

Трансплантация почки у реципиентов с онкологическим поражением собственных почек

А.Г. Янковой, А.В. Ватазин, Е.И. Прокопенко, Е.О. Щербакова

ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московский областной центр трансплантации и диализа

Renal transplantation in recipients with own kidney cancer

A.G. Yankovoy, A.V. Vatazin, E.I. Prokopenko, E.O. Scherbakova

Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессия, опухоли почек.

Трансплантация почки у больных раковым поражением почек является спорной. В статье приведены данные о результатах трансплантации почки при различных видах опухолевого поражения собственных почек. Ретроспективно проанализировали 7 историй болезни пациентов с первичными опухолями почек. Представлено также клиническое наблюдение развития опухоли собственной почки у больного после трансплантации. Обсуждаются вопросы временного фактора трансплантации почки после удаления опухоли у реципиента.

Renal transplantation in recipients with own kidney cancer is disputable. In this article the results of kidney transplantation in 7 patients with primary kidney tumor are observed. Clinical case of tumor development is also presented. Questions of the time factor of transplantation of a kidney after removal of a tumor are discussed as well.

Key words: renal transplantation, immunosuppression, own kidneys tumor.

Наличие злокачественной опухоли во многих центрах трансплантации считается относительным противопоказанием к трансплантации почки, так как применение иммуносупрессивных препаратов в посттрансплантационном периоде повышает онкологический риск и облегчает возникновение опухоли в самом трансплантате. Поэтому целесообразность трансплантации почки у больных с новообразованиями собственных почек после нефрэктомии и окончания периода ожидания до настоящего времени вызывает дискуссии [1]. Уремия также рассматривается как онкогенный фактор. При длительно проводимой медикаментозной иммуносупрессии различные онкологические заболевания развиваются в целом у 6–20% реципиентов почечных трансплантатов и являются одной из наиболее частых причин смерти пациентов [9].

Вместе с тем известны случаи, когда радикальная органосохраняющая операция при поражении раком обеих почек или единственной почки невыполнима. В этом случае возможна только нефрэктомия с переводом больного в ренопривное состояние и лечение заместительной почечной терапией с последующей пересадкой почки [2].

Belzer et al. предполагают, что трансплантация почки и иммуносупрессия несущественно влияют на результат у больных с первичным раковым перерождением собственных почек. Авторы описали 7 случаев трансплантации почки у больных с опухолью Вильмса (5) и аденокарциномой (2). Больные с аденокарциномой погибли от метастазов в головной мозг и легкие. Прогноз при опухоли Вильмса благоприятнее, чем при аденокарциноме, так как при последней

происходит диффузное метастазирование. Метастазы могут возникнуть после удаления первичной опухоли через 1–2 месяца при лечении больного гемодиализом. Поэтому авторы считают, что в связи с высоким процентом метастазирования во время лечения гемодиализом всем больным с раковым поражением почек кроме обязательной нефрэктомии перед трансплантацией необходимы химиотерапия и облучение возможных мест метастазирования. Через 6–12 месяцев после лечения при отсутствии метастазов возможна трансплантация почки [3].

Существует мнение, что режим иммуносупрессии влияет на онкогенез и длительное применение циклоспорина А (ЦсА) и такролимуса (програф) может повышать риск развития злокачественных опухолей. Однако данные различных авторов по этому вопросу противоречивы. Так, некоторые исследователи считают, что применение ЦсА и такролимуса не повышает риска развития новообразований по сравнению с традиционной иммуносупрессией [6]. Однако исследования Dantal et al. показали, что применение низких доз ЦсА ассоциировалось с более низкой частотой развития злокачественных новообразований в сравнении с использованием высоких доз препарата [6].

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

Цель исследования: ретроспективно проанализировать течение посттрансплантационного периода и исходы у больных с первичными опухолями собственных почек, получающих постоянную иммуносупрессию.

