хирургического вмешательства. Вероятнее всего данная закономерность основывается на меньшем количестве лапароскопически накладываемых интракорпоральных швов, ввиду меньшей плоскости резекции, а не на используемой методике интраоперационной УЗИ навигации.

3.8 Лапароскопическая трансплантатэктомия при почечно-клеточном раке трансплантированной почки

Лапароскопическая трансплантатэктомия выполнена в единственном случае в исследовании, ввиду распространенности опухолевого процесса, инвазия в паранефральную клетчатку в области синуса почки по данным лучевых методов диагностики. Стоит отметить, что в данном случае укладка пациента и техника выполнения оперативного вмешательства схожа по этапам с лапароскопической резекцией почечного трансплантата. Обзорная лапароскопия, определение положения трансплантата (рисунок 49), адгезиолизис, выделение почечного трансплантата с капсулой. Также выполнялось удаление увеличенных подвздошных лимфоузлов, с целью осуществления доступа на наружную подвздошную артерию, однако МСКТ данных о наличии регионарной лимфаденопатии на дооперационном этапе отмечено не было (рисунок 50).



Рисунок 49 – Расположение аллогraftа при обзорной лапароскопии

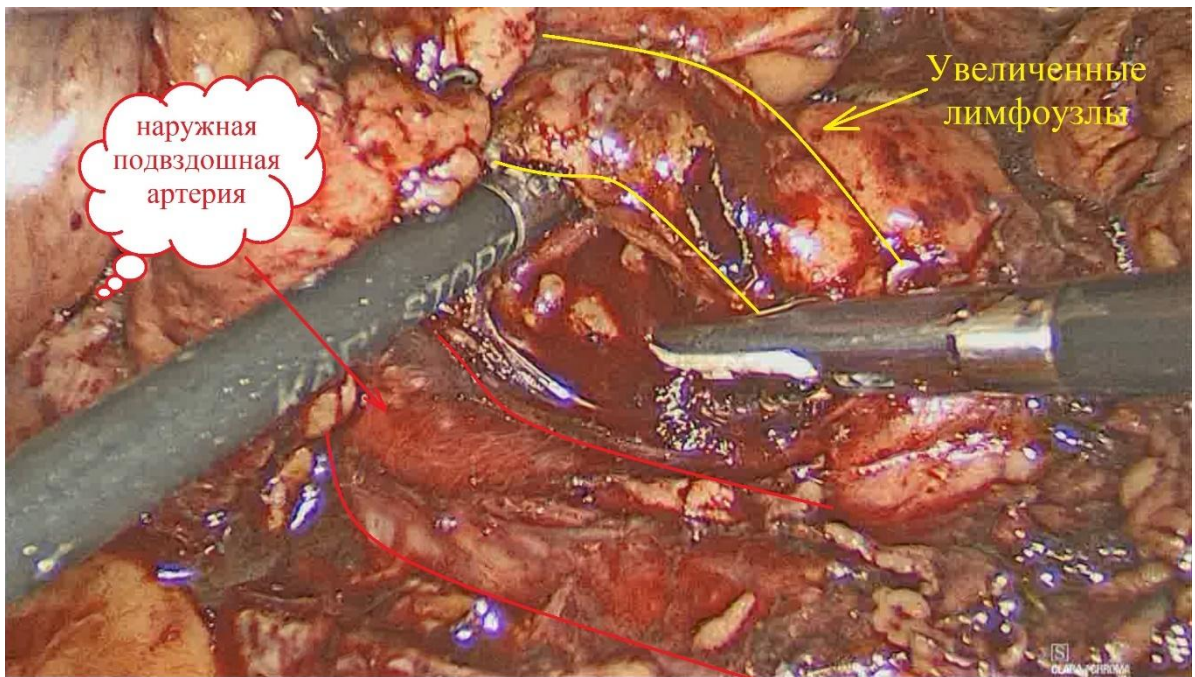


Рисунок 50 – Увеличенная группа лимфатических лимфоузлов в области сосудистой ножки почечного трансплантата

В последующем осуществлялось пережатие кровотока в почечном трансплантате, путем наложения сосудистой клеммы на подвздошную артерию (рисунок 51).

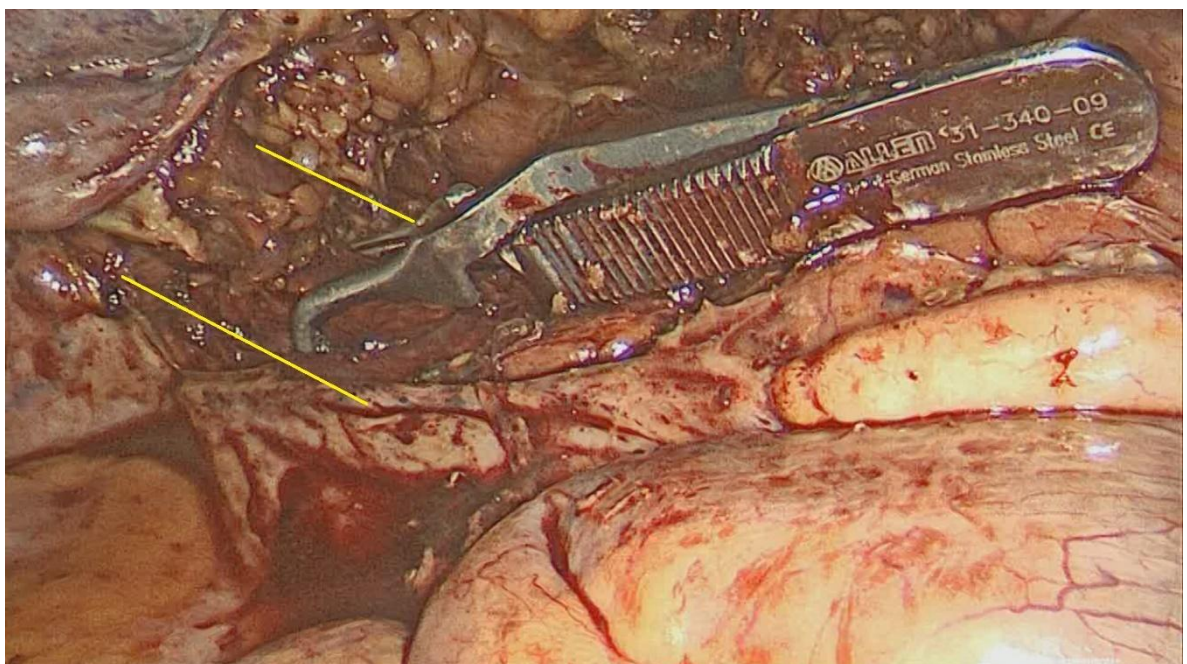


Рисунок 51 – Остановка кровотока в почечном трансплантате, путем наложения сосудистой клеммы

При помощи ультразвукового скальпеля производился выход на почечную ножку аллогraftа. При клипировании сосудов трансплантата использовались двойные замочные клипсы B-braun. После снятия сосудистой клеммы с подвздошных сосудов осуществлялся гемостаз коагуляцией и укладка препарата в контейнер для экстракции. После формирования минидоступа по послеоперационному рубцу извлекался контейнер с препаратом (рисунок 52).

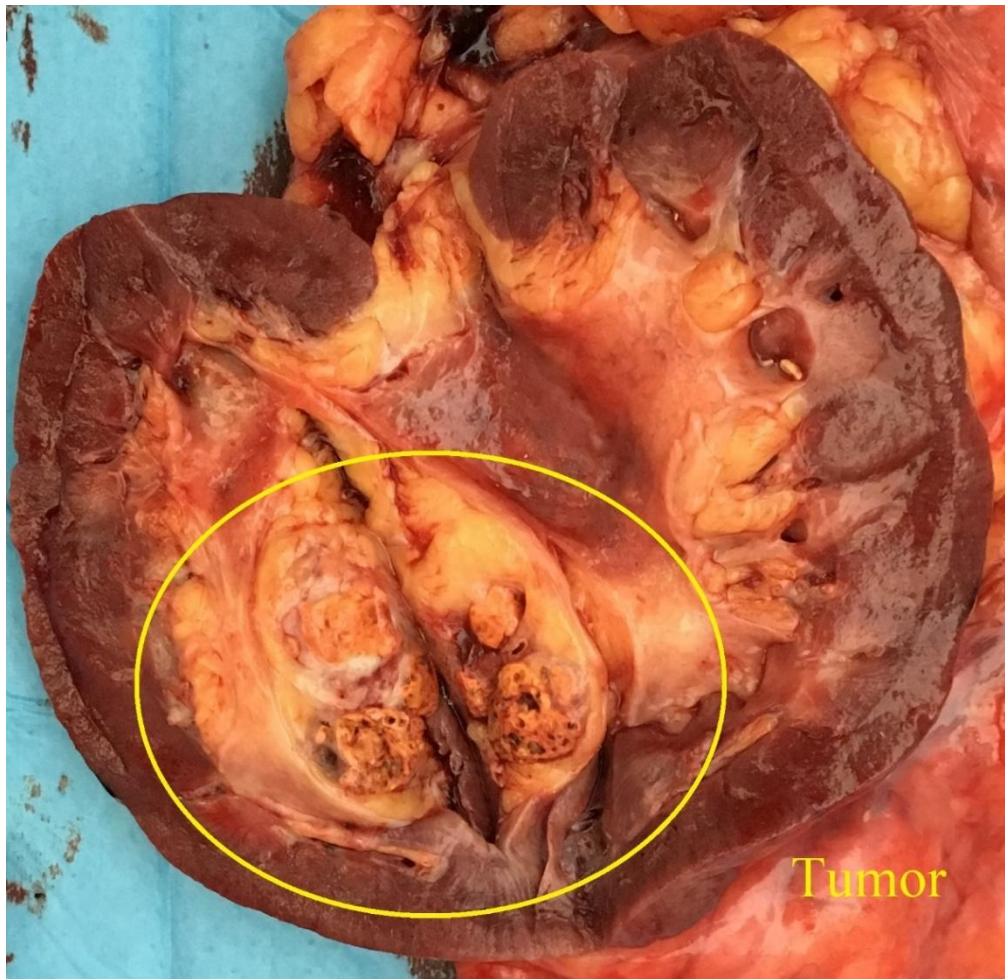


Рисунок 52 – Удаленный аллогraft с опухолью

Таким образом лапароскопическое удаление почечного трансплантата, осуществлялось тотально, т.е. с капсулой и окружающей ее жировой клетчаткой. Ранний послеоперационный период, после малоинвазивной трансплантатэктомии протекал в условиях отделения интенсивной терапии. Стоит отметить, что в послеоперационном периоде у больного имел место рецидив ТХПН, в связи с чем, проводились сеансы гемодиализа.

3.9 Радиочастотная абляция почечно-клеточного рака трансплантированной почки

Радиочастотная абляция в исследовании выполнена 2 пациентам под медикаментозной седацией и местным обезболиванием с присутствием анестезиологической бригады. Стоит отметить, что в одном случае у пациента имело место мультифокальное поражение трансплантированной почки, два очага папиллярного рака максимальными размерами 10 и 15 мм. Во втором случае светлоклеточный рак пересаженной почки с внутриваренхиматозным расположением размером до 25 мм.

Методика проведения абляции образования пересаженной почки:

Перед проведением абляции под местной анестезией раствором анестетика под УЗИ навигацией выполняется пистолетная биопсия образования аллографта. Выполняется срочное гистологическое исследование с целью определения злокачественной природы образования трансплантированной почки. В дальнейшем по контролем УЗИ в очаги поражения аллографта последовательно вводят активные электроды, на всю глубину образования и проводят сеансы монополярной радиочастотной термоабляции. В случае мультифокального поражения почечного трансплантата папиллярным вариантом почечно-клеточного рака, в первом очаге использовалась мощность 40 Вт., время воздействия 7 мин, температура в центре опухоли 72 гр °С, а во втором очаге: мощность 30 Вт., время воздействия 5 мин., температура в центре опухоли 66 градусов (рисунок 53). Стоит отметить, что гистологический тип злокачественного процесса аллографта не влияет на мощность и временной интервал при выполнении радиочастотной абляции.

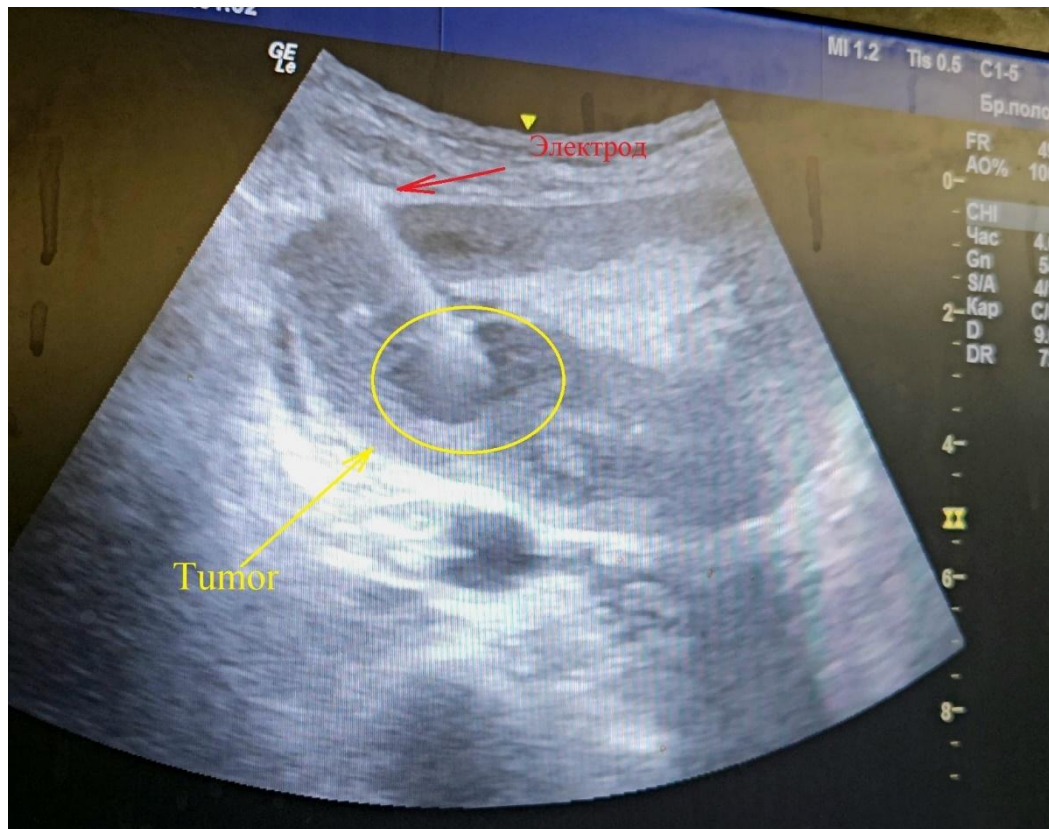


Рисунок 53 – Введение электрода в опухоль под ультразвуковой навигацией

Ранний послеоперационный период в обоих случаях проведенного интервенционного лечения протекал без осложнений. Рецидива ТХПН или значимого повышения уровня креатинина сыворотки крови не выявлено. Также в раннем послеоперационном период всем пациентам выполнялось контрольное ультразвуковое исследование почечного трансплантата с целью определения гематом области абляции, в обоих случаях имели место гематомы малого размера (не более 50 мл). Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика ингибиторзащищённым аминопенициллином в соответствии с локальными протоколами. При известной колонизации мочевыводящих путей грамотрицательными бактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра, периоперационная профилактика проводилась цефалоспорином III генерации в сочетании с ингибитором бета-лактамаз (цефотаксим/сульбактам). Стоит отметить, что гнойно-септических осложнений в

послеоперационном периоде в данной группе пациентов не выявлено. Выписка больных осуществлялась на 4-5 день после интервенционного лечения.

Спустя 36 месяцев рецидива заболевания, отдаленного метастазирования по данным контрольного обследования у обоих пациентов не выявлено. Нельзя не отметить, тот факт, что всем пациентам получившим аблацию рака пересаженной почки выполнение хирургического вмешательства в объеме резекции почечного трансплантата не представлялось возможным, ввиду выраженной соматической патологии и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, в проведенном исследовании, при анализе всех использованных методик лечения рака почечной паренхимы трансплантированной почки, определены возможные методики лечения. Выявлено, что малоинвазивное органосохраняющее лечение, в объеме лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью, является предпочтительны выбором в лечении локализованного рака аллографта при любых размерах образования. Определена и унифицирована единая техника проведения органосохраняющего лечения. В случае распространённости опухолевого процесса и инвазивном росте рака паренхимы почечного трансплантата пациентам показана лапароскопическая трансплантатэктомия. При невозможности проведения хирургического пособия, ввиду выраженной соматической патологии, методом выбора является радиочастотная аблация образования почечной паренхимы аллографта, после предварительной гистологической верификации диагноза.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

4.1 От типа иммуносупрессивной терапии к срокам ее проведения

В научной работе проведен анализ проводимой иммуносупрессивной терапии у пациентов с верифицированным ПКР аллографта. Стоит отметить, что самой часто используемой схемой иммуносупрессивной терапии было сочетание ингибиторов кальциневрина, микофеноловой кислоты, и глюкокортикостероидов, данная комбинация препаратов встречалась у 30 пациентов (96,77%), из которых у 22 (70,96% случаев) проводилась терапия такролимусом в сочетании с микофенолатом и глюкокортикостероидом, а у 8 больных (25,81%) - комбинация циклоспорина, глюкокортикостероида и микофенольной кислоты. У одного пациента иммуносупрессивная терапия проводилась ингибитором кальциневрина в сочетании с препаратами из группы ингибиторов (пролиферативного сигнала) мишеней рапамицина млекопитающих (mTOR-ингибиторы) и глюкокортикостероидом. Также нельзя не отметить тот факт, что зачастую терапия микофенолатами назначалась лишь на старте лечения и на момент выявления ПКР ТП уже не проводилась у 21 пациента (67,7%) по разным причинам.

В работе проведен анализ наличия в анамнезе у пациентов с верифицированным раком аллографта кризов отторжения и массивной иммуносупрессивной терапии, проводимой ввиду этого состояния. При ретроспективной оценке медицинской документации в 35,48% (у 11 пациентов) отмечено наличие кризов отторжения в анамнезе, потребовавших проведения иммуносупрессивной терапии препаратами различных групп, чаще всего глюкокортикостероидами в пульс режиме при различных объемах дозирования, а также дополнительной терапии сеансами плазмафереза (таблица 9). В 7 случаях отмечены острые кризы отторжения, верифицированные гистологически. В 3

случаях имело место хроническое гуморальное отторжение трансплантата, как правило требующего проведения сеансов каскадного плазмафереза в сочетании с пульс-терапией глюкокортикостероидами. У 1 пациента ввиду того, что ТХПН обусловлена антительным вариантом атипичного гемолитико-уремического синдрома с развитием тромботической микроангиопатии и поражением почек, больной до и после трансплантации почки получал иммуносупрессивную терапию в длительном режиме, стартово ритуксимабом, затем экулизумабом.

Таблица 9 – Сводные данные по типам иммуносупрессивной терапии у пациентов с почечно-клеточным раком трансплантированной почки

Тип почечно-клеточного рака	Такролимус Глюкокортикостероиды Микофенолаты		Циклоспорин Глюкокортикостероиды Микофенолаты	
	Массивная ИТ*		Массивная ИТ*	
	Да	Нет	Да	Нет
Светлоклеточный почечно-клеточный рак	8	3	1	7
Папиллярный почечно-клеточный рак	1	10	-	-

*ИТ - иммуносупрессивная терапия

В научной работе проведен анализ сроков развития ПКР ТП после проведения трансплантации. При анализе сроков развития ПКР пересаженной почки среднее время, от трансплантации до манифестации злокачественного заболевания, составило 8,4 года. Временной интервал колебался от 2 до 25 лет после пересадки аллографта. При анализе сроков развития рака от типа гистологического ПКР ТП средний временной интервал при светлоклеточном варианте рака пересаженной почки составил 9,9 лет, в свою очередь при папиллярном ПКР 5,5 лет. Учитывая разное количество пациентов в группах,

анализируемых по типу опухоли, а также малую выборку пациентов статическая значимость не получена ($p > 0.05$) (рисунок 54).

