

## Почечно-клеточный рак у пациентов, находящихся на диализе

ISAO ISHIKAWA

Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) у пациентов, находящихся на диализе, выше, чем в общей популяции. Чем дольше больной получает гемодиализ, тем выше заболеваемость ПКР. Риск развития ПКР связан с формированием поликистоза почек. Некоторые виды ПКР у пациентов, находящихся на гемодиализе, или пациентов с заболеваниями почек поздних стадий не соответствуют гистологической классификации ПКР, представленной Всемирной Организацией Здравоохранения. Такие опухоли отличаются от спорадических; их называют ПКР, ассоциированным с приобретенным поликистозом почек (ППКП), или светлоклеточным-папиллярным ПКР у пациентов с заболеваниями почек поздних стадий. Рак почки на фоне ППКП развивается у пациентов, которые получают диализ длительно (более 10 лет). В связи с высокой заболеваемостью и отсутствием симптомов, пациентов находящихся на диализе из группы высокого риска, необходимо обследовать на предмет ПКР. Такой скрининг особенно важен для пациентов на диализе продолжительностью более 10 лет, пациентам с тяжелым ППКП и кандидатам на трансплантацию почки. Опухоль в почке, прилежащая к множественным приобретенным кистам, как правило, мало или совсем не накапливает контрастное вещество при КТ, а также не выступает за контур почки. Таким образом, дооперационная оценка ПКР у пациентов на длительном диализе затруднительна.

**Ключевые слова:** приобретенные кисты почек, гемодиализ, почечно-клеточный рак, ПКР на фоне ППКП, ультразвуковое исследование с контрастированием с использованием перфторбутановых микропузырьков, ПЭТ-КТ, КТ.

**Malign Tumours; 1:21-31.** © 2010 Kalachev Publishing Group

**Цитирование:** Ishikawa I. Renal Cell Carcinoma in Dialysis Patients: Radiological Imaging and Pathology of Renal Cell Carcinoma Complicated with Acquired Cystic Disease of the Kidney. *Malign Tumours* 2010;1:21-31.

### Эпидемиология почечно-клеточного рака и приобретенного поликистоза почек

Приобретенный поликистоз почек (ППКП) (приобретенная поликистозная болезнь почек (ППКБ); приобретенная кистозная болезнь почек (ПКБП) представляет собой патологическое состояние, при котором билатерально выявляются приобретенные кисты почек в сморщенных почках.

**Учреждение автора:** Division of Nephrology, Asanogawa General Hospital, Kanazawa, Japan

**Контактная информация:** Isao Ishikawa, Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Asanogawa General Hospital, 83 KosakaNaka, Kanazawa, 920-8621, Ishikawa, Japan. Email: isikawai@kanazawa-med.ac.jp Tel. +81 76-252-2101

Статья получена 02 мая 2010; утверждена в печать 01 июня 2010; опубликована в электронном виде 31 декабря 2010

Диагноз ППКП устанавливается при выявлении в пораженной почке от 3 до 5 кист, если используются методы лучевой диагностики, а также в случае поражения 25% поверхности почки кистами на гистологическом срезе [1].

ППКП выявляется у 12% пациентов с хроническими заболеваниями почек еще до начала диализа, у 44% пациентов на диализе продолжительностью менее 3 лет, у 79% пациентов, находящихся на диализе продолжительностью от 3 до 10 лет [2], и у 90% пациентов на диализе более 10 лет [1]. Таким образом, чем дольше пациент находится на диализе, тем выше заболеваемость и частота сложных случаев ППКП [2]. Известно, что сморщенные почки увеличивают-

ся в размерах за счет приобретенного поликистоза. Заболеваемость ППКП у мужчин и женщин отличается [3]. У мужчин заболеваемость выше и течение болезни менее благоприятное, чем у женщин [4]. Так, у мужчин медиана (интерквартильный размах) билатерального объема почек составила 71 (55~85) мл/1,73м<sup>2</sup> n=24, 320 (186~723) мл/1,73м<sup>2</sup> n=19, 280 (157~696) мл/1,73м<sup>2</sup> n=19 и 347 (164~740) мл/1,73м<sup>2</sup> n=18, после 3, 18, 19 и 20 лет гемодиализа, соответственно. У женщин медиана (интерквартильный размах) билатерального объема почек была 62 (49~71) мл/1,73м<sup>2</sup> n=20, 66 (54~107) мл/1,73м<sup>2</sup> n=15, 65 (62~102) мл/1,73м<sup>2</sup> n=14 и 76 (68~112) мл/1,73м<sup>2</sup> n=13, после 3, 18, 19 и 20 лет гемодиализа, соответственно. Логарифмически преобразованные объемы почек в период от 5 до 25 лет после начала гемодиализа были значительно больше у мужчин, чем у женщин [4]. Также от-

мечено, что частота ППКП выше у молодых пациентов [5].

ПКР развивается у 1,5% всех пациентов на диализе [6], а ежегодная заболеваемость ПКР у пациентов на диализе составляет 0,04% [1]. В Японии на протяжении 22 лет проводилось общенациональное исследование посредством анкетирования больных ПКР, развившимся на фоне диализа. Анкетирование проводилось 12 раз с интервалом 1 год с 1982 по 2004 годы [7]. В итоге были накоплены данные по 2873 пациентам с ПКР, изучены характеристики ПКР у больных на диализе (Таблица 1) [7].

Ежегодная заболеваемость ПКР у больных на диализе составляет 191 случай на 100 000 пациентов, находящихся на диализе, 112 случаев на 100 000 пациентов на диализе продолжительностью менее 10 лет и 438 случаев ПКР на 100 000 пациентов на диализе более 10 лет (Диаграмма 1).