Адрес для переписки: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, МОНИКИ
Телефон: (495) 684-57-91. Янковой Андрей Григорьевич
E-mail: 48yankovoy@mail.ru

Материалы и методы

Характеристика больных. В исследование включены материалы наблюдений 7 пациентов с опухолями собственных почек, что составило 0,64% от всех 1082 больных, которым была выполнена трансплантация трупной почки в центре трансплантации и диализа МОНИКИ в период с января 1992 года по август 2010 года. У всех семи больных пораженные почки были удалены в различное время перед трансплантацией. Условием отбора стало функционирование трансплантата на протяжении 6 мес. и более. Среди наблюдаемых больных были 6 (85,8%) мужчин и 1 (14,2%) женщина. Медиана срока наблюдения после трансплантации составила 41,3 мес. (диапазон от 6 до 193 мес.). В одном случае была диагностирована мезенхимальная саркома, у двоих больных – аденокарцинома, в одном – ангиомиолипома, у двоих больных в детском возрасте диагностирована опухоль Вильмса; в одном случае – почечно-клеточная карцинома (фамильная почечно-клеточная карцинома.).

Иммуносупрессия. В послеоперационном периоде проводилась иммуносупрессия по различным протоколам: 2 больных получали азатиоприн (Аза) и преднизолон (П) в суточной дозе 1,0 мг/кг; 3 пациента – циклоспорин А 10 мг/кг и выше (стартовая доза) в сочетании с преднизолоном 0,5 мг/кг; 1 – циклоспорин А 4–6 мг/кг, азатиоприн и преднизолон 0,5 мг/кг; 1 – програф 0,17 мг/кг, мофетила микофенолат, преднизолон 0,5 мг/кг. Различия в иммуносупрессивной терапии связаны с историческими аспектами – появлением в клинической трансплантологии циклоспорина А, прографа, селл-септа и совершенствованием схем их применения. В качестве индукции перед трансплантацией почки у 2 больных внутривенно вводились моноклональные антитела зенапакс или симулект. Кризы отторжения трансплантата у 3 больных лечили

в/в введением метилпреднизолона в виде пульс-терапии в суммарной дозе 2,5–3 г. В 2 случаях стероид-резистентных кризов применялись препараты антилимфоцитарных антител (АТГ или антилимфолин, ОКТ3), в одном случае – в сочетании с плазмаферезом.

Результаты

В таблице представлены данные 7 больных, которые в связи с опухолевым поражением собственных почек были переведены в ренопривное состояние еще до трансплантации почки.

У 4 больных (57%) из 7 стадия опухоли была T1N0M0. Тщательное обследование этих больных не выявило поражения лимфоузлов и наличия метастазов. Функция трансплантата была удовлетворительной. У 1 одного больного (14%), несмотря на поражение лимфоузлов, стадия опухоли T1, N1, M0, трансплантат функционирует в течение трех лет по настоящее время. В двух других случаях с более распространенным поражением лимфоузлов (T1N2M0) исход трансплантации почки оказался неблагоприятным: больные умерли через 2 и 4 мес. после операции от метастазов в печень и легкие при функционирующем почечном трансплантате.

У 5 больных (71%), несмотря на короткий интервал между нефрэктомией по поводу опухоли и последующей трансплантацией почки (14,6 ± 12,6 мес., медиана 9), на фоне поддерживающей иммуносупрессии отдаленный посттрансплантационный период (39,3 ± 5,2 дня, медиана 40) протекал без рецидивов онкологического заболевания.

Пример длительного функционирования трансплантата у больного с опухолевым поражением собственных почек приводится ниже.

Больной Б., 42 года. В 1994 г. поступил в клинику с по-

Таблица

Данные больных с опухолевым поражением собственных почек

№	Возраст (лет)	Диагноз Стадия опухоли	Время от нефрэктомии до трансплантации почки (месяцы)	Время функционирования трансплантата
1	42	Мезенхимальная саркома. T1, N0, M0	7	18 лет (по настоящее время)
2	23	Аденокарцинома. T1, N0, M0	5	5 лет (по настоящее время)
3	35	Аденокарцинома. T1, N2, M0	4	2 месяца. Смерть больного от печеночной недостаточности (метастатическое поражение печени)
4	52	Почечно-клеточная карцинома, папиллярный вариант с мультифокальным типом роста. T1, N1, M0	9	3 года (по настоящее время)
5	59	Опухоль Вильмса, резекция мочевого пузыря по поводу переходноклеточного рака мочевого пузыря. T2, N0, M0	36	1 год (по настоящее время)
6	26	Ангиомиолипома. T1, N0, M0	16 Нефрэктомия через 24 месяца после трансплантации почки	4 года (по настоящее время)
7	56	Низкодифференцированная аденокарцинома. T1, N2, M0	14	4 месяца. Смерть. Метастатическое поражение легких

дозрением на опухоль единственной левой почки. В 1975 г. была удалена правая почка по поводу мезенхимальной саркомы.