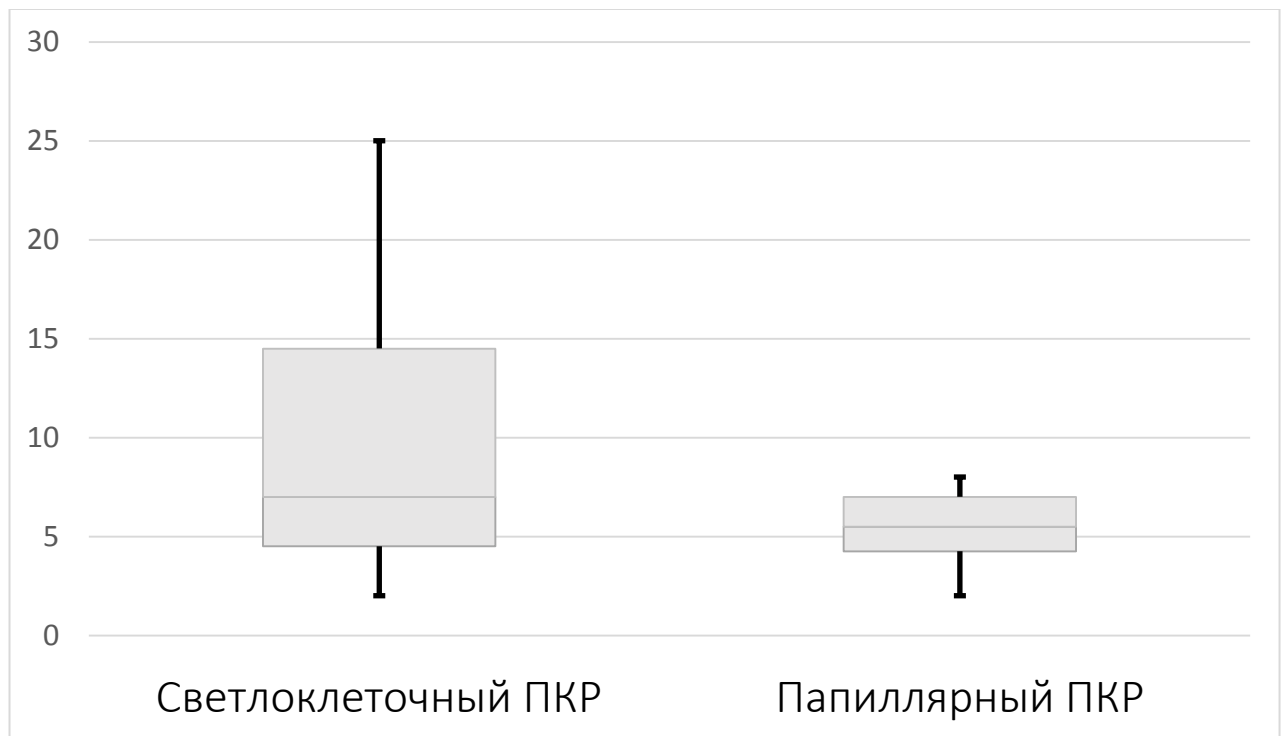


Рисунок 54 – Время от трансплантации до развития почечно-клеточного рака при анализе гистологических типов опухоли

Среди всех пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина проведена оценка сроков развития ПКР от используемого типа препарата. В группе пациентов получающих такролимус средний временной интервал до развития ПКР составил 5,5 года, в свою очередь в группе получающих циклоспорин 13,3 года (рисунок 55), статическая значимость получена ($p < 0.05$).

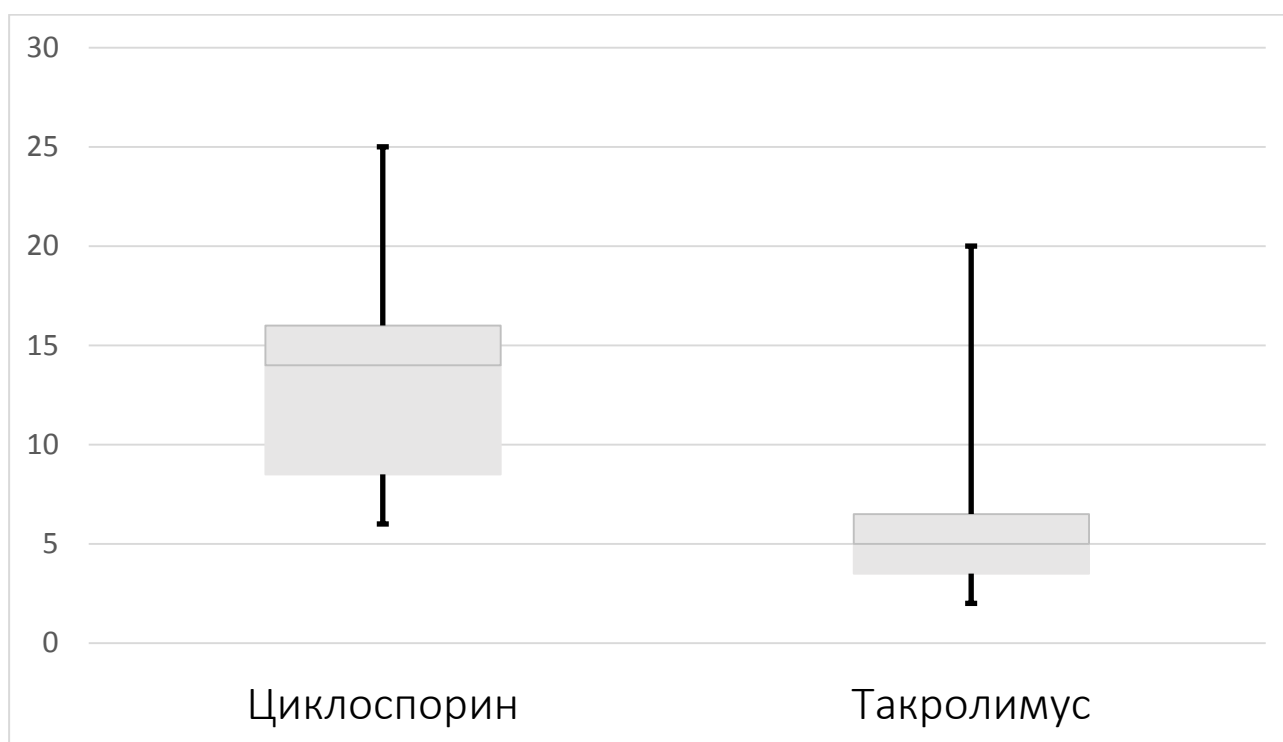


Рисунок 55 – Временной интервал приема ингибиторов кальциневрина до развития почечно-клеточного рака аллографта

Таким образом при анализе выше представленных данных выявлено, что папиллярный ПКР во всех случаях развивался только при применении ингибиторов кальциневрина в сочетании глюкокортикостероидами и микофенолатами, при этом всего в одном случае пациенту проводилась массивная иммуносупрессивная терапия при развитии криза отторжения ТП. Безусловно, нельзя не отметить, что при светлоклеточном варианте ПКР в анамнезе массивная ИТ проводилась чаще, при сравнении с папиллярным ПКР (соотношение 9 к 1). В анализ не включен пациент, получавший ингибиторы рапамицина млекопитающих. Также нельзя не отметить тот факт, что при длительном приеме циклоспорина риск развития ПКР ТП статистически становится выше при сравнении с группой пациентов получавших такролимус и несмотря на малую выборку больных, отчетливо прослеживается корреляция в увеличении риска развития ПКР ТП от сроков проведения постоянной иммуносупрессии.

4.2 Риск развития злокачественного заболевания трансплантата от наличия массивной иммуносупрессивной терапии, проводимой ввиду кризов отторжения почечного аллографта в анамнезе

В анализ включено 3270 пациентов наблюдающихся в КДНО при ГКБ 52. Проведена оценка кризов отторжения у больных с почечным аллографтом и проводимых при этих состояниях иммуносупрессивного лечения. При ретроспективном изучении всего контингента больных с АТП выявлено, что из 3270 пациентов 19,4 % больных (n:635) имели в анамнезе иммуносупрессивную пульс терапию глюкокортикостероидами в суммарной дозировке более 1000 мг или массивную иммуносупрессивной терапию, зачастую моноклональными антителами, в лечении основного заболевания. Также отмечено, что среди этой группы больных рак пересаженной почки встречался в 11 случаях (1,7%), а среди больных, не имевших в анамнезе массивной ИТ (n:2635) ПКР аллографта выявлен в 20 случаях (0.8%).

Таким образом при статическом расчете выявлено, что относительный риск развития ЗНО аллографта в посттрансплантационном периоде в группе пациентов, не имевших массивной ИТ, составил 0,8%, у пациентов, у которых в анамнезе была массивная ИТ– 1,7% (ОР 2,282; 95% ДИ 1,099-4,749; $p < 0,05$) (рисунок 56, таблица 10).

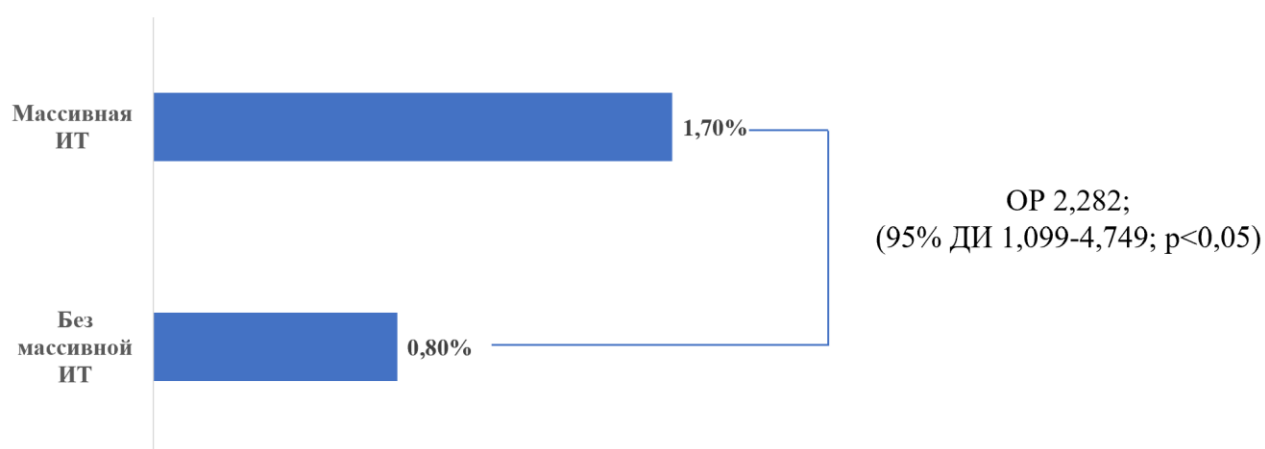


Рисунок 56 – Риски развития почечно-клеточного рака трансплантированной почки от объемов иммуносупрессивной терапии

Таблица 10 – Данные расчета относительного риска развития почечно-клеточного рака аллографта от объема иммуносупрессивной терапии

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.017
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0.008
Относительный риск (RR)	2.282
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0.373
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1.099
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4.739
Снижение относительного риска (RRR)	1.282
Разность рисков (RD)	0.010
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	102.746
Чувствительность (Se)	0.355
Специфичность (Sp)	0.807

На основании проведенного анализа в работе определен статический значимый параметр, такой как наличие в анамнезе массивной иммуносупрессивной терапии, влияющий на развитие ПКР пересаженной почки. Безусловно нельзя не отметить тот факт, что в работе проведен анализ риска развития одного злокачественного заболевания – почечно-клеточного рака трансплантированной почки, оценка распространенности и заболеваемости онкологическими заболеваниями других различных локализаций, у данной когорты пациентов, не входил в задачи данного исследования.

ГЛАВА 5. ЭТИОЛОГИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ

5.1 Результаты исследования химеризма

Данное исследование выполнено с целью определения принадлежности ткани (донор или реципиент), из которой происходит развитие злокачественного процесса аллогraftа. В ряде публикаций, отражена теория имплантационного развития почечно-клеточного рака в пересаженной почке из злокачественных клеток собственных почек [168,173], не подтвержденная инструментально. Стоит отметить, что всего у одного пациента, из всех случаев выявления ПКР ТП, имел место онкологический процесс собственных почек в анамнезе. В этом единственном случае радикальное хирургическое лечение рака собственной почки выполнено за 7 лет до выполнения аллотрансплантации и на момент выявления рака пересаженной почки - рецидива или генерализации онкологического заболевания собственной почки выявлено не было.

В 11 случаях гистологический материал, полученный после малоинвазивной резекции почечного трансплантата, удалось использовать для определения принадлежности генотипа опухолевой ткани. Ткань для исследования бралась из постоперационного материала, в котором присутствовала паренхима почечного трансплантата без опухолевого процесса и сама опухолевая ткань. После получения гистологического и иммуно-гистохимических исследований и маркировки здоровой ткани и опухолевой, парафиновые блоки операционного материала использовались для проведения полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. После выделения ДНК из парафинового блока выполнялся анализ коротких tandemных повторов (КТП). В 100 % случаев выявлено совпадение КТП в геноме опухоли и ткани пересаженной почки (рисунок 57,58,59,60 таблица 11).

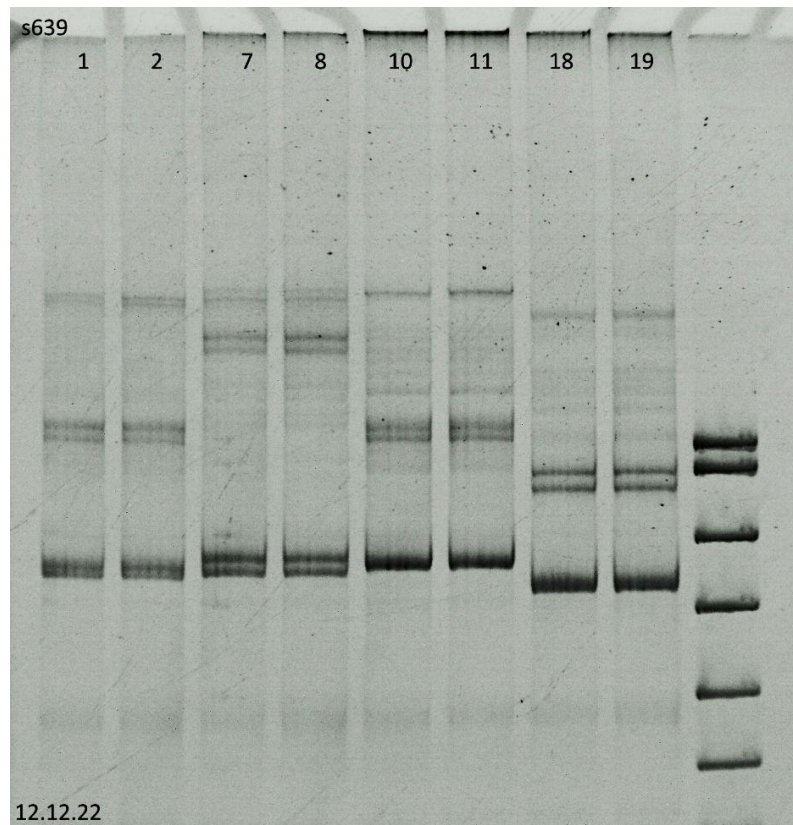


Рисунок 57 – Определение химеризма среди гипервариабельных областей ДНК (короткие тандемные повторы) - D8S639

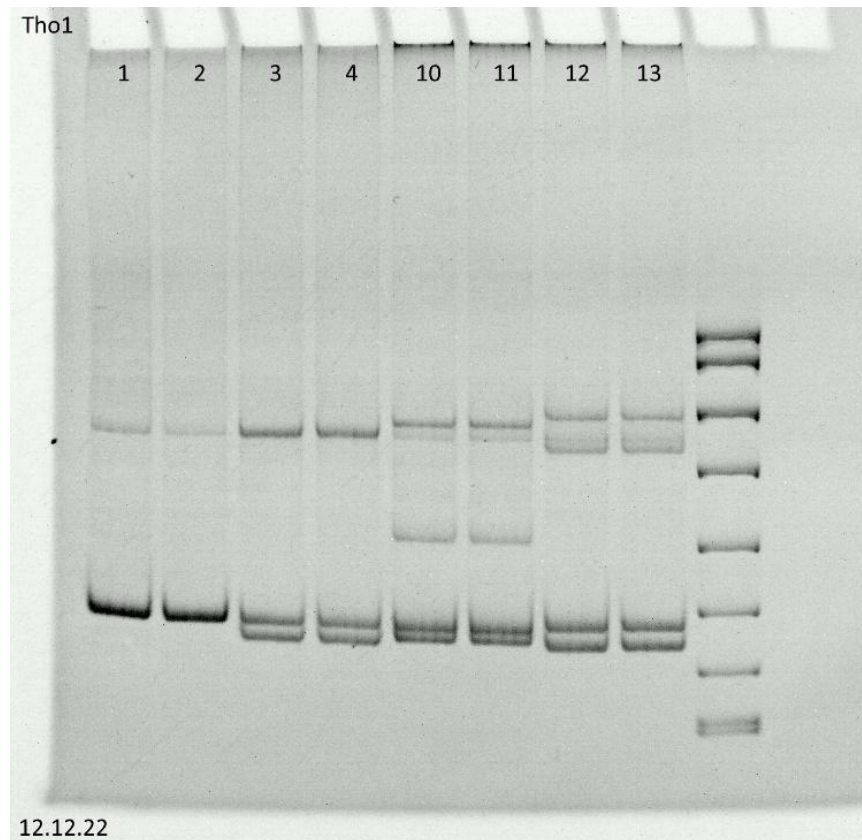


Рисунок 58 – Определение химеризма среди гипервариабельных областей ДНК (короткие тандемные повторы) - THO1(TC11)

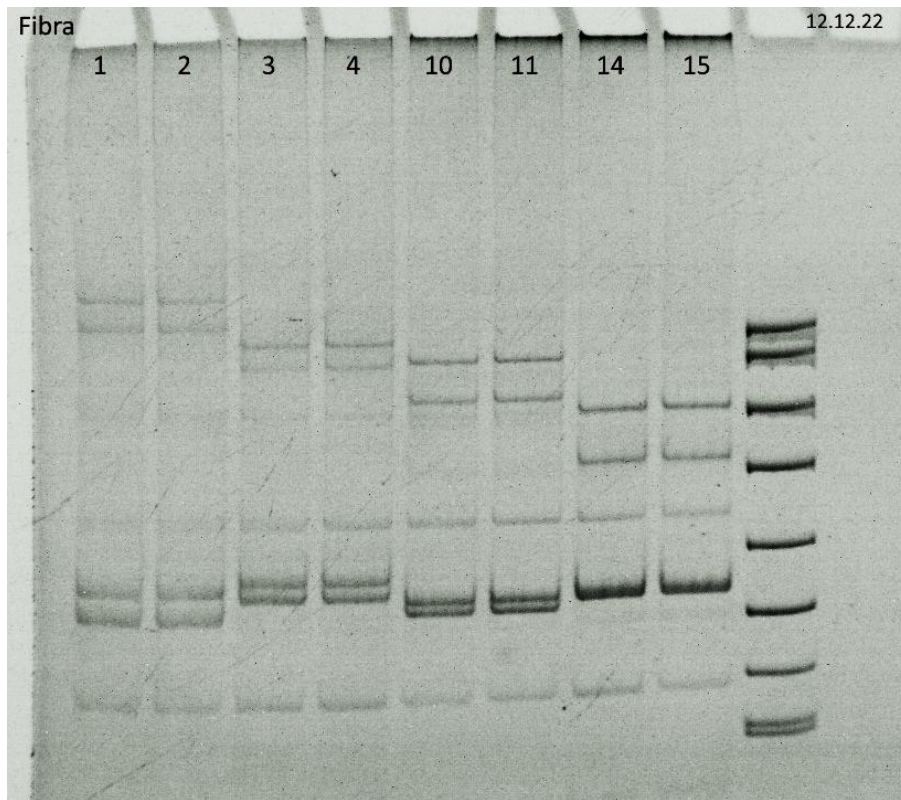


Рисунок 59 – Определение химеризма среди гипервариабельных областей ДНК (короткие тандемные повторы) - FGA(FIBRA)