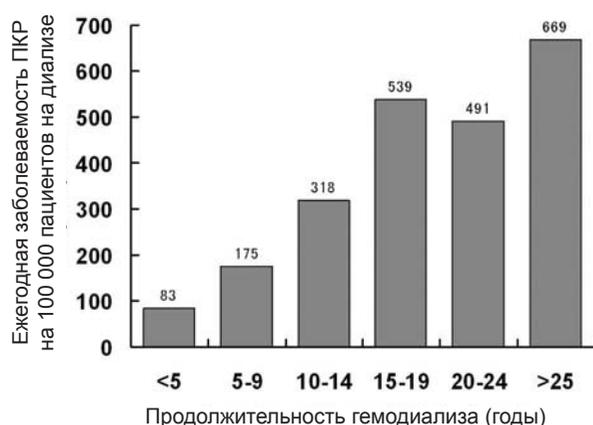
Таблица 1. Сводная таблица данных по 2873 пациентам с ПКР на фоне диализе (результаты общенационального анкетирования в Японии)

	1982 <sup>a</sup>	1984	1986	1988	1990	1992	1994	1996	1998	2000	2002	2004	Всего
Число пациентов с ПКР	34	37	48	115	130	184	273	277	353	399	489	534	2873
Мужчины	25	31	40	91	112	150	216	222	285	320	381	420	2293
Женщины	9	6	8	24	18	34	57	55	68	79	104	112	574
Мужчины: Женщины	2.8:1	5.2:1	5.0:1	3.8:1	6.2:1	4.4:1	3.8:1	4.0:1	4.2:1	4.1:1	3.7:1	3.8:1	4.0:1
Средний возраст, годы (±СО)	47.9 (15.6)	49.7 (11.1)	50.5 (10)	51.4 (11.7)	52.6 (10.9)	53.8 (11.8) /183 <sup>b</sup>	53.5 (11.3) /272	54.1 (11.7) /276	55.1 (11.3) /348	56.1 (10.7) /397	57.5 (11.4) /484	58.9 (10.9) /533	55.5 (11.5) /2856
Средняя длительность диализа, месяцы (±СО)	49.4 (32.8)	73.6 (46.3)	83.9 (45.2)	94.6 (54.5)	106.1 (61.2)	111 (64.3) /183	118.2 (71) /271	125.8 (79.5) /276	131.5 (87.9) /345	132.8 (85.8) /392	136.9 (95.2) /464	145.7 (95) /529	126.9 (84.9) /2831
Наличие приобретенных кист, N (%)	23 (71.9) /32	20 (62.5) /32	39 (84.8) /46	92 (80) /115	102 (82.3) /124	142 (79.3) /179	224 (82.7) /271	222 (81.9) /271	293 (84.9) /345	304 (80) /380	384 (80.7) /476	422 (81.5) /518	2267 (81.3) /2789
Размер опухоли, см (±СО)	4.25 (3.21)	4.9 (3.99)	5.39 (3.78)	4.58 (3.44)	4.22 (2.53)	4.7 (3.2) /166	4 (2.7) /242	3.98 (2.81) /260	3.96 (2.37) /323	3.96 (2.92) /360	3.77 (2.4) /464	3.53 (2.01) /505	3.97 (2.67) /2653
Метастазы, N (%)	7 (21.2) /33	8 (24.2) /33	10 (20.8) /48	17 (16) /106	19 (15.1) /126	29 (15.9) /182	35 (13) /269	45 (16.5) /273	56 (16.4) /341	57 (15) /379	72 (15.2) /473	73 (13.9) /524	428 (15.4) /2787
Общее число пациентов на диализе в Японии /год-месяц	42, 223 1981- 12	53, 017 1983- 12	66, 310 1985- 12	80, 553 1987- 12	88, 534 1988- 12	116, 303 1990- 12	123, 000 1992- 12	143, 709 1994- 12	167, 192 1996- 12	185, 322 1998- 12	206, 134 2000- 12	229, 538 2002- 12	

<sup>a</sup> Год проведения анкетирования; <sup>b</sup> /оценено пациентов; СО - стандартное отклонение

Стандартизированный показатель заболеваемости ПКР у пациентов на диализе оказался в 14-17 раз выше, чем в общей популяции [7]. Таким образом, можно констатировать, что заболеваемость ПКР у больных на диализе выше, чем в общей популяции. ПКР особенно распространен у пациентов на длительном диализе, также заболеваемость ПКР выше у молодых пациентов мужского пола и не зависит от предшествующего заболевания почек [1].

**Рисунок 1. Сравнение ежегодной заболеваемости ПКР на 100 000 пациентов, находящихся на диализе в зависимости от продолжительности диализа**



ПКР чаще развивается у пациентов с хроническим гломерулонефритом, который требует более продолжительного гемодиализа, чем такие заболевания, как диабетическая нефропатия или нефросклероз [2, 8]. ПКР у больных на диализе связан с приобретенным поликистозом почек в 81% случаев [7]. К группе риска возникновения ПКР относятся молодые пациенты мужского пола, пациенты после продолжительного диализа, а также пациенты с увеличенными в размерах почками за счет приобретенного поликистоза [9].

По данным Dunnill и соавт. [9] и Hughson и соавт. [10] гистологически рак почки может развиваться из трубочек, кист, атипичных кист, аденомы. Как показано ранее, факторы риска развития приобретенного поликистоза почек и ПКР во многом схожи.

При изучении гистологических подтипов ПКР отмечено, что заболеваемость папиллярным ПКР (по классификации ПКР Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2004) у пациентов, находящихся на длительном диализе [11], была выше по сравнению с общей популяцией [12].

Однако заболеваемость ПКР у пациентов на кратковременном диализе такая же, как и в общей популяции пациентов без приобретенного поликистоза, т.е. отмечается высокая частота светлоклеточного ПКР [7, 13].

При сравнении характеристик ПКР у больных на диализе [1] и больных общей популяции отмечено следующее: 1) ПКР чаще возникает у молодых пациентов мужского пола на диализе; 2) ПКР связан с приобретенным поликистозом почек; 3) светлоклеточный подтип ПКР встречается реже; 4) гистологические подтипы ПКР включают такие формы, как ПКР, ассоциированный с ППКП, и светлоклеточный-папиллярный ПКР; 5) ПКР чаще развивается билатерально; 6) ПКР возникает мультифокально; 7) ПКР чаще происходит из трубочек, кист, атипичных кист и аденом; 8) метастазы возникают в 15% случаев. Таким образом, метастатический процесс развивается не так редко [7].

По данным исследования, проведенного при помощи анкетирования [14], прогноз ПКР у пациентов на диализе относительно благоприятный. У пациентов после хирургического лечения актуальная пятилетняя выживаемость составила 79,7%, а опухолеспецифичная выживаемость - 91,7% [14]. Однако выживаемость пациентов на диализе, у которых развился ПКР, на 14% ниже, чем у пациентов на диализе без ПКР, поскольку ко времени установления диагноза у некоторых пациентов уже выявляются метастазы или отмечается стремительный рост опухоли [14].

