

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-2-333-345

## ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Р.Р. АХТЯМОВ<sup>1</sup>, С.В. ФЁДОРОВ<sup>2</sup>, О.В. ПЬЯНКИНА<sup>1,3</sup>, Е.Д. ХАДИЕВА<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

<sup>3</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Российская Федерация

В статье описано клиническое наблюдение светлоклеточного рака пересаженной почки. Представлены клиничко-anamnestические данные, результаты обследования и хирургического лечения. Наблюдалась пациентка с терминальным нефросклерозом после аллотрансплантации почки (2008 г.) и хронической нефропатией трансплантата. При обследовании выявлена опухоль нижнего полюса трансплантированной почки. Ввиду развития терминальной стадии почечной недостаточности трансплантата, проведено радикальное хирургическое лечение с использованием превентивных рентгенхирургических методов. Приведённое наблюдение иллюстрирует необходимость своевременного полноценного периодического обследования пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию, для выявления возможных неопластических процессов.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, карцинома почки, эмболизация артерий нефротрансплантата, трансплантатэктомия, клинический случай.

**Для цитирования:** Ахтямов РР, Фёдоров СВ, Пьянкина ОВ, Хадиева ЕД. Почечно-клеточный рак трансплантата почки: описание клинического случая и краткий обзор литературы. *Вестник Авиценны*. 2024;26(2):333-45. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-2-333-345>

## CLEAR CELL RENAL CANCER IN RENAL ALLOGRAFT: CASE STUDY AND LITERATURE REVIEW

R.R. AKHTYAMOV<sup>1</sup>, S.V. FYODOROV<sup>2</sup>, O.V. PYANKINA<sup>1,3</sup>, E.D. KHADIEVA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>3</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

A retrospective analysis of a patient with renal cell carcinoma (RCC) in renal allografts is presented, providing a comprehensive overview of the patient's medical history, the findings from various examinations, and the surgical interventions. The patient had end-stage renal disease due to nephrosclerosis following a kidney allotransplantation in 2008 and subsequently developed chronic allograft nephropathy. Upon examination, a tumor was discovered in the lower pole of the transplanted kidney. As a result of the end-stage renal transplant failure development, the patient underwent radical surgical treatment using advanced image-guided surgical techniques. This case is a compelling example of the critical importance of regular, thorough screenings for patients undergoing immunosuppressive therapy to identify any potential neoplastic processes promptly.

**Keywords:** Kidney transplantation, kidney carcinoma, renal allograft embolization, transplant nephrectomy.

**For citation:** Akhtyamov RR, Fyodorov SV, Pyankina OV, Khadieva ED. Pochechno-kletochnyy rak transplantata pochki: opisanie klinicheskogo sluchaya i kratkiy obzor literatury [Clear cell renal cancer in renal allograft: Case study and literature review]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(2):333-45. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-2-333-345>

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общепризнано, что по сравнению с населением в целом, во всех регионах мира, риск развития большинства видов рака существенно увеличивается после трансплантации органов [1]. Согласно модели линейной регрессии, заболеваемость раком у реципиентов в условиях иммуносупрессии увеличивалась примерно на 0,1% каждый месяц [2]. У реципиентов трансплантата почки общий риск злокачественных ново-

### BACKGROUND

It is now widely accepted that the risk of developing most types of cancer is significantly higher after organ transplantation compared to the general population worldwide [1]. According to a linear regression model, the incidence of cancer in renal allograft recipients under immunosuppression increases by approximately 0.1% each month [2]. Kidney transplant recipients have a 2- to 4-fold higher overall risk of malignancy compared to the

образований в 2-4 раза выше по сравнению с общей популяцией того же возраста и пола. На международной когорте пациентов доказано, что трансплантация почки увеличивает риск развития рака многих органов, при этом наиболее часто реципиенты трансплантата почки (РТП) подвергаются повышенному риску развития почечно-клеточного рака (ПКР): риск ПКР увеличивается в 5 раз. Наиболее часто выявляется неходжкинская лимфома, а также рак лёгкого, почки или печени, которые в общей сложности составили 43% всех опухолей у пациентов после трансплантации, в то время как в общей популяции данный показатель составляет 21% [3].

