

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ –
филиал Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
(ИГМАПО - ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)**

Хирургический факультет

Кафедра онкологии

**РЕПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ КАК ВАРИАНТ ЗАВЕРШЕНИЯ ОПЕРАЦИИ
ПРИ НЕОРГАНИЧЕСКИХ ЗАБРЮШИННЫХ ОПУХОЛЯХ**

Научный доклад
об основных результатах подготовленной научно-квалификационной
работы (диссертации)

14.01.12 - онкология

Исполнитель: Муратов А.А.,
аспирант очной формы обучения

Научный руководитель: Расулов
Р.И., д.м.н., профессор

Заведующий кафедрой: Дворниченко
В.В., д.м.н., профессор

Дата допуска к представлению
« ____ » _____ 2018 г.

Оценка _____

Протокол № ____ от
« ____ » _____ 2018 г.

Председатель ГЭК:
Калягин А.Н., д.м.н. профессор

Иркутск, 2018 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ РАБОТЫ.....	9
Материалы и методы исследования.....	9
Результаты исследования и их обсуждение.....	17
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	28
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	31
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	35

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) представляют собой новообразования, не имеющие органной принадлежности, развивающиеся из мягких тканей, расположенных в забрюшинном пространстве, а также из эмбриональных элементов. Существует более 100 гистологических вариантов НЗО [1, 9, 17, 24]. В клинической практике наибольшее значение имеют забрюшинные саркомы, которые составляют 40% всех НЗО. В мировой литературе по разным оценкам они составляют не более 2% от всех злокачественных новообразований. Злокачественные неорганные забрюшинные опухоли характеризуются инвазивным ростом, склонностью к локорегионарному рецидивированию после хирургического лечения и способностью к отдалённому метастазированию. Эти характеристики зависят от гистологического типа, степени дифференцировки опухоли и биологического потенциала [1, 5].

Основным методом лечения НЗО является хирургический. Альтернативы радикальной операции нет. Подавляющее большинство авторов сообщают, что необходимость в выполнении сложных мультивисцеральных резекций возникает в 17-86% [2, 9, 10, 15, 18, 19, 21, 22, 23]. Среди всех мультивисцеральных резекций при НЗО почка является самым частым органом, который подвергается удалению (20-47%) [1]. Однако, анализируя крупные отечественные и зарубежные исследования, представилось трудным оценить частоту истинной опухолевой инвазии. В исследовании Russo P. Et al. (1997 г.) [30], установлено, что морфологически истинная инвазия опухоли в почку подтверждена только в 27% случаев. Ретроспективное исследование, проведённое Medina-Villasecor E.A. в Hospital General de Mexico (2002 г.) [25] показало, что из 59 пациентов в 11 случаях была выполнена нефрэктомия. Исследуя гистологический препарат, установлено, что инвазии не оказалось в 4 случаях, в 6 препаратах имелся

опухолевый рост в капсулу почки и только в 1 случае зарегистрирована инвазия почечной паренхимы.

Также стоит отметить, что, несмотря на заметные успехи в онкохирургии, показатели частоты выполнения условно радикальных операций при НЗО, по данным различных авторов, противоречивы и составляют от 43 до 95%, а частота локорегионарных рецидивов после удаления НЗО превышает 50% [3, 6, 12, 15, 16, 32].

При вовлечении в опухолевый процесс почки многие десятилетия стандартом была туморнефрэктомия. С развитием анестезиологической и реанимационной служб, хирургической техники в литературе стали появляться единичные сообщения о выполнении нефросберегающих хирургических вмешательств. Например, И.С. Стилиди с соавт. (2014 г.), предложил оригинальную методику «нефросохранной» операции при высокодифференцированной липосаркоме. Методика заключается в интракорпоральном выделении «вмурованной в опухолевый процесс» почки. Данная операция выполняется с сохранением всех принципов абластики и без ущерба радикальности. Однако, подобное оперативное вмешательство возможно, когда удаётся освободить из опухоли сосудистую ножку почки и мочеточник [4]. В противном случае целесообразно проведение метода экстракорпорального выделения почки из опухолевого массива с последующей реплантацией в гетеротопическую позицию [7].

Метод реплантации почки хорошо известен и достаточно широко используется при различных патологиях в клиниках с высокоразвитой программой трансплантации органов. Впервые реплантация почки была выполнена J. D. Hardy в 1963 году [20]. С этого момента стала активно разрабатываться концепция «bench work surgery» (дословно «операция, выполненная на столе»). Активное внедрение подобных технологий в лечение злокачественных опухолей ярко отражает современную концепцию онкохирургии, заключающуюся в стремлении выполнения

органосохраняющих и высокофункциональных операций на основе необходимого онкологического радикализма (Давыдов М.И., 2009 г.). К настоящему времени накоплен огромный опыт подобных вмешательств, которые выполняют в плановой и экстренной урологии, онкоурологии и сосудистой хирургии [8, 11, 13, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 34].

Актуальность исследования заключается в определении места нефросберегающих технологий в современной стратегии хирургического лечения злокачественных НЗО, а именно - в изучении возможности выполнения реплантации почки после расширенно-комбинированного удаления первичной злокачественной НЗО.

Степень разработанности направления исследования

В настоящее время не определено место нефросберегающих технологий в хирургии НЗО. Отсутствуют чёткие показания и противопоказания к реплантации почки после удаления злокачественных НЗО в расширенно-комбинированном объёме. Не определена этапность и до конца не разработана методика выполнения экстракорпорального выделения почки из опухоли и последующей реплантацией в гетеротопическую позицию с учётом строгого соблюдения принципов онкологического радикализма. Не изучены непосредственные и отдалённые результаты подобных операций.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – больные первичными злокачественными НЗО, предмет исследования – инвазия НЗО в структуры почки.

Цель исследования - определить оптимальный объем оперативного пособия при первичных злокачественных НЗО с нефросберегающим вариантом и без ущерба для онкологической радикальности.

Задачи исследования:

1. Изучить морфологический пейзаж местно-распространённых злокачественных НЗО, определить частоту «истинной» инвазии НЗО в структуры почки.

2. Изучить частоту и сроки развития рецидива болезни у ранее радикально оперированных больных с первичными злокачественными НЗО.
3. В сравнении изучить непосредственные результаты расширенно-комбинированных операций при злокачественных НЗО.
4. Проанализировать частоту и структуру осложнений хирургического лечения злокачественных НЗО.
5. Изучить возможность проведения реплантации почки после расширенно-комбинированных операций, определить показания и противопоказания.

Научная новизна исследования

Подробно изучена частота и структура «истинной» инвазии злокачественных НЗО в структуры почки.

Убедительно показано преимущество расширенно-комбинированных операций при НЗО перед изолированным удалением опухоли.

С учётом данных морфологического анализа впервые определены показания и противопоказания к реплантации почки после расширенно-комбинированных операций при злокачественных НЗО.

Впервые обобщён опыт и обоснованы принципы хирургической техники экстракорпорального выделения почки из опухолевого массива с последующей реплантацией в гетеротопическую позицию с учётом результатов интраоперационного экспресс-морфологического исследования.

Впервые предложен оригинальный способ экспресс-морфологического определения «частоты» краёв диссекции почки после выделения из опухолевого массива *ex vivo*.

Доказана возможность выполнения экстракорпорального выделения почки из опухолевого массива с последующей реплантацией с соблюдением принципов онкологического радикализма.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на основании анализа результатов обследования и лечения пациентов с первичными злокачественными НЗО, которым было выполнено хирургическое лечение в Государственном учреждении здравоохранения Иркутском областном онкологическом диспансере за период с 2006 по 2016 гг. Всего за этот временной промежуток хирургическое лечение проведено 53 пациентам, из них у 3 по поводу рецидива НЗО. В основную группу (ОГ) были включены 23 пациента, которым было выполнено расширенно-комбинированное удаление первичной злокачественной НЗО, из них в 5 наблюдениях была выполнена реплантация почки. В группу клинического сравнения (ГКС) вошло 17 пациентов с аналогичным диагнозом, которым выполняли изолированное удаление опухоли. В исследование не включены 10 пациентов, которым была выполнена эксплоративная лапаротомия или хирургическое вмешательство в объёме циторедукции.