При сравнении характеристик групп пациентов, находящихся на диализе >20 лет (N=84) и <10 лет (N=215), пациентам, длительно получающим диализ, были свойственны: молодой возраст, мужской пол, большие размеры опухоли, папиллярное строение ПКР (диагностированного до 2006), метастазирование и неблагоприятное течение [15]. Поскольку после успешной трансплантации почки отмечается регрессия приобретенных почечных кист [16], ожидается снижение заболеваемости ПКР. На самом деле заболеваемость ПКР может увеличиться из-за иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки [16]. По нашим данным у 268 реципиентов аллогенных трансплантантов отмечено 4 случая ПКР, при этом в 3 из 4 случаев ПКР развился перед трансплантацией почки.

#### Патологическая анатомия ПКР у больных на диализе

Начиная с 2006 года, гистологическая классификация ПКР, развившегося у пациентов на диа-

лизе или с хроническими заболеваниями почек, отличается от стандартной предложенной ВОЗ [11, 17, 18].

Tickoo и соавт. [18] описали следующие опухоли, возникающие на фоне заболеваний почек поздних стадий:

А) Типичные формы опухолей, соответствующие спорадическим, а именно светлоклеточный ПКР, папиллярный ПКР 1 и 2 типов, а также хромофобный ПКР;

В) Опухоли, отличающиеся от спорадических, ассоциированные с ППКП и представляющие светлоклеточный-папиллярный ПКР;

С) Кисты, микрокистозные образования, папиллярные аденомы и т.п.

По данным Tickoo и соавт. [18] ПКР, наблюдаемый в общей популяции, составил только 41% случаев ПКР у больных на диализе. При этом неклассифицированный ПКР, ассоциированный с ППКП у больных на диализе, составил 36%, а светлоклеточный-папиллярный ПКР, возникший на фоне заболеваний почек поздних стадий, которые отмечается у больных без ППКП и без диализа, составил 23%.

Частота встречаемости новых подтипов ПКР у больных на диализе по данным Tickoo и соавт. [18], Nouh и соавт. [19] и нашим данным представлена в Таблице 2.

ся «+» и «+», «+» и «-», «-» и «+», соответственно [18]. ПКР, ассоциированный с ППКП [18], описан исследователем Nouh и соавт. как «неклассифицированный ПКР ассоциированный с ППКП» [19] и как «ПКР с отложением оксалатов кальция» исследователем Zamin-Khamesh и соавт. (20). Для ПКР, ассоциированного с ППКП, группы ученых под руководством Cossa-Rocca [21] и Pan [22] описали хромосомные вставки на X хромосомах 1, 2, 3, 6, 7, 16, 17 и Y хромосоме.

Изучается взаимосвязь гистологического строения ПКР и продолжительности гемодиализа. По сообщению Tickoo и соавт. [18], в США развитие ПКР, ассоциированного с ППКП, не связано с длительностью гемодиализа, в то время как, по данным Nouh и соавт. [19] и нашим данным (не опубликованы) в Японии, отмечена высокая заболеваемость ПКР, ассоциированного с ППКП, у пациентов, находящихся на гемодиализе длительностью более 10 лет. Данные представлены в Таблице 3.

На Рисунке 2-а представлены гистологические подтипы ПКР, ассоциированного с ППКП: крупные опухолевые клетки, содержащие гранулярную эозинофильную цитоплазму, большие ядра и ядрышки; степень злокачественности по Фурману 2 или 3. Строение опухоли тубулярное или папиллярное, ацинарное или солидное (Рисунок

Таблица 2. Гистологические подтипы ПКР у больных на диализе

	Tickoo и соавт. 2006	Nouh и соавт. 2009	Ishikawa и соавт. 2009	Всего
N	66	27	34	127
<b>Опухоли, подобные спорадическому ПКР, N (%)</b>				
Светлоклеточный (обычный) ПКР	10 (15)	10 (37)	12 (35)	32 (25)
Папиллярный ПКР	12 (18)	2 (7)	8 (24)	22 (17)
Хромофобный ПКР	5 (8)	1 (4)	0 (0)	6 (5)
<b>Опухоли, отличающиеся от спорадических форм ПКР, N (%)</b>				
Неклассифицированный (ПКР, ассоциированный с ППКП)	24 (36)	8 (30)	9 (27)	41 (32)
Светлоклеточный - папиллярный ПКР	15 (23)	2 (7)	2 (6)	19 (15)
<b>Другие типы, N (%)</b>		4 (15)	3 (9)	7 (6)
Саркоматоидный, N (%)	2 (3)	3 (11)	1 (3)	6 (5)

По данным иммуногистохимического исследования, клетки папиллярного ПКР 2 типа, ПКР, ассоциированного с ППКП, и светлоклеточного-папиллярного ПКР по альфа-метилацил-КоА рачемазе (АМАКР) и цитокератину 7 (ЦК7) являют-

2-а, b и d). В 79% случаях ПКР, ассоциированного с ППКП, в опухоли внутриклеточно, внутри канальцев и в интерстициальном пространстве отмечается отложение оксалатов кальция. Микрокистозные структуры часто обнаруживаются во

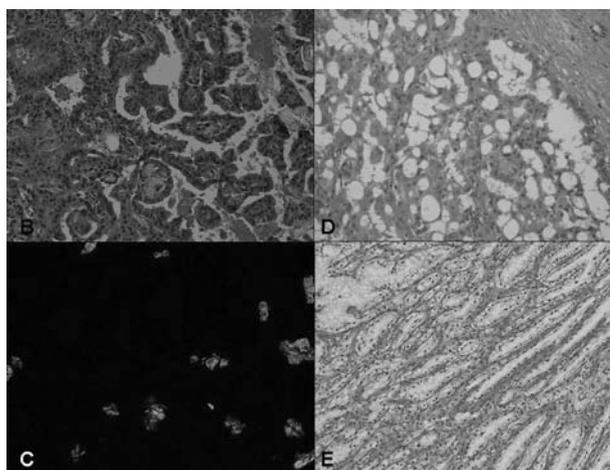
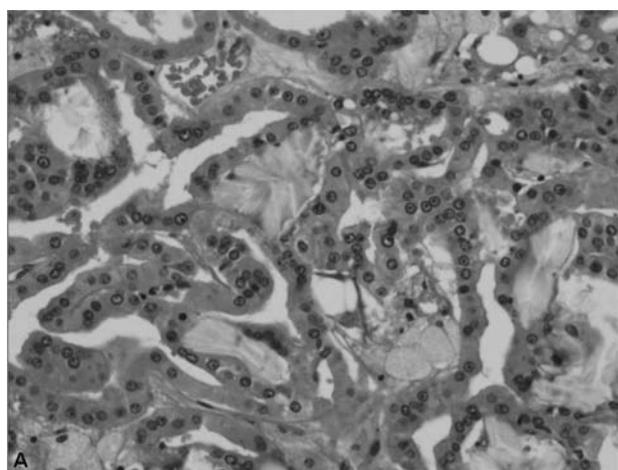
Таблица 3. Гистологические подтипы ПКР у больных на диализе