Пути возникновения рака на разных этапах перитрансплантационного периода следующие:

1. Донорский трансмиссивный рак. Рост больных с ХПН и нехватка доноров органов во многих странах привели к использованию расширенных критериев для доноров почек, включая использование доноров с известными злокачественными новообразованиями почек. Потенциально возможен перенос раковых клеток самой пересаженной почкой. Почки прижизненных доноров с небольшими (от 0,5 до 4 см в диаметре) почечно-клеточными карциномами низкой гистологической степени могут быть использованы для трансплантации после удаления опухоли у реципиентов с низким риском рецидива. У кадаверного донора, если ПКР  $\leq 4$  см и ядерная степень  $\leq II$ , допустимо использовать контрлатеральную почку. Случайно обнаруженные небольшие образования почек (менее 1 см) не являются противопоказанием к трансплантации. Предпочтительно эти почки используются реципиентам из группы повышенного риска (возраст старше 60 лет, проблемы с доступом к диализу) и после информированного согласия [4, 5].

2. Рак «*de novo*» нефротрансплантата.

3. Метастатический рак. Возможно метастазирование ПКР нативных почек и других органов реципиентов в трансплантат. ПКР, обнаруженный во время обследования кандидата на трансплантацию, обязательно нуждается в лечении, и для ограничения риска рецидива, обычно рекомендуется период наблюдения перед трансплантацией. Период наблюдения может быть пропущен для urgentных кандидатов на трансплантацию со случайно обнаруженными и удалёнными ПКР небольшого размера (до 3 см) [6].

90% случаев ПКР выявляются в нативных почках. Частота его выше, если ПКР возникает при приобретённой кистозной болезни почек, особенно при её развитии на фоне длительного диализа. Предполагается, что нерегулируемый рост и пролиферация клеток в гиперпластической кистозной ткани являются причиной роста опухоли и последующего ПКР. Риск ПКР в этой популяции 4,6-5% по сравнению с 3% в общей популяции. Только 10% этих опухолей встречаются в аллотрансплантате почки. Частота выявления опухолей в почечном трансплантате составляет 0,5% всех пациентов с трансплантацией почки, а период времени от трансплантации до её обнаружения обычно составляет несколько лет (10-21 год) [7].

Длительно проводимая иммуносупрессия приводит к различным онкологическим заболеваниям от 6 до 20% реципиентов почечных трансплантатов и является одной из наиболее частых причин смерти этой категории больных. Ингибиторы кальцинейрина (базовые иммуносупрессанты) способствуют фиброзу и атрофии канальцев в почках, также они могут способствовать росту опухоли за счёт ингибирования путей репарации ДНК и апоптоза. Исследования также продемонстрировали связь между ПКР и использованием поликлональных антител и антагонистов IL-2. Было показано, что частота возникновения рака после 10 лет функционирования трансплантата (иммуносупрессии) составляет 20-30%, а через 20 лет – 45% [8].

general population of the same age and sex. An international cohort study has shown that kidney transplantation increases the risk of developing cancer in many organs, with kidney transplant recipients being at a 5-fold increased risk of RCC. The most common types of cancer after transplantation include non-Hodgkin's lymphoma, as well as cancers of the lung, kidney, and liver, which together accounted for 43% of all tumors in transplant patients, compared to 21% in the general population [3].

Cancer in a kidney transplant recipient at different steps in the transplant process can be classified into four types:

1. Donor-transmitted cancer. The shortage of organ donors and the growing number of patients with end-stage renal disease (ESRD) has led to the consideration of expanded criteria for kidney donors. These criteria include using kidneys from donors with known kidney cancers. There is a potential risk of transferring cancer cells with the transplanted kidney. However, kidneys from living donors with small, low-grade renal cell carcinomas (0.5 to 4 cm in diameter) can be used for transplantation after the tumor is removed, with a low risk of cancer recurrence for the recipient. In the case of a deceased donor, if the RCC is 4 cm or less and has a low nuclear grade (grade II or lower), it is acceptable to use the other kidney for transplantation. Small kidney masses (less than 1 cm) incidentally discovered are not a barrier to transplantation. These kidneys are preferably utilized for high-risk recipients (e.g., over 60 years old or with dialysis access failure) and only after obtaining informed consent [4, 5].

2. *De novo* cancer, which develops from the recipient cells as a long-term consequence of transplantation

3. Metastatic cancer. Metastasis of RCC from the native kidneys or other organs into a transplant is possible. Suppose RCC is found during the evaluation of a transplant candidate. In that case, it should be treated, and a period of observation before transplantation is usually recommended to reduce the risk of recurrence. However, urgent transplant candidates may skip the observation period if small RCCs (up to 3 cm) are incidentally discovered and removed [6].