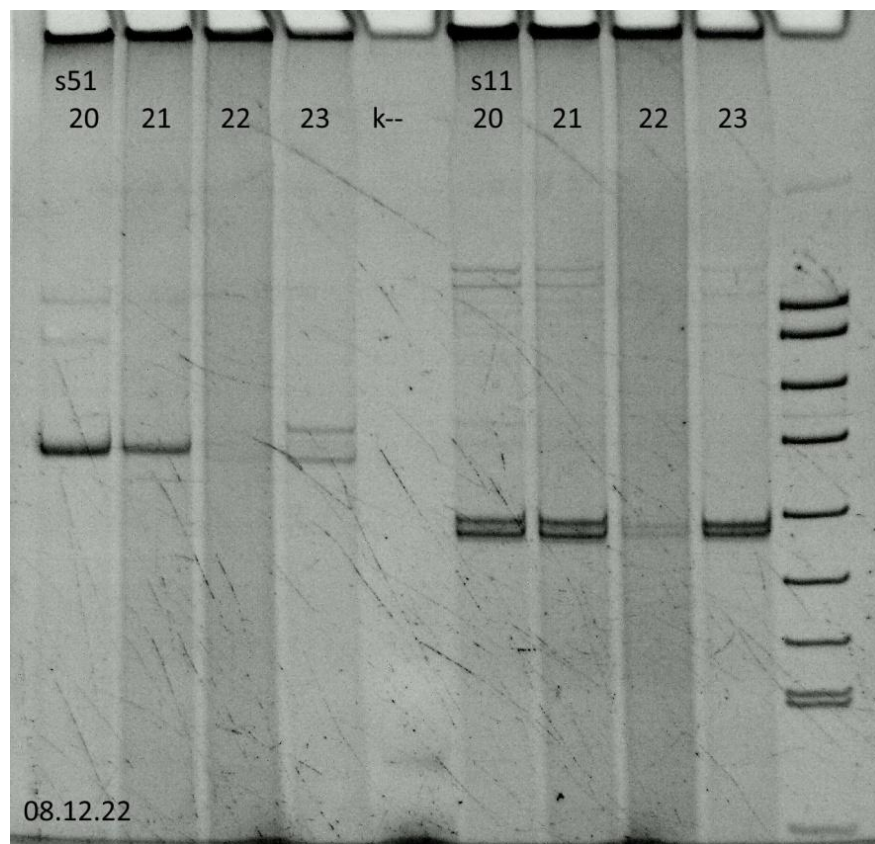


Рисунок 60 – Определение химеризма среди гипервариабельных областей ДНК (короткие тандемные повторы) - D18S51

Таблица 11 – Определение химеризма среди гипервариабельных участков ДНК (короткие тандемные повторы) опухоли и ткани трансплантированной почки

№ Пациент	Локус
P39774 оп*	FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31,
P39774 зт**	
P56462-зт	D21S11, D18S51, D19S246, FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31,
P56462-оп	
P48297 оп	FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31, D19S246, D21S11
P48297 зт	
P48298 оп	FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31, D19S246, D21S11
P48298 зт	
P13477 оп	FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31, D19S246, D21S11
P13477 зт	
P7831/1оп	FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31, D19S246, D21S11
P7831/1 зт	
P29368 оп	FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31, D19S246, D21S11
P29368 зт	
P16568 оп	FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31, D19S246, D21S11
P16568 зт	
P19454/1 оп	FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31, D19S246, D21S11
P19454/1 зт	
11579 оп	FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31, D19S246, D21S11
11579 зт	
7559/1 оп	FGA(FIBRA), D8S639, THO1(TC11), HUNvWFA31, D19S246, D21S11
7559/1 зт	

*зт- здоровая ткань

**оп- опухоль

Таким образом, при оценке химеризма подтверждено развитие рака трансплантированной почки из ткани аллографта, т.е. из генотипа донора. Данное исследование, выполненное в научной работе, опровергает теорию имплантационного развития рака пересаженной почки из ткани реципиента, предложенную рядом авторов в ряде мета-анализов [168,173]. Стоит отметить, что материал проанализированный использованный для определения химеризма не столь велик, но принимая во внимание редкость изучаемого заболевания, составляет порядка 5% всех выявленных случаев рака аллографта в мире.

5.2 Результаты исследования гена Von Hippel–Lindau

В научной работе среди выявленных почечно-клеточных раков трансплантированной почки определено всего 2 типа злокачественного процесса: папиллярный (n:11) и светлоклеточный ПКР (n:20). Принимая во внимание мировые данные о большей генетической детерминированности светлоклеточного варианта ПКР (более 70%), чем папиллярного (порядка 37%) [18,40], а также большой объем генетического материала включенного в исследование, принято решение провести анализ гена VHL.

При анализе светлоклеточного ПКР ТП, удалось выполнить исследование гена VHL в 7 образцах ткани трансплантированной почки, данное исследование выполнено с целью определения генетической детерминированности рака пересаженной почки. Материал получен в парафиновом блоке после гистологического заключения. Секвенирование ДНК опухолевой ткани выполнено по Сэнгеру, проведен анализ самых часто встречающихся мутаций VHL, в частности в 1,2,3 экзоне гена. В 5 случаях (71,42%) светлоклеточного варианта ПКР ТП выявлены мутации в исследуемых экзонах (таблица 12).

Таблица 12 – Сводные данные по выявленным мутациям гена Von Hippel–Lindau

№	Определение мутаций в гене Von Hippel–Lindau (экзоны)			
	Е1	Е2	Е3	Результат
1	норма	норма	норма	норма
2	норма	норма	с.470 delC (p.Thr157Ile*fs2)	мутация
3	норма	норма	норма	норма
4	норма	норма	с.470_473delCTCT (p.Thr157Arg*fs12)	мутация
5	с.221_222TC>AT p.Val74Asp	норма	норма	мутация
6	с.236_237insATCG (с.233_236dupATCG) p.Pro81Gln*fs134	норма	норма	мутация
7	норма	с.409delG p.Val137Cys*fs22	норма	мутация

В 1 экзоне гена VHL обнаружена замена с.221_222 TC>AT, в результате которой произошла аминокислотная замена p.Val74Asp (рисунок 61).

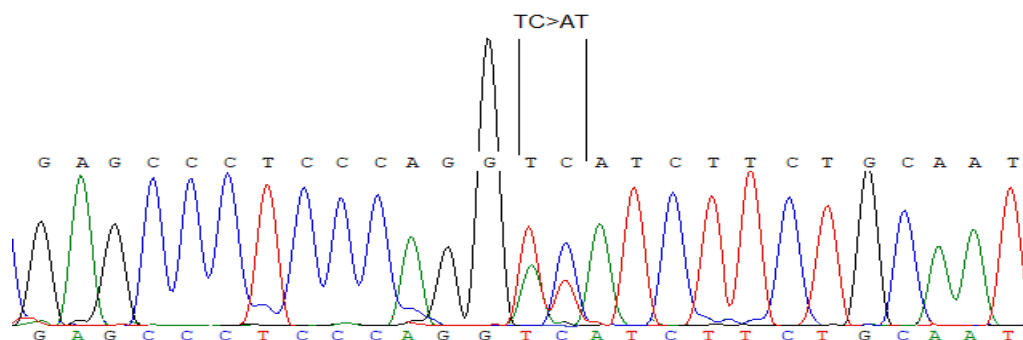


Рисунок 61 – Мутация в 1-ом экзоне гена VHL, замена с.221_222 TC>AT

В 3 экзоне гена VHL обнаружена делеция с.470_473delCTCT (p.Thr157Arg*fs12) которые приводит к сдвигу рамки считывания, замены С-концевого пептида на другую аминокислотную последовательность и более раннему появлению терминирующего кодона (рисунок 62).

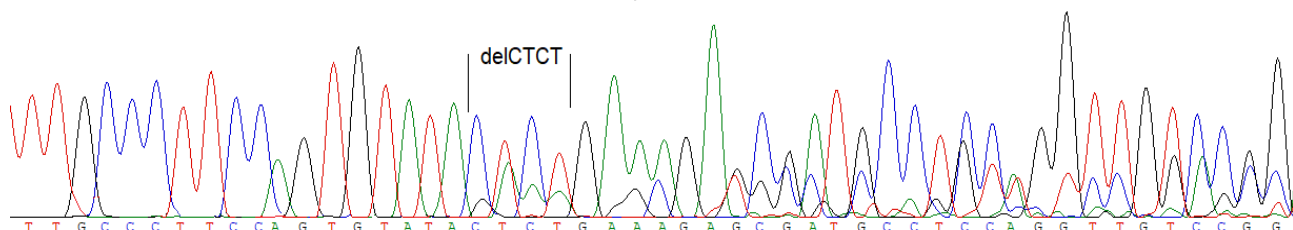


Рисунок 62 – Мутация в 3-ом экзоне гена VHL, делеция с.470_473delCTCT

В 1 экзоне гена VHL обнаружена инсерция с.236_237insATCG (или частичная дупликация с.233_236dupATCG), в результате которой происходит сдвиг рамки считывания и замена С-конца на другой пептид (p.Pro81Gln*fs134) (рисунок 63).

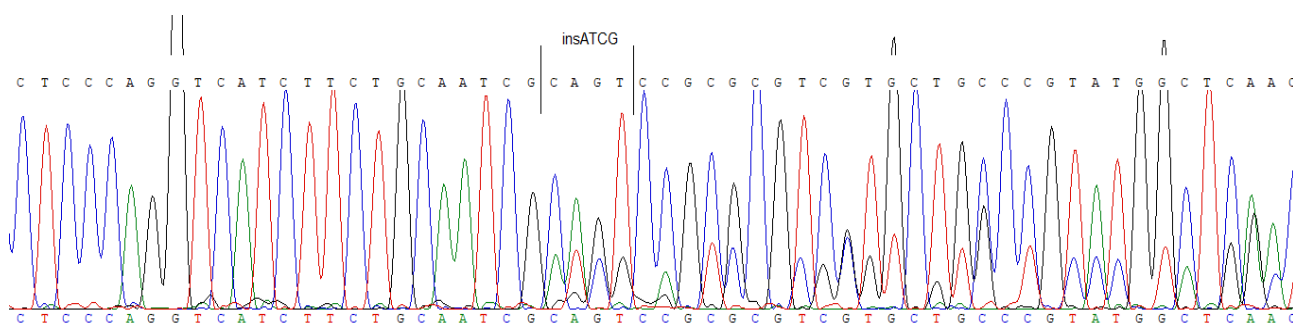


Рисунок 63 – Мутация в 1-ом экзоне гена VHL, инсерция с.236_237insATCG

Во 2-ом экзоне гена VHL обнаружена делеция с.409delG, в результате которой происходит сдвиг рамки считывания и замена С-конца на другой пептид (p.Val137Cys*fs22) (рисунок 64).

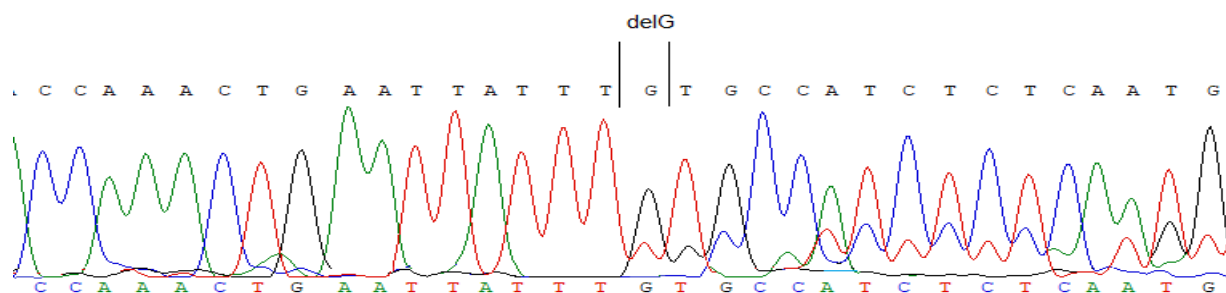


Рисунок 64 – Мутация в 2-ом экзоне гена VHL, делеция с.409delG

В 3 экзоне гена VHL обнаружена делеция с.470 delC (p.Thr157Ile*fs2) которые приводит к сдвигу рамки считывания, замены С-концевого пептида на другую аминокислотную последовательность и более раннему появлению терминирующего кодона (рисунок 65).

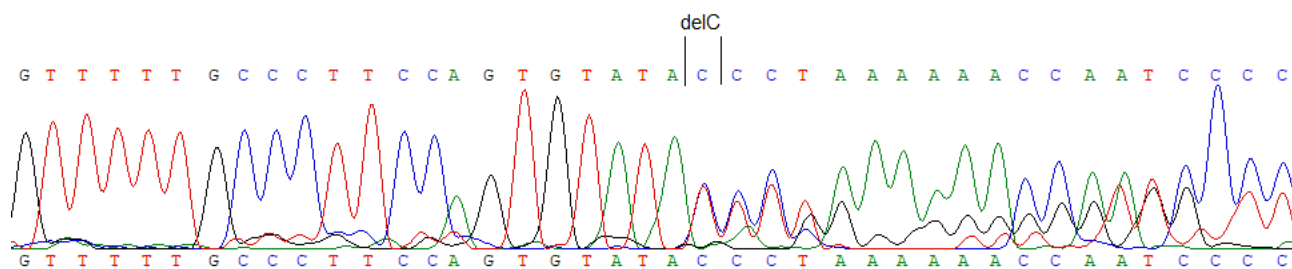


Рисунок 65 – Мутация в 3-ом экзоне гена VHL, делеция делеция с.470 delC

Таким образом, на основании полученных данных о мутации гена VHL в ДНК опухоли, принадлежавшей к генотипу донора, определено, что рак пересаженной почки возник из-за начальной генетической предрасположенности почечной паренхимы трансплантата, т.е. донорской ткани, к развитию почечно-клеточного рака, вероятнее всего на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии. Безусловно исследование генетической детерминированности папиллярного ПКР, в частности анализ гена MET на инсерции, транслокации и делеции, весьма перспективен, однако данная работа требует большего количества материала изучаемого подтипа злокачественного процесса почечной паренхимы аллогraftа.

ГЛАВА 6. ОТ СТАДИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ К АЛГОРИТМУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

6.1 Стадирование рака почечной паренхимы пересаженной почки

На основании всех проанализированных случаев рака паренхимы аллогraftа, а также принимая мировые данные об изучаемом заболевании, представленные в крупных мета-анализах Griffith J. и Favi E. [168,173], в научной работе создана классификация стадирования почечно-клеточного рака трансплантированной почки [таблица 13].

Таблица 13 – Стадирование почечно-клеточного рака трансплантированной почки

Стадия процесса	Распространенность ПКР ТП
I	Локализованное образование, без инструментальных признаков отдаленного метастазирования, до 2 см в максимальном измерении
II	Локализованное образование, без инструментальных признаков отдаленного метастазирования, от 2 до 4 см в максимальном измерении
III	Образование более 4 см в максимальном измерении или с признаками инвазии в окружающую жировую клетчатку без инструментальных признаков отдаленного метастазирования
IV	Местно-распространенное образование с инвазией в органы малого таза (мочевой пузырь, матка, яичник, толстый кишечник), магистральные сосуды (подвздошные артерии, вены) или диссеминированное заболевание с отдаленным очаговым метастазированием

Особенностью данной классификации является отсутствие типичного стадирования по TNM (tumor, nodus, metastasis), используемой при определении распространённости опухолевого процесса. Данный выбор обусловлен рядом причин:

1. Отсутствие лимфатических протоков после аллотрансплантации почки
2. Низкие риски гематогенного метастазирования
3. Чужеродность опухолевой ткани

Также стоит отметить, что местная или отдаленная очаговая патология у всех пациентов с ПКР ТП в исследовании не встречена. Идентичные данные репортируются в крупных мета-анализах, посвященные этому заболеванию [168,173].

6.2 Алгоритм диагностики и лечения локализованного почечно-клеточного рака трансплантированной почки

На основании данных полученных в работе, определен и создан алгоритм диагностики и лечения ПКР ТП (рисунок 66). Если при рутинном ультразвуковом исследовании трансплантированной почки заподозривается образование аллогraftа с васкуляризацией, пациенту показано проведение лучевых методов диагностики. При сохранной функции почечного трансплантата (креатинин <150 мкмоль/л) показано выполнение МСКТ малого таза с в/в контрастированием. Если имеет место дисфункция пересаженной почки – выполнение МРТ органов малого таза с парамагнетиком. В случае выявления образования, активно неоднородно накапливающего контрастный препарат по данным МСКТ или МРТ, данная опухоль трактуется как онкологический процесс трансплантированной почки. Учитывая высокие риски развития не контролируемого кровотечения, в стратегии диагностики ПКР ТП пункционная биопсия не целесообразна, при

последующей хирургической тактике лечения пациента. Однако стоит отметить, что при сомнительной и не типичной радиологической картине пункционная биопсия образования ТП имеет право на существование.

Таким образом, в случае выявления локализованного образования аллографта, максимальным измерением до 40 мм, больному показана лапароскопическая резекция ТП. При наличии противопоказаний к оперативному лечению и анестезиологическому пособию (выраженная сопутствующая патология) пациенту показано выполнение аблативных методик лечения - радиочастотная абляция образования аллографта, криоабляция, после предварительной пункционной биопсии опухоли, с целью гистологической верификации диагноза. Если при лучевых методах диагностики имеет место инвазия в паранефральную клетчатку – онкологический процесс трактуется как местнораспространенный и больному показано удаление трансплантированной почки. Стоит отметить, что в случае экстраорганный расположения опухоли, без признаков инвазивного роста, выполнение органосохраняющего малоинвазивного оперативного лечения является предпочтительным при любых размерах образования почечного трансплантата.

При выявлении светлоклеточного варианта ПКР ТП у пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина, которые в свою очередь стимулируют фактор роста эндотелия сосудов, показана конверсия иммуносупрессивной терапии на препараты из группы ингибиторов мишеней рапамицина млекопитающих (mTOR) - сиролимус или эверолимус.



Рисунок 66 – Алгоритм диагностики и лечения образований трансплантированной почки

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клиническое наблюдение №1

Больная А., 33 лет, поступила в плановом порядке в урологическое отделение ГБУЗ ГKB № 52 ДЗ г. Москвы 10-11-2020 г. Жалобы на слабость, отеки ног, уменьшение количества отделяемой мочи.

В анамнезе: ТХПН в исходе хронического гломерулонефрита, лечение программным гемодиализом с 2015 года. Аллотрансплантация трупной почки в 2017 году, функция трансплантата немедленная. После пересадки пациентка проводила иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина, микофеналатами и кортикостероидами. Кризов отторжения отмечено не было.