	Tisooko и соавт. 2006		Nouh и соавт. 2009		Ishikawa и соавт. 2009	
	<10 лет	≥10 лет	<10 лет	≥10 лет	<10 лет	≥10 лет
Продолжительность диализа						
N	14	11	15	12	20	14
<b>Опухоли, подобные спорадическому ПКР, N (%)</b>						
Светлоклеточный (обычный) ПКР	1	1	9	1	11	1
Папиллярный ПКР	1	1	2	0	5	3
<b>Опухоли, отличающиеся от спорадических форм ПКР, N (%)</b>						
Неклассифицированный (ПКР, ассоциированный с ППКП)	7	7	1	7	1	8
Светлоклеточный - папиллярный ПКР	4	2	2	0	2	0
Другие типы, N (%)	1	0	1	4	1	2

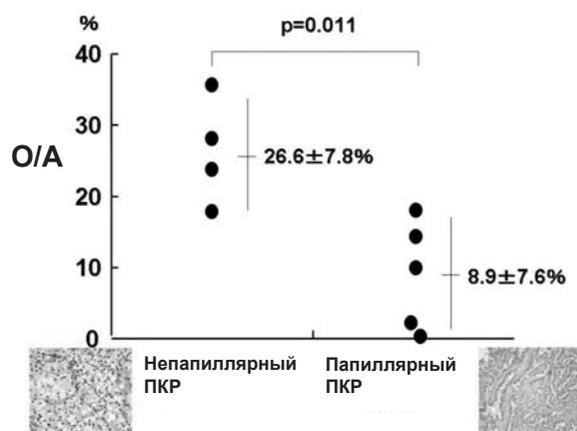
внутриклеточном и межклеточном пространстве, а ПКР, ассоциированный с ППКП, имеет ячеистое строение (Рисунок 2-d). Помимо иммуногистохимических характеристик важными признаками для дифференцировки между ПКР ассоциированным с ППКП и папиллярным ПКР 2 типа являются кристаллы оксалатов кальция (Рисунок 2-а, b и c) и ячеистые структуры.

Гистологические подтипы ПКР у больных на диализе, данные о которых были собраны Японской Урологической Ассоциацией в 1999 году [7], должны быть реклассифицированы согласно новым представлениям [18]. Так, папиллярный и гранулярный ПКР, классифицированные Японской Урологической Ассоциацией [23], будут переименованы в ПКР, ассоциированный с ППКП, согласно

**Рисунок 2. Новые гистологические подтипы ПКР у больных на диализе:** 2-а: ПКР, ассоциированный с ППКП (главный гистологический подтип ПКР у больных на гемодиализе). ППКП с крупными опухолевыми клетками, содержащими гранулярную эозинофильную цитоплазму, большие ядра и ядрышки. Степень злокачественности по Фурману 2 или 3. ПКР, ассоциированный с ППКП, также может быть назван неклассифицируемым или ПКР с отложением оксалатов кальция. 2-б: ПКР, ассоциированный с ППКП, с отложением оксалатов кальция, 2-с: Депозиты оксалатов кальция можно увидеть при помощи поляризующей микроскопии, 2-д: Некоторые варианты ПКР, ассоциированного с ППКП, представлены микрокистозными или ячеистыми структурами, 2-е: Другой новый подтип ПКР - это светлоклеточный-папиллярный ПКР на фоне заболеваний почек поздних стадий



**Рисунок 3.** Отношение контрастно-усиленной опухоли к аорте (О/А) при светлоклеточном ПКР (непапиллярном ПКР) и папиллярном ПКР по определению до 2006 года (процитировано из 1)



новой классификации Тискоо с соавт. [18].

Другим типом ПКР, развивающегося на фоне заболеваний почек поздних стадий и гемодиализа, является светлоклеточный-папиллярный ПКР (Рисунок 2-е) [18].

#### Гистологические подтипы и данные лучевых методов исследования у больных ПКР на фоне гемодиализа

По данным компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием отношение контрастно-усиленной опухоли к аорте составляет  $26,6 \pm 7,8\%$  для гиперваскулированных опухолей, главным образом, для светлоклеточного ПКР (непапиллярный ПКР). Однако для гиповаскуляризованных опухолей отношение контрастно-усиленной опухоли к аорте составляет  $8,9 \pm 7,6\%$  (Рисунок 3), например, для папиллярного ПКР (классификация ВОЗ) и ПКР ассоциированного с ППКП подобной морфологии. Мы представили данные по пациентам с ПКР ассоциированным с ППКП, у которых получены результаты лучевых методов исследования (слабое контрастирование при КТ, контрастное усиление при помощи ультрасонографии с использованием перфторбутановых микропузырьков (Sonoazoid®), контрастирование на позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8, 24].

#### Скрининг ПКР в общей популяции

Скрининг типичного ПКР в общей популяции не проводится, так как это считается нецелесоо-

бразным. Данный вид обследований (массовый скрининг по типу диспансеризации) не включен в Клинические Рекомендации Японской Урологической Ассоциацией по ПКР, изданные в 2007 году [25]. Однако, в этих рекомендациях ультразвуковое исследование (УЗИ) описано как метод общего обследования населения во время диспансеризации. УЗИ органов брюшной полости может быть целесообразным в некоторых случаях при подозрении на ПКР. КТ выполняется для постановки окончательного диагноза ПКР (степень доказательности В).