Первым этапом изучаемые группы сравнивали по параметрам, которые характеризуют ранние и отдалённые послеоперационные результаты. В обеих группах изучали частоту и сроки развития рецидива болезни. Также в ОГ изучена морфологическая структура местно-распространённых НЗО и частота «истинной» инвазии опухоли в структуры почки.

На втором этапе в ОГ изучена возможность реплантации почки после расширенно-комбинированного удаления НЗО и нефрэктомии.

Методы статистической обработки полученных результатов включали описательные статистики, сравнительный анализ.

Методологическая и теоретическая база исследования

В ходе методологического и теоретического обоснования проблемы использовались общенаучные принципы и методы исследования - анализ и синтез, индукция и дедукция, логический и комплексный подходы, позволяющие предположить взаимосвязь изучаемых явлений, выстроить

логическую цепочку фактических доказательств и интерпретацию полученных данных; эмпирические методы измерения и сравнения; статистические методы обработки результатов, включающие описательную статистику и сравнительный анализ.

Результаты исследования были представлены на всероссийской конференции молодых учёных-онкологов, посвящённой памяти академика РАМН Н.В. Васильева, в рамках II форума молодых учёных U-NOVUS “Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии” (Томск, 2015), научно-практической конференции “Актуальные проблемы клинической медицины” (Иркутск, 2015, 2017), межрегиональной научно-практической конференции “Актуальные вопросы хирургии и урологии” (Иркутск, 2015), межрегиональной научно-практической конференции урологов “Актуальные вопросы урологии и уроонкологии” (Иркутск, 2016), III Всероссийской конференции молодых учёных “Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии” (Москва, 2016), Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2018).

По результатам научного исследования по теме научно-квалификационной работы было опубликовано 18 работ, из них 6 статей в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Непосредственным объектом исследования были больные первичными злокачественными НЗО. Критерии включения в исследование: первичная злокачественная НЗО; полное визуальное удаление опухоли на операции, возраст пациентов – от 18 до 70 лет. Критерии исключения из исследования: рецидивы злокачественных НЗО; наличие отдалённых метастазов на момент постановки диагноза; хирургическое лечение в объёме R1 или R2 – резекции.

Полученная выборка пациентов была поделена на изучаемые группы по характеру хирургического вмешательства. В группу клинического сравнения (ГКС) вошло 17 пациентов с первичными злокачественными НЗО, которым выполняли изолированное удаление опухоли (без резекции окружающих органов живота). В основную группу (ОГ) вошло 23 пациента с первичными злокачественными НЗО, которым выполняли комбинированное удаление опухоли (с резекцией или экстирпацией вовлечённых в опухолевый процесс органов живота).

Исследуемые группы сравнивали по непосредственным и отдалённым результатам с целью определения эффективности обсуждаемых хирургических подходов в лечении первичных злокачественных НЗО. Для корректности сравнения исследуемые группы изначально были сопоставлены по основным параметрам, характеризующих пациентов (пол, возраст) (таблица 1) и опухолевый процесс (морфологический тип, степень дифференцировки, характер роста, размер опухоли, стадия заболевания) (таблица 2). В ОГ дополнительно подробно изучена частота «истинной» инвазии НЗО в структуры почки.

Таблица 1 - Распределение пациентов в клинических группах по полу и возрасту

Параметры	ГКС (n=17)	ОГ (n=23)
Пол (м / ж)	7 / 10	6 / 17
p	0,31	
Возраст, лет (M±SD)	55,8±10,6	53±13,3
p	0,43	
Примечание: M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение		

Таблица 2 - Распределение пациентов в клинических группах по характеристикам опухолевого процесса

Параметры	ГКС (n=17)	ОГ (n=23)
Морфологический тип (опухоли мезенхимы / MPNST / другие)	10 / 5 / 2	14 / 4 / 5
p	0,84 / 0,30 / 0,35	
Степень дифференцировки (G low / G high)	10 / 7	13 / 10
p	0,85	
Характер роста (одноузловой / многоузловой или мультифокальный)	15 / 2	20 / 3
p	0,64	
Размер опухоли, см (M±SD)	20,4±11,2	36,3±20,4
p	0,07	
Стадия заболевания (I / II / III / IV)	8 / 2 / 7 / 0	1 / 6 / 16 / 0
p	0,002 / 0,42 / 0,14 / -	
Примечание: M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение		

Таким образом, анализируя исследуемые группы по представленным характеристикам, не было выявлено значимых различий по основным параметрам. Статистически значимым явилось различие только в количестве пациентов с 1 стадией заболевания ($p=0,002$), которая значительно

преобладала в группе клинического сравнения с изолированным удалением НЗО.

Полученные статистические данные делают возможным дальнейшее сравнение исследуемых групп по непосредственным и отдалённым результатам хирургического лечения НЗО.

2.2 Хирургическая техника

2.2.1 Методика реплантации почки при расширенно-комбинированном удалении НЗО.

Первым этапом доступом по Пирогову (Gibson) внебрюшинно, разрезом от симфиза латерально и вверх параллельно паховой связке, контрлатеральной относительно вовлечённой опухоли почки, выполняется доступ в забрюшинное пространство. Выделяются и маркируются подвздошные сосуды, подготавливается ложе для реплантируемой почки.

Вторым этапом доступом тотальная срединная лапаротомия, выполняется доступ в брюшную полость. При вовлечении в опухолевый процесс левой почки выполняется приём левосторонней медиальной висцеральной ротации по Mattox: низводится селезеночный изгиб ободочной кишки, медиально мобилизуется нисходящая ободочная кишка, обнажается межаортокавальный промежуток. При вовлечении в опухолевый процесс правой почки выполняется приём правосторонней медиальной висцеральной ротации по Cattell-Braasch: низводится печёночный изгиб ободочной кишки, медиально мобилизуется восходящая ободочная кишка, мобилизуется двенадцатиперстная кишка по Kocher, обнажается межаортокавальный промежуток. Далее выполняется прицизионная диссекция парааортальной группы лимфоузлов (16a₁ - 16b₂). Выделяются и маркируются почечные сосуды. Неорганный опухоль с забрюшинной клетчаткой, почкой и надпочечником мобилизуется, в н/3 лигируется и пересекается мочеточник (рисунок 1). После проведения системной гепаринизации 5000 МЕ,

последовательно перевязываются почечные сосуды, органо-комплекс удаляется единым блоком вместе с висцеральной клетчаткой (рисунок 2).



Рисунок 1, 2. Интраоперационное фото: общий вид НЗО с левой почкой (левый мочеточник пересечён); после удаления препарата.

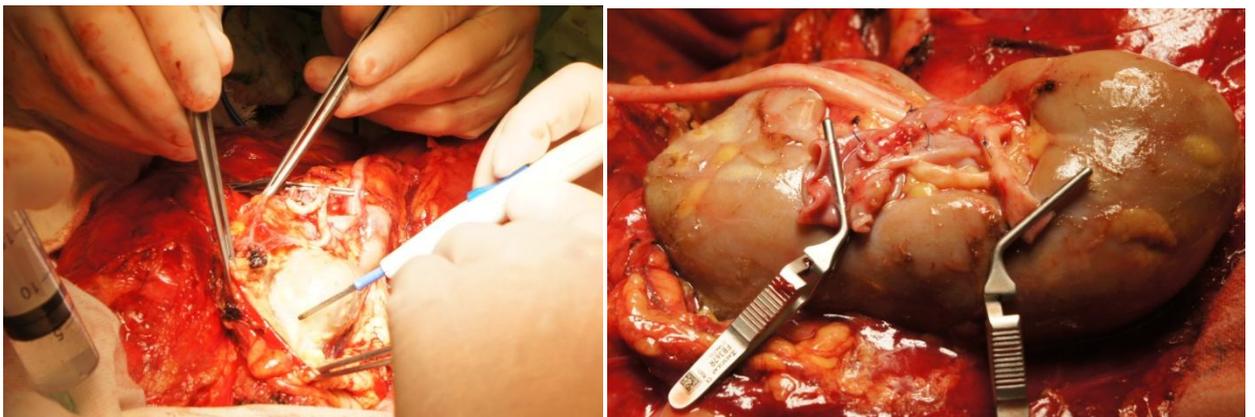


Рисунок 3, 4. Микрохирургическая диссекция почки из опухолевого массива *ex vivo*.

