

На правах рукописи

ДИМИТРОВ Виктор Олегович

**ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ПОЧЕК**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Обнинск – 2020

Работа выполнена в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Степанов Станислав Олегович**

доктор медицинских наук, академик РАН **Каприн Андрей Дмитриевич**

Официальные оппоненты:

Волкова Мария Игоревна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Трофимова Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » 2020 г. в ____ на заседании диссертационного совета Д 208.047.03 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического центра им. А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, дом 4) и на сайте: <http://mrrc.nmicr.ru>.

Автореферат разослан « » « » 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских

Гуменецкая Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В структуре всей опухолевой патологии опухоли почки (ОП) составляют 2–3%. В Российской Федерации заболевание находится на первом месте среди другой онкоурологической патологии, в США – на третьем после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря. Заболеваемость ОП неуклонно прогрессирует, в последние десятилетия отмечено ее увеличение более чем на 70% [Гусев А.А. и др., 2017; Дымочка М.А. и др., 2018; Petejova N., Martinek A., 2016; Wang C. et al., 2016].

Применение в клинической практике современных методов лучевой диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), расширило возможности диагностики опухолей почки на разных стадиях заболевания [Ивахно К.Ю., Карнаух П.А., 2012; Тимина И.Е. и др., 2015; Crestani A. et al., 2016; Tanimoto A. et al., 2016]. В настоящее время в спектре методов диагностики данной патологии приоритетное место занимает ультразвукография [Hotker A.M. et al., 2016; Le O. et al., 2017; Tatenuma T. et al., 2016]. Внедрение в клиническую практику УЗИ опухолей почки позволило значительно повысить эффективность их диагностики, большинство случаев заболевания (свыше 90%) выявляются с помощью данного метода исследования. Эхография доступна и безопасна, характеризуется высокой разрешающей способностью аппаратуры, которая позволяет не только выявить опухолевый узел, оценить его размеры, локализацию и взаимосвязь с окружающими органами и тканями, но и охарактеризовать состояние почечных и магистральных кровеносных сосудов, исследовать регионарные лимфатические узлы и выявить органы-мишени метастазов [Азаб Х.А. и др., 2017; Sanli O. et al., 2011].

Анализ полученных к настоящему времени данных и сопоставление их с результатами морфологических исследований способствовали в дальнейшем развитию тенденций к выполнению органосохраняющих операций при ОП [Хризман Ю.Н. и др., 2017; Шорманов И.С. и др., 2018; Adams L.C. et al., 2018; Longo N. et al., 2014; Sorokin I. et al., 2017]. При наличии опухоли больших размеров применение УЗИ позволяет оценить общую распространенность процесса, включая регионарные лимфатические узлы и состояние органов, являющихся отдаленными мишенями возможного метаста-

зирования [Шпоть Е.В. и др., 2014; Blute M.L. et al., 2017; Ciftci S. et al., 2016; Pacilli M. et al., 2016]. При невозможности точно оценить границы образования при трансабдоминальном УЗИ, а также при наличии трудностей диагностики метастатического поражения надпочечников, забрюшинных лимфоузлов и контралатеральной почки, важную роль играет применение интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ) [Crestani A. et al., 2016; Pannala R. et al., 2016]. Использование этого метода позволяет получить ответы на вопросы, актуальные при дооперационной диагностике, а ИОУЗИ дает возможность выявлять небольшие, непальпируемые при интраоперационной ревизии опухоли, а также уточнять особенности взаимосвязи новообразования с чашечно-лоханочной системой, капсулой почки, а при больших опухолях – оценивать их распространение на паранефральную клетчатку, окружающие органы и ткани, исследовать забрюшинные лимфатические узлы и печень для выявления отдаленного метастазирования [Чехоева О.А., 2017; Doerfler A. et al., 2011; Hughes-Hallett A. et al., 2016].

В то же время следует отметить, что сообщения о возможности применения ИОУЗИ у больных при опухолях почки единичны, в доступной литературе практически отсутствуют работы, посвященные изучению диагностической эффективности этого метода, не приводятся данные сравнительного анализа дооперационного и интраоперационного УЗИ-исследования. Не разработаны алгоритмы применения ИОУЗИ, нет данных о влиянии использования этого метода на частоту осложнений резекции почки и характеристики выживаемости больных опухолями почки после проведенного хирургического лечения. Вышеизложенное определило актуальность данного исследования.

Цель работы: улучшение результатов диагностики опухолевой патологии почки на основании разработки и оценки эффективности комплекса методик интраоперационного ультразвукового исследования.

Задачи исследования

1. Оценить особенности выполнения органосохраняющей операций с проведением влияния интраоперационного УЗИ почки на тип оперативного вмешательства.
2. Проанализировать характеристики опухоли почки при выполнении до- и интраоперационного ультразвукового исследования:

локализацию, степень распространенности, особенности роста опухоли и прогноз по шкале RENAL.

3. Разработать алгоритм интраоперационного УЗИ при проведении хирургического вмешательства при опухолях почки.

4. Провести сравнительную оценку влияния применения интра- и дооперационного УЗИ на показатели выживаемости больных опухолями почки.

5. Провести сравнительный анализ результатов трасабоминального УЗИ с использованием контрастных препаратов с данными интраоперационного УЗИ.

Научная новизна исследования

Результаты проведенного исследования позволили оценить различные характеристики оперативного вмешательства при проведении интраоперационного УЗИ: длительность операции, частота использования различных способов ишемии почки, длительность тканевой ишемии, объем кровопотери.

Впервые показано, что при выполнении резекции почки с интраоперационным УЗИ наблюдается тенденция к снижению частоты интраоперационных осложнений, уменьшение частоты послеоперационных осложнений и отсутствие позитивного хирургического края.