По данным Terasawa и соавт. [26], хирургическое лечение ПКР было выполнено 60 (0,1%) из 57411 человек, у которых заболевание было выявлено в ходе комплексного обследования. По данным Magumo и соавт. [27], в Японии ежегодная стандартизованная по возрасту заболеваемость ПКР в общей популяции была невысокой и составила 4,9 случая на 100 000 у мужчин и 1,8 случая на 100 000 у женщин. В связи с этим во время диспансеризации скрининг для выявления ПКР в общей популяции активно не проводится.

#### Скрининг ПКР у больных на диализе

Согласно Клиническим Рекомендациям Японской Урологической Ассоциации [25], требуется проводить скрининг в группе больных на диализе для выявления ПКР, поскольку заболеваемость ПКР у этой категории высока, а раннее выявление и лечение опухоли способствует улучшению прогноза [15, 28, 29]. Регулярное выполнение УЗИ или КТ особенно целесообразно пациентам молодого возраста и длительно находящимся на диализе (рекомендации категории В) [15, 28, 29].

Как уже было отмечено, в группе пациентов на диализе отмечается не только высокая заболеваемость ПКР, но и бессимптомное течение рака почки (>90% пациентов с ПКР). Следовательно, 90% случаев ПКР у пациентов, находящихся на диализе, выявляются во время скрининга [7]. Прогноз заболевания для больных на диализе более благоприятный, если ПКР выявлен во время скрининга, а не после появления гематурии и других симптомов [29].

В 1979 году, когда было начато изучение рака почки у больных на диализе, в Японии численность всех больных, находящихся на диализе, составляла 27 000 человек. Основным заболеванием, приводящим к диализу, был хронический гломерулонефрит [8]. Средний возраст пациентов составлял 40,3 года, а средняя продолжительность диализа была только 3,3 года. Однако

в 2007 году количество пациентов, которым проводился диализ, увеличилось до 275 119 (25,5% из них находились на диализе более 10 лет) [8]. Также увеличилось число пациентов, находящихся на длительном диализе вследствие хронического гломерулонефрита. Такая тенденция была связана с недостаточным количеством трансплантаций. Средний возраст пациентов увеличился до 60,8 лет, а средняя продолжительность диализа в 2007 увеличилась до 11,8 лет. Частота хронического гломерулонефрита снизилась, а диабетической нефропатии и нефросклероза увеличилась в связи с увеличением продолжительности жизни в Японии.

Важным является наблюдение в группе больных на диализе, которым планируется хирургическое лечение ПКР [1]. Следует подчеркнуть, что особенно важен скрининг у пациентов мужского пола, находящихся на диализе более 10 лет, и в группе с ППКП тяжелой степени [1]. Также скрининг ПКР с применением КТ необходим у потенциальных кандидатов на трансплантацию почки [30].

Поскольку в Европе и США количество пациентов, находящихся на диализе более 10 лет невелико [1], скрининг в этих регионах представляется нецелесообразным. Однако, по мнению Brown [31], решение о скрининге должно завесить от прогностических факторов. По данным нашего исследования, проведенного при помощи опросников, показания для скрининга должны определяться на индивидуальной основе [7]. Sarasin и соавт. [32] предположили, что скрининг целесообразен у молодых пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни. Более того, в США и Европе, где в последнее время отмечено увеличение времени ожидания трансплантации, подчеркивается необходимость обследования на ПКР перед трансплантацией почки [30, 33].

Особенно важен скрининг ПКР с использованием КТ или УЗИ в группе пациентов мужского пола, находившихся на диализе более 10 лет, пациентов с ППКП и потенциальных кандидатов для трансплантации почки.

Какой метод обследования выбрать? Для скрининга можно использовать УЗИ или КТ: оба метода информативны и могут применяться в зависимости от доступности или предпочтений лечебного учреждения [1]. Окончательный диагноз рака почки устанавливается только при помощи КТ с контрастированием, которая выполняется пациентам с подозрением на ПКР [34,35]. КТ выполняется после быстрого внутривенного введения 40 мл йодсодержащего контраста (ско-

рость введения 3 мл в секунду), оценивается усиливающий эффект контрастирующего вещества на опухоль в артериальной фазе. Папиллярный ПКР (по классификации до 2006 года), окруженный кистами, у пациентов на длительном диализе, слабо накапливает контраст из-за плохого кровоснабжения опухоли (Рисунок 4) [1]. Дооперационная оценка папиллярного ПКР представляется сложной, поскольку опухоль окружена многочисленными кистами, не выступает за контуры почки и слабо или вовсе не накапливает контрастный препарат при КТ [1].

Поскольку светлоклеточный ПКР у пациентов на краткосрочном диализе возникает в сморщенной почке в отсутствие или при небольшом количестве кист, выступает за контур почки и является гипervasкуляризированной опухолью, его диагностика при помощи КТ с контрастированием не представляет сложности (Рисунок 5) [1, 13]. ПКР в окружении кист у пациентов на долгосрочном диализе является гиповаскуляризированной опухолью папиллярного строения или схожего гистологического подтипа, следовательно, его диагностика при помощи КТ с контрастированием затруднена. Помимо КТ с контрастированием в дооперационном периоде также может применяться УЗИ с контрастированием с использованием микропузырьков галактозы или пальмитиновой кислоты (Levovist®) или перфторбутановых микропузырьков (Sonazoid®) и ПЭТ-КТ [8]. Даже если опухоль гиповаскуляризирована и слабо либо вообще не накапливает контраст при КТ, кровоток в опухоли может быть визуализирован при помощи УЗИ с контрастированием с использованием перфтор-

Рисунок 4. КТ с контрастированием у больного ПКР при ППКП: опухоль является гиповаскуляризированной и слабо накапливает контраст (проецировано из 8)