Третий этап заключался в создании фармакохолодовой обратимой ишемии удалённой почки с последующей экстракорпоральной микрохирургической диссекцией от жировой ткани и опухоли в условиях гипотермии (рисунок 3, 4). Канюлируется почечная артерия, в течение 10 минут выполняется перфузия почки раствором для кардиopleгии, охлаждённого до температуры 4-8 °С (рисунок 5). По завершении третьего этапа выполняются мазки-отпечатки с опухолевого узла. Далее

полипозиционно (верхний, нижний полюс, передняя, задняя поверхность, ворота почки) выполняются мазки-отпечатки с капсулы выделенной почки (рисунок 6). Далее почка помещается в лоток с ледяной крошкой изотонического раствора хлористого натрия. Стекла с мазками-отпечатками направляются на экспресс-цитологическое исследование. При отсутствии опухолевых клеток в краях диссекции почки выставляются показания к гетеротопической реплантации почки.



Рисунок 5, 6. Интраоперационные фото: создание фармако-холодовой ишемии выделенной почки; мазки-отпечатки с поверхности выделенной почки.

Четвёртым этапом ранее удалённая почка перемещена забрюшинно в контрлатеральную подвздошную ямку (рисунок 7). Последовательно накладываются анастомозы между почечной веной и наружной или внутренней подвздошной веной конец в бок или конец в конец, и между почечной артерией и наружной или внутренней подвздошной артерией конец в бок или конец в конец (Prolene 7/0) (рисунок 8). После восстановления магистрального кровотока в реплантируемой почке приступают к наложению анастомоза между мочеточником и мочевым пузырём методом экстравезикальной имплантации по Witzel-Sampson-Lich. Анастомоз выполняется на мочеточниковом стенте (PDS 6/0).

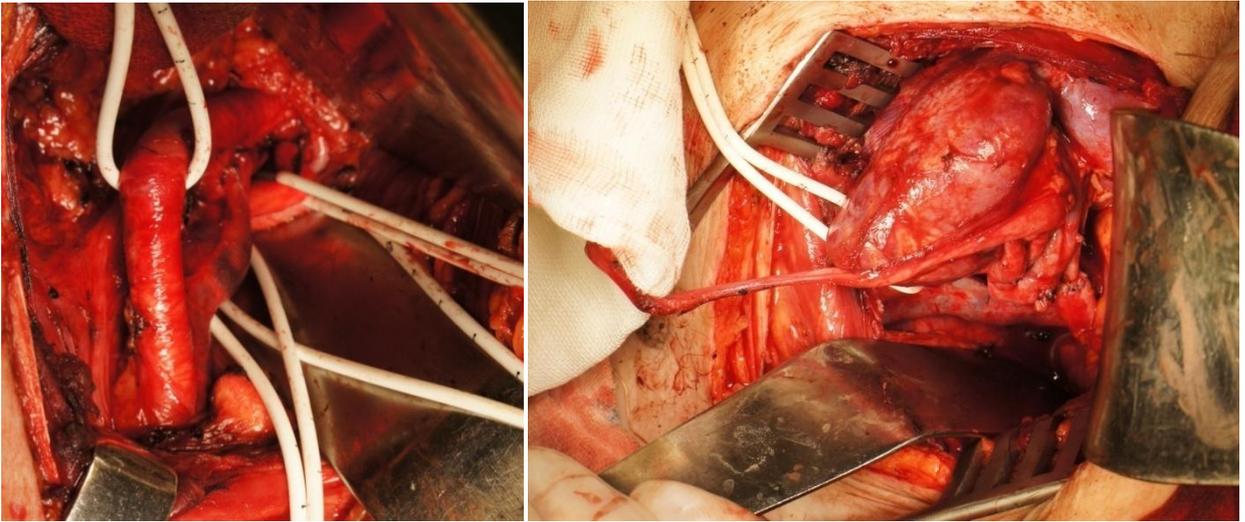


Рисунок 7, 8. Интраоперационное фото: ложе для реплантируемой почки в правой подвздошной ямке; этап восстановления магистрального кровотока в реплантируемой почке.

2.3 Методы исследования

На морфологическом этапе работы исследуемыми параметрами были морфологическая структура НЗО, опухолевая «истинная» микроинвазия в прилежащие органы и структуры, а также уровень частоты края резекции (R - критерий). Для анализа использовались данные протоколов гистологического исследования.

С целью сравнения двух вариантов хирургического удаления НЗО (расширенно-комбинированного и изолированного) применялась оценка непосредственных и отдалённых результатов лечения.

Для оценки непосредственных результатов лечения использовали следующие показатели: объём интраоперационной кровопотери, продолжительность оперативного вмешательства, длительность пребывания больного в ПИТиР после операции, послеоперационный койко-день, послеоперационная летальность. Послеоперационные осложнения оценивали по пяти степеням в соответствии с классификацией Clavien-Dindo (The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications, 2009) [14]:

I степень - любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства. Базисная медикаментозная терапия, а также лечение раневой инфекции, развившейся в стационаре.

II степень включает осложнения, требующие расширения объема медикаментозной терапии, помимо средств, указанных при осложнениях I степени, а также переливания препаратов крови и парентерального питания.

III степень - осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательства, представлена:

IIIa степенью - вмешательства, выполняемые без общей анестезии;

IIIb степенью - вмешательства, выполняемые под общей анестезией.

IV степень - опасные для жизни осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, представлена:

IVa степенью - недостаточность функции одного органа (например, диализ);

IVb степенью - полиорганная недостаточность.

V степень - летальный исход.

Для оценки отдалённых результатов лечения использовали следующие параметры: частота рецидивирования и сроки развития рецидива после радикально выполненного хирургического лечения. Для анализа частоты и сроков развития рецидивов использовали данные диспансерного наблюдения.

2.4 Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows («StatSoft», USA). Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову, Шапиро-Вилку. Статистическую обработку материала проводили при помощи методов непараметрической статистики. Для оценки различий качественных показателей использовали критерий χ^2 с поправкой Yates, а

также односторонний вариант точного критерия Фишера; для оценки различий количественных показателей пользовались U-критерием Mann — Whitney. Во всех случаях различия между группами считали значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Результаты патолого-анатомического исследования удалённого препарата после расширенно-комбинированных операций при НЗО

При проведении углублённого морфологического анализа в ОГ было установлено, что наиболее часто в 18 наблюдениях в опухолевый процесс была вовлечена почка (78,2%), в 6 наблюдениях - магистральные сосуды живота (МСЖ) (27%), и в 3 наблюдениях - ободочная кишка (14%). Стоит отметить, что у 2 пациентов имелась первичная лейомиосаркома нижней полой вены, в 5 наблюдениях выполнена реплантация удалённой почки в гетеротопическую позицию, в 6 - различные реконструкции магистрального сосудистого русла. Морфологическая структура местно-распространённых НЗО представлена на рисунке 9.