Объективно: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы физиологической окраски, сухие. Отмечаются периферические отеки нижних конечностей. На правом предплечье пальпируется артериовенозная фистула, крепитирует. Температура тела 36,8°C. Аускультативно над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 124/85 мм рт. ст., ЧСС 68 в 1 мин. Живот равномерно участвует в акте дыхания, мягкий, не вздут, безболезненный при пальпации. В левой подвздошной области определяется трансплантированная почка, увеличенная в размерах, безболезненная, плотной консистенции. Перитонеальных симптомов нет. Печень не увеличена; селезенка, собственные почки не пальпируются. Мочевой пузырь при пальпации не определяется. Наружные половые органы не изменены. За последние 14 дней отмечает снижение уровня отделяемой мочи (не более 1500 мл в сутки).

Лабораторные данные: при поступлении: гемоглобин 112 г/л, эритроциты 4.35×10^{12} /л, тромбоциты 374×10^9 /л, лейкоциты $7,3 \times 10^9$ /л, глюкоза 5.4 ммоль/л, общий белок 54,1 г, мочевины 9,4 ммоль/л, креатинин 174 мкмоль/л, калий 4.6 ммоль/л, натрий 131 ммоль/л. Коагулограмма: МНО 1.23, АЧТВ 34.6 сек, протромбиновое время 18.2%.

При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). Собственные почки: размерами 54x25 мм, дифференцировка слоев отсутствует, ретенционных изменений чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) нет с обеих сторон. Аллографт в левой подвздошной области размерами 145x90 мм, толщина паренхимы от 8 до 16 мм., эхоструктура неоднородная, дифференцировка слоев сглажена, отмечаются ретенционные изменения верхней группы чашечек до 18 мм. В пересаженной почки имеется крупное внутрисинусное образование до 100 мм отдавливывающее собирательную систему. Мочевой пузырь пустой.

МРТ органов малого таза с контрастированием. В левой подвздошной области определяется увеличенный трансплантат, в котором определяется крупная внутрисинусная опухоль размерами 103 x 83 мм, активно неоднородно накапливающая парамагнетик (рисунок 67).

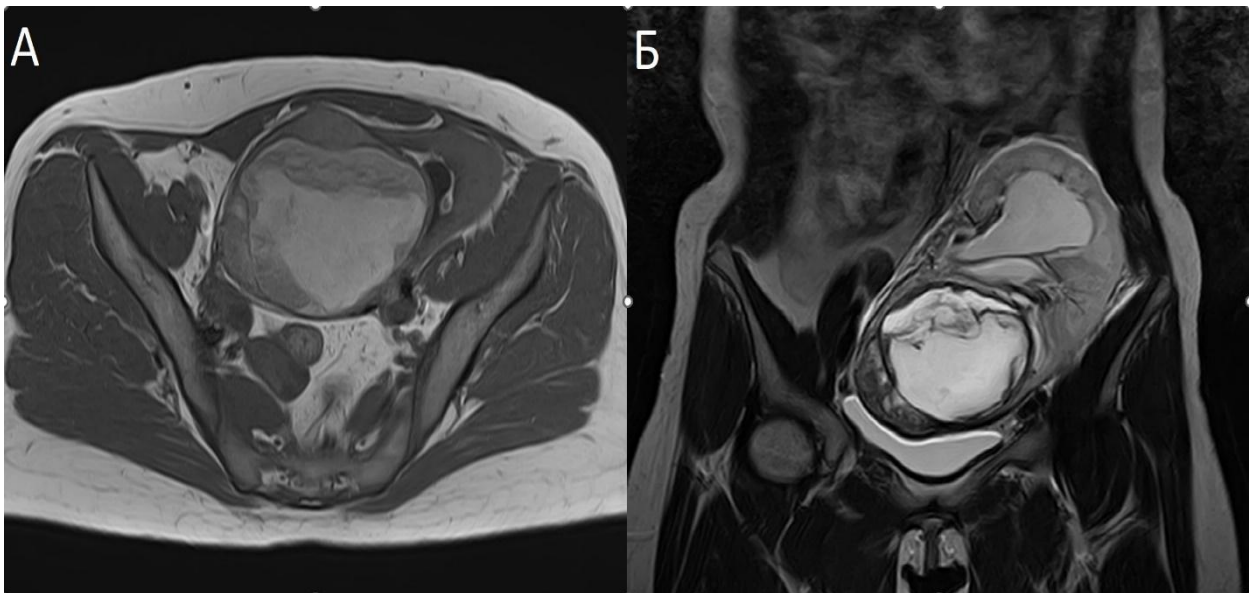


Рисунок 67 – Магниторезонансная томография почечного трансплантата с внутрисинусной опухолью: А – изображение в аксиальной проекции, Б – изображение во фронтальной проекции

Учитывая объем и распространенность опухолевого процесса, а также сохраненную функцию аллогraftа, также принимая во внимание ограниченное образование, без признаков экстраорганного распространения и отдаленного метастазирования выставлены показания для выполнения лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью.

Операция выполнена под комбинированной анестезией: эндотрахеальный наркоз+в/в анестезия. Использовано пять лапароскопических портов: 2 — 10 мм, 1 — 12 мм и 2 — 5 мм. Первым этапом выполнен адгезиолизис и осуществлен доступ к почечному трансплантату, после мобилизации нисходящего отдела ободочной кишки при помощи аппарата для электрокоагуляции Harmonic Ace. Затем проведена мобилизация наружной левой подвздошной артерии, последняя взята на держалку (рисунок 68).



Рисунок 68 – Выделенная левая наружная подвздошная артерия

После мобилизации образования при помощи УЗ эндоскопического датчика (рисунок 69) определены границы резекции образования (рисунок 70), после пережатия наружной подвздошной артерии (рисунок 71), стоит отметить, что отсутствие кровотока определяли по исчезновению пульса при пальпации бедренной артерии выполнена энуклеорезекция образования, при этом отмечены линейные дефекты чашечек, а также полная резекция чашечки и отдельно

визуализирован почечный сосочек, отсечен мочеточник от мочевого пузыря. Выполнено пришивание малой чашечки к почечного сосочку отдельным узловыми швами (рисунок 72), ушивание линейных дефектов чашечек.



Рисунок 69 – Интраоперационная ультразвуковая навигация



Рисунок 70 – Определение границ образования

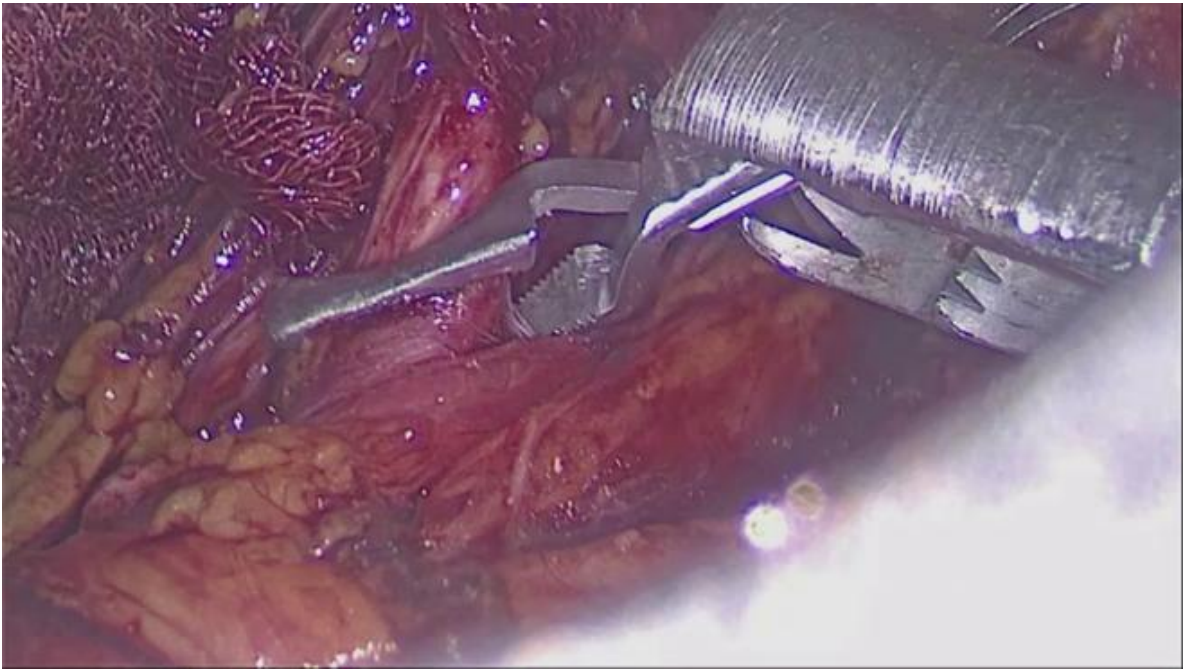


Рисунок 71 – Пережатие наружной подвздошной артерии

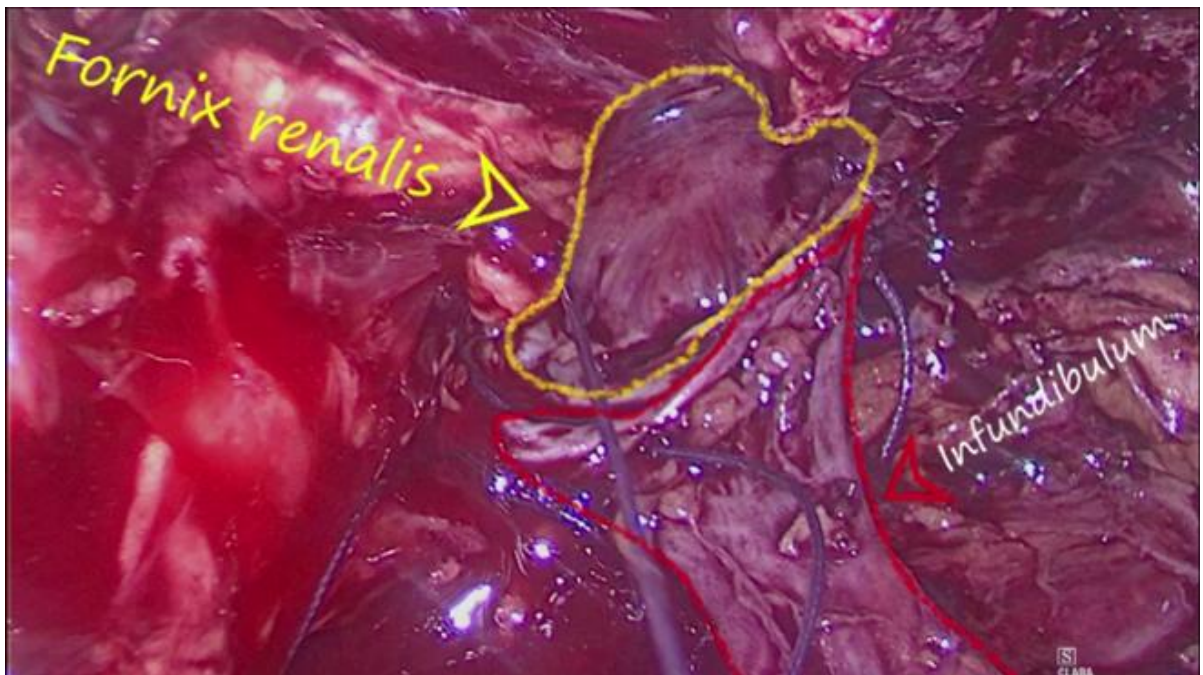


Рисунок 72 – Пришивание малой чашечки к почечному сосочку отдельными узловыми швами

После контроля гемостаза дополнительными швами восстановлена анатомическая форма почечного трансплантата. Зажим с наружной подвздошной артерии снят, признаков кровотечения нет. Время ишемии составило 40 мин. После выполнен уретероцистонеоанастомоз на мочеточниковом стенте (рисунок 73). Операция завершена дренированием малого таза и брюшной полости дренажами.

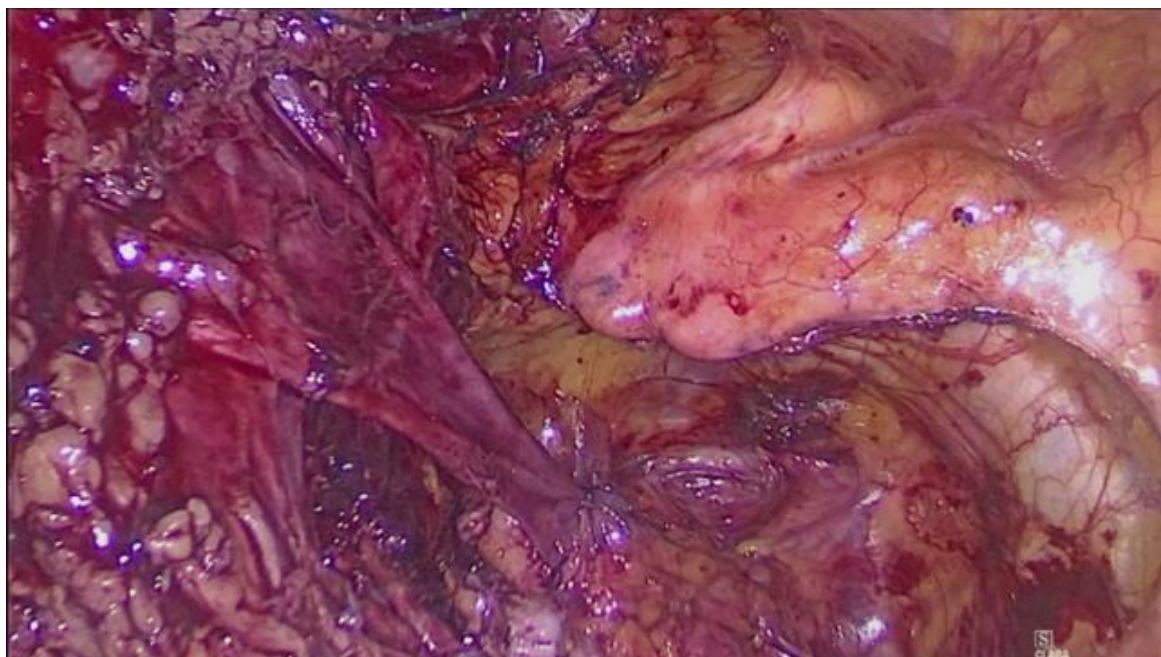


Рисунок 73 – Вид уретероцистонеоанастомоза на мочеточниковом стенте

Гистологическое заключение: папиллярный почечно-клеточный рак, образование целиком расположено в капсуле, без признаков нарушения целостности последней, хирургический край отрицательный.

Время операции составило 380 мин. Послеоперационный период протекал без особенностей. На 2-е сутки после операции выполнена КТ-экскреторная урография (рисунок 74), данных за мочевой затек нет.

Дренажи удалены на 5-е сутки после операции. Уровень креатинина перед операцией составил 174 мкмоль/л, в день выписки – 130 мкмоль/л. Больная выписана домой после 10 дней пребывания в стационаре. В процессе динамического наблюдения в течении 12 месяцев отдаленной очаговой патологии при комплексном дообследовании выявлено не было, прогрессирования почечной недостаточности также не отмечено.

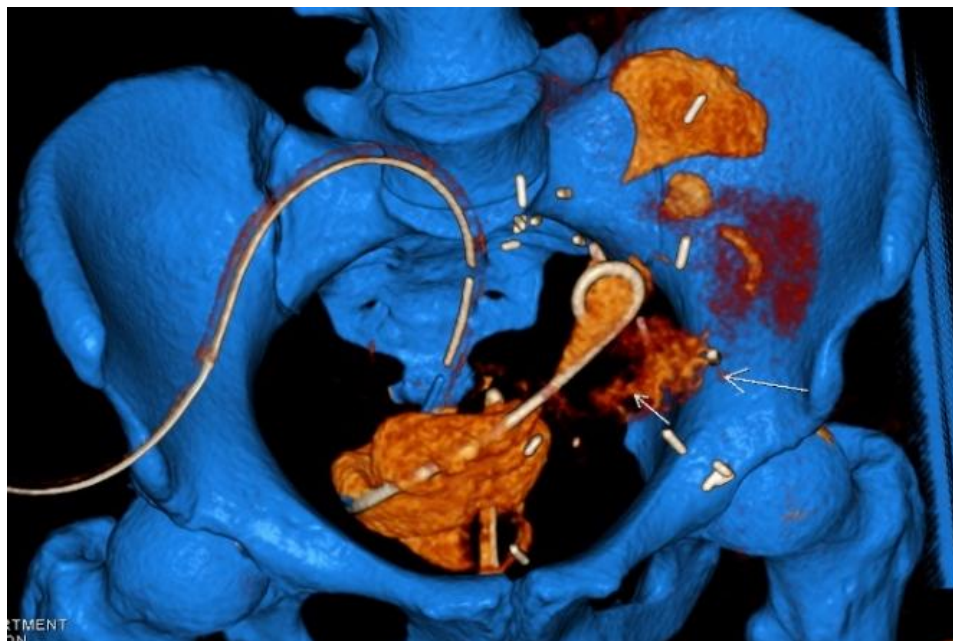


Рисунок 74 – Компьютерная томография малого таза с внутривенным контрастированием - экскреторная фаза, выполненная на вторые сутки после операции

Таким образом, несмотря на большую продолжительность лапароскопической малоинвазивной резекции трансплантированной почки с внутрипочечной реконструкцией мочевыводящих путей и реимплантацией мочеточника, органосохраняющая стратегия лечения при ПКР ТП может быть осуществлена в опытных руках, даже в крайне сложных случаях. Интраренальная реконструкция мочевых путей может дать шанс сохранить почку даже при значительных размерах опухоли.

Клиническое наблюдение №2

Больной К., 51 года, поступил в плановом порядке в урологическое отделение ГБУЗ ГKB № 52 ДЗ г. Москвы 12-04-2021 г. Жалобы на слабость, дискомфорт в подвздошной области.

В анамнезе: ТХПН в исходе диагностирован хронического гломерулонефрита. С 2015 года лечение перитонеальным диализом. Диализных

перитонитов не было. 12.07.2018 выполнена аллотрансплантация трупной почки в НИИ СП им. Склифосовского. Функция трансплантата отсроченная. Иммуносупрессивная терапия: метипред, адваграф, микофеноловая кислота. При выписке креатинин 145 мкмоль/л. Наблюдался в КДНО ГКБ №52, креатинин 150-170 мкмоль/л. В декабре 2020 года госпитализация в ГКБ №52 в связи с новой коронавирусной инфекцией, вирусной пневмонией (КТ 2 ст.). Проводилась терапия: триазаверин, дексаметазон, актемра. В связи с развитием антибиотико-ассоциированного колита назначался метронидазол. При обследовании по МРТ трансплантата признаки солидного образования трансплантата Bosniak Pf-III ст. В дальнейшем в удовлетворительном состоянии выписан. В последующем госпитализирован в отделение урологии в плановом порядке для оперативного лечения.

Объективно: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы бледные, сухие. Отмечаются незначительные отеки голеней. Температура тела 36,8°C. Аускультативно над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 124/85 мм рт. ст., ЧСС 68 в 1 мин. Живот равномерно участвует в акте дыхания, мягкий, не вздут, безболезненный при пальпации. В левой подвздошной области определяется трансплантированная почка, не увеличенная в размерах, безболезненная, плотной консистенции. Перитонеальных симптомов нет. Печень не увеличена; селезенка, собственные почки не пальпируются. Мочевой пузырь при пальпации не определяется. Ректально: предстательная железа не увеличена, плотноэластической консистенции, срединная бороздка сглажена, слизистая прямой кишки подвижна, кал на перчатке физиологического окраса. Наружные половые органы не изменены.