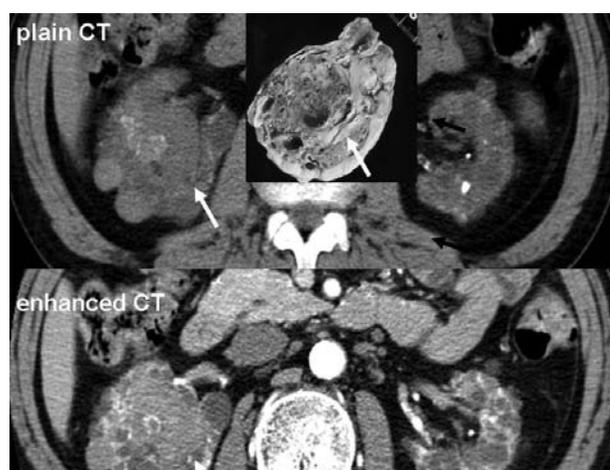
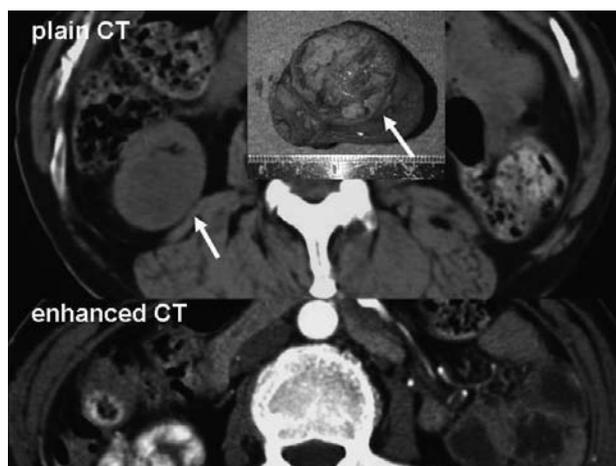


Рисунок 5. КТ: светлоклеточный ПКР - гипervasкуляризированная опухоль, хорошо накапливающая контраст (цитируется из 1)

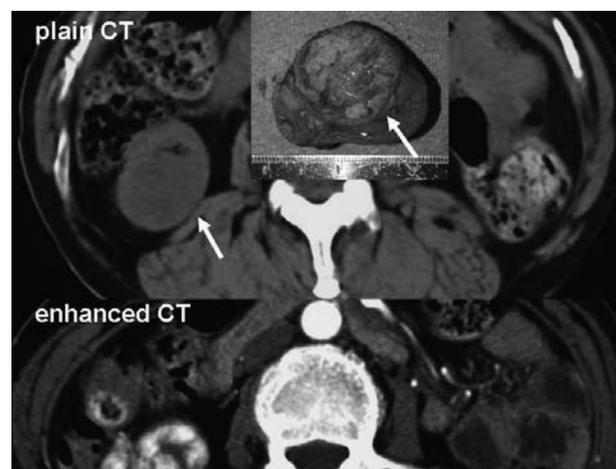


бутановых микропузырьков (Sonazoid®) (Рисунок 6) [8, 36]. Контрастирование с использованием микропузырьков галактозы или пальмитиновой кислоты (Levovist®) достигается вследствие разрушения этих микропузырьков, из-за чего контрастирующее вещество перестает визуализироваться. Однако контрастирование при помощи перфторбутановых микропузырьков (Sonazoid®) осуществляется вследствие вибрации перфторбутановых микропузырьков, таким образом, кровотоков в опухоли может быть визуализирован в режиме реального времени [36].

ПЭТ-КТ может быть информативным методом, поскольку папиллярный ПКР и рак почки схоже-

го гистологического подтипа у пациентов после длительного диализа часто накапливают 18-ФДГ (18 фтордезоксиглюкозу) [8, 37, 38] (Рисунок 7), хотя светлоклеточный ПКР накапливает этот радиофармпрепарат сравнительно редко.

Рисунок 7. ПЭТ-КТ у пациента с ПКР и ППКП демонстрирует накопление 18-ФДГ в опухоли (процитировано из 8)

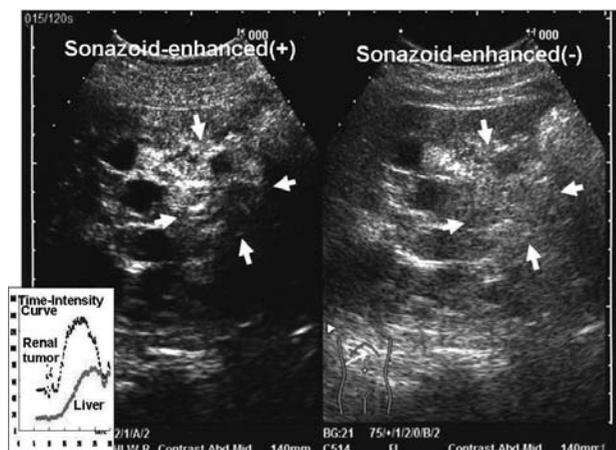


Как часто необходимо проводить обследование в рамках скрининга? Некоторые авторы рекомендуют начинать скрининг через 3 года после начала диализа [20], однако, такой подход может быть целесообразен только для ПКР при ППКП. В связи с тем, что у большинства пациентов ПКР был выявлен в течение года или через год после начала диализа, скрининг ПКР необходимо начинать сразу же [7]. Контрольные обследования требуется проводить ежегодно или каждые 2 года в зависимости от риска возникновения ПКР [1]. Обследование дважды в год может быть рекомендовано больным, находящимся на диализе более 10 лет, а также больным с быстрорастущей опухолью, поскольку при ежегодном скрининге метастазы могут быть своевременно не выявлены. Алгоритм обследований указан на Рисунке 8 [34].

Показатели выживаемости для ПКР снижаются у пациентов старшего возраста, при выявлении опухоли более крупных размеров и более поздних стадиях заболевания [14].

#### Диагностика ПКР у пациентов на диализе

Обычно рак почки у больных на диализе обнаруживается при очередном контрольном обследовании [1]. В некоторых случаях ПКР предшествуют симптомы болезни: макрогематурия, боли в пояснице, лихорадка неясного генеза,



высокий уровень гемоглобина или симптомы метастатического поражения [1]. Методы дооперационной оценки включают: КТ без контрастирования или УЗИ. Если есть подозрение на опухоль, выполняется КТ с контрастированием. В случае, если опухоль является гиповаскуляризированной или не накапливает контраст при КТ, необходимо исключить геморрагическую кисту. Для дифференциального диагноза на дооперационном этапе используется МРТ (без контрастирования), УЗИ с использованием перфторбутановых микропузырьков (Sonazoid®) или ПЭТ-КТ [8].