Правая почка была удалена в 8 наблюдениях (44,4%), левая почка – в 10 (55,6%). Из них в 13 наблюдениях была выполнена мультивисцеральная резекция. Распределение данной группы пациентов согласно результатам анализа аутопсийного материала: липосаркома – 9 (50%) (рисунок 10), MPNST – 3 (16,6%), лейомиосаркома – 2 (11,1%), другие опухоли – 4 (22,2%) наблюдения. При исследовании макропрепарата установлено, что опухоль охватывала почку со всех сторон в 5 (27,7%), нижний полюс и заднюю поверхность – в 9 (50%), верхний полюс - в 2 (11,1%), переднюю поверхность – в 2 (11,1%) наблюдениях.

По результатам морфологического анализа «истинная» инвазия опухоли в паренхиму почки подтверждена в 4 наблюдениях (22,2%); из них инвазия в капсулу почки установлена в 2, в паренхиму почки и почечную вену по 1 наблюдению соответственно, в 3 – при опухолях мезенхимального происхождения, в 1 – при нейрогенной опухоли.

Морфологическая структура злокачественных местно-распространённых НЗО

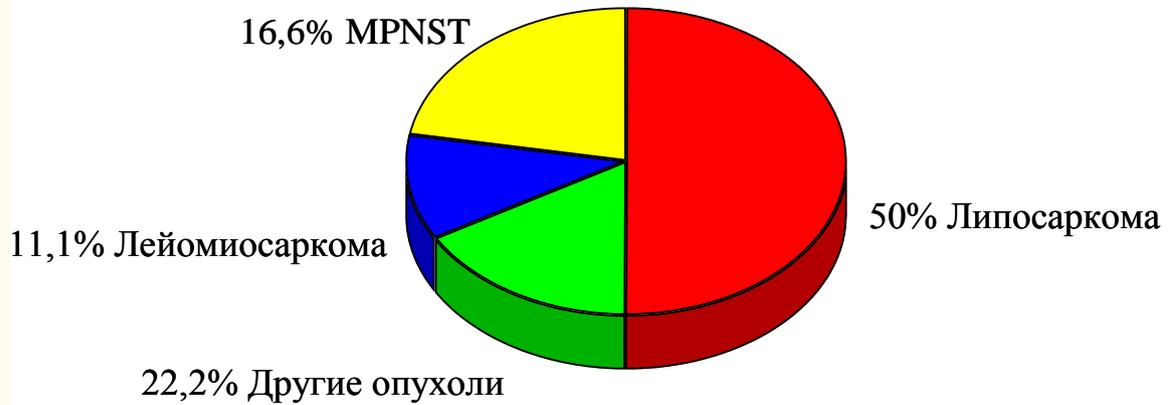


Рисунок 9. Морфологическая структура злокачественных местно-распространённых НЗО.

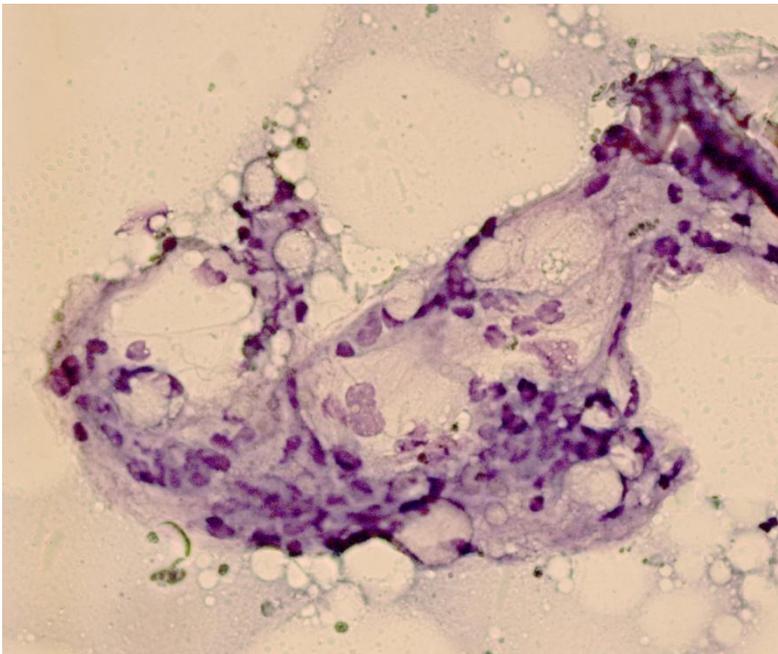


Рисунок 10. Микропрепарат. Цитологический отпечаток с опухолевой ткани. Липосаркома. Увеличение x 40 крат, окраска азур-эозин.

Таким образом, «истинная» микроинвазия злокачественных НЗО в структуры почки составляет 22,2%. Инвазивным ростом обладают злокачественные НЗО мезенхимальной природы (что коррелирует с частотой их встречаемости), наиболее часто в опухолевый процесс вовлекается нижний полюс и задняя поверхность почки. Основными причинами нефрэктомии при выполнении подобных операций служат технические трудности как выделения почки из опухолевого массива *in vivo*, так и интраоперационного определения истинной инвазии опухоли в структуры почки.

3.2 Результаты изучения особенностей рецидивирования первичных злокачественных НЗО у ранее радикально оперированных больных

При изучении частоты рецидивирования установлено, что из 40 радикально прооперированных пациентов с НЗО у 10 возник рецидив заболевания, что составило 25%. В 6 наблюдениях (60%) рецидив возник после удаления липосаркомы, в 3 (30%) - злокачественной опухоли из соединительной ткани, в 1 (10%) – MPNST.

Анализируя сроки развития рецидива с момента радикально выполненного хирургического лечения, установлено, что в среднем рецидивы заболевания возникают через $11,6 \pm 7,7$ месяцев. Пик развития приходится на 10-12 месяцев после радикально выполненной операции. Частота развития рецидивов после удаления первичных злокачественных НЗО представлена на рисунке 11.