Лабораторные данные: при поступлении: гемоглобин 112 г/л, эритроциты 4.19×10^{12} /л, тромбоциты 201×10^9 /л, лейкоциты 9.3×10^9 /л, глюкоза 5.2 ммоль/л, общий белок 64,6 г, мочевины 12.3 ммоль/л, креатинин 192 мкмоль/л, калий 4.3

ммоль/л, натрий 138 ммоль/л. Коагулограмма: МНО 1.09, АЧТВ 29 сек, протромбиновое время 11.8%.

При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки признаки резидуальных изменений легких в исходе перенесенной Covid 19 по сравнению с КТ от 29-12-20 – положительная динамика. КТ признаков активности инфекционного процесса не выявлено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). Трансплантат в левой подвздошной области размерами 11.6x48 мм, толщина паренхимы от 11 до 17 мм., эхоструктура неоднородная, дифференцировка слоев сглажена. В паренхиме на границе верхней и средней трети визуализируется объемное кистозно-солидное образование размером 22x18 мм, при ЦДК с локусовм кровотока внутри образования, четким ровным контуром, округлой формы.

МРТ органов малого таза с в/в контрастированием: Трансплантат почки расположен в левой подвздошной области. Размеры его 46x73x120 мм. Контур его не ровные, четкие, толщина паренхимы до 30 мм, дифференцировка на корковое и мозговое вещество снижена. В передних отделах трансплантата кистозное образование округлой формы, размером до 25x20,1мм, с неравномерно утолщенной капсулой, с множеством перегородок и формированием в перегородках мягкотканых утолщений, наружный контур чёткий, ровный, жидкостное содержимое однородной структуры. Признаков ограничений диффузии не выявлено. Также отмечены поствоспалительные изменения паренхимы в виде единичных рубцовых тяжей. ЧЛС не расширена. Мочеточник виден на всем протяжении, не расширен. Окружающая трансплантат и его чашечно лоханочную систему клетчатка не отёчна. Артерия и вена трансплантата без особенностей. Лимфоузлы на уровне исследования не увеличены в размерах. Заключение: МР-признаки кистозно-солидного образования трансплантата Bosniak Pf-IIIст (рисунок 75).

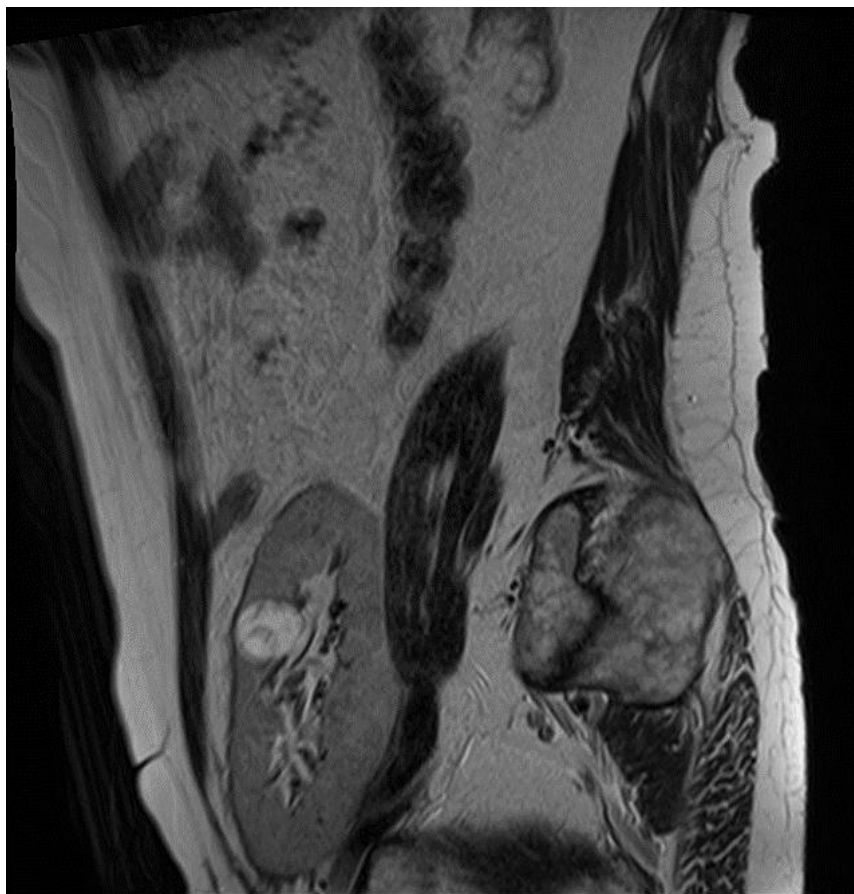


Рисунок 75 – Магниторезонансная томография почечного трансплантата с кистозно-солидной опухолью

Учитывая объем и распространенность опухолевого процесса, также принимая во внимание ограниченное образование, без признаков инвазивного роста и отсутствие отдаленного метастазирования выставлены показания для выполнения лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью.

Операция выполнена под комбинированной анестезией: эндотрахеальный наркоз+в/в анестезия. Использовано пять лапароскопических портов: 2 — 10 мм, 1 – 12 мм и 2 – 5 мм. После обработки операционного поля р-ром йодопирона, под ЭТН, после введения иглы Вереша параумбиликально в верхне-правой точке Калька наложен карбоксиперитонеум. Там же введен троакар 10 мм, выполнена обзорная лапароскопия, в левой подвздошной ямке определяется трансплантированная почка. Под видео - контролем в брюшную полость введено 3 дополнительных троакара (10 мм в мезогастрии слева и по срединной линии над лоном, 5 мм в правом гипогастрии). При помощи аппарата Harmonic

мобилизована подвздошная кишка. С техническими трудностями выделена левая наружная подвздошная артерия, наложен эндоскопический сосудистый зажим (рисунок 76).

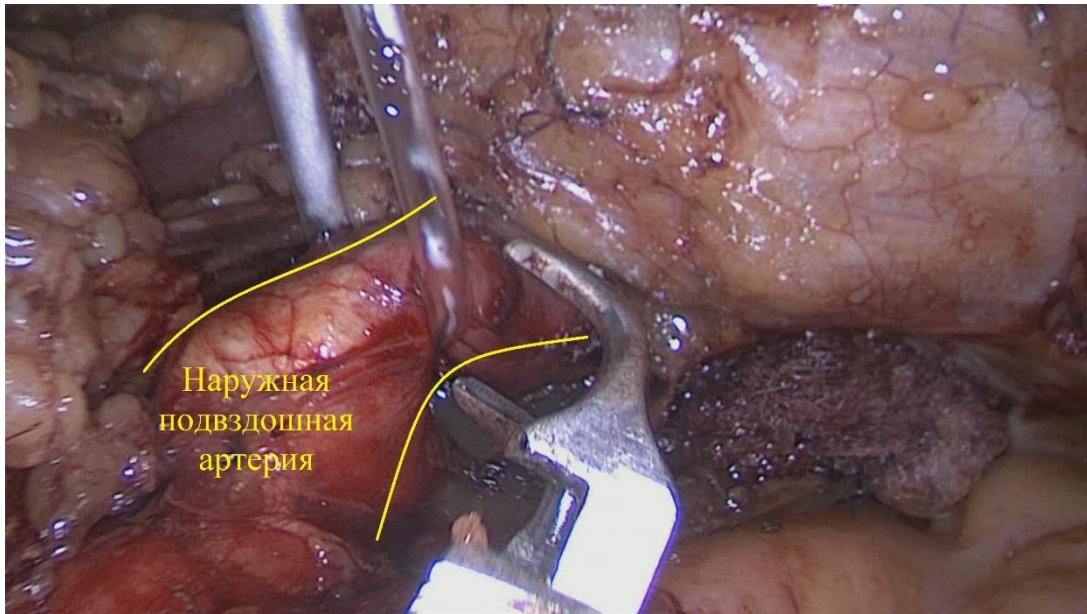


Рисунок 76 – Установка сосудистой клеммы на наружную подвздошную артерию

При помощи интракорпорального УЗ датчика определена локализация опухоли почки, намечена зона резекции (рисунок 77).

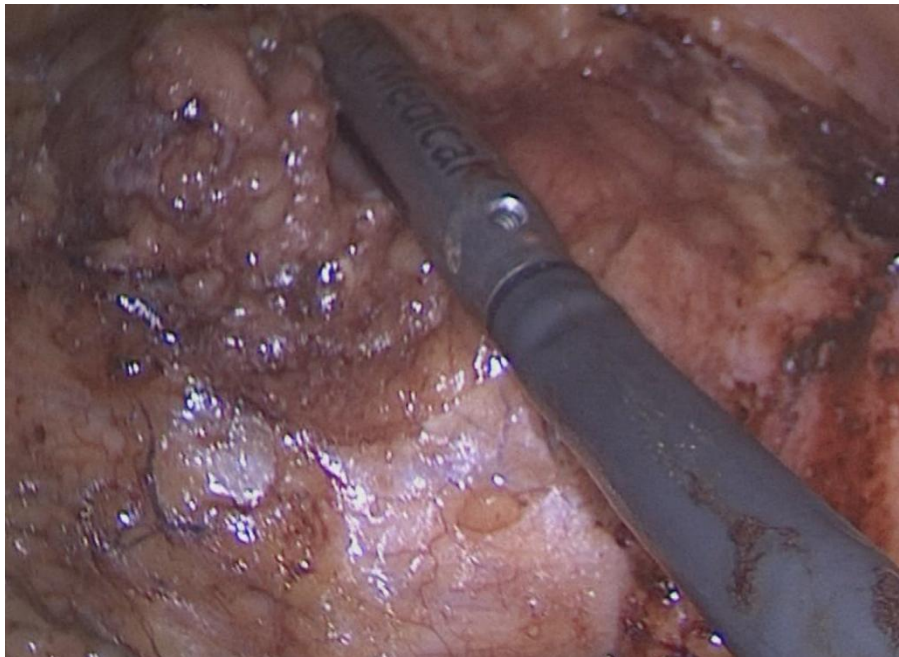


Рисунок 77 – Определение расположение опухоли при помощи ультразвуковой навигации

Острым путем произведена энуклеорезекция опухоли (рисунок 78) Ложе удаленного образования ушито нитью V-lock 1-0 (рисунок 79). Зажим с артерии снят. Время ишемии 24 минуты. Кровотечения нет. Зажим и опухоль помещены в контейнер и удалены через порт в правой подвздошной области. В малый таз через порт в правом мезогастрii установлен страховой дренаж. Троякары удалены. Послойное ушивание ран. Швы на кожу. Ас. повязка. Время операции составило 130 мин.

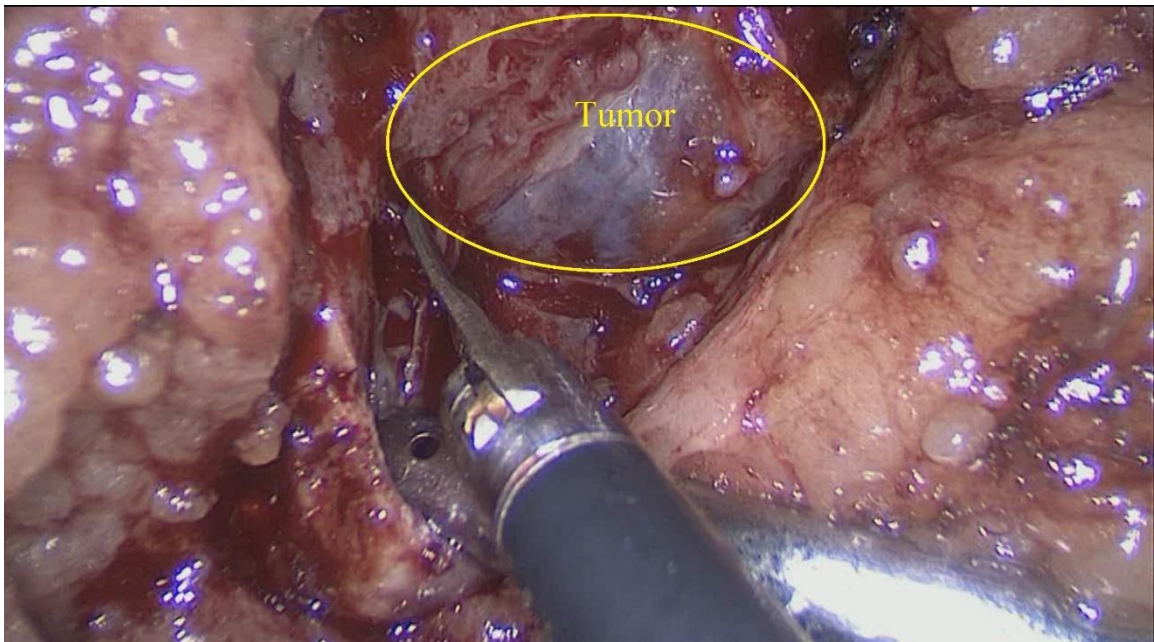


Рисунок 78 – Резекция трансплантированной почки с опухолью

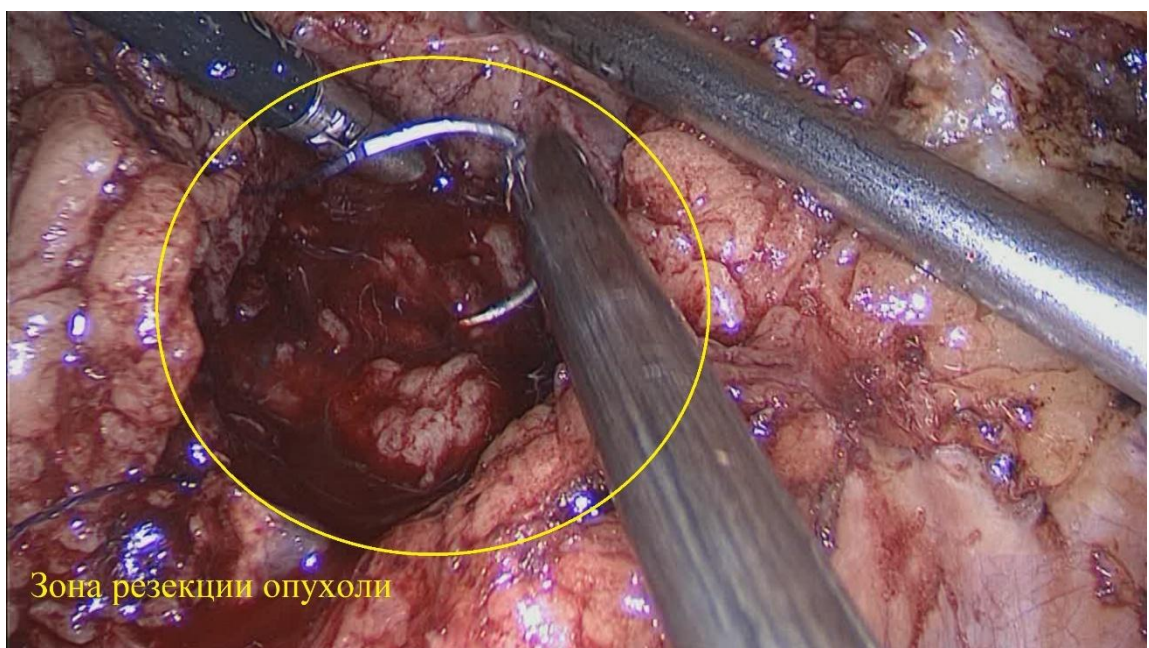


Рисунок 79 – Зона резекции, процесс ушивания дефекта

Гистологическое заключение: Светлоклеточный почечно-клеточный рак G3, край резекции отрицательный (рисунок 80).

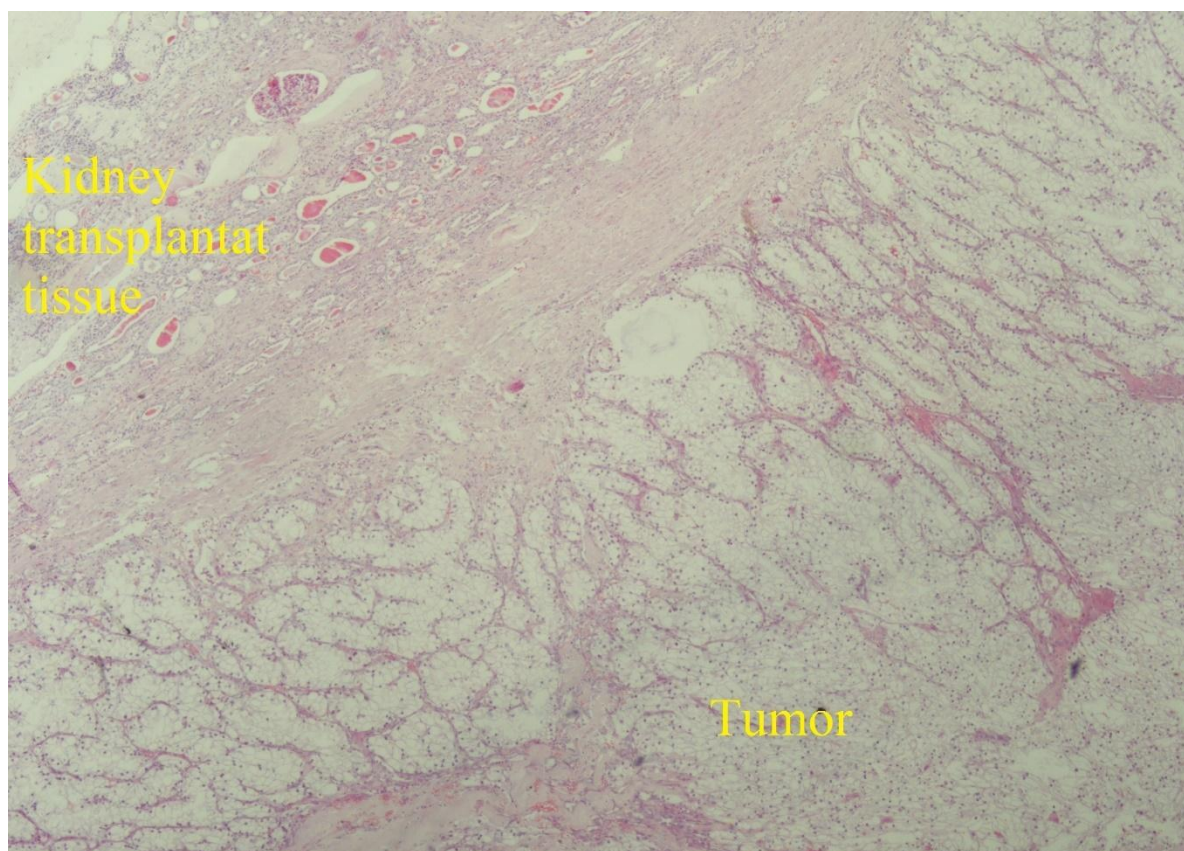


Рисунок 80 – Светлоклеточный почечно-клеточный рак аллографта

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи удалены на 4-е сутки после операции. Уровень креатинина в день выписки из стационара 247 мкмоль/л. Больной выписан домой после 6 дней пребывания в стационаре. По результатам гистологического заключения проведена смена иммуносупрессивной терапии: конверсия с ингибиторов кальциневрина на ингибиторы рапамицина млекопитающих (m-TOR). В процессе динамического наблюдения в течении 48 месяцев отдаленной очаговой патологии, рецидива в области резекции при комплексном дообследовании выявлено не было (рисунок 81), прогрессирования почечной недостаточности также не отмечено (уровень креатинина спустя 4 года 210 мкмоль/л).