Полученные данные интраоперационного УЗИ позволяет достоверно локализовать опухолевый процесс и оценить степень местной распространенности опухоли почки, особенностях локализации, васкуляризации, роста опухоли. Таким образом, продемонстрировано, что использование разработанного подхода позволят улучшить результаты интраоперационной ультразвуковой диагностики у больных с опухолевой патологией почки.

Впервые показано, что у больных, в ходе хирургического лечения которых был использован метод интраоперационной УЗИ-диагностики, наблюдается достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости.

Результаты работы позволили разработать эффективный и рациональный алгоритм применения интраоперационного УЗИ-исследования в диагностике опухолевых поражений почки.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов работы предложен алгоритм и режимы применения ультразвукографии при подготовке и проведении хирургического лечения опухолей почки.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение интраоперационного УЗИ с целью подтверждения подтверждения результатов дооперационного обследования является эффективным методом определения и уточнения характеристик опухоли.

Показано, что применение ИОУЗИ с контрастным усилением позволяет осуществлять точную визуализацию, результаты которой позволяют хирургу своевременно корректировать свои действия в ходе выполнения резекции почки. Реализация данного подхода позволяет осуществлять адекватный выбор хирургической тактики лечения и способствовать профилактике и снижению частоты развития послеоперационных осложнений.

Полученные в работе данные позволили выработать показания к использованию этого метода визуализации при выполнении резекции почки. Все это позволит улучшить результаты лечения, снизить риск развития послеоперационных осложнений, рецидива заболевания, повысить выживаемость больных.

Использование разработанного в работе диагностического алгоритма способствует повышению клинической эффективности хирургического лечения больных с опухолями почки.

Внедрение в практику

Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в деятельность специалистов 31 ГКБ и МНИОИ им. П.А. Герцена.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Метод интраоперационного УЗИ при хирургическом лечении больных с опухолью почки не влияет на характеристики проводимого оперативного вмешательства (длительность операции, объем кровопотери, способ ишемии почки, длительности тканевой ишемии), а также не оказывает существенного воздействия на динамику лабораторных показателей, характеризующих функцию почки в раннем и отдаленном периодах после операции.

2. Применение метода интраоперационного УЗИ при оперативном вмешательстве при опухоли почки сопровождается снижением частоты послеоперационных осложнений и способствует достоверному повышению выживаемости больных.

3. Применение интраоперационного УЗИ при ЛСК непальпаторных опухолях почек остается единственным методом, который позволяет хирургам найти опухоль и позволяет уменьшить хирургический край, а также сократить количество рецидивов почки.

Апробация работы

Апробация работы: состоялась 20 декабря 2019 года на научной конференции Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы и основные положения диссертации доложены на межотделенческих конференциях МНИОИ им. П.А. Герцена.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора в получении результатов

Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в ведении 145 пациентов с опухолями почки. Автором лично проводилось до- и интраоперационное ультразвуковое исследование больных, включенных в исследование, описаны и проанализированы полученные изображения, выполнена статистическая обработка и анализ полученных данных. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспортам научных специальностей: 14.01.13 – лучевая диагностика и лучевая терапия, 14.01.12 – онкология.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 107 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Работа иллюстрирована 41 таблицей и 2 рисунками. Библиографический указатель включает 216 источников, в том числе 56 отечественных и 160 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На базе 31 ГКБ и МНИОНИ им. П.А. Герцена было обследовано и пролечено 145 пациентов (95 мужчин и 50 женщин) с раком почки. 108 больным (74,5%) была выполнена лапароскопическая резекция, в 22 случаях (15,2%) вмешательство было осуществлено с изменением объема предполагаемой резекции (при большем размере опухоли или при выявлении добавочной опухоли), 15 пациентам (10,1%) была выполнена нефрэктомия.

В зависимости от использования интраоперационного ультразвукового исследования (ИОУЗИ) больные были включены в 2 группы:

- группа 1 (сравнения) – 76 больных, в ходе обследования и лечения метод ИОУЗИ не применялся;
- группа 2 (основная) – 69 пациентов, в ходе лечения которых был использован метод ИОУЗИ.

В ходе дооперационного обследования пациентам обеих групп было проведено УЗИ органов брюшной полости и таза, во второй группе больным основной группы в ходе хирургического лечения применялся метод интраоперационного УЗИ для дополнительного уточнения локализации, размеров и границ опухолевого образования в ходе оперативного вмешательства. В группе сравнения всем больным проводилось стандартное хирургическое лечение (частичная резекция почки) без применения интраоперационной визуализации.

Дизайн исследования: рандомизированное сравнительное проспективное исследование в параллельных группах.

В ходе исследования проводилось полное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов с уточнением размеров, локализации и гистологических характеристик опухоли для точного стадирования онкологического процесса с последующим оперативным лечением с применением метода интраоперационного УЗИ. По результатам проведенного обследования и лечения проводилась оценка влияния модификации подхода к хирургическому лечению на эффективность лечения больных раком почки. Изучали особенности раннего послеоперационного периода, проводили мониторинг почечной функции в периоперационном периоде, анализ осложнений хирургического лечения, сравнение пятилетней выживаемости после оперативного вмешательства.

Половозрастной состав пациентов в группах был сопоставим: в группе сравнения было 48 мужчин (63,2%) и 28 женщин (36,8%), в основной группе – 47 мужчин (68,1%) и 22 женщины (31,9%). Распределение по возрасту в группах исследования также существенно не различалось, большинство больных были в возрасте от 51 до 60 лет (30,4–34,2%).

Методы исследования. Все больные РП пациенты были подвергнуты комплексному обследованию, на первом этапе которого проводился подробный сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза основного заболевания, а также полное физическое обследование больных. При расспросе выявлялось наличие факторов риска развития почечно-клеточного рака, уточнялся спектр сопутствующей соматической и урологической патологии, анамнез, в том числе данные о предшествующих оперативных вмешательствах на почках, определялся характер проводимой медикаментозной терапии. С учетом жалоб и данных физического обследования выявлялись ренальные и экстраренальные симптомы объемного образования почки.