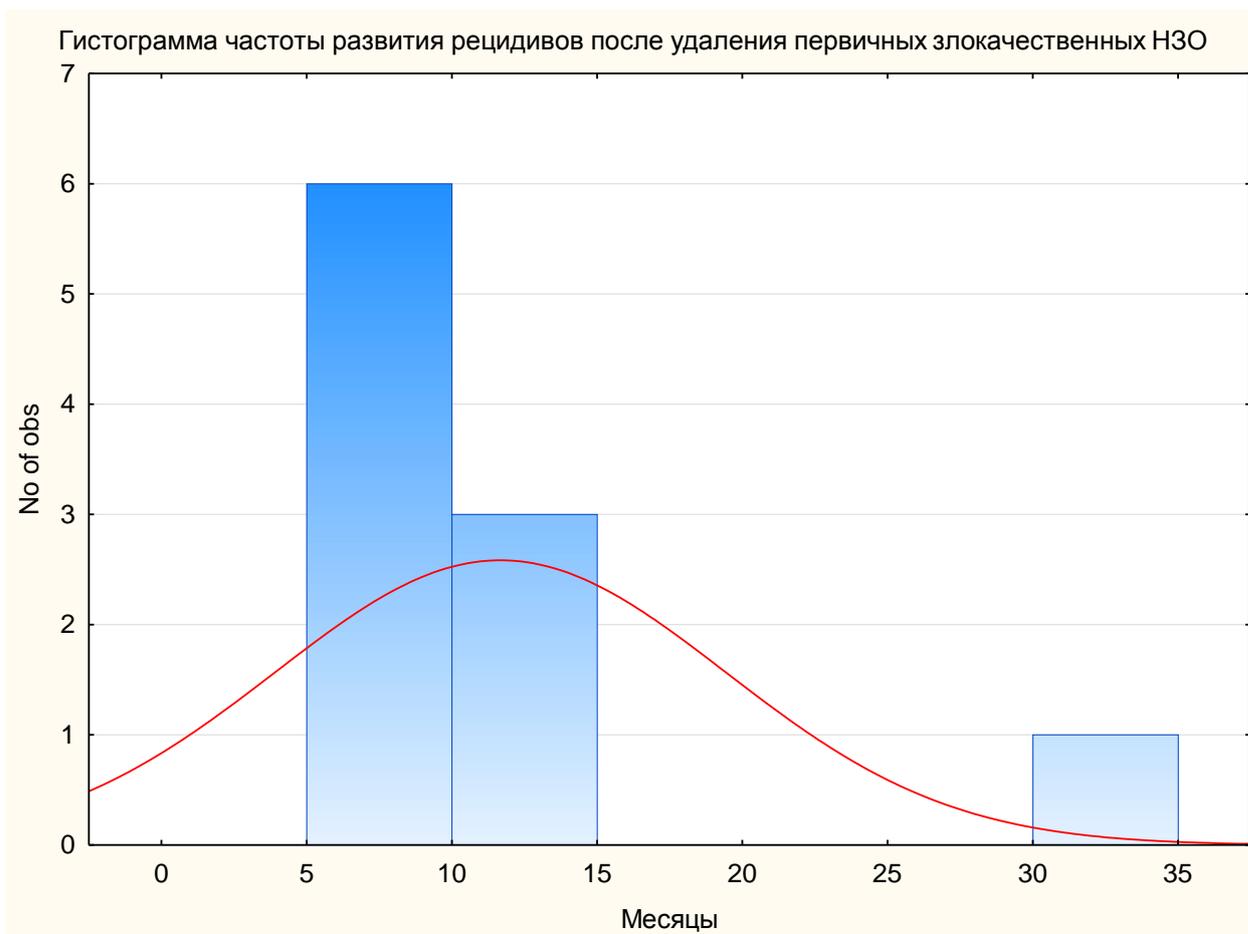


Рисунок 11. Гистограмма частоты развития рецидивов после удаления первичных злокачественных НЗО.

Также установлено, что в группе клинического сравнения за время наблюдения выявлено 7 рецидивов, что составило 41,1% от всех пациентов. В основной группе за время наблюдения зарегистрировано 3 рецидива, что составило 13%. При анализе полученных данных доказано, что изолированное удаление НЗО сопряжено с большим риском развития рецидива заболевания ($p=0,04$). Полученные результаты сравнения двух групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Результаты сравнения клинических групп по характеристикам рецидива НЗО

Пациенты	ГКС (n=17)	ОГ (n=23)	p
Количество рецидивов	7	3	0,04

Мужчин, n (%)	3	1	0,197
Женщин, n (%)	4	2	0,197
Возраст, лет (M±SD)	57,4±7,9	55,3±6	0,909
Морфологическая структура опухоли:			
Липосаркома	4	2	0,373
Фибросаркома	3	0	0,069
MPNST	0	1	1,000
Степень дифференцировки опухоли (критерий G)			
Low (1, 2)	2	0	0,174
High (3, 4)	5	3	0,189
Время до развития рецидива с момента операции, месяцы (M [min; max])	8 (7; 13)	15 (6; 32)	0,732
Примечание: M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; min – минимальное значение; max – максимальное значение			

Полученные данные подтверждают результаты крупных международных исследований, которые доказывают выраженное положительное влияние «агрессивного» хирургического подхода на отдалённые результаты лечения больных с НЗО. S. Bonvalot et al. (2009) [9, 10] продемонстрировали преимущество операций, которые сопровождаются мультивисцеральными резекциями при удалении НЗО над изолированным удалением опухоли. Оценивая отдалённые результаты, авторы достигли трёхкратного снижения количества рецидивов заболевания, безрецидивная выживаемость у них составила 78%. Таким образом, удаление первичных

злокачественных НЗО в расширенно-комбинированном варианте позволяет приблизить объём операции к R0.

3.3 Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения НЗО в зависимости от объёма хирургического пособия

Длительность операции и объём интраоперационной кровопотери сравниваемых группах представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели длительности операции и интраоперационной кровопотери

Показатель	ГКС (n=17)	ОГ (n=23)
Продолжительность операции, мин. (M±SD)	152,05±55,7	265,6±96,8
р	0,00052	
Интраоперационная кровопотеря, мл. (Me [Q25; Q75])	500,0 (400,0; 600,0)	1000 (600,0; 1000,0)
р	0,001	
Примечание: М – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; [Q25; Q75] – интерквартильный интервал		

Массивная кровопотеря во время операции отмечена у пациентов контрольной группы в 1 наблюдении, у пациентов основной группы – в 5. У всех пациентов причиной массивной интраоперационной кровопотери явилось ятрогенное повреждение МСЖ. В ОГ в двух наблюдениях объём кровопотери составил 4500,0 мл и 6800,0 мл, что потребовало использование аппарата Cell Saver.

Основными показателями, характеризующими послеоперационный период, являются количество и структура послеоперационных осложнений, продолжительность пребывания пациента в ПИТиР после операции, а также

длительность послеоперационного койко-дня. Результаты анализа послеоперационных осложнений подробно представлены в параграфе 3.4. Остальные показатели двух сравниваемых групп представлены в таблице 5 и на рисунках 12, 13.

Таблица 5 – Показатели длительности нахождения больного в ПИТиР после операции и послеоперационного койко-дня

Показатель	ГКС (n=17)	ОГ (n=23)
Нахождение в ПИТиР, ч. (M±SD)	2,5±0,9	4,6±2,6
p	0,01	
Послеоперационный койко-день (M±SD)	13,5±4,7	16,2±5,08
p	0,07	
Примечание: M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение		