По данным экскреторной урографии, функция левой почки удовлетворительная. При почечной ангиографии выявлена гиперваскуляризация нижнего сегмента единственной левой почки, что подтверждено также динамической скинтиграфией. Диагностирована метастатическая опухоль нижнего сегмента единственной левой почки.

12.07.94 г. в ходе оперативного вмешательства обнаружены опухоль нижнего сегмента левой почки размером 5×7 см, а также множественные опухолевые узлы по ее задней поверхности и в области верхнего сегмента. В связи с выявленным тотальным опухолевым поражением почки была выполнена нефрэктомия, в результате которой пациент был переведен в ренопривное состояние. При ревизии печени и селезенки метастазы не выявлены. Заживление раны первичным натяжением. Начато лечение программным гемодиализом. При гистологическом исследовании установлена мезенхимальная саркома единственной левой почки.

07.12.94 г. произведена аллотрансплантация трупной почки. Функция трансплантата немедленная. Уровень креатинина в плазме крови на 10-й день после операции составил 95 мкмоль/л. Иммуносупрессивная терапия включала: ЦсА – 5 мг/кг, азатиоприн – 2,5 мг/кг, преднизолон – 1 мг/кг с постепенным снижением дозы. Выписан с удовлетворительной функцией трансплантата.

Через 18 лет после аллотрансплантации почки состояние больного удовлетворительное. АД – 120/80 мм рт. ст. Трансплантат функционирует удовлетворительно: мочевина крови – 9,2 ммоль/л, креатинин крови – 88 мкмоль/л, клубочковая фильтрация – 60 мл/мин. Hb – 125 г/л, L. – 6,2×10⁹/л. Больной получает постоянную иммунодепрессивную терапию: азатиоприн – 2 мг/кг, преднизолон – 0,15 мг/кг. Работает по специальности.

Как видно из описания данного случая, у больного мезенхимальная саркома в стадии T1N0M0. Через 7 месяцев после нефрэктомии выполнена трансплантация почки. Предварительно больного обследовали на наличие метастазов, которые были исключены. Наиболее вероятно, что прогностическими значимыми факторами благоприятного исхода трансплантации почки были отсутствие поражения периферических лимфоузлов и отдаленных метастазов к моменту диагностики опухоли и нефрэктомии. В дальнейшем при сканировании трансплантата каких-либо патологических образований в пересаженной почке и паранефральной клетчатке не выявлено.

Данное наблюдение показывает, что при двустороннем поражении опухолевым процессом почек может быть успешно выполнена аллотрансплантация почки с хорошей функцией трансплантата в течение длительного времени.

Примером агрессивного течения опухолевого процесса после трансплантации почки может быть следующее наблюдение.

В связи с тотальным опухолевым поражением единственной правой почки в 1996 г. пациенту в возрасте 34 лет выполнена нефрэктомия. При ревизии брюшной полости видимых метастазов в печень, селезенку и парааортальные лимфатические узлы не выявлено. При гистологическом исследовании удаленной почки диагностирована аденокарцинома. Через 4 месяца выполнена аллотрансплантация

почки. В послеоперационном периоде у больного развился отек головного мозга, и больной погиб. На аутопсии обнаружены множественные метастазы в печень, поджелудочную железу и в паранефральную клетчатку, отек головного мозга, отек легких.

Наличие аденокарциномы является прогностически плохим признаком, так как отличается ранним и диффузным метастазированием. Именно при аденокарциноме почки, несмотря на удаление первичной опухоли до трансплантации, больные погибают от возврата рака или метастазов. Поэтому наличие опухоли в стадии T1N1M1 с поражением лимфатических узлов, метастатическим поражением поджелудочной железы, поражением печени, которое не было выявлено при ревизии брюшной полости во время операции, и привело к трагическому исходу в этом наблюдении [1, 5].

Вместе с тем успешная трансплантация почки возможна и при наличии аденокарциномы, в стадии T1N0M0, что подтверждается наблюдением за больным, у которого была выполнена пересадка почки через 5 месяцев после удаления опухоли. Отсутствие метастазов сыграло положительную роль. Через четыре года при контрольном обследовании метастазов не выявлено, функция трансплантата в настоящее время удовлетворительная.