### Лечение и прогноз почечно-клеточного рака у больных на диализе

Своевременная диагностика и лечение ПКР у больных на диализе представляются чрезвычайно важными. Хирургическое лечение включает стандартные методы (нефрэктомия при помощи открытого или лапароскопического доступа) [1]. Адьювантное лечение в рамках исследований выполняется в зависимости от стадии и степени злокачественности опухоли. Для лечения распространенного заболевания применяются интерферон, интерлейкин-2 или ингибиторы тиро-

зинкиназ (сорафениб, сунитиниб и др.) [24, 39]. Неблагоприятный прогноз зависит от таких показателей, как пожилой возраст, высокая стадия заболевания и степень злокачественности опухоли, а также гистологический вариант с саркоматоидным компонентом [14, 40].

### Будущие направления: какая информация необходима в настоящий момент?

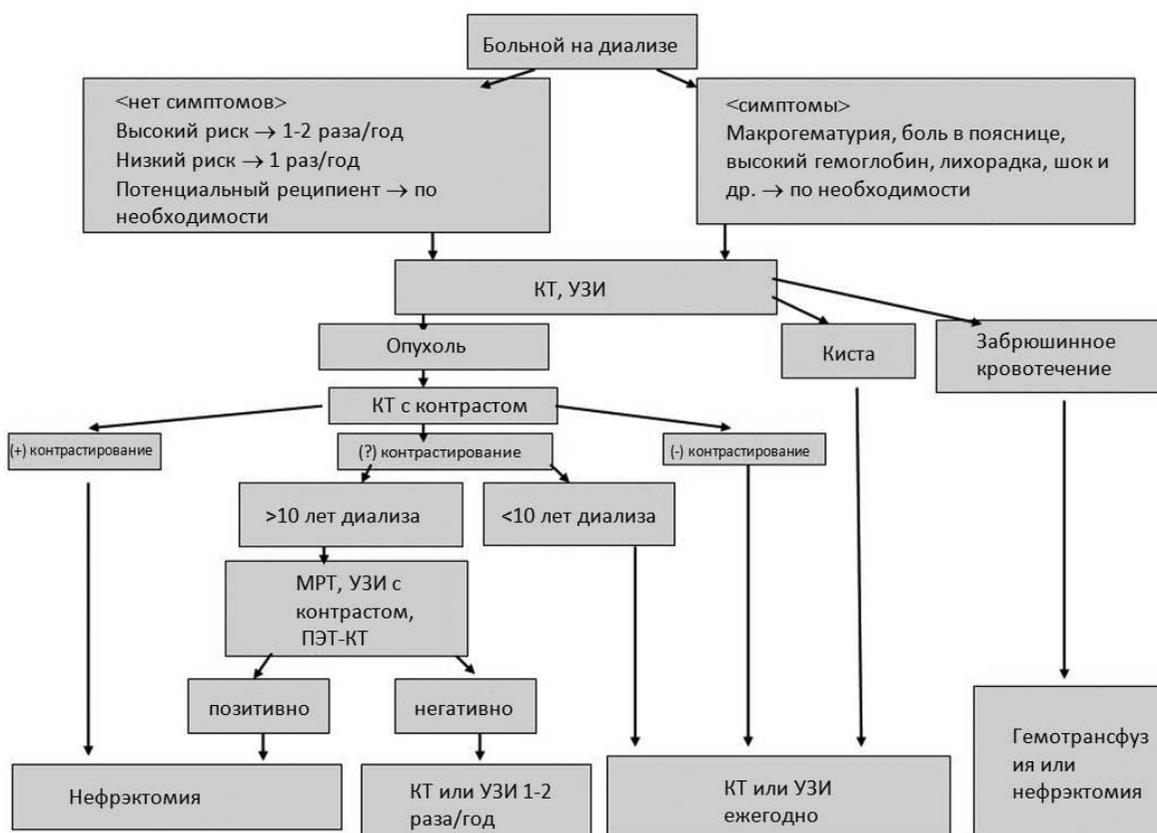
До сих пор нет убедительных данных, определяющих оптимальную частоту обследований в рамках скрининга. Не до конца изученным является патогенез ПКР при ППКП у больных на диализе. Необходимо изучить взаимосвязь ПКР с отложением солей кальция. Помимо методов визуализации необходимо поиск биомаркеров для ранней диагностики ПКР у больных на диализе.

Самым важным является совершенствование диагностики и своевременного лечения ПКР. Пациенты, находящиеся на диализе, не должны умирать от рака почки.

Заключая, хочется подчеркнуть, что:

- 1) За последние годы количество пациентов,

Рисунок 8. Алгоритм обследования и лечения осложнений заболеваний почек на диализе (процитировано из 8)



находящихся на длительном диализе в Японии, увеличилось; возросла клиническая значимость ППКП, как отдаленного осложнения гемодиализа.

2) У больных на длительном диализе ПКР развивается в окружении множества приобретенных кист и, как правило, не выступает за пределы почки; опухоль слабо накапливает контраст при КТ. Таким образом, диагностика ПКР у пациентов на длительном диализе затруднена. УЗИ с использованием перфторбутановых микропузырьков (Sonazoid®) в качестве контраста или 18-ФДГ ПЭТ/КТ являются значимыми методами оценки ПКР на дооперационном этапе.

3) Основным гистологическим подтипом ПКР у больных на длительном диализе является ПКР, ассоциированный с ППКП (неклассифицированный тип или ПКР с депозитами оксалатов кальция). 4) Пациентам на диализе из группы высокого риска рекомендовано проводить скрининг ПКР, поскольку заболеваемость раком почки высока, а симптомы болезни развиваются редко. Прогноз после хирургического лечения по сравнению с общей популяцией в большинстве случаев благоприятен. Частота обследований определяется на индивидуальной основе в зависимости от таких факторов как пол и общее состояние.