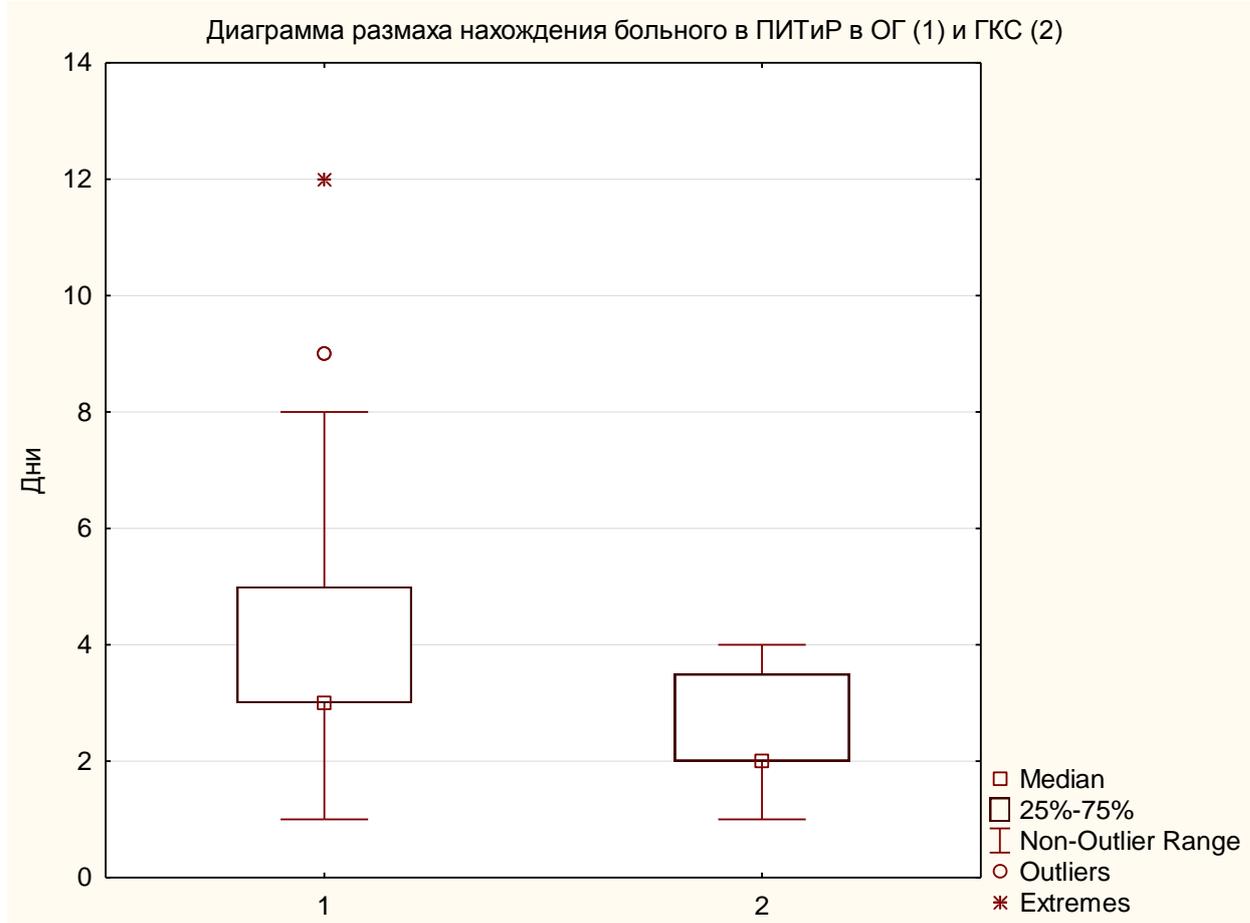


Рисунок 12. Диаграмма размаха нахождения больного в ПИТиР в группах сравнения: ОГ (1) и ГКС (2)

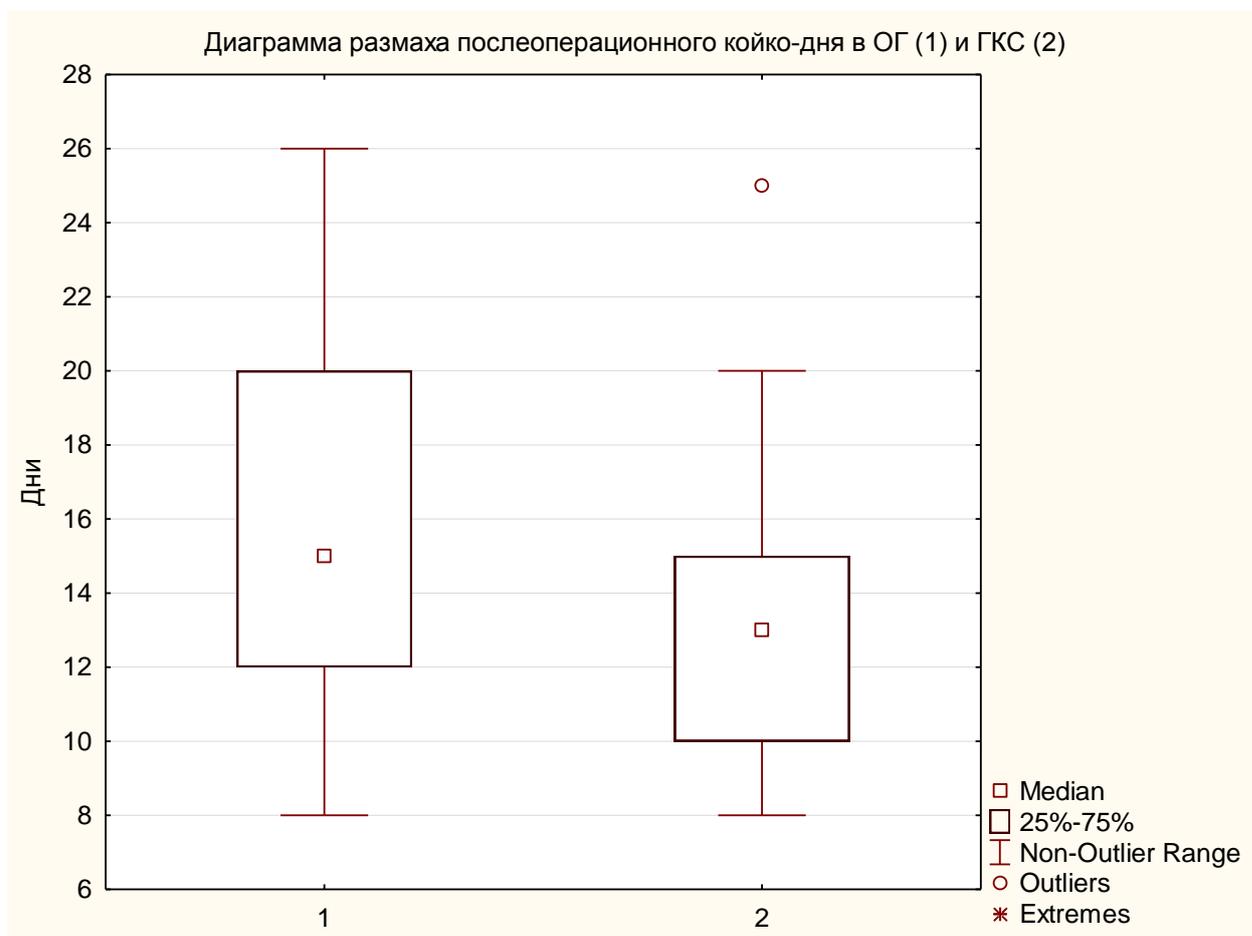


Рисунок 13 – Диаграмма размаха послеоперационного койко-дня в группах сравнения: ОГ (1) и ГКС (2)

Таким образом, в ходе сравнения изучаемых групп установлено, что выполнение расширенно-комбинированного вмешательства при удалении НЗО значительно увеличивает продолжительность операции и объём операционной кровопотери, что приводит к удлинению пребывания пациента после операции в ПИТиР. Однако статистически значимой разницы в продолжительности послеоперационного койко-дня выявлено не было.

3.4 Частота и структура осложнений хирургического лечения первичных злокачественных НЗО

Послеоперационные осложнения возникли в 11 (27,5%) наблюдениях. В группе с изолированным удалением НЗО послеоперационные осложнения

составили 23,5% (4 наблюдения), в группе с расширенно-комбинированным удалением НЗО – 30,4% (7 наблюдений), при этом $p = 0,73$ (точный критерий Фишера). Структура послеоперационных осложнений в исследуемых группах представлена в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 - Структура послеоперационных осложнений в ГКС (n=17)

Категория осложнений, Clavien-Dindo	Количество осложнений (n / %)	Осложнение
Grade I	1 / 25%	Раневая инфекция
Grade I	1 / 25%	Невропатия бедренного нерва
Grade IIIa	2 / 50%	Абсцесс поддиафрагмального пространства, малого таза
Всего	4	

В ГКС летальных исходов (Grade V) в послеоперационном периоде не было.

Таблица 7 - Структура послеоперационных осложнений в ОГ (n=23)

Категория осложнений, Clavien-Dindo	Количество осложнений (n / %)	Осложнение
Grade II	1 / 14,2%	Лимфорея
Grade II	1 / 14,2%	Коагулопатическое кровотечение в реципиентном ложе
Grade IIIa	1 / 14,2%	Абсцесс в ложе удалённой почки
Grade IIIa	1 / 14,2%	Частичная несостоятельность уретероцистоанастомоза
Grade IIIb	1 / 14,2%	Спаечная тонкокишечная

		непроходимость
Grade IIIb	1 / 14,2%	Внутрибрюшное кровотечение
Grade V	1 / 14,2%	ТЭЛА
Всего	7	

Причиной летального исхода в ОГ была массивная тромбоэмболия лёгочной артерии.

Установлено что, при хирургическом лечении НЗО, не зависимо от объёма хирургического пособия, частота осложнений I и II степени составила 36,6%, III степени – 54,5%.