Всем пациентам в ходе исследования выполнялось расширенное УЗИ почек и мочевыводящих путей с целью уточнения характеристик опухолевого образования. Исследование проводилось на аппарате для комплексной УЗ-диагностики с использованием мультисканного конвексного датчика с частотой излучения 3,5 МГц. Во время процедуры пациент находился в положении лежа на спине или лежа на левом и правом боку в зависимости от расположения исследуемого органа. С применением стандартной методики УЗИ почек и мочевыводящих путей оценивались как пораженная онкологическим процессом, так и контралатеральная «здоровая» почка.

В ходе ультразвукового исследования в серошкальном режиме уточнялась сторона поражения, локализация объемного образования и его размеры в трех измерениях. При определении расположения опухолевого узла уточнялась локализация по полюсам почки и глубина залегания образования по отношению к внешнему контуру органа (экзо- или эндофитное расположение). Также оценивалось взаиморасположение объемного образования с анатомическими структурами с определением расстояния от границы между опухолью и здоровой тканью почки до собирательной системы почки или ее синуса, что имело значение при планировании хирургического вмешательства.

Изучали особенности границ и экоструктуры объемного образования, на основании которых определяли различные признаки злокачественности процесса (наличие бугристости наружного контура объемного образования, деформации контуров и/или ЧЛС). Выявляли наличие псевдокапсулы опухолевого узла, экзогенность и однородность ткани опухоли, наличие кистозных компонентов, а также наличие различных включений и их характер (геморрагические, жировые и прочие). С применением режима цветного доплеровского картирования определялась степень васкуляризации объемного образования почки.

С целью дополнительного уточнения объема опухолевого поражения и локализации объемного образования, а также для выявления либо исключения очагов метастазирования и определения степени поражения лимфатических узлов всем пациентам с морфологически верифицированным раком почки согласно действующим рекомендациям проводились КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также КТ органов грудной клетки. По показаниям при подозрении на метастатический процесс в костной системе и/или головном мозге дополнительно выполнялась скintiграфия костей скелета, КТ или МРТ головного мозга.

Чрескожная пункционная толстоигольная биопсия (ЧПТБ) почки была выполнена 110 больным, остальным пациентам не проводилась вследствие отказа пациентов от пункции, а также вследствие того, что у части больных локализация опухоли не позволяла сделать пункцию.

Верификация диагноза онкологического заболевания почки выполнялась с применением гистоморфологических методик. Всем пациентам была выполнена ЧПТБ под УЗ-контролем с применением полуавтоматической режущей иглы типа True-Cut калибра 18G.

По данным цитологического и гистологического исследования биопсийного материала выявлялись пациенты с доброкачественными опухолями, которые исключались из числа участников настоящего исследования, а также больные с различными вариантами злокачественных новообразований почки.

Методы лечения. В качестве основного метода лечения больных, включенных в исследование, выполнялось радикальное хирургическое вмешательство. По показаниям, согласно действующим рекомендациям производили лапароскопическую резекцию почки либо лапароскопическую нефрэктомия.

Перед операцией всем 148 пациентам была выполнена оценка предполагаемой сложности оперативного вмешательства по нефрометрической шкале RENAL, которая учитывает пять различных характеристик опухолевого узла, оцениваемых по данным УЗИ: максимальный размер опухоли, расстояние от границы между краем опухоли и здоровой тканью почки до собирательной системы почки или ее синуса, расположение опухолевого узла по отношению к сагиттальной оси почки, расположение опухолевого узла по отношению к полюсам почки.

Хирургическое вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом в положении пациента лежа на «здоровом» боку с валиком, уложенным на уровне мечевидного отростка. Операция начиналась с обеспечения трансперитонеального доступа, создания пневмоперитонеума и установки троакаров. Далее выполнялась ревизия брюшной полости, за которой следовала мобилизация почки и почечной ножки и рассечение паранефральной клетчатки в области вокруг опухолевого узла. В случае выполнения стандартной лапароскопической резекции почки непосредственно резекция выполнялась в условиях ишемии, создаваемой путем компрессии сегментарной почечной артерии или всей почечной ножки лапароскопическим сосудистым зажимом. В некоторых случаях при экзофитном расположении опухолевого узла, нешироком основании опухоли, небольших размерах узла и низкой предполагаемой сложности операции по шкале RENAL выполнялась безишемическая резекция почки.

Резекция почки выполнялась в пределах здоровых тканей, после чего проводилась ревизия дна и краев раны, коагуляция и ушивание почечной паренхимы и при необходимости — ушивание чашечно-лоханочной системы (ЧЛС). Резецированный фрагмент удалялся через минилапаротомный разрез в специальном контейнере и немедленно передавался на гистологическое исследование с целью оценки края резекции на наличие опухолевой ткани. Далее выполнялось ушивание паранефральной клетчатки и дренирование забрюшинного пространства.

Особенности проведения интраоперационного ультразвукового исследования. Всем пациентам основной группы исследования при проведении хирургического вмешательства проводилось интраоперационное УЗИ пораженной почки с целью дополнительного уточнения границ опухолевого поражения, направленного на

повышение эффективности радикальной операции. После выделения почки из жировой капсулы и макроскопической оценки опухолевого узла выполнялось ультразвуковое исследование на УЗИ-сканере BK Medical Pro Focus 2202 (Дания) с применением специального компактного датчика.

В ходе исследования повторно определялись границы опухолевого узла и под ультразвуковым контролем выполнялась их маркировка соноконтрастными иглами на расстоянии от 3 до 5 мм от границы между краем опухоли и здоровой тканью почки, после чего по границе маркировки производилась резекция почки с удалением объемного образования в пределах здоровой ткани.