About 90% of RCC cases are detected in native kidneys. The frequency of RCC is higher in cases where it occurs with acquired cystic kidney disease, especially in individuals undergoing long-term dialysis. Dysregulated cell growth and proliferation in hyperplastic cystic tissue are hypothesized to cause tumor growth and subsequent RCC. The risk of RCC in this population is 4.6-5%, compared to 3% in the general population. Only 10% of these tumors occur in the renal allograft. The incidence of tumor detection in a renal transplant is 0.5% of all kidney transplant patients, and the time from transplantation to detection usually lasts between 10 and 21 years [7].

Long-term immunosuppressants can result in various cancers in 6 to 20% of kidney transplant recipients, and it is one of the most common causes of death in this patient group. Calcineurin inhibitors, basic immunosuppressants, can cause fibrosis and tubular atrophy in the kidneys and may promote tumor growth by inhibiting DNA repair and apoptosis pathways. Studies have also shown a connection between RCC and the use of polyclonal antibodies and IL-2 antagonists. It has been observed that the incidence of cancer after ten years of graft functioning with immunosuppression is 20-30%, and after 20 years it is 45% [8].

Regarding treating metastatic RCC, recent studies among patients on immunosuppression-free protocols demonstrated that immunotherapy combinations can improve survival. However, there are no studies on the use of immunotherapy in post-trans-

В отношении консервативного лечения метастатического ПКР недавние исследования среди популяции пациентов без иммуносупрессии (по поводу наличия аллотрансплантатов) показали, что комбинации иммунотерапии улучшают выживаемость. Однако исследования применения иммунотерапии на категории пациентов после трансплантации отсутствуют. В современном понимании не существует единого мнения о том, как следует модифицировать схемы иммуносупрессии для пациентов, у которых развивается ПКР после трансплантации почки. Серия случаев применения ингибиторов иммунных контрольных точек [9] у одной трети реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов с различными типами рака указывает на частичный или полный регресс опухоли, но при этом примерно у 40% развивается отторжение [10].

Снижение смертности реципиентов почечного трансплантата, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и инфекциями, делает рак второй или третьей наиболее частой причиной смерти [11]. Более того, заболеваемость почти всеми типами рака, в том числе у РТП, увеличилась особенно у пациентов с известными онкогенными вирусными инфекциями, и исход рака у них более серьёзен, чем в общей популяции [12].

Основные подклассы ПКР, как в нативных почках, так и в нефротрансплантате, включают светлоклеточный, папиллярный и хромофобный; каждый имеет различные морфологические проявления, зачастую разные клинические характеристики, прогностическое значение [13].

В настоящее время среди онкологов и трансплантологов нет единого мнения по поводу ведения опухолей пересаженной почки. В качестве альтернативы хирургическому лечению у РТП без развития уремии индивидуально, учитывая вариабельность скорости роста опухоли, при опухолидных образованиях диаметром менее 3 см, предложена её периодическая диагностическая визуализация [14]. Лечение ПКР у РТП создаёт существенные проблемы с соотношением иммуносупрессивной и противоопухолевой терапии, для чего используются схемы мониторируемой минимизации терапии ингибиторами кальцинейрина с включением в схему ингибиторов лимфопролиферативного сигнала (mTOR), которые парадоксальным образом обладают как иммунодепрессивными, так и противоопухолевыми свойствами. Терапия рака у РТП связана с риском более высокой токсичности, а также отторжения и/или повреждения трансплантата, что представляет собой уникальную проблему в его лечении. Сообщается о неоптимальном лечении рака, способствующем худшему прогнозу злокачественных новообразований в этой популяции [15].

На практике конкретных рекомендаций по оценке или лечению опухолей почечных аллотрансплантатов не существует, различные стратегии лечения, с некоторыми изменениями, используются до тех пор, пока это целесообразно. Хирургический метод лечения рака как собственных почек, так и трансплантированных является наиболее эффективным, объём и технические аспекты которого остаются предметом дискуссии до настоящего времени. К наиболее часто обсуждаемым вопросам относятся необходимость органосохраняющих операций, размер и локализация опухоли, длительность безопасного времени ишемии почки, выживаемость