## Литература

- Ishikawa I: Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma-Complication of Long-Term Hemodialysis, Springer ,Tokyo. 1-111, 2007
- Ishikawa I, Saito Y, Onouchi Z, Kitada H, Suzuki S, Kurihara S, Yuri T, Shinoda A: Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 14: 1-6, 1980
- Ishikawa I, Onouchi Z, Saito Y, Tateishi K, Shinoda A, Suzuki S, Kitada H, Sugishita N, Fukuda Y: Sex differences in acquired cystic disease of the kidney on long-term dialysis. *Nephron* 39: 336-340, 1985
- Ishikawa I, Hayama S, Morita K, Nakazawa T, Yokoyama H, Honda R, Satoh K, Kakuma T: Long-term natural history of acquired cystic disease of the kidney. *Ther Apher Dial*: 14:409-416, 2010
- Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, Honda R: Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol* 59: 153-159, 2003
- Ishikawa I: Uremic acquired cystic disease of kidney. *Urology* 26: 101-108, 1985
- Ishikawa I: Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients :A questionnaire study in 2004 and review of past questionnaires since 1982 (in Japanese with English abstract). *J Jpn Soc Dial Ther* 38: 1689-1700, 2005
- Ishikawa I: Present status of acquired cystic disease of the kidney (in Japanese). *J Jpn Ass Dial Physicians* 23: 179-187, 2008
- Dunnill MS, Millard PR, Oliver D: Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J. Clin. Pathol.* 30: 868-877, 1977
- Hughson MD, Hennigar GR, McManus JFA: Atypical cysts, acquired renal cystic disease, and renal cell tumors in end stage dialysis kidneys. *Lab. Invest.* 42: 475-480, 1980
- Eble IN, Sauter G, Epstein JI, al. e: WHO classification of tumours. In: *Pathology and Genetics:Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon, France: IARC Press. 2004
- Ishikawa I, Kovacs G: High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology* 22: 135-139, 1993
- Ishikawa I, Shinoda A: Renal adenocarcinoma with or without acquired cysts in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 20: 321-322, 1983
- Ishikawa I: Prognosis in dialysis patients complicated with renal cell carcinoma (in Japanese with English abstract). *J Jpn Ass Soc Dial Ther* 35: 287-293, 2002
- Ishikawa I: Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan: questionnaire study in 2002. *Nephron Clin Pract* 97: c11-16, 2004
- Ishikawa I, Yuri T, Kitada H, Shinoda A: Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. *Am J Nephrol* 3: 310-314, 1983
- Sule N, Yakupoglu U, Shen SS, Krishnan B, Yang G, Lerner S, Sheikh-Hamad D, Truong LD: Calcium oxalate deposition in renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney disease: a comprehensive study. *Am J Surg Pathol* 29: 443-451, 2005
- Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H, Amin MB: Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 30: 141-153, 2006
- Nouh MA, Kuroda N, Yamashita M, Hayashida Y, Yano T, Minakuchi J, Taniguchi S, Nomura I, Inui M, Sugimoto M, Kakehi Y: Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int*, 2009
- Zamin-Khamesh N, Zhai Q, Truong LD: Renal cell carcinoma with calcium oxalate deposition A distinct type of renal cell carcinoma within the spectrum of renal neoplasms associated with acquired cystic kidney disease. *Pathology Case Reviews* 15: 14-19, 2010
- Cossu-Rocca P, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L: Acquired cystic disease-associated renal tumors: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Mod Pathol* 19: 780-787, 2006
- Pan CC, Chen YJ, Chang LC, Chang YH, Ho DM: Immunohistochemical and molecular genetic profiling of acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma. *Histopathology* 55: 145-153, 2009
- Japanese Urological Association, Japanese Society of Pathology, Japan-Radiological-Society: General Rule for Clinical and Pathological Studies on Renal Cell Carcinoma (in Japanese). ed 3. Tokyo, Kanehara Syuppan. 1999
- Ishikawa I: Acquired cysts and cancer of failing kidneys, *Cancer and the Kidney*, 2nd Ed, Cohen EP, Ed, Oxford University Press, in press. 2010

25. Japanese-Urological-Association: Clinical Practice Guideline for Renal Cell Carcinoma, 2007 ed (in Japanese), Tokyo, Kanehara Syuppan. 1-66, 2007
26. Terasawa Y, Hirota M, Sudo S: Detection of renal cell carcinoma detection by ultrasonography at health check-up (in Japanese). Japanese Association for Cancer Detection and Diagnosis 15: 166-171, 2008
27. Marumo K, Satomi Y, Miyao N, Hasegawa M, Tomita Y, Igarashi T, Onishi T, Nakazawa H, Fukuda M, Ozono S, Terachi T, Tsushima T, Nakamoto T, Kawamura J: The prevalence of renal cell carcinoma: a nation-wide survey in Japan in 1997. *Int J Urol* 8: 359-365, 2001
28. Ishikawa I, Saito Y, Nakamura M, Takada K, Ishii H, Nakazawa T, Fukuda Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T: Fifteen-year follow-up of acquired renal cystic disease - a gender difference. *Nephron* 75: 315-320, 1997
29. Ishikawa I, Honda R, Yamada Y, Kakuma T: Renal cell carcinoma detected by screening shows better patient survival than that detected following symptoms in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 8: 468-473, 2004
30. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, Haller H: Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 750-756, 2007
31. Brown EA: Renal tumours in dialysis patients: who should we screen? *Nephron Clin Pract* 97: c3-4, 2004
32. Sarasin FP, Wong JB, Levey AS, Meyer KB: Screening for acquired cystic kidney disease: a decision analytic perspective. *Kidney Int* 48: 207-219, 1995
33. Scandling JD: Acquired cystic kidney disease and renal cell cancer after transplantation: time to rethink screening? *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 621-622, 2007
34. Ishikawa I: Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications [editorial]. *Nephron* 58: 257-267, 1991
35. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Takagi H, Koike S, Matsubara S: Using helical CT to evaluate renal cell carcinoma in patients undergoing hemodialysis: value of early enhanced images. *Am. J. Roentgenol.* 172: 429-433, 1999
36. Akiyama T, Onoue A: Sonazoid-enhanced ultrasonography: adiagnosis of kidney and prostate disease (in Japanese). *Innervision* 22: 41-45, 2007
37. Ak I, Can C: F-18 FDG PET in detecting renal cell carcinoma. *Acta Radiol* 46: 895-899, 2005
38. Ozawa N, Okamura T, Koyama K, Hamazawa Y, Senzaki H, Tanabe S, Ikemoto S, Inoue Y: Usefulness of F-18 FDG-PET in a long-term hemodialysis patient with renal cell carcinoma and pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* 21: 239-243, 2007
39. Shinsako K, Mizuno T, Terada T, Watanabe J, Kamba T, Nakamura E, Ogawa O, Inui KI: Tolerable sorafenib therapy for a renal cell carcinoma patient with hemodialysis: a case study. *Int J Clin Oncol*, 2010
40. Ishikawa I: Cancer in dialysis patients. *Cancer and the Kidney*, Cohen EP, ed, Oxford University Press, Oxford: 227-247, 2005