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

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

25.11.04 г. выполнена трансплантация почки справа. Функция почки немедленная. Получал 3-компонентную иммуносупрессивную терапию: циклоспорин, преднизолон, селлсепт (мофетила микофенолат). На 20-е сутки диагностирован криз отторжения трансплантата, который купирован пульс-терапией метипредом в суммарной дозе 1 г. На 30-е сутки выявлена активная цитомегаловирусная инфекция, по поводу чего проводилось лечение ганцикловиром в/в по 5 мг/кг 2 раза с сутки с положительным эффектом.

Через два месяца после трансплантации почки при КТ и УЗИ отмечено увеличение объемного образования собственной правой почки приблизительно в два раза (рис. 2).

Из-за опасности озлокачествления 07.02.06 г. выполнена нефрэктомия справа. Операция выполнена без технических трудностей. Спаечного процесса в забрюшинном пространстве не было. Регионарные парааортальные и паракавадные лимфоузлы не увеличены. Макропрепарат: почка уменьшена в размере 7,0×5,0 см. В верхнем полюсе удаленной почки имеется бугристое образование плотно-эластической консистенции размером 5,0×3,0 см (рис. 3).

Гистология: ангиомиолипома вторично сморщенной почки с ксантогранулематозом в жировой ткани. Послеоперационный период без особенностей. Больной выписан домой. Получает трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ЦсА, преднизолон, селлсепт.



Рис. 1. УЗИ: округлое гомогенное образование правой сморщенной почки. Размер образования 2,2×2,4 см (указано стрелкой)

Известно, что доброкачественная опухоль может озлокачествляться под воздействием иммунодепрессивной терапии. Тем более что у данного больного объемное образование, которое считалось простой кистой, после трансплантации увеличилось в два раза – с 2,0 до 5,0 см. Поэтому в такой ситуации вовремя удаленный патологический очаг является залогом длительной успешной работы трансплантата и сохраняет жизнь больному.

Таким образом, наш собственный клинический опыт позволяет сделать заключение, что аллотрансплантация трупной почки возможна у больных со злокачественными опухолями; стадия развития опухоли T1N0M0 является наиболее благоприятным моментом для трансплантации. В предтрансплантационном периоде больные, перенесшие нефрэктомия по поводу опухоли, нуждаются в самом тщательном обследовании для исключения метастазирования. С этой же целью во время выполнения нефрэктомии необходима тщательная ревизия доступных анатомических обра-

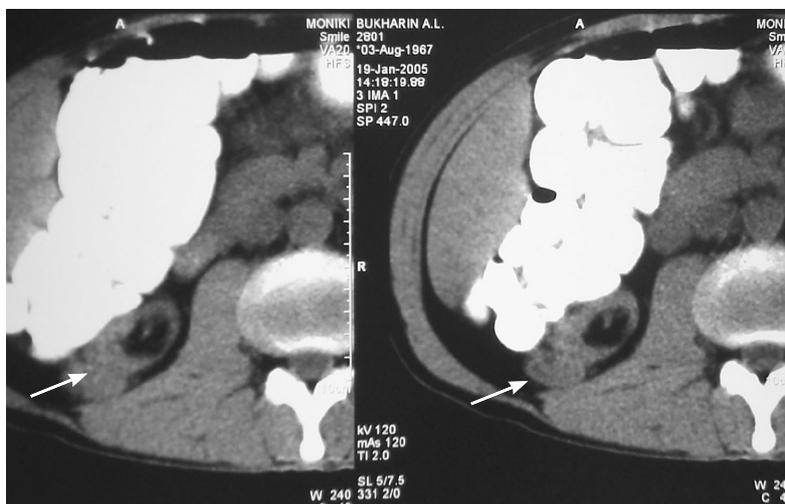


Рис. 2. Компьютерная томография. Стрелкой указано опухолевидное образование в верхнем сегменте правой сморщенной почки



Рис. 3. Макропрепарат удаленной почки. Стрелкой указано опухолевидное образование. Размер 5,0×3,0 см