Рисунок 81 – Магниторезонансная томография почечного трансплантата спустя 4 года после оперативного лечения, рецидива заболевания выявлено не было

Несмотря на сложное расположение образования пересаженной почки малоинвазивный доступ позволяет осуществить успешную резекцию почечного трансплантата с опухолью с малой травматичностью и с хорошим онкологическим, а также функциональным результатом лечения. Стоит отметить, что при любых размерах образования трансплантированной почки выполнение органосохраняющего лечения более предпочтительно, даже принимая во внимание возможную реконструкцию собирательной системы аллографта, ввиду интимной спаянности опухолевого процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диагностика и лечение ПКР ТП представляет сложность для большинства специалистов. Фрагментированность данных, малое освещение проблемы, отсутствие единой стратегии в ведении данной когорты больных являются основными проблемами среди специалистов осуществляющих наблюдение и лечение больных с почечным трансплантатом [168,173]. Принимая во внимание ежегодный прирост онкологических заболеваний в целом и увеличение заболеваемости почечно-клеточным раком, в эпоху увеличения количества трансплантаций почек, настоящее исследование безусловно актуально и востребовано сразу в двух крупных отраслях медицины, как в трансплантологии, так и в онкологии.

В научной работе определена заболеваемость, распространенность рака пересаженной почки. Проведен анализ 3270 пациентов с почечным трансплантатом, наблюдающихся в КДНО ГКБ №52. ПКР ТП выявлен и гистологически верифицирован у 31 пациента с 2013 года по 2023 год. Изучена общая заболеваемость ПКР пересаженной почки среди пациентов с аллографтом, которая составила 0.97% ($p < 0.05$). При анализе годового темпа прироста заболеваемости выявлено увеличение количества новых пациентов со злокачественным процессом ТП с 16% в 2015 году до 28% в 2023 году. При сравнении с мировыми данными, основанными на крупных мета-анализах, заболеваемость злокачественным процессом в настоящем исследовании выше: 0.97% против 0.5% [168]. Вероятнее всего данное статическое расхождение обусловлено сравнением результатов одноцентрового исследования и мета-анализов, проведенных на разрозненных данных различных медицинских центров по всему миру. Также нельзя недооценить факт, что прицельное изучение вопроса о распространенности рака аллографта статически достовернее, чем ретроспективный анализ публикаций.

В проведенном исследовании определена роль ультразвуковых и лучевых методик в диагностике в выявлении злокачественного заболевания почечной

паренхимы пересаженной почки. В 39 случаях заподозрен онкологический процесс в аллографте и только у 31 больного образования подтвердились по результатам лучевых методик визуализации. В сравнении с вышеупомянутыми мета-анализами [168,173] значимых различий в специфичности и диагностической точности, используемых методик визуализации, получено не было.

Морфологическая диагностика ПКР аллографта проведена всем пациентам в исследовании, стоит отметить, что папиллярный ПКР выявлен в процентном соотношении в меньшем количестве случаев, чем светлоклеточный вариант рака почечной паренхимы (34,5% против 64,5% случаев). При анализе мировых публикаций, касающихся данной проблематики, многие авторы репортируют о превалировании папиллярного варианта ПКР ТП [168,173]. Однако, в настоящем исследовании получены обратные данные, что светлоклеточный вариант рака почечной паренхимы аллографта встречается чаще. Проводя корреляцию с ПКР собственных почек, при которых светлоклеточный вариант рака встречается в 80-90% случаев, результаты морфологической диагностики рака паренхимы пересаженной почки закономерны и соответствуют мировым статистическим данным при раке почечной паренхимы [18,40,82].

По данным проанализированных литературных источников малоинвазивное удаление образований пересаженной почки выполнялось в единичных случаях, как правило роботически или лапароскопически. На сегодняшний день единой стратегии выполнения данного оперативного вмешательства не определено ни одним автором. Во всех публикациях касающихся данной проблематики описаны разные методы остановки кровотока в аллографте (пережатие артерии трансплантата, эндоваскулярная установка баллона окклюдера) [60,88,168]. В настоящей работе впервые в мировой и отечественной практике предложена унифицированная методика проведения лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью. Данная техника основана на малоинвазивном выделении почечного трансплантата, использовании интраоперационной УЗИ навигации в поиске

образования пересаженной почки, а также в создании временной ишемии трансплантата путем пережатия наружной подвздошной артерии эндоскопической сосудистой клеммой выше зоны имплантации артерии с последующим удалением опухоли при помощи высокоэнергетических инструментов и закрытием дефекта почечной паренхимы узловыми швами.

В научной работе проведен комплексный анализ проведенной хирургической методики лечения. Оценена средняя продолжительность малоинвазивного вмешательства, которая составила чуть менее 140 минут, среднее время ишемии (≈ 26 минут), а также проведен анализ усредненных объемов кровопотери (≈ 162 мл). Несмотря на сложность в ведении пациентов с постоянно проводимой иммуносупрессивной терапией, проведен анализ функциональных результатов лечения – рецидива ТХПН не отмечено не у одного пациента. Средний уровень креатинина на 7-е сутки после оперативного лечения составил 193 мкмоль/л. Также проведена оценка осложнений лапароскопической резекции ТП с опухолью, которые зачастую были представлены обострениями хронической мочевого инфекции, пиелонефритами трансплантата (28.5% случаев), потребовавших проведения антибактериальной терапии препаратами резерва. Стоит отметить, что в исследовании не выявлено не одного случая гнойно-септического осложнения, после хирургического лечения, требующего оперативного вмешательства. Также в раннем послеоперационном периоде у одного пациента отмечена задержка мочи, разрешившаяся путем наложения пункционной цистостомы. Несмотря на крайне высокие риски тромбоэмболических осложнений, ввиду сложной когорты пациентов, всего у одного больного выявлен тромбоз вен нижних конечностей на 1-е сутки послеоперационного периода. Динамическое наблюдение за пациентами проводилось от 6 до 48 месяцев. Данных за наличие рецидива или продолженного роста в области резекции аллографта во всей группе малоинвазивной резекции не выявлено, т.е. отмечен приемлемый онкологический результат лечения во всей группе пациентов. Полученные данные о методике проведения оперативного лечения, функциональных

результатов лечения, осложнений уникальны и не описаны не одним из авторов, занимающихся данной проблематикой.

В исследовании проведен анализ использования ультразвуковой интраоперационной навигации при малоинвазивном удалении ПКР ТП. В сравнении с группой без дополнительной визуализации отмечено применение данной методики при статически меньших объемах образований (20,26 vs 36,15 мм). На сегодняшний день данная методика только использовалась при малоинвазивной резекции собственных почек. Выводы и результаты, полученные в научной работе схожи с мировыми тенденциями [79,107], применяемыми при резекции собственных почек. Данная методика обязательная должна быть применима при малых размерах образований (до 25 мм) и сложных локализациях опухоли.

Также исследование дополнено пациентами, которым проведена РЧА ПКР аллографта и трансплантатэктомия. Аблативные методики лечения выполнены двум пациентам, ввиду не возможности проведения оперативного лечения из-за выраженной соматической патологии. Онкологический результат оценивался при помощи лучевых методик диагностики. В течении 36 месяцев прогрессирования заболевания, продолженного роста выявлено не было. При анализе современных источников литературы данная методика лечения зачастую применялась у пациентов ПКР ТП, однако рецидивы злокачественного процесса отмечены в 17.5% случаев [168,173]. Лапароскопическое удаление аллографта выполнено в одном случае, ввиду распространенности светлоклеточного ПКР ТП, инвазия в паранефральную клетчатку синуса почки.

Проведена оценка сроков развития рака паренхимы пересаженной почки, после проведения трансплантации. Стоит отметить, что среднее время, от трансплантации до выявления/развития злокачественного заболевания, составило 8,4 года. Временной интервал варьировался от 2 до 25 лет после трансплантации. При корреляции сроков развития ПКР ТП от гистологического типа опухоли статическая значимость в исследуемых подтипах не получена.

Однако средний временной интервал при светлоклеточном ПКР составил 9,9 лет, а при папиллярном ПКР 5,5 лет

В настоящей работе проведена оценка влияния иммуносупрессивной терапии на риск развития ПКР трансплантированной почки. Изучены объемы проводимой терапии после трансплантации почки. В подавляющем большинстве (96,77%) иммуносупрессивная терапия у больных проводилась ингибиторами кальциневрина, глюкокортикостероидами, производными микофеноловой кислоты. В одном случае у пациента иммуносупрессивная терапия проводилась ингибитором кальциневрина в сочетании с препаратами из группы ингибиторов мишеней рапамицина млекопитающих (mTOR-ингибиторы) и глюкокортикостероидами. В научной работе определена группа пациентов (n:11; 35,48%) получавших в анамнезе, до развития ПКР ТП, массивную иммуносупрессивную терапию (пульс терапия глюкокортикостероидами, применение моноклональных антител: ритуксимабом, экулизумабом) ввиду различных кризов отторжения или тяжелого течения основного системного заболевания. Определены абсолютные риски развития онкологического процесса паренхимы аллографта в посттрансплантационном периоде в группе пациентов, не имевших массивной ИТ, которые составили 0,8%, у пациентов, у которых в анамнезе была массивная ИТ– 1,7% (ОР 2,282; 95% ДИ 1,099-4,749; $p < 0,05$). Полученные результаты коррелируют с описанными данными в исследованиях зарубежных авторов, в которых демонстрируются факты высокого онкогенного потенциала иммуносупрессивной терапии [75,85,175].

С целью определения этиологии ПКР ТП проведены генетические исследования ДНК опухоли и здоровой ткани трансплантированной почки, полученные после резекции аллографта с опухолью. В 11 случаев выполнено исследование химеризма методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. Тестирование проводилось по 7 локусам КТП (FGA(FIBRA); D8S639; THO1(TC11); HUN ν WFA31; D19S246; D21S11; D18S51). При исследовании химеризма по заявленным маркерам выявлено

100% совпадение ДНК опухоли трансплантированной почки с ДНК нормальной ткани трансплантата. Таким образом почечно-клеточный рак трансплантированной почки происходит из донорской ткани.

Учитывая наличие генетической детерминированности светлоклеточного варианта ПКР собственных почек, в исследовании проведен анализ гена VHL в 7 образцах ткани трансплантированной почки. Секвенирование ДНК выполнено по Сэнгеру, проведен анализ 1,2,3 экзонов гена VHL. В 5 случаях (71,42%) светлоклеточного варианта ПКР ТП выявлены мутации в исследуемых экзонах. Таким образом, в исследовании определен факт, что пересаженная почка изначально имела мутацию в гене VHL. Принимая во внимание постоянно проводимую иммуносупрессивную терапию, ингибиторами кальциневрина, которые в свою очередь стимулируют эндотелиальный фактор роста [57,175], возникли предпосылки для развития онкологического процесса аллографта из генетически измененной ткани.

В настоящей работе создана единая классификация почечно-клеточного рака почечной паренхимы по стадиям, основанная на отсутствии типичного стадирования по TNM, используемой при определении распространённости опухолевого процесса при злокачественных образованиях нативных почек. Данный выбор обусловлен рядом причин: отсутствием лимфатических протоков после аллотрансплантации почки, низкими рисками гематогенного метастазирования и чужеродностью опухолевой ткани. Нельзя не отметить тот факт, что при анализе современных источников литературы никто из авторов не использовал классификацию TNM для пересаженной почки, однако и собственных классификаций данного заболевания выдвинуто не было [168,173]. Также в исследовании определен единый алгоритм лечения ПКР ТП, который описывает методы визуализации опухоли, хирургического лечения и дальнейшей коррекции медикаментозной терапии. В ряде публикаций ряд авторов описывал возможность смены типа иммуносупрессивной терапии при выявлении рака различной локализации, однако при почечно-клеточных злокачественных процессах подобных данных никто не публиковал.

Безусловно, проблема диагностики и лечения рака пересаженной почки на сегодняшний день выходит на новые горизонты в современной трансплантологии и онкологии. Увеличение продолжительности жизни пациентов с трансплантированной почкой приводит к новому витку в появлении новых заболеваний, в частности пересаженного органа и, как следствию, появлению новых методик диагностики и лечения [21,31,83]. Нельзя не отметить тот факт, что в будущем определение оптимального типа иммуносупрессивной терапии, более прецизионной и селективной стратегии в лечении и ведении пациентов с аллографтом, приведет к минимизации осложнений от проводимого лечения и увеличению продолжительности жизни пациентов с пересаженным органом в целом.

ВЫВОДЫ

1. У реципиентов трансплантированной почки заболеваемость почечно-клеточным раком составляет 0,97%. Организация скрининга реципиентов почки на почечно-клеточный рак способствует увеличению частоты выявления новых случаев рака трансплантированной почки с 16% до 28% в период с 2015 -2023 годов.

2. У реципиентов почки, перенесших острое отторжение трансплантата, развитие рака почечной паренхимы выявляется достоверно чаще, чем у реципиентов, не перенесших острое отторжение и получающих стандартную иммуносупрессивную терапию (1,7% и 0,8%, соответственно, $p < 0,05$).

3. Почечно-клеточный рак трансплантированной почки происходит из донорской ткани. При светлоклеточном варианте рака пересаженной почки в 71,42% случаев выявляется мутация гена Von Hippel–Lindau, что отражает наличие генетической детерминированности злокачественного процесса.

4. Предложена классификация стадирования почечно-клеточного рака трансплантированной почки, с учетом отсутствия лимфатических протоков после аллотрансплантации почки, низких рисков гематогенного метастазирования и чужеродности опухолевой ткани.

5. При локализованных образованиях паренхимы аллографта размером до 40 мм показана лапароскопическая резекция трансплантированной почки; в случае экстраорганный расположения опухоли без признаков инвазивного роста выполнение органосохраняющего малоинвазивного оперативного лечения является предпочтительным при любых размерах образования почечного трансплантата; при наличии противопоказаний к оперативному лечению и анестезиологическому пособию рекомендовано выполнение аблативных методик лечения; в случае местно-распространенного процесса показано удаление трансплантированной почки.

6. Разработанная унифицированная методика лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью, основана на: малоинвазивном выделении почечного трансплантата; использовании интраоперационной УЗ - навигации для поиска образования пересаженной почки; создании временной ишемии трансплантата путем пережатия наружной подвздошной артерии эндоскопической сосудистой клеммой выше зоны имплантации артерии; удалении опухоли при помощи высокоэнергетических инструментов с закрытием дефекта почечной паренхимы узловыми интракорпоральными швами.

7. При лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью: среднее время операции составляет $140 \pm 26,5$ минут, среднее время ишемии аллографта - $26 \pm 8,1$ минут, средний объем кровопотери - 162 ± 54 мл; рецидива терминальной хронической почечной недостаточности после лапароскопической резекции трансплантата не отмечено; во всех случаях не выявлено продолженного роста в области резекции аллографта.

8. Сформулирован алгоритм диагностики и лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки, основанный на использовании лучевых методов визуализации, анализе лабораторных маркеров с последующей стратификацией по распространенности опухолевого процесса и определением стратегии лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение активного скрининга реципиентов трансплантированной почки на выявление образований пересаженной почки.
2. Разработанный алгоритм обследования и лечения являются основой для определения показаний к применению хирургических и медикаментозных подходов в лечении рака почечного трансплантата.
3. У реципиентов трансплантированной почки с наличием кризов отторжения почечного аллографта в анамнезе показано активное наблюдение с целью ранней диагностики злокачественного процесса пересаженной почки.
4. Применение классификации по стадиям почечно-клеточного рака почечной паренхимы среди трансплантологов, онкологов, урологов и нефрологов.
5. При трансплантации почки предпочтительно выполнение забора ДНК донора на исследование гена Von Hippel–Lindau, с целью определения группы риска по развитию почечно-клеточного рака пересаженной почки и последующим определением оптимального типа иммуносупрессивной терапии.
6. При локализованном почечно-клеточном раке пересаженной почки показано выполнение органосохраняющей операции, при любых размерах образований малоинвазивным доступом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ТП – трансплантированная почка

ПКР- почечно-клеточный рак

ПКР ТП – почечно-клеточный рак трансплантированной почки

РТП- рак трансплантированной почки

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

УЗИ – ультразвуковое исследование

КУУЗИ – ультразвуковое исследование с контрастным усилением

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ГД – гемодиализ

МКБ - мочекаменная болезнь

ТЭ – трансплантатэктомия

АТП – аллотрансплантация почки

МРТ – магниторезонансная томография

КТ – компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

РЧА - радиочастотная абляция и криотерапия

КА – криотерапия

VHL - Von Hippel–Lindau

ИТ - иммуносупрессивная терапия

КТП - короткые тандемные повторы

МИРП - минимально инвазивная резекция почки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье, С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2020. — № 22(2). — С. 8-34.
2. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2015-2019 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / А.М. Андрусев, Н.А. Томилина, Н.Г. Перегудова и др. // Нефрология и диализ. — 2021. — № 23 (3). — С. 255-329.
3. Интраоперационная ультразвуковая навигация в малоинвазивном органосохраняющем лечении почечно-клеточного рака трансплантированной почки / Р.Н. Трушкин, Т.К. Исаев, П.Е. Медведев и др. // Клиническая нефрология. — 2023. — № 2. — С. 26-30.
4. Лапароскопическая резекция трансплантированной почки по поводу почечно-клеточного рака T1aN0M0 / В. И. Вторенко, Р. Н. Трушкин, Н. О. Колесников и др. // Урология. — 2017. — № 1. — С. 71-75.
5. Лапароскопическая резекция почечного трансплантата с опухолью, наш опыт выполнения / Р.Н. Трушкин, Л.Ю. Артюхина, Д.Ф. Кантимеров и др. // Клиническая нефрология. — 2022. — № 3. — С. 64–67.
6. Лапароскопическая резекция трансплантированной почки с опухолью больших размеров / Р.Н. Трушкин, Л.Ю. Артюхина, Д.Ф. Кантимеров и др. // Клиническая нефрология. — 2022. — № 3. — С. 68–71.
7. Лапароскопическая резекция трансплантированной почки с опухолью и внутрпочечной реконструкцией мочевыводящих путей и реимплантацией мочеточника (клинический случай) / Р. Н. Трушкин, Л. Ю. Артюхина, Т. К. Исаев и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2023. — № Т.25 №1. — С. 43-46.

8. Малоинвазивное лечение почечно-клеточного рака трансплантированной почки. Клинический случай / Р.Н. Трушкин, Т.К. Исаев, Н.И. Белавина и др. // Нефрология и диализ. — 2023. — № 1. — С. 98-101.
9. Опыт применения контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациента с успешно прооперированной злокачественной опухолью почечного трансплантата. Наблюдение из практики и краткий обзор литературы / Н. И. Белавина, Р. Н. Трушкин, Е. С. Иванова и др. // Нефрология и диализ. — 2021. — № 23(3). — С. 414-424.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова и др. — М. — Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 — 239 с.
11. Суслов, Д. Н. Основные принципы иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки / Д. Н. Суслов // Трансплантология. — 2018. — № 1. — С. 42-47.
12. A genomic algorithm for the molecular classification of common renal cortical neoplasms: development and validation / B. Gowrishankar B., C.G. Przybycin, C. Ma et al. // J Urol. — 2015. — № 8. — P. 1479-1485.
13. A lucky fall? Case report / A. Chakera, T. Leslie, I. Roberts, et al. // Transplant Proc. — 2010. — № 42. — P. 3883-3886.
14. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients / W.H. Lim, J. Eris, J. Kanellis, et al. // Transplant. — 2014. — № 14. — P. 2106-2119.
15. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy / F. Zhang, Z. Lu, F. Wang, et al. // Life Sci. — 2020. — № 259. — P. 118-121.
16. Aggressive renal cell carcinoma in a 27-year-old kidney transplant / T.J. Walton, T.A. McCulloch, M.C. Bishop // Nephrol Dial Transplant. — 2005. — № 20. — P. 1018–1019.