Полученные изображения сравнивали с КТ или МРТ с максимальным усилением.

Анализ результатов лечения. Результаты проведенного лечения оценивались в раннем послеоперационном периоде, а также в отдаленном периоде наблюдения. В раннем послеоперационном периоде наблюдения анализировалась частота развития различных осложнений оперативного вмешательства, а также проводился мониторинг фильтрационной функции почек путем оценки уровня сывороточного креатинина при биохимическом исследовании сыворотки крови и оценки динамики показателя СКФ до оперативного вмешательства и на 1, 3, 7, 10 сутки после вмешательства. В отдаленном периоде наблюдения аналогично оценивалась фильтрационная функция почек через 3 и 6 месяцев после хирургического вмешательства.

Отдаленные результаты оперативного лечения пациентов также анализировались с применением показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости больных.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2013. Для непрерывных количественных показателей рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку среднего, качественные показатели представлялись в виде частот встречаемости признака в%. Для межгрупповых сравнений по количественным характеристикам применялся точный t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения признака и ранговый непараметрический U-критерий Манна-Уитни в случае непара-

метрического распределения. Сравнения групп по частотным показателям выполнялось с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат), при ожидаемых частотах признака в любой из ячеек таблицы 2×2 менее 10 применялся точный критерий Фишера.

Для оценки общей и безрецидивной выживаемости в группах исследования применялся метод регрессии Кокса с расчетом значения F-критерия Кокса и построением кривых Каплана-Мейера.

При использовании любых методов статистического анализа пороговое значение уровня статистической достоверности нулевой гипотезы (α) составляло 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные клинического обследования пациентов. У большинства пациентов не было выявлено ренальных симптомов – в 47 (61,8%) случаях в группе сравнения и у 43 (62,3%) больных основной группы. При наличии симптомов наиболее частыми проявлениями были гематурия – у 15 больных (19,7%) в группе сравнения и в 13 случаях (18,8%) в основной группе, а также боли в поясничной области – у 14 пациентов (18,4%) группы 1 и у 12 больных (17,4%) группы 2.

Пальпируемое образование в поясничной области отмечалось сравнительно редко и было выявлено лишь в 8 случаях (10,5%) в группе сравнения и в 7 случаях (10,1%) в основной группе.

Экстраренальные симптомы у обследуемых больных отмечались значительно чаще, в первую очередь – признаки артериальной гипертензии, которые были выявлены у 44 больных группы сравнения (57,9%) и у 39 пациентов основной группы (56,5%).

Остальные симптомы наблюдались реже, в частности, синдром сдавливания нижней полой вены – у 4 больных (5,3%) первой группы и в 5 случаях (7,2%) во второй группе. Варикоцеле было выявлено у 3 пациентов группы сравнения (3,9%) и в 1 случае (1,4%) в основной группе, паранеопластические синдромы наблюдались у 9 пациентов (11,8%) группы сравнения и у 7 больных (10,1%) основной группы.

Стадия и тип гистологического строения опухоли. Анализ результатов гистологического исследования показал, что у большинства больных была диагностирована светлоклеточная почечно-клеточная карцинома: этот тип гистологического строения опухоли был выявлен у 56 (81,2%) пациентов основной группы и 60 (78,9%)

пациентов группы сравнения (таблица 1). Реже у больных отмечалась папиллярная почечно-клеточная карцинома, наименее часто – хромофобная почечно-клеточная карцинома. В целом выявляемость различных гистологических типов почечноклеточного рака в группах больных не отличалась.

Таблица 1 – Тип гистологического строения опухоли согласно классификации ВОЗ

Тип гистологического строения опухоли	Группа 1 (сравнения) $n = 76$		Группа 2 (основная) $n = 69$	
	абс.	%	абс.	%
Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома	60	78,9	56	81,2
Хромофобная почечно-клеточная карцинома	5	6,6	3	4,3
Папиллярная почечно-клеточная карцинома	10	13,2	8	11,6
Прочие варианты гистологического строения	1	1,3	2	2,9

Анализ распределения больных по классификации TNM показал, что у большинства пациентов выявлялась стадия T1: опухоли не более 7 сантиметров в диаметре, локализация которой была ограничена почкой) – у 45 человек (65,2%) в основной группе и у 53 (69,7%) – в группе сравнения (таблица 2). Ни у кого из пациентов не было выявлено стадий опухоли T3 и T4.

Таблица 2 – Распределение пациентов по стадии заболевания по распространенности опухолевого процесса согласно классификации TNM

Стадия заболевания	Группа 1 (сравнения) $n = 76$		Группа 2 (основная) $n = 69$	
	абс.	%	абс.	%
T1	53	69,7	45	65,2
T1a	11	14,5	7	10,1
T1b	42	55,3	38	55,1
T2	23	30,3	24	34,8
T2a	17	22,4	13	18,8
T2b	6	7,9	11	15,9
T3-T4	0	0	0	0

У большинства больных не было отмечено признаков поражения региональных лимфатических узлов на фоне наличия первичной опухоли почки: так, метастазы в лимфатических узлах отсутствовали у 58 (84,1%) больных группы 2 и у 65 (85,5%) пациентов группы 1. Наличие метастазов в одном региональном лимфатическом узле было выявлено только у 15% субъектов: у 11 человек (15,9%) в основной группе и у 11 человек (14,5%) в группе сравнения. Ни у одного больного не было выявлено наличия метастазов в нескольких региональных лимфатических узлах. Не было отмечено значимых различий по частоте метастазирования опухоли в региональные лимфатические узлы ($p = 0,806$).

У всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали признаки отдаленных метастазов.

Чаще всего были выявлены умеренно дифференцированные опухоли по классификации Fuhrman: этот вариант был диагностирован у 35 пациентов (50,7%) основной группы и у 42 (55,3%) больных группы сравнения, реже встречались опухоли с низкой степенью дифференцировки: у 23 (33,3%) пациентов группы 2 и у 21 (27,6%) больного группы 1. Примерно с одинаковой частотой в исследуемой популяции выявлялись высокодифференцированные опухоли – у 5 (7,2%) и 8 (10,5%) больных соответственно в группах сравнения и основной, а также недифференцированные опухоли – в 6 (8,7%) и 5 (6,6%) случаях, соответственно в группах 2 и 1. Значимых межгрупповых различий по частоте встречаемости различных степеней дифференцировки опухоли выявлено не было ($p = 0,758$).

Особенности лечения больных раком почки. Длительность оперативного вмешательства при использовании ИОУЗИ значимо не отличалась от таковой в группе сравнения, значения показателя составили в основной группе $167,9 \pm 7,0$ минут, в группе сравнения – $159,4 \pm 14,3$ минут.

Не было отмечено межгрупповых различий и в отношении выбора тактики оперативного лечения. 108 больным (74,5%) была выполнена лапароскопическая резекция, в 22 случаях (15,2%) план вмешательства был изменен – увеличен объем предполагаемой резекции (при большем размере опухоли или при выявлении добавочной опухоли), 15 пациентам (10,1%) была выполнена нефрэктомия (таблица 3). Частичная резекция почки была выполнена 57 (75,0%) больным группы 1 и 51 (73,9%) пациенту группы 2. В первой группе план вмешательства был изменен в 10 случаях (13,2%), во второй группе – в 12 слу-

чаях (17,4%). Нефрэктомия была произведена 6 больным (8,7%) основной группы и 9 пациентам (11,8%) группы сравнения.

Частота использования различных способов осуществления ишемии почки при выполнении ее резекции/нефрэктомии также значимо не различалась в группах больных. Использование интраоперационного УЗИ не сопровождалось увеличением длительности тканевой ишемии: в основной группе значение этого показателя составило $19,2 \pm 3,1$ минут, в группе сравнения – $17,4 \pm 2,3$ минут ($p > 0,05$). Общий объем кровопотери при использовании ИОУЗИ не увеличивался в сравнении и составил $242,0 \pm 31,2$ мл у пациентов основной группы, тогда как в группе сравнения значение этого показателя было на уровне $207,2 \pm 16,1$ мл.

Таблица 3 – Распределение пациентов по тактике оперативного лечения

Вариант вмешательства	Группа 1 (сравнения) $n = 76$		Группа 2 (основная) $n = 69$	
	абс.	%	абс.	%
Резекция почки	57	75,0	51	73,9
Изменение плана операции	10	13,2	12	17,4
Нефрэктомия	9	11,8	6	8,7

Характеристики опухолевого образования по данным ультразвукового исследования больных раком почки. По данным УЗИ, средний размер опухолевого образования в почке у пациентов группы сравнения составил $42,8 \pm 8,1$ мм, у больных основной группы – $43,5 \pm 7,2$ мм. Как видно из таблицы 4, у абсолютного большинства пациентов обеих групп отмечалась бугристость наружного контура опухолевого образования – в 55 случаях в группе 1 (72,4%) и у 48 пациентов группы 2 (69,6%).

Таблица 4 – Характеристики контуров опухолевого образования

Признак	Группа 1 (сравнения) $n = 76$		Группа 2 (основная) $n = 69$	
	абс.	%	абс.	%
Бугристость наружного контура образования	55	72,4	48	69,6
Наличие псевдокапсулы опухолевого узла	10	13,0	8	11,6
Деформация контуров пораженной почки	50	65,8	43	62,3
Деформация чашечно-лоханочной системы	19	25,0	18	26,1

Несколько реже выявлялась деформация контуров пораженной почки – у 50 пациентов (65,8%) группы 1 и у 43 пациентов группы 2 (62,3%). Псевдокапсула, окружающая опухолевый узел, была обнаружена у 10 больных (13,0%) первой группы и 8 пациентов (11,6%) второй группы, деформация чашечно-лоханочной системы наблюдалась также со сходной частотой в группах 1 и 2, соответственно – у 19 (25,0%) и 18 (26,1%) больных.

При анализе структуры опухолевого образования чаще всего отмечалась неоднородность структуры опухолевого узла – в 70 случаях (92,1%) в группе сравнения и у 62 пациентов (89,9%) основной группы (таблица 5). Гиперэхогенность опухолевого узла отмечалась примерно в 2 раза чаще в обеих группах (40,8% и 42,0% в группах 1 и 2 соответственно), чем гипозохогенность (18,4% и 18,8%).

Таблица 5 – Характеристики структуры опухолевого образования

Признак	Группа 1 (сравнения) n = 76		Группа 2 (основная) n = 69	
	абс.	%	абс.	%
Гиперэхогенность опухолевого узла	31	40,8	29	42,0
Гипозохогенность опухолевого узла	14	18,4	13	18,8
Изоэхогенность опухолевого узла	12	15,8	10	14,5
Смешанная эхогенность опухолевого узла	19	25,0	17	24,6
Неоднородность структуры опухолевого узла	70	92,1	62	89,9
Наличие кистозных компонентов	50	65,8	46	66,7
Наличие геморрагических включений	14	18,3	14	20,3
Наличие жировых включений	18	23,7	16	23,2

В большинстве случаев опухолевое образование характеризовалось увеличением плотности сосудистой сети: по результатам цветного доплеровского картирования: гиперваскуляризация отмечалась у 64 (84,2%) и 61 пациента (88,4%) в группах 1 и 2 соответственно, в остальных случаях наблюдалось снижение плотности сосудистой сети в новообразовании.

Чаще всего опухоли росли в просвет органа: экзофитное расположение $\geq 50\%$ было отмечено в 34 случаях (44,8%) в группе 1 и у 29 пациентов (47,4%) в группе 2 (таблица 6).

Таблица 6 – Глубина залегания опухоли в паренхиме почки

Глубина залегания опухолевого узла	Группа 1 (сравнения) <i>n</i> = 76		Группа 2 (основная) <i>n</i> = 69	
	абс.	%	абс.	%
Экзофитное расположение $\geq 50\%$	34	44,8	29	42,0
Экзофитное расположение $< 50\%$	27	35,5	30	43,5
Эндофитное расположение	15	19,7	10	14,5

У большинства пациентов расстояние от опухолевого образования до собирательной системы или синуса составило более 7 мм – в 43 случаях (56,6%) в группе 1 и 36 случая (52,2%) в группе 2. Реже расстояние до синуса/собирательной системы почки составляло 4–7 мм – у 19 (25,0%) пациентов группы сравнения и 15 больных (21,7%) основной группы. Плотное прилегание к синусу/собирательной системе (расстояние менее 4 мм) было выявлено у 14 больных (18,4%) группы 1 и 18 пациентов (26,1%) группы 2.

Согласно результатам оценки эффективности терапии и риска осложнений после резекции/нефрэктомии по шкале RENAL, у половины пациентов основной группы прогноз был благоприятным и свидетельствовал о низком риске развития осложнений: суммарный показатель в 4-6 баллов был определен в 35 случаях (50,7%), в группе сравнения – у 37 пациентов (48,7%) (таблица 7). Значение суммарного показателя на уровне 7-9 баллов было оценено у 23 больных (33,3%) группы 1 и в 26 случаях (34,2%) в группе 2. У 13 больных (17,1%) группы сравнения и 11 пациентов основной группы (15,9%) суммарный балл по шкале RENAL составил более 9 баллов.

Таблица 7 – Распределение пациентов по сумме баллов по шкале RENAL

Сумма баллов по RENAL	Группа 1 (сравнения) <i>n</i> = 76		Группа 2 (основная) <i>n</i> = 69	
	абс.	%	абс.	%
4–6 баллов	37	48,7	35	50,7
7–9 баллов	26	34,2	23	33,3
Более 9 баллов	13	17,1	11	15,9

Наличие опухолевого тромба было выявлено у 4 случаях (5,3%) в группе 1 и у 3 пациентов (4,5%) второй группы.

Оценка распространенности опухоли продемонстрировала показала наличие признаков инвазии в окружающие структуры у части больных раком почки. Так, распространенность опухоли за капсулу почки была обнаружена в 12 (15,8%) случаях в группе сравнения и у 13 (18,8%) пациентов основной группы (таблица 8). Инвазия опухоли в паранефральную клетчатку была отмечена у 8 (10,5%) больных первой группы и в 6 случаях (8,7%) во второй группе, также было отмечено по 7 случаев инвазии опухоли почки в чашечно-лоханочную систему, что составило 9,2 и 10,1% соответственно в группах 1 и 2.

Таблица 8 – Распространение опухоли, наличие признаков инвазии в окружающие структуры

Характеристики	Группа 1 (сравнения) <i>n</i> = 76		Группа 2 (основная) <i>n</i> = 69	
	абс.	%	абс.	%
Распространенность опухоли за капсулу почки	12	15,8	13	18,8
Инвазия паранефральной клетчатки	8	10,5	6	8,7
Инвазия в чашечно-лоханочную систему	7	9,2	7	10,1

Метастазы в одном региональном лимфатическом узле были выявлены у 11 пациентов (15,9%) в основной группе и у 11 человек (14,5%) в группе сравнения.

В целом статистически значимых межгрупповых различий характеристик опухоли по данным УЗИ выявлено не было.

Сравнение показателей до- и интраоперационного ультразвукового исследования у пациентов группы 2. По данным дооперационного УЗИ, средний размер опухолевого образования в почке у больных основной группы $43,5 \pm 7,2$ мм, по результатам ИОУЗИ – $44,2 \pm 6,3$ мм. При сравнении данных дооперационного УЗИ и ИОУЗИ значимых различий по частоте выявления отдельных признаков выявлено не было, однако отмечалась тенденция к более частому выявлению бугристости наружного контура опухолевого образования, деформация контуров пораженной почки, псевдокапсулы опухолевого узла, деформации ЧЛС (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристики контуров опухолевого образования

Признак	Результат дооперационного УЗИ n = 69		Результат ИОУЗИ n = 69	
	абс.	%	абс.	%
Бугристость наружного контура образования	48	69,6	57	82,6
Наличие псевдокапсулы опухолевого узла	8	11,6	9	13,0
Деформация контуров пораженной почки	43	62,3	47	68,1
Деформация чашечно-лоханочной системы	18	26,1	22	31,9

Сопоставление данных УЗИ, характеризующих структуру опухолевого образования, показало, что по результатам ИОУЗИ чаще, чем до операции была выявлена гиперэхогенность опухолевого узла, соответственно у 29 и 31 пациента, а также гипозоногенность узла – в 13 и 15 случаях. Вследствие этого снизилось количество случаев выявления изоэхогенности и смешанной эхогенности опухолевого узла при выполнении ИОУЗИ. Интраоперационное исследование позволило уточнить наличие кистозных компонентов, геморрагических и жировых включений в опухолевом образовании. Так, если по данным дооперационного УЗИ эти признаки были отмечены у 46 (66,7%), 14 (20,3%) и 16 (23,2%) пациентов соответственно, то результаты ИОУЗИ показали, что значения этих показателей были несколько выше – 53 (76,8%), 16 (23,2%) и 21 (30,4%) случаев.

Сравнение результатов оценки сосудистой сети опухолевого образования в режиме цветного доплеровского картирования показало, что по данным ИОУЗИ несколько чаще были выявлены гиповаскулярные образования – 10 случаев (14,5%), тогда как до операции отмечено 8 таких случаев (11,6%). Соответственно уменьшилась частота диагностики гиперваскулярного образования с 88,4 до 85,5%.

Не было выявлено различий результатов до- и интраоперационного исследования по частоте обнаружения той или иной локализации опухоли внутри почки. Сравнение расстояния до собирательной системы или синуса показало некоторые различия этих показателей при дооперационном исследовании и ИОУЗИ (таблица 10).

Таблица 10 – Распределение пациентов по величине расстояния до собирательной системы или синуса

Расстояние до собирательной системы или синуса	Результат дооперационного УЗИ <i>n</i> = 69		Результат ИОУЗИ <i>n</i> = 69	
	абс.	%	абс.	%
Более 7 мм	36	52,2	39	56,5
4–7 мм	15	21,7	18	26,1
Менее 4 мм	18	26,1	12	17,4

Частота выявления тромбоза при выполнении ИОУЗИ возросла до 6 случаев (8,7%), тогда как до вмешательства было установлено 3 таких случая (4,5%). При этом в 2 случаях (2,9%) интраоперационное исследование позволило выявить распространение тромба в нижнюю полую вену.

ИОУЗИ позволило чаще выявить признаки инвазии в окружающие структуры. все эти признаки: распространенность опухоли за капсулу почки по данным дооперационного исследования была отмечена в 13 случаях (18,8%), тогда как при ИОУЗИ – у 16 (23,2%) пациентов (таблица 11). Инвазия паранефральной клетчатки была выявлена до операции у 6 больных (8,7%), по результатам ИОУЗИ – в 7 случаях (10,1%), инвазия опухоли в чашечно-лоханочную систему была установлена соответственно в 7 (10,1%) и 9 (13,0%) случаях.

Таблица 11 – Распространение опухоли, наличие признаков инвазии в окружающие структуры

Характеристики	Результат дооперационного УЗИ <i>n</i> = 69		Результат ИОУЗИ <i>n</i> = 69	
	абс.	%	абс.	%
Распространенность опухоли за капсулу почки	13	18,8	16	23,2
Инвазия паранефральной клетчатки	6	8,7	7	10,1
Инвазия в чашечно-лоханочную систему	7	10,1	9	13,0

Результаты лечения больных раком почки. Исследование показало, что в группе, где был использован метод ИОУЗИ, частота интраоперационных осложнений составила 8,7% – 6 случаев. В

группе сравнения было 10 (13,2%) осложнений, значимых межгрупповых отличий при этом не отмечено ($p = 0,391$). В основной группе чаще отмечалось интраоперационное кровотечение – 5 случаев (7,2%), тогда как в группе сравнения было 7 случаев (9,2%) этого осложнения. Частота перехода на открытую операцию составила – 1,4% (1 случай) в основной группе, тогда как в группе сравнения – 2 случаев (2,6%). В основной группе не было повреждений селезенки, тогда как в группе сравнения интраоперационное повреждение селезенки произошло у 1 больного (1,3%). Летальных исходов при выполнении операции не произошло.

Оценка частоты осложнений в послеоперационном периоде показала, что в группе пациентов, где выполнялось ИОУЗИ, наблюдалась статистически значимо меньшая частота осложнений, чем в группе сравнения: 14 (20,3%) и 25 (32,9%) случаев, соответственно ($p < 0,05$) (таблица 12).

Таблица 12 – Частота послеоперационных осложнений

Осложнение	Группа 1 (сравнения) $n = 76$		Группа 2 (основная) $n = 69$	
	абс.	%	абс.	%
Послеоперационное кровотечение	1	1,3	–	–
Подтекание мочи	2	2,6	1	1,4
Лихорадка	4	5,3	3	4,3
Паранефральная гематома	2	2,6	0	0
Парез кишечника	7	9,2	6	8,7
Перфорация кишечника	1	1,3	0	0
Раневая инфекция	1	1,3	2	2,9
Позитивный хирургический край	5	6,6	0	0
Прогрессирование ПН	2	2,6	2	2,9
Всего	25	32,9	14	20,3

Таким образом, сравнительный анализ показал, что использование методики ИОУЗИ сопровождалось снижением частоты послеоперационных осложнений.

Оценка выживаемости больных проводилась в течение 60 месяцев (5 лет) после операции, результаты исследования общей выживаемости представлены в виде кривых Каплана-Мейера (рисунок 1). Исследование показало, что статистически значимое увеличение

показателя общей выживаемости в основной группе (с использованием ИОУЗИ) наблюдалось через 30 месяцев после операции.

Межгрупповое сравнение выживаемости было проведено с использованием модели Кокса для пропорциональных рисков; согласно полученным данным, использование ИОУЗИ сопровождается статистически значимым увеличением общей выживаемости пациентов с почечноклеточным раком ($F = 1,794$; $p = 0,022$).

Безрецидивная выживаемость, оцененная как продолжительность ремиссии, также оценивалась в течение 5 лет. Анализ двухгодичной безрецидивной выживаемости показал наличие значимых межгрупповых различий. Так, значение данного показателя составило 94,2% в группе 2, в группе 1 – 82,9%, 3-летняя выживаемость составила – 84,1 и 75,0%, соответственно, 5-летняя выживаемость составила 68,1% в основной группе и 52,6% в группе сравнения. Сравнение частоты безрецидивной выживаемости в исследуемых группах с использованием регрессии Кокса для пропорциональных рисков показало, что использование методики интраоперационного УЗИ сопровождается значимым увеличением уровня безрецидивной выживаемости больных с почечноклеточным раком ($F = 1,697$; $p = 0,023$).

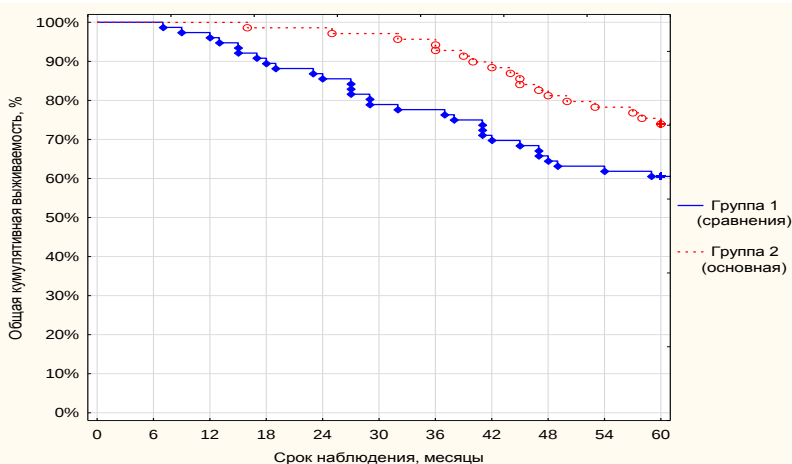


Рисунок 1 – График функции общей выживаемости для группы 2 (основная группа, ИОУЗИ) и группы 1 (стандартная методика лечения)

ВЫВОДЫ

1. Длительность оперативного вмешательства больным с опухолью почки при использовании интраоперационного ультразвукового исследования статистически значимо не отличалась от показателя в группе пациентов, которым не выполнялось это исследование (в основной группе $167,9 \pm 7,0$ минут, в группе сравнения – $159,4 \pm 14,3$ минут), отмечена тенденция к уменьшению частоты выполнения нефрэктомии ($11,9\%$ – в группе сравнения и $8,7\%$ – в основной группе), отсутствие различий по частоте использования различных способов ишемии почки, длительности тканевой ишемии, общему объему кровопотери.

2. У пациентов с опухолью почки, которым выполнялась частичная резекция почки с использованием интраоперационного ультразвукового исследования, выявлена тенденция к уменьшению частоты интраоперационных осложнений – до $8,7\%$ (у пациентов группы сравнения – $13,2\%$, $p = 0,391$). При этом частота повреждений селезенки и перехода на открытую операцию не различались.

3. В группе пациентов, которым выполнялось интраоперационное УЗИ, наблюдалась достоверно меньшая частота послеоперационных осложнений (в 1,4 раза), позитивный хирургический край не выявлялся (в группе сравнения был выявлен в 5 случаях – $6,6\%$). Применение ИОУЗИ при выполнении частичной резекции почки значимо не повлияло на динамику лабораторных показателей, характеризующих функцию почки у больных в раннем и отдаленном периодах после операции.

4. Применение интраоперационного УЗИ позволяет охарактеризовать анатомо-топографические особенности опухоли и пораженной почки, уточнить локализацию и особенности роста опухоли, ее распространенности на близлежащие анатомические структуры, оценить васкуляризацию опухоли, выполнить прогноз по шкале RENAL: благоприятный – в $50,7\%$ случаях, неблагоприятный – у $15,9\%$ пациентов.

5. У больных с опухолью почки, в ходе хирургического лечения которых был использован метод интраоперационной УЗИ-диагностики, было выявлено значимое повышение показателей выживаемости:

- общая 5-летняя выживаемость составила $73,9\%$ в основной группе и $60,5\%$ в группе сравнения ($F = 1,794$; $p = 0,022$);

- 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $68,1\%$ в основной группе и $52,6\%$ в группе сравнения ($F = 1,697$; $p = 0,023$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении операции по поводу опухоли почки рекомендуется проведение интраоперационного УЗИ почки с целью уточнения границ опухолевого поражения и повышения эффективности хирургического вмешательства.

2. Исследование следует проводить после выделения почки из жировой капсулы и макроскопической оценки опухолевого узла. При этом следует повторно определять границы опухолевого узла, выполнять их маркировку соноконтрастными иглами на расстоянии от 3 до 5 мм от границы между краем опухоли и здоровой тканью почки. Резекцию почки следует выполнять по границе маркировки с удалением объемного образования в пределах здоровой ткани.

3. Через внутривенную канюлю следует вводить контрастное вещество, после быстрой инъекции микропузырьков необходимо немедленно производить промывку 10 мл физиологического раствора. Для почечной визуализации следует использовать 0,5 мл болюса SonoVue. Кортикальную фазу исследования рекомендуется проводить через 10–15 с после инъекции до 20–40 с, после чего выполнять медленную медуллярную фазу продолжительностью от 45 до 120 с.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Димитров В.О. Анализ возможностей применений интраоперационного ультразвукового исследования при хирургическом лечении опухолей почек / В.О. Димитров, П.Д. Беспалов, Н.В. Воробьев, С.О. Степанов, А.Д. Каприн, А.А. Костин // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6 – № 1. – С. 50–59.

2. Димитров В.О. Возможности методов ультразвуковой диагностики при органосохраняющем лечении рака почки / В.О. Димитров, А.А. Костин, Н.В. Воробьев, С.О. Степанов, А.Д. Каприн. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8 – № 1. – С. 71–75.

3. Соловьев Я. А. Ультразвуковая диагностика с применением контраста у больных с опухолями почек/ Л.А. Митина, Б.Я. Алексеев, С.О. Степанов, А.С. Калпинский, К.М. Ньюшко, А.В. Корякин, А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина, О.В. Гуц, А.Д. Каприн, В.О. Димитров, М.А. Захарова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – Т. 6 – № 5. – С. 37–43.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

ЛУ – лимфатические узлы

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОП – опухоли почки

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ЧПТБ – чрескожная пункционная толстоигольная биопсия