Рис. 4. Макропрепарат удаленной почки. Сагиттальный разрез почки

зований. После лечения через 6, 12, 24 месяца необходимо обследование больного на наличие возможных метастазов. При отсутствии последних возможна трансплантация почки не ранее чем через два года после радикальной операции. При принятии решения мы считаем целесообразным учет таких факторов, как тип опухоли, стадия онкологического процесса по классификации TNM, а также риск его рецидивирования после проведенного лечения. При недостаточном сроке ожидания после лечения опухоли возможен неблагоприятный исход, что подтверждает случай трансплантации почки у больного через 4 месяца после удаления пораженной аденокарциномой собственной почки. До недавнего времени трансплантологи ориентировались на сведения Cincinnati Transplant Tumor Registry – интернациональной организации, регистрирующей случаи малигнизации у больных, перенесших операцию трансплантации солидных органов. При этом учитывается как тип опухоли, так и время, прошедшее с момента лечения до трансплантации почки. Для большинства опухолей время ожидания трансплантации, согласно рекомендациям, должно составлять два года [5]. Точные сроки ожидания обязаны определяться природой опухоли. Так, при поражении опухолью почек реципиента длительность безрецидивного наблюдения должна составлять: при случайных, бессимптомных опухолях наблюдение не требуется; при обширных, инфильтрирующих – не менее двух лет; при опухоли Вильмса – не менее двух лет. Предлагается даже срок ожидания – пять лет. При этом имеется возможность определения большинства случаев рецидивирования онкологического процесса. Однако подобный срок – пять лет и более – не подходит для пожилых реципиентов и нецелесообразен при большинстве типов злокачественных новообразований [7]. Период ожидания трансплантации должен определяться в индивидуальном порядке с учетом наличия «спящих» метастазов, типа и степени злокачественности опухоли, а также возраста и общего состояния здоровья больного.

Для данной категории реципиентов могут быть произведены изменения иммуносупрессивной терапии, поскольку применение m-TOR-ингибиторов позволяет снизить частоту возникновения злокачественных образований [4]. Отмена ЦсА или существенное снижение его дозы в сочетании с назначением m-TOR-ингибиторов позволяет у большинства реципиентов ренального трансплантата, имеющих в анамнезе опухолевое поражение почек, остановить распространение опухолевого процесса. Положительную роль играет как отмена ЦсА, так и собственное противоопухолевое действие m-TOR-ингибиторов, которым обладает сиролимус и его производное – эверолимус. Уже доказан существенный положительный эффект применения этих препаратов при посттрансплантационной саркоме Капоши: конверсия на m-TOR-ингибиторы приводит к полной регрессии опухоли [8].

Опухоли являются одной из основных причин смерти больных с функционирующим трансплантатом. Исходя из полученных данных, мы считаем оправданной «онкологическую настороженность» у реципиентов с первичным поражением собственных почек при подготовке к трансплантации почки и после операции. Онкологические больные, внесенные в лист ожидания для трансплантации, должны

регулярно обследоваться в целях раннего выявления рецидивирования онкологического процесса. На сегодняшний день не имеется четких показаний и научно-практических обоснований целесообразности использования конкретного срока ожидания перед выполнением трансплантации донорской почки.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Астахов П.В. Комплексное лечение хирургических заболеваний у больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности до и после аллотрансплантации почки: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. МОНИКИ – М., 2001. 42 с.
2. Белорусов О.С. Достижения и перспективы в проблеме пересадки почки // Клинич. медицина. 1992. № 3. С. 5–8.
3. Belzer P.O., Schweizern R.T., Kounts S.C., De Lorinier. Malignancy and immunosuppression. Renal homotransplantation in patients with primary renal neoplasms, transplantation // Transplantation. 1995. Vol. 13. № 2. P. 164–178.
4. Campistol J.M., Eris J., Orebauer R. et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17 (2). P. 581–589.
5. Kasiske B.L., Ramos E.L., Gaston R.S. et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines // J Am Soc Nephrol. 1995. Vol. 6. P. 1–7.
6. Rondinara G.F., Muti G., Carlis L.De. et al. Post-transplant lymphoproliferative diseases: report from a single center // Transpl. Proc. 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 1832–1833.
7. Sola R., Rodrigues S., Guirado L. et al. Renal transplant for recipients over 60 years old // Transplantation. 2000. Vol. 69 (11). P. 2460–2461.
8. Stalone G., Schena A., Infante B. et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352 (13). P. 1317–1323.
9. Zavos G., Bokos J., Boletis J., Kostakis A. «De novo» development of malignancies after renal transplantation in the era of old and new immunosuppressants // Nephrol Dial Transpl. XXXIX Congress EDTA. Denmark. 2002. Vol. 17. Abstract Sapp. 1. P. 313.

Дата получения статьи: 21.12.2010
Дата принятия к печати: 27.02.2011