17. An arterial based complexity (ABC) scoring system to assess the morbidity profile of partial nephrectomy / M. Spaliviero, B.Y. Poon, C.A. Karlo, et al. // *Eur Urol.* — 2016. — № 69(1). — P. 72-79.
18. An Integrated Metabolic Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma / A.A. Hakimi, E. Reznik, C.H. Lee et al. // *Cancer Cell.* — 2016. — № 29(1). — P. 104-116.
19. Argani P. MiT family translocation renal cell carcinoma / P. Argani // *Semin Diagn Pathol.* — 2017. — № 32(2). — P. 103-113.
20. Assessing the clinical use of clear cell renal cell carcinoma molecular subtypes identified by RNA expression analysis / J.E. Eckel-Passow, D.A. Igel., D.J. Serie et al. // *Urol Oncol.* — 2015. — № 33. — P. 17-23.
21. Assessing the Complex Causes of Kidney Allograft Loss / E. Van Loon, A. Senev, E. Lerut, et al. // *Transplantation.* — 2020. — № 104(12). — P. 2557-2566.
22. Association of antibody induction immunosuppression with cancer after kidney transplantation / E.C. Hall, E.A. Engels, R.M. Pfeiffer, et al. // *Transplantation.* — 2015. — № 99. — P. 1051–1057.
23. Available ablation energies to treat cT1 renal cell cancer: emerging technologies / P.J. Zondervan, M. Buijs, D.M. De Bruin, et al. // *World J Urol.* — 2019. — № 37(3). — P. 445-455.
24. Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Jiyad, C.M. Olsen, M.T. Burke, et al. // *Am J Transplant.* — 2016. — № 16. — P. 3490-3503.
25. Biopsy-confirmed de novo renal cell carcinoma (RCC) in renal grafts: a single-centre management experience in a 2396 recipient cohort / G. Ploussard, D. Chambade, P. Meria, et al. // *BJU Int.* — 2012. — № 109. — P. 195-199.
26. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation / S.A. Birkeland, H. Løkkegaard, H.H. Storm et al. // *Lancet.* — 2000. — № 355. — P. 1886-1887.
27. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk / R. Desai, D. Collett, C.J. Watson, et al. // *Transplantation.* — 2011. — № 94. — P. 1200-1207.

28. Cancer-specific and non-cancer-related mortality rates in European patients with T1a and T1b renal cell carcinoma / L. Zini, J.J. Patard, U. Capitanio, et al. // *BJU Int.* — 2009. — № 103. — P. 894-898.
29. Characterization of long non-coding RNA transcriptome in clear-cell renal cell carcinoma by next-generation deep sequencing / G.G. Malouf, J. Zhang, Y. Yuan et al. // *Mol Oncol.* — 2015. — № 9. — P. 32-43.
30. Chromosome 3 translocations and the risk to develop renal cell cancer: a Dutch intergroup study / E.F. Van, R.C. Van, D. Bodmer, et al. // *Genet Couns.* — 2003. — № 14. — P. 149-154.
31. Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises / X.Lai, X. Zheng, J.M. Mathew, et al. // *Front Immunol.* — 2021. — № 12. — P. 661.
32. Circulating TGF- β 1 and VEGF and risk of cancer among liver transplant recipients / E.A. Engels, L. Jennings, T.J. Kemp, et al. // *Cancer Med.* — 2015. — № 4. — P. 1252-1261.
33. Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer / O. Al-Bataineh, J. Jenne, P. Huber, et al. // *Cancer Treat Rev.* — 2012. — № 38. — P. 346-353.
34. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound / W.H. She, T.T. Cheung, C.R. Jenkins, et al. // *Hong Kong Med.* — 2016. — № 22. — P. 382-392.
35. Clinical development of mTor inhibitors for renal cancer / M. Ghidini, F. Petrelli, A. Ghidini, et al. // *Expert Opin Investig Drugs.* — 2017. — № 26. — P. 1229-1237.
36. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant / R.A. Wolfe, V.B. Ashby, E.L. Milford, et al. // *N Engl J Med.* — 1999. — № 341. — P. 1725-1730.
37. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis / J.E. Choi, J.H. You, D.K. Kim et al. // *Eur Urol.* — 2015. — № 67(5). — P. 891-901.

38. Comparison of robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy for completely endophytic renal tumors: a high-volume center experience / L. Gu, K. Liu, D. Shen et al. // *J Endourol.* — 2020. — № 34(5). — P. 581-587.
39. Comprehensive Exploration of Novel Chimeric Transcripts in Clear Cell Renal Cell Carcinomas Using Whole Transcriptome Analysis / M. Gotoh, H. Ichikawa, E. Arai et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* — 2014. — № 53 — P. 1018-1032.
40. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma (Cancer Genome Atlas) / N. Research, W.M. Linehan, P.T. Spellman, et al. // *N Engl J Med.* — 2016. — № 374. — P. 135-145.
41. Computerized tomography guided radio frequency ablation of a renal cell carcinoma within a renal allograft / S.M. Baughman, W.J. Sexton, C.W. Glanton, et al. // *J Urol.* — 2004. — № 172. — P. 1262–1263.
42. Contrast-induced acute kidney injury in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis / W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, M.A. Mao, et al. // *World J Transplant.* — 2017. — № 7. — P. 81–87.
43. Cool D.W. Radiofrequency Ablation of T1a Renal Cell Carcinomas within Renal Transplant Allografts: Oncologic Outcomes and Graft Viability / D.W. Cool, J.R. Kachura // *J Vasc Interv Radiol.* — 2017. — № 28. — P. 1658–1663.
44. Critical appraisal of the PADUA classification and assessment of the R.E.N.A.L. nephrometry score in patients undergoing partial nephrectomy / M.N. Hew, B. Baseskioglu, K. Barwari, et al. // *J Urol.* — 2011. — № 186(1). — P. 42-46.
45. CT-based radiomics for differentiating renal tumours: a systematic review / A. Bhandari, M. Ibrahim, C. Sharma, et al. // *Abdom Radiol (NY).* — 2021. — № 46(5). — P. 2052-2063.
46. Current insights into long non-coding RNAs in renal cell carcinoma / M. Seles, G.C. Hutterer, T. Kiesslich et al. // *Int J Mol Sci.* — 2016. — № 17. — P. 573.
47. Cystic partially regressed clear cell renal cell carcinoma: a potential mimic of multilocular cystic renal cell carcinoma / S.R. Williamson, G.T. MacLennan, A. Lopez-Beltran, et al. // *Histopathology.* — 2013. — № 63. — P. 767-779.

48. Dantal J. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation / J. Dantal, J.P. Souillou // *N Engl J Med.* — 2005. — № 17. — P. 352.

De novo cancer in patients on dialysis and after renal transplantation: north-western Italy, 1997-2012 / V. Mazzucotelli, P. Piselli, D. Verdirosi, et al // *J Nephrol.* — 2017. — № 30. — P. 851-857.

49. De novo renal tumors arising in kidney transplants: midterm outcome after percutaneous thermal ablation / F. Cornelis, X. Buy, M. André, et al. // *Radiology.* — 2011. — № 260. — P. 900-907.

50. Delahunt B. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors / B. Delahunt, J.N. Eble // *Mod Pathol.* — 1997. — № 10. — P. 537-544.

51. Detection and management of renal cell carcinoma in the renal allograft / G. Végső, É. Toronyi, P.A. Deák, et al. // *Int Urol Nephrol.* — 2013. — № 45. — P. 93-98.

52. Diagnostic value and clinical significance of ultrasound combined with CT in cystic renal cell carcinoma review of the literature / M. Sun, C. Wang, F. Jiang, et al. // *Oncol Lett.* — 2019. — № 18(2). — P. 1395-1401.

53. Diller R. Treatment options and outcome for renal cell tumors in the transplanted kidney / R. Diller, N. Senninger // *Int J Artif Organs.* — 2008. — № 31. — P. 867-874.

54. Donor Kidney With Renal Cell Carcinoma Successfully Treated With Radiofrequency Ablation: A Case / S.F. Christensen, J.M. Hansen // *Transplant Proc.* — 2015. — № 47. — P. 3031-3033.

55. Dual-color, break-apart FISH assay on paraffin-embedded tissues as an adjunct to diagnosis of Xp11 translocation renal cell carcinoma and alveolar soft part sarcoma / M. Zhong, P. De Angelo, L. Osborne, et al. // *Am J Surg Pathol.* — 2010. — № 34(6). — P. 757-766.

56. Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours / J. Fischer, G. Palmedo, R. von Knobloch, et al. // *Oncogene.* — 1998. — № 17. — P. 733-739.

57. Effector Antitumor and Regulatory T Cell Responses Influence the Development of Nonmelanoma Skin Cancer in Kidney Transplant Patients / E. Crespo, L. Fernandez, M. Lúcia, et al. // *Transplantation*. — 2017. — № 101. — P. 2102-2110.
58. Efficacy and Safety of Microwave Ablation for Malignant Renal Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature Since 2012 / S.H. Choi, J.W. Kim, J.H. Kim, et al. // *Korean J Radiol*. — 2018. — № 19. — P. 938-949.
59. Emergency abdominal surgery after solid organ transplantation: a systematic review / N. de'Angelis, F. Esposito, R. Memeo, et al. // *World J Emerg Surg*. — 2016. — № 11. — P. 43.
60. Endovascular control during partial nephrectomy in a renal allograft / S. Damodaran, A. Ahmed, O. Ekwenna, et al. // *Indian J Urol*. — 2022. — № 38(3). — P. 227-229.
61. Epidemiology and risk factors for kidney cancer / W.H. Chow, L.M. Dong, S.S. Devesa, et al. // *Nat Rev Urol*. — 2010. — № 7. — P. 245-257.
62. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update / B. Ljungberg, L. Albiges, Y. Abu-Ghanem, et al. // *Eur Urol*. — 2019. — № 75. — P. 799-810.
63. Extracorporeal high intensity focused ultrasound for renal tumours: a 3-year follow-up / R.W. Ritchie, T. Leslie, R. Phillips, et al. // *BJU Int*. — 2010. — № 106. — P. 1004-1009.
64. Focal Ablative Therapy for Renal Cell Carcinoma in Transplant Allograft Kidneys / Z.G. Gul, J.J. Griffith, C. Welch, et al. // *Urology*. — 2019. — № 125. — P. 118-122.
65. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline / S.M. Donat, M. Diaz, J.T. Bishoff, et al. // *J Urol*. — 2013. — № 190. — P. 407-416.
66. Geissler E.K. Post-transplantation malignancies: here today, gone tomorrow? / E.K. Geissler // *Nat Rev Clin Oncol*. — 2015. — № 12. — P. 705-717.
67. Genomic characterization of renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation pinpoints recurrent genomic alterations / G.G. Malouf, S.M. Ali, K.Wang, et al. // *Eur Urol*. — 2016. — № 70. — P. 348-357.

68. Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma / J. Casuscelli, N. Weinhold, G. Gundem, et al. // *JCI Insight*. — 2017. — № 2(12). — P. e92688.
69. Genomics of chromophobe renal cell carcinoma: implications from a rare tumor for pan-cancer studies / K.W. Rathmell, F. Chen, C.J. Creighton et al. // *Oncoscience*. — 2015. — № 2. — P. 81-90.
70. Gervais D.A. Cryoablation versus radiofrequency ablation for renal tumor ablation: time to reassess? / D.A. Gervais // *J Vasc Interv Radiol*. — 2013. — № 24. — P. 1135-1138.
71. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation / Y.F. Zhou // *World J Clin Oncol*. — 2011. — № 2. — P. 8-27.
72. High-Intensity Focused Ultrasonography and Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma Arisen in Transplanted Kidneys: Single-Center Experience With Long-Term Follow-Up and Review of Literature / G. Di Candio, F. Porcelli, A. Campatelli, et al. // *J Ultrasound Med*. — 2019. — № 38. — P. 2507-2513
73. Higher RENAL nephrometry score is predictive of longer warm ischemia time and collecting system entry during laparoscopic and robotic-assisted partial nephrectomy / W.A. Mayer, G. Godoy, J.M. Choi, et al. // *Urology*. — 2012. — № 79(5). — P. 1052-1056.
74. Hunger Immunosuppressive drugs in organ transplant recipients-rationale for critical selection / F. Stucker, H.P. Marti, R.E. Hunger // *Curr Probl Dermatol*. — 2012. — № 43. — P. 36-48.
75. Immunosuppressant-driven de novo malignant neoplasms after solid-organ transplant / K. Billups, J. Neal, J. Salyer, et al. // *Nat Rev Cancer*. — 2015. — № 25. — P. 182-188.
76. Indications, techniques, outcomes, and limitations for minimally ischemic and off-clamp partial nephrectomy: a systematic review of the literature / G. Simone, I.S. Gill, A. Mottrie, et al. // *Eur Urol*. — 2015. — № 68(4). — P. 632-640.

77. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis / K. Wang, X. Xu, M. Fan, et al. // *Clin Exp Nephrol.* — 2018. — № 22. — P. 684-693.
78. Integrated genomic analysis identifies subclasses and prognosis signatures of kidney cancer / Y. Christinat, W. Krek, T.C. Weber et al. // *Oncotarget.* — 2015. — № 6. — P. 10521-31.
79. Intraoperative ultrasonography in laparoscopic partial nephrectomy for intrarenal tumors / B. Qin, H. Hu, Y. Lu, et al. // *PLoS One.* — 2018. — № 13(4). — P. e1095911.
80. Italian Transplant Cancer Cohort Study. Increased cancer risk in patients undergoing dialysis: a population-based cohort study in North-Eastern Italy / M. Taborelli, F. Toffolutti, S. Del Zotto, et al. // *BMC Nephrol.* — 2019. — № 20. — P. 107-121.
81. Khan Evaluation of robotic and laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumours (T1a) / S. Froghi, K. Ahmed, M.S. Khan, et al. // *BJU Int.* — 2013. — № 112(4). — P. 322-333.
82. *Kidney Cancer Recent Advances in Surgical and Molecular Pathology* / Mukul K., Ayhan O, Charles C. et al. — 1. — Cham: Springer, 2020 — 445 c.
83. Kidney Stone Events after Kidney Transplant in the United States / C. Ganesan, M. Holmes, S. Liu, et al. // *Indian J Urol.* — 2023. — № 18(6). — P. 777-784.
84. Kidney tumor location measurement using the C index method / M.N. Simmons, C.B. Ching, M.K. Samplaski, et al. // *J Urol.* — 2010. — № 183(5). — P. 1708–1713.
85. Krisl J.C. Chemotherapy and Transplantation: The Role of Immunosuppression in Malignancy and a Review of Antineoplastic Agents in Solid Organ Transplant Recipients. / J.C. Krisl, V.P. Doan // *Am J Transplant.* — 2017. — № 17. — P. 1974-1991.

86. Kutikov A. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth / A. Kutikov, R.G. Uzzo // *J Urol*. — 2009. — № 182(3). — P. 844–853.
87. Laparoscopic and Robotic-Assisted Partial Nephrectomy: An Overview of Hot Issues / M. Li, L. Cheng, H. Zhang et al. // *Urol Int*. — 2020. — № 104(9-10). — P. 669-677.
88. Laparoscopic Partial Nephrectomy in Allograft Kidney / E. Ozden, M. Gulsen, M.N. Mercimek, et al. // *Urology*. — 2020. — № 146. — P. 5-7
89. Laparoscopic renal cryoablation using ultrathin 17-gauge cryoprobes: mid-term oncological and functional results / P.W. Beemster, K. Barwari, C. Mamoulakis, et al. // *BJU Int*. — 2011. — № 108. — P. 577-582.
90. Laparoscopic renal cryoablation: 8-year, single surgeon outcomes / M. Aron, K. Kamoi, E. Remer, et al. // *J Urol*. — 2010. — № 183. — P. 889-895.
91. Therapeutic targeting of the mTOR-signalling pathway in cancer: benefits and limitations / M. Moschetta, A. Reale, C. Marasco, et al. // *Br J Pharmacol*. — 2014. — № 171. — P. 3801-3813.
92. Malignancy after transplantation / J.F. Buell, T.G. Gross, E.S. Woodle, et al. // *Transplantation*. — 2005. — № 80. — P. S254-S264.
93. Management of renal masses in transplant allografts at an Australian kidney-pancreas transplant unit / M.Z. Su, N.A. Campbell, H.M. Lau, et al. // *Transplantation*. — 2014. — № 97. — P. 654-659.
94. Mayo adhesive probability score: an accurate image-based scoring system to predict adherent perinephric fat in partial nephrectomy / A. J. Davidiuk, A.S. Parker, C.S. Thomas, et al. // *Eur Urol*. — 2014. — № 66(6). — P. 1165-1171.
95. Meta-analysis of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of renal lesions / Y. Li, Y. Wang, J. Qin, et al. // *Clin Imaging*. — 2018. — № 52. — P. 264-272.
96. Microwave Ablation of Renal Cell Carcinoma of the Transplanted Kidney: Two Cases / E. Favi, M. Raiteri, G. Paone, et al. // *Cardiovasc Intervent Radiol*. — 2019. — № 42. — P. 1653–1657.

97. Microwave ablation of renal tumors: A narrative review of technical considerations and clinical results / F.H. Cornelis, C. Marcelin, J.C. Bernhard, et al. // *Diagn Interv Imaging*. — 2017. — № 98. — P. 287-297.

98. Molecular analysis of aggressive renal cell carcinoma with unclassified histology reveals distinct subsets / Y.B. Chen, J. Xu, A.J. Skanderup et al. // *Nat Commun*. — 2016. — № 7. — P. 13131.

99. Molecular analysis of aggressive renal cell carcinoma with unclassified histology reveals distinct subsets / Y.B. Chen, J. Xu, A.J. Skanderup, et al. // *Nat Commun*. — 2016. — № 7. — P. 13131.

100. Molecular subtypes improve prognostic value of international metastatic renal cell carcinoma database consortium prognostic model / G. De Velasco, A.C. Culhane, A.P. Fay et al. // *Oncologist*. — 2017. — № 22. — P. 286-292.

101. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults / E. Bruder, O. Passer, D. Harms, et al. // *Am J Surg Pathol*. — 2004. — № 28. — P. 1117-1132.

102. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors / J.S. Gill, R. Abichandani, A.T. Kausz, B.J. Pereira, et al. // *Kidney Int*. — 2002. — № 62. — P. 1875-1883.

103. Mortality after Renal Allograft Failure and Return to Dialysis / A. Brar, M. Markell, D.G. Stefanov, et al. // *Am J Nephrol*. — 2017. — № 45. — P. 180-186.

104. Morvan M.G. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks / M.G. Morvan, L.L. Lanier // *Nat Rev Cancer*. — 2016. — № 16. — P. 7-19.

105. Narayanan G. Irreversible Electroporation (IRE) in Renal Tumors / G. Narayanan, M.H. Doshi // *Curr Urol Rep*. — 2016. — № 17. — P. 15.

106. Need for intraoperative ultrasound and surgical recommendation for partial nephrectomy: correlation with tumor imaging features and urologist practice patterns / M.R. Sun, A.A. Wagner, I.F. San Francisco, et al. // *Ultrasound Q*. — 2012. — № 28(1) . — P. 21-27.

107. Nefrectomía parcial laparoscópica en tumores intrarrenales. Papel de la ecografía intraoperatoria [The role of intraoperative ultrasound in laparoscopic partial

nephrectomy for intrarenal tumors] / M. Rodríguez-Monsalve, G. Del Pozo Jiménez, J. Carballido, et al. // *Arch Esp Urol.* — 2019. — № 72(8). — С. 729-737.