Отметим, что при реплантации почки в раннем послеоперационном периоде в трёх наблюдениях развились осложнения. В первом наблюдении на фоне проведения антикоагулянтной терапии возникло кровотечение в реципиентном ложе (II категория). Кровотечение купировано консервативно в течение 24 часов с момента постановки диагноза. Выполнены отмена низкомолекулярных гепаринов, медикаментозная гемостатическая терапия, гемотрансфузия свежзамороженной плазмы. Во втором наблюдении на 7 сутки после операции диагностирован мочево́й затёк, локализованный паравезикально слева в проекции уретероцистоанастомоза (IIIa категория) (Рисунок 14 и 15). Под местной анестезией выполнено дренирование затёка под МСКТ-контролем, в реплантированный мочеточник установлен стент большего диаметра. В третьем наблюдении (IIIb) на 1 сутки диагностировано внутрибрюшное кровотечение. Выполнена релапаротомия, источник кровотечения - подвешивающая связка яичника, окончательный гемостаз достигнут путём лигирования яичниковых сосудов. Все развившиеся осложнения успешно санированы. Функция реплантированных почек сохранена. В настоящий момент пациенты живы без признаков рецидива болезни, соответственно 40, 26 и 20 месяцев.

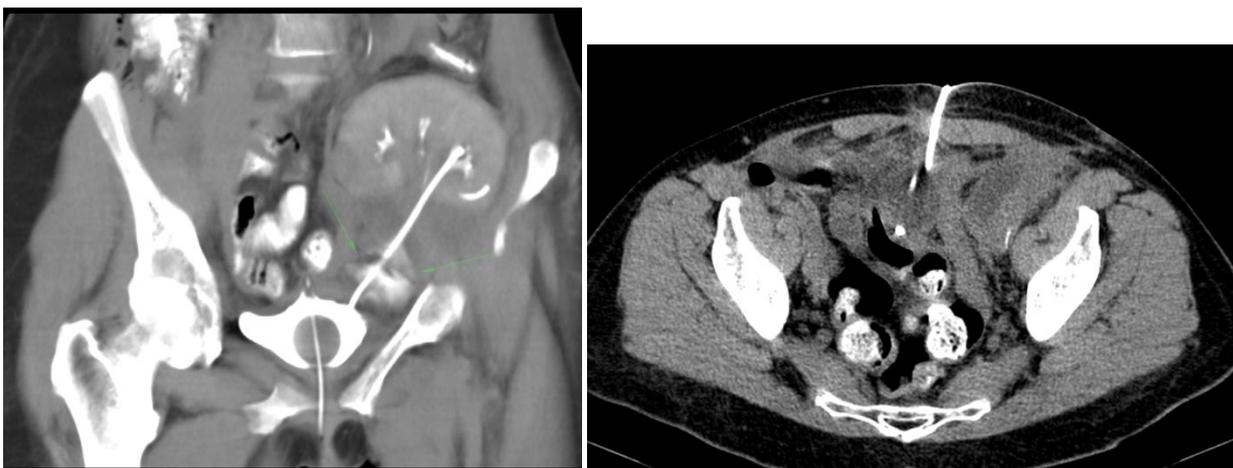


Рисунок 14, 15 – МСКТ-скан (фронтальный срез): послеоперационный контроль органов малого таза; паравезикально слева визуализируется жидкостное скопление (указано стрелками). МСКТ-скан (аксиальный срез): послеоперационный контроль органов малого таза; состояние после дренирования паравезикального мочевого затёка.

Расширение объёма операции значимо не увеличивает частоту развития послеоперационных осложнений. Большинство осложнений были управляемыми, их своевременная коррекция привела к полному выздоровлению пациентов.

Использование классификации Clavien-Dindo (2009) позволило объективно оценить структуру и степень тяжести послеоперационных осложнений. Установлено, что хирургическое лечение НЗО сопряжено с развитием послеоперационных осложнений III степени, требующих выполнения инвазивных манипуляций с целью их коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость заключается в том, что в работе была подробно изучена морфологическая структура и частота «истинной» инвазии первичной злокачественной НЗО в органы живота, в частности, в структуры почки. Также проанализирована частота и сроки развития рецидива НЗО после радикально выполненного хирургического удаления опухоли. На основании выполненного анализа доказана возможность выполнения нефросохраняющих хирургических приёмов.

Разработана методика экстракорпорального выделения почки из опухолевого массива с последующей реплантацией в гетеротопическую позицию с учётом экспресс-морфологического исследования краёв диссекции.

Предложен способ экспресс-морфологического определения «частоты» краёв диссекции почки после выделения из опухолевого массива *ex vivo*.

Выводы:

1. Инвазивным ростом обладают злокачественные НЗО мезенхимальной природы. «Истинная» микроинвазия первичных злокачественных НЗО в структуры почки составляет 22,2%, наиболее часто в опухолевый процесс вовлекается нижний полюс и задняя поверхность почки.
2. Частота развития рецидива злокачественных НЗО у ранее радикально оперированных больных составляет 25%. В среднем рецидивы заболевания возникают через $11,6 \pm 7,7$ месяцев с момента радикально выполненного хирургического лечения. Пик развития локорегионарного рецидива после радикально выполненной операции приходится на 10-12 месяцев.
3. Расширенно-комбинированные операции значимо увеличивают интраоперационную кровопотерю и продолжительность

оперативного пособия, как следствие, увеличивается продолжительность пребывания пациента в ПИТиР. Непосредственные показатели хирургического лечения (послеоперационный койко-день, осложнения, летальность) при этих операциях ничем не отличаются от аналогичных показателей изолированного удаления опухоли.

4. Частота развития осложнений после операций по удалению НЗО составляет 27,5%. Хирургическое лечение злокачественных НЗО сопряжено с развитием послеоперационных осложнений III степени, согласно классификации Clavien-Dindo, требующих выполнения инвазивных манипуляций с целью их коррекции.
5. Экстракорпоральное выделение почки из опухолевого массива с последующей реплантацией в гетеротопическую позицию позволяет выполнить органосохраняющий объём хирургического пособия с соблюдением принципов онкологического радикализма. Противопоказанием к выполнению реплантации является наличие опухолевых клеток на поверхности выделенной почки, установленное интраоперационным экспресс-морфологическим исследованием.

Практические рекомендации:

1. Лечение местнораспространённых злокачественных НЗО должно носить комбинированный характер.
2. При вовлечении в опухолевый процесс почки показано выполнение расширенно-комбинированного удаления НЗО с нефрэктомией.
3. Показанием к реплантации почки в гетеротопическую позицию является отсутствие опухолевых клеток на поверхности выделенной почки, установленное интраоперационным экспресс-морфологическим исследованием.
4. Экстракорпоральное выделение почки из опухолевого массива следует проводить после создания обратимой фармакохолодовой

ишемии почки с последующей прецизионной диссекцией от жировой ткани и опухоли в условиях гипотермии.

5. По завершению выделения почки из опухолевого массива, с целью исключения оставшейся опухолевой ткани и «истинного» опухолевого роста, необходимо проведение мазков-отпечатков с капсулы выделенной почки полипозиционно.

Перспективы дальнейшей разработки исследования

Дальнейшие исследования в этом направлении должны включать подробное изучение факторов прогноза развития рецидива болезни у ранее радикально оперированных больных с первичными злокачественными НЗО. Необходим углублённый проспективный анализ как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения данной категории больных, которым было выполнено удаление НЗО в расширенно-комбинированном объёме с последующей реплантацией почки.

Также стоит отметить, что экстракорпоральная хирургия с последующей аутотрансплантацией органов является перспективным направлением хирургической онкологии таких солидных органов как почка, печень, селезёнка.