108. Nephron sparing surgery for De Novo kidney graft tumor: results from a multicenter national study / X. Tillou, K. Guleryuz, A. Doerfler et al. // *Am J Transplant.* — 2014. — № 14(9). — P. 2120-2125.

109. Nephron sparing surgery is a feasible and efficient treatment of T1a renal cell carcinoma in kidney transplant: a prospective series from a single center / D. Chambade, P. Meria, E. Tariel, et al. // *J Urol.* — 2016. — № 180. — P. 2109.

110. Nephron-sparing surgery for malignancies in kidney allografts [Текст] / G. Varotti, M. Bertocchi, C. Barabani, et al. // *Transpl Int.* — 2015. — № 28. — P. 1342-1344.

111. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma of the allograft after renal transplantation: report of two cases / A. Tuzuner, F. Çakir, C. Akyol, et al. // *Transplant Proc.* — 2013. — № 45. — P. 958-960.

112. Nephron-sparing surgery for renal tumor: a choice of treatment in an allograft kidney / M.J. Ribal, F. Rodriguez, M. Musquera, et al. // *Transplant Proc.* — 2006. — № 38. — P. 1359–1362.

113. Nephron-sparing surgery of a low grade renal cell carcinoma in a renal allograft 12 years after transplantation / T.M. Mundel, K.L. Schaefer, M. Colombo-Benkman, et al. // *Cancer Biol Ther.* — 2007. — № 6. — P. 1700-1703.

114. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer / J.M. Campistol, V. Cuervas-Mons, N. Manito, et al. // *Transplant Rev (Orlando).* — 2012. — № 26. — P. 261–279.

115. Next-generation sequencing to detect deletion of RB1 and ERBB4 genes in chromophobe renal cell carcinoma: a potential role in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma / Q. Liu Q, K.M. Cornejo, L. Cheng, et al. // *Am J Pathol.* — 2018. — № 188. — P. 846-852.

116. Noninvasive therapy of incidental de novo renal cell carcinoma in a kidney allograft 12 years after transplantation: report of a case and review of literature / E.

Matevossian, A. Novotny, B. Vogelsang, et al. // *Transplant Proc.* — 2008. — № 40. — P. 915–917.

117. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage / S. Rais-Bahrami, A.K. George, A.S. Herati, et al. // *BJU Int.* — 2012. — № 109(9). — P. 1376-1381.

118. Off-clamp versus complete hilar control partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis / W. Liu, Y. Li, M. Chen, et al. // *J Endourol.* — 2014. — № 28(5). — P. 567-576.

119. Outcomes of laparoscopic and robotic partial nephrectomy for large (>4 cm) kidney tumors: systematic review and meta-analysis / N. Pavan, I.H. Derweesh, C.M. Mir, et al. // *Ann Surg Oncol.* — 2017. — № 24(8). — P. 2420-2428.

120. Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant / A.E. Au, J.R. Chapman, J.C. CraigJC, et al. // *J Am Soc Nephrol.* — 2019. — № 30. — P. 471-480.

121. Papillary renal cell carcinoma in allograft kidney / C. Roy, S. El Ghali, X. Buy, et al. // *Eur Radiol.* — 2005. — № 15. — P. 661-665.

122. Partial nephrectomy used to treat renal cell carcinoma arising in a live donor transplant kidney / G.W. Lamb, G.M. Baxter, R.S. Rodger, et al. // *Urol Res.* — 2004. — № 32. — P. 89–92.

123. Partial nephrectomy versus ablative techniques for small renal masses: a systematic review and network meta-analysis / J. Uhlig, A. Strauss, G. Rücker, et al. // *Eur Radiol.* — 2019. — № 29. — P. 1293-1307.

124. Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1 Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients / J.R. Rivero, De La Cerda J 3rd, H. Wang, et al. // *J Vasc Interv Radiol.* — 2018. — № 29(1). — C. 18-29.

125. Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses / D.S. Finley, S. Beck, G. Box, et al. // *J Urol.* — 2008. — № 180. — P. 492-298.

126. Percutaneous cryoablation of a renal cell carcinoma in a transplanted kidney / T. Silvestri, F. Stacul, M. Bertolotto et al. // *Can J Urol.* — 2014. — № 21(4). — P. 7390-7392.

127. Percutaneous radiofrequency ablation of tumor in transplanted kidney / M. Aron, N.J. Hegarty, E. Remer, et al. // *Urology.* — 2007. — № 69. — P. e5-778e7.

128. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation--what should you use and why? / J.L. Hinshaw, M.G. Lubner, T.J. Ziemlewicz, et al. // *Radiographics.* — 2014. — № 34. — P. 1344-1362.

129. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of an allograft renal cell carcinoma: a case report / A. Olivani, M. Iaria, G. Missale, et al. // *Transplant Proc.* — 2011. — № 43. — P. 3997-3999.

130. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of recurrent renal cell carcinoma in renal allograft after partial nephrectomy / L. Goeman, S. Joniau, R. Oyen, et al. // *Urology.* — 2006. — № 67. — P. 1262–1263.

131. Perioperative morbidity of laparoscopic cryoablation of small renal masses with ultrathin probes: a European multicentre experience / M.P. Laguna, P. Beemster, V. Kumar, et al. // *Eur Urol.* — 2009. — № 56. — P. 355-361.

132. PET imaging in renal cancer / L. Lindenberg, E. Mena, P.L. Choyke, et al. // *Curr Opin Oncol.* — 2019. — № 31(3). — P. 216-221.

133. Population based analysis of the increasing incidence of kidney cancer in the United States: evaluation of age specific trends from 1975 to 2006 / K.G. Nepple, L. Yang, R.L. Grubb, et al. // *J Urol.* — 2012. — № 306. — P. 32-38.

134. Predictive value of nephrometry scores in nephron-sparing surgery: a systematic review and meta-analysis / A. Veccia, A. Antonelli, R.G. Uzzo, et al. // *Eur Urol Focus.* — 2020. — № 6(3). — P. 490–504.

135. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy / F. Wu, Z.B. Wang, W.Z. Chen, et al. // *J Urol.* — 2003. — № 170. — P. 2237-2240.

136. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing

surgery / V. Ficarra, G. Novara, S. Secco, et al. // *Eur Urol.* — 2009. — № 56(5). — P. 786–793.

137. Primary renal cell carcinoma in a transplanted kidney: genetic evidence of recipient origin / R. Boix, C. Sanz, M. Mora, et al. // *Transplantation.* — 2009. — № 87. — P. 1057–1061.

138. Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality / A. Mejean, V. Hopirtean, J.P. Bazin, et al. // *J Urol.* — 2003. — № 170. — P. 764-767.

139. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil / R. Robson, J.M. Cecka, G. Opelz, et al. // *Am J Transplant.* — 2005. — № 5. — P. 2954-2960.

140. Radiofrequency ablation as an alternative therapy for renal neoplasms in graft recipients. A preliminary study / C.R. Hernández-Socorro, F. Henríquez-Palop, L. Santana-Toledo., et al. // *Nefrologia.* — 2015. — № 35. — P. 514-516.

141. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma / K.W. Lui, D.A. Gervais, R.A. Rellano, et al. // *Clin Radiol.* — 2003. — № 58. — P. 905-913.

142. Radiofrequency thermal ablation of renal graft neoplasms: Case series and literature review / R. Iezzi, A. Posa, J. Romagnoli, et al. // *Clin Transplant.* — 2018. — № 32. — P. e13432.

143. Radiofrequency thermal ablation of small tumors in transplanted kidneys: an evolving nephron-sparing option / A. Veltri, M. Grosso, F. Castagneri, et al. // *J Vasc Interv Radiol.* — 2009. — № 20. — P. 674-679.

144. Re-evaluation of 33 ‘unclassified’ eosinophilic renal cell carcinomas in young patients / Y. Li, V.E. Reuter, A. Matoso, et al. // *Histopathology.* — 2018. — № 72. — P. 588-600.

145. Renal cell carcinoma in functional renal graft: Toward ablative treatments / X. Tillou, K. Guleryuz, S. Collon, et al. // *Transplant Rev (Orlando).* — 2016. — № 30. — P. 20-26.

146. Renal cell carcinoma in kidney allografts: a case series from a single center / A. Barama, G. St-Louis, V. Nicolet, et al. // *Am J Transplant.* — 2005. — № 5. — P. 3015-3018.
147. Renal cell carcinoma in renal allograft: Case series and review of literature / G. Vasisth, A. Kapoor, K. Piercey, et al. // *Urol Ann.* — 2018. — № 10. — P. 229-232.
148. Renal cell carcinoma in the native and allograft kidneys of renal transplant recipients / M. Leveridge, M. Musquera, A. Evans, et al. // *R J Urol.* — 2011. — № 186. — P. 219-223.
149. Renal cell carcinoma of the grafted kidney: how to improve screening and graft tracking / M. Rouprêt, M.N. Peraldi, O. Thauvat, et al. // *Transplantation.* — 2004. — № 77. — P. 146-148.
150. Renal Cell Carcinoma: Alternative Nephron-Sparing Treatment Options for Small Renal Masses, a Systematic Review / F.M. Prins, LGW. Kerkmeijer, A.A. Pronk, et al. // *J Endourol.* — 2017. — № 31. — P. 963-975.
151. Renal cell carcinomas in haemodialysis patients: does haemodialysis duration influence pathological cell types and prognosis? / N. Sassa, R. Hattori, T. Tsuzuki, et al. // *Nephrol Dial Transplant.* — 2011. — № 26. — P. 1677-1682.
152. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline / S. Campbell, R.G. Uzzo, M.E. Allaf, et al. // *J Urol.* — 2017. — № 198. — P. 520-529.
153. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak / S.P. Stroup, K. Palazzi, R.P. Kopp, et al. // *Urology.* — 2012. — № 80(1). — P. 151-156.
154. RENAL nephrometry score predicts surgical outcomes of laparoscopic partial nephrectomy / M.H. Hayn, T. Schwaab, W. Underwood, et al. // *J Urol.* — 2009. — № 182(3). — P. 844–853.
155. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature / P. Camparo, V. Vasiliu, V. Molinie, et al. // *Am J Surg Pathol.* — 2008. — № 32(5). — P. 656-670.

156. Renal Transplantation Committee of the French Urological Association (CTAFU) A national study of kidney graft tumor treatments: Toward ablative therapy / K. Guleryuz, A. Doerfler, R. Codas, et al. // *Surgery*. — 2016. — № 160. — P. 237-244.

157. Retrospective Analysis of Contrast-enhanced Ultrasonography Effectiveness in Reducing Time to Diagnosis and Imaging-related Expenditures at a Single Large United States County Hospital / J.W. Streb, H. Tchelepi, H. Malhi, et al. // *Ultrasound Q*. — 2019. — № 35. — P. 99-102.

158. Robot-Assisted Laparoscopic Partial Nephrectomy for Allograft Renal Cell Carcinoma: A Case Report / S. Watanabe, T. Takagi, K. Yoshida, et al. // *Transplant Proc*. — 2021. — № 53(5). — P. 1445-1449.

159. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis / O.M. Aboumarzouk, R.J. Stein, R. Eyraud, et al. // *Eur Urol*. — 2012. — № 62(6). — P. 1023-1033.

160. Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy for a 7-cm mass in a renal allograft / J.H. Kaouk, G. Spana, S.P. Hillyer, et al. // *Am J Transplant*. — 2011. — № 11. — P. 2242-2246.

161. Role of US Contrast Agents in the Assessment of Indeterminate Solid and Cystic Lesions in Native and Transplant Kidneys / C.J. Harvey, A. Alsafi, S. Kuzmich, et al. // *Radiographics*. — 2015. — № 52. — P. 1419-1430.

162. Sanchez K. Contrast-enhanced ultrasound detection and treatment guidance in a renal transplant patient with renal cell carcinoma / K. Sanchez, R.G. Barr // *Ultrasound Q*. — 2009. — № 25. — P. 171-173.

163. Seror O. Ablative therapies: Advantages and disadvantages of radiofrequency, cryotherapy, microwave and electroporation methods, or how to choose the right method for an individual patient? / O. Seror // *Diagn Interv Imaging*. — 2015. — № 96. — P. 617-624

164. Shingleton W.B. Percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma in a transplanted kidney / W.B. Shingleton, P.E. Sewell // *BJU Int*. — 2002. — № 90. — P. 137-138.

165. Significant improvement in patient survival after renal transplantation in the last decade / E. Favi, M.P. Salerno, J. Romagnoli, et al. // *Transplant Proc.* — 2011. — № 43. — P. 285-287.

166. Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation / L.S. Nguyen, M. Vautier, Y. Allenbach, et al. // *Drug Saf.* — 2019. — № 14. — P. 813-825.

167. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients / G. Stallone, A. Schena, D. Infante, et al. // *N Engl J Med.* — 2005. — № 352. — P. 1317–1323

168. Solid Renal Masses in Transplanted Allograft Kidneys: A Closer Look at the Epidemiology and Management / J.J. Griffith, K.A. Amin, N. Waingankar, et al. // *Am J Transplant.* — 2017. — № 17. — P. 2775-2781.

169. Sonographically guided percutaneous radio frequency ablation of a renal cell carcinoma in a transplanted kidney / J.W. Charboneau, M.T. O'Loughlin, D.S. Milliner, et al. // *S. J Ultrasound Med.* — 2002. — № 21. — C. 1299–1302.

170. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients / E.A. Engels, R.M. Pfeiffer, J.F. Fraumeni, et al. // *JAMA.* — 2011. — № 306. — P. 1891–1901.

171. Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes / S. Durinck, E.W. Stawiski, A. Pavia-Jiménez et al. // *Nat Genet.* . — 2015. — № 47. — P. 13-21.

172. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients / P.S. Rao, D.E. Schaubel, X. Jia, et al. // *Am J Kidney Dis.* — 2007. — № 49. — P. 294-300.

173. Systematic review of ablative therapy for the treatment of renal allograft neoplasms / E. Favi, N. Raison, F. Ambrogi, et al. // *World J Clin Cases.* — 2019. — № 7(17). — P. 2487-2504.

174. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer / S. MacLennan, M. Imamura, M.C. Lapitan, et al. // *Eur Urol.* — 2012. — № 61(5). — P. 972-993.

175. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression / M. Maluccio, V. Sharma, M. Lagman, et al. // *Transplantation*. — 2003. — № 76. — P. 597-602.

176. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours / H. Moch, A.L. Cubilla, P.A. Humphrey, et al. // *Eur Urol*. — 2016. — № 70(1). — P. 93-105.

177. The effect of tumor size and location on efficacy and safety of US- and CT-guided percutaneous microwave ablation in renal cell carcinomas / S. Shakeri, S. Afshari Mirak, A. Mohammadian Bajgiran, et al. // *Abdom Radiol (NY)*. — 2019. — № 44. — P. 2308–2315.

178. The high rate of de novo graft carcinomas in renal transplant recipients / L. Viart, N. Sarga, S. Collon, et al. // *Am J Nephrol*. — 2013. — № 37. — P. 91-96.

179. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia / J.R. Srigley, B. Delahunt, J.N. Eble et al. // *Am J Surg Pathol*. — 2013. — № 37. — P. 1469-1489.

180. The mTOR signalling pathway in human cancer / H. Pópulo, J.M. Lopes, P. Soares, et al. // *Int J Mol Sci*. — 2012. — № 13. — P. 1886-1918.

181. The Role of mTOR in Neuroendocrine Tumors: Future Cornerstone of a Winning Strategy? / G. Lamberti, N. Brighi, I. Maggio, et al. // *Int J Mol Sci*. — 2019. — № 19. — P. 747.

182. The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population / R.O. Iling, J.E. Kennedy, F. Wu, et al. // *Br J Cancer*. — 2005. — № 93. — P. 890-895.

183. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma / C.F. Davis, C.J. Ricketts, M. Wang, et al. // *Cancer Cell*. — 2014. — № 26. — P. 319-330.

184. The vanishing importance of age in renal transplantation / J.I. Roodnat, R. Zietse, P.G. Mulder, et al. // *Transplantation*. — 1999. — № 67. — P. 576-580.

185. Therapeutic management of de novo urological malignancy in renal transplant recipients: the experience of the French Department of Urology and Kidney Transplantation from Bordeaux / H. Elkentaoui, G. Robert, G. Pasticier, et al. // *Urology*. — 2010. — № 75. — P. 126-132.

186. Thermal ablation in renal cell carcinoma management: a comprehensive review / P. Wagstaff, A. Ingels, P. Zondervan, et al. // *Curr Opin Urol*. — 2014. — № 24. — P. 474-482.

187. To clamp or not to clamp? Long-term functional outcomes for elective off-clamp laparoscopic partial nephrectomy / P.H. Shah, A.K. George, D.M. Moreira, et al. // *BJU Int*. — 2016. — № 117(2). — P. 293-299.

188. Toward biological subtyping of papillary renal cell carcinoma with clinical implications through histologic, immunohistochemical, and molecular analysis / R.M. Saleeb, F. Brimo, M. Farag, et al. // *Am J Surg Pathol*. — 2017. — № 41. — P. 1618-1629.

189. Transplant nephrectomy after graft failure: is it so risky? Impact on morbidity, mortality and alloimmunization / Y. Chowaniec, F. Luyckx, G. Karam, et al. // *Int Urol Nephrol*. — 2018. — № 50. — P. 1787-1793.

190. Treatment of localised renal cell carcinoma / Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, et al. // *Eur Urol*. — 2011. — № 60. — P. 662–672.

191. Treatment options for localised renal cell carcinoma of the transplanted kidney / G. Motta, M. Ferrareso, L. Lamperti, et al. // *World J Transplant*. — 2020. — № 10(6). — P. 147-161.

192. Treatment options for renal cell carcinoma in renal allografts: a case series from a single institution / D.C. Swords, S.M., Al-Geizawi, A.C. Farney AC, et al. // *R J Urol*. — 2013. — № 27. — P. E199–E205.

193. Trehan A. Comparison of off-clamp partial nephrectomy and on-clamp partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis / A. Trehan // *Urol Int*. — 2014. — № 93(2). — P. 125-134.

194. Troxell M.L. Renal cell carcinoma in kidney allografts: histologic types, including biphasic papillary carcinoma / M.L. Troxell, J.P. Higgins // *Hum Pathol.* — 2016. — № 57. — P. 28-36.

195. Tumor size and endophytic growth pattern affect recurrence rates after laparoscopic renal cryoablation / M. Tsivian, J.C. Lyne, J.M. Mayes, et al. // *Urology.* — 2010. — № 75. — P. 307-310.

196. Ultrasonographic evaluation of the renal transplant / S.K. Rodgers, C.P. Sereni, M.M. Horrow, et al. // *Radiol Clin North Am.* — 2014. — № 52. — P. 1307-1324.

197. Unclassified renal cell carcinoma: a clinicopathological, comparative genomic hybridization, and whole-genome exon sequencing study / Z.Y. Hu, L.J. Pang, Y. Qi, et al. // *Int J Clin Exp Pathol.* — 2014. — № 7. — P. 3865-3875.

198. Usefulness of R.E.N.A.L nephrometry scoring system and centrality index score for predicting outcome of laparoscopic partial nephrectomy / M. Sugiura, T. Suyama, M. Kanosaka, et al. // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* — 2016. — № 26(10). — P. 784–788.

199. VHL mutations and dysregulation of pVHL and PTEN-controlled pathways in multilocular cystic renal cell carcinoma / A. von Teichman, E. Comperat, S. Behnke, et al. // *Mod Pathol.* — 2011. — № 24. — P. 571-578.

200. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs / H. Moch, P.A. Humphrey, T.M. Ulbright et al. — 4. — Lyon: IARC Press, 2016 — 356 p.