В настоящее время применение экстракорпоральной хирургии безгранично.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов, М. М. Стратегия хирургии внеорганных сарком торако-абдоминальной локализации : дисс. ... докт. мед. наук : 14.01.12 / Давыдов Михаил Михайлович. – М., 2015. – 303 с.
2. Расулов, Р. И. Реконструктивно-восстановительные вмешательства на магистральных сосудах при повреждениях и онкологических заболеваниях органов живота : дисс. ... докт. мед. наук : 14.00.14 / Расулов Родион Исмагилович. - Томск, 2006. - 388 с.
3. Стилиди, И. С. Непосредственные результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей / И. С. Стилиди, И. Е. Тюрин, Г. И. Губина // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 25-29.
4. Стилиди, И. С. «Нефросохранные» операции в лечении больных с неорганными забрюшинными опухолями / И. С. Стилиди, М. П. Никулин, М. М. Давыдов [и др.] // Анналы хирургии. — 2014. — № 3. — С. 47-52.
5. Черемисов, В. В. Хирургическое лечение первичных и рецидивных неорганных опухолей забрюшинного пространства : дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Черемисов Вадим Владимирович. – М., 2009. – 161 с.
6. Alvarenga, J. C. Limitations of surgery in the treatment of retroperitoneal sarcoma / J. C. Alvarenga, ABS Ball, C. Fischer, I. Fryatt, L. Jones, J. M. Thomas // Br. J. Surg. – 1991. - Vol. 78. – P. 912-916.
7. Bansal, V. K. Giant retroperitoneal liposarcoma - renal salvage by autotransplantation / V. K. Bansal, M. C. Misra, A. Sharma Chhabra, L. R. Murmu // Indian J. Surg. - 2013. - Vol. 75 (2). – P. 159–161.
8. Bondevik, H. Extracorporeal surgery and autotransplantation for complicated renal calculous disease in 108 kidneys / H. Bondevik, D. Albrechtsen, G. Sødal, A. Jakobsen, I. Brekke, A. Flatmark // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1990. – Vol. 24(4). – P. 301-306.

9. Bonvalot, S. Technical Considerations in Surgery for Retroperitoneal Sarcomas: Position Paper from E-Surge, a Master Class in Sarcoma Surgery, and EORTC-STBSG / S. Bonvalot, C. P. Raut, R.E. Pollock et al. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2012. – Vol. – 19(9). – P. 2981-2991.
10. Bonvalot, S. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control / S. Bonvalot, M. Rivoire, M. Castaing et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 31–37.
11. Brekke, I. B. Fibro-muscular renal artery disease treated by extracorporeal vascular reconstruction and renal autotransplantation: short- and long-term results / I. B. Brekke, G. Sødal, A. Jakobsen, O. Bentdal, P. Pfeffer, D. Albrechtsen, A. Flatmark // *Eur. J. Vasc. Surg.* - 1992. – Vol. 6(5). – P. 471-476.
12. Brennan, M. F. Retroperitoneal sarcoma: time for a national trial? / M. F. Brennan // *Ann. Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 9. – P. 324-325.
13. Brunetti, D. R. Successful renal autotransplantation in a patient with bilateral renal artery thrombosis / D. R. Brunetti, T. M. Sasaki, G. Friedlander, M. Edson, J. D. Harviel, W. D. Adams, R. Ghaseiman, S. Jr. Cabellon // *Urology.* - 1994. – Vol. 43(2). – P.235-237.
14. Clavien P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira, J.N. Vauthey, D. Dindo, R.D. Schulick, E. de Santibañes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury // *Annals of Surgery.* – 2009. – Vol. 250(2). – P.187-196.
15. Dalton, R. R. Management of retroperitoneal sarcomas / R. R. Dalton, J. H. Donohue, Jr. P. Mucha, et al. // *Surgery.* – 1989. – Vol. 106. – P. 725–732.
16. Erzen, D. Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana / D. Erzen, M. Senear, J. Novak // *J. Surg. Oncol.* – 2005. - Vol. 91(1). - P. 1-9.
17. Gronchi, A. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients / A.

Gronchi, S. Lo Vullo, M. Fiore et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 24–30.

18. Gronchi, A. Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas. Patterns of Recurrence in 167 Patients Treated at a Single Institution / A. Gronchi, P. G. Casali, M. Fiore, L. Mariani, S. Lo Vullo, R. Bertulli, M. Colecchia, L. Lozza, P. Olmi et al. // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100(11). - P. 2448-2455.

19. Gronchi, A. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group / A. Gronchi, S. Frustaci, M. Mercuri et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30(8). – P. 850–856.

20. Hardy, J. D. Autotransplantation of the kidney for high ureteral injury / J. D. Hardy, S. Eraslan // *J. Urol.* – 1963. – Vol. 90. - P. 563-574.

21. Karakousis, C. P. Major vessels resection during limb-preserving surgery for soft tissue sarcoma / C. P. Karakousis, C. Karpaliotis, D. L. Driscoll // *World J. Surg.* – 1996. – Vol. 20. – P. 345-350.

22. Karakousis, C. P. Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical techniques / C. P. Karakousis, K. Kontzoglou, D. L. Driscoll // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1995. – Vol. 21. – P. 617-622.

23. Karakousis, C. P. Retroperitoneal sarcomas and their management / C. P. Karakousis, R. Gerstenbluth, K. Kontzoglou et al. // *Arch. Surg.* – 1995. – Vol. 130. – P. 1104–1109.

24. Lewis, J. J. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution / J. J. Lewis, D. Leung, J. M. Woodruff, M. F. Brennan // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228. – P. 355–365.

25. Medina-Villasecor, E. A. Nephrectomy in the treatment of retroperitoneal sarcoma / E. A. Medina-Villasecor, R. Martinez-Macias, I. Quezada-Adame et al. // *Rev. Mex. Urol.* – 2009. – Vol. 69(2). – P. 57-62.

26. Murray, S. P. Complex branch renovascular disease: management options and late results / S. P. Murray, C. Kent, O. Salvatierra, R. J. Stoney // *J. Vasc. Surg.* – 1994. – Vol. 20(3). – P. 338-345.
27. Novick, A. C. Microvascular reconstruction of complex branch renal artery disease / A. C. Novick // *Urol. Clin. North Am.* – 1984. – Vol. 11(3). – P. 465-475.
28. Novick, A.C. The role of renal autotransplantation in complex urological reconstruction / A. C. Novick, C. L. Jackson, R. A. Straffon // *J. Urol.* – 1990. – Vol. 143(3). – P. 452-457.
29. Pettersson, S. Extracorporeal kidney surgery and calicovesicostomy in urothelial tumors of the upper urinary tract (in German) / S. Pettersson, H. Brynger, S. Johansson, A. E. Nilson // *Z. Urol. Nephrol.* – 1981. – Vol. 74 (2). – P. 113-118.
30. Rembrink, K. Autotransplantation of the kidney. Indications and results (in German) / K. Rembrink, W. Niebel, H. Behrendt // *Urologe A.* – 1993. – Vol. 32(2). – P. 151-155.
31. Russo, P. Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma / P. Russo, Y. Kim, W. Huang et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 1997. – Vol. 4(5). – P. 421–424.
32. Shiabata, D. Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas? / D. Shiabata, J. J. Lewis, D. Leung // *J. Am. Coll. Surg.* – 2001. - Vol. 193. – P. 373-379.
33. Stormont, T.J. Pitfalls of "bench surgery" and autotransplantation for renal cell carcinoma / T. J. Stormont, D. L. Bilhartz, H. Zincke // *Mayo Clin. Proc.* – 1992. – Vol. 67(7). – P. 621-628.
34. van der Velden, J. Long-term results of surgical treatment of renal carcinoma in solitary kidneys by extracorporeal resection and autotransplantation / J. van der Velden, J. van Bockel, J. Zwartendijk, J. H. van Krieken, J. L. Terpstra // *Br. J. Urol.* – 1992. – Vol. 69(5). – P. 486-490.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumor (злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов)

ГКС – группа клинического сравнения

МЕ – международные единицы

МСЖ – магистральные сосуды живота

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЗО – неорганные забрюшинные опухоли

ОГ – основная группа

ПИТиР – палата интенсивной терапии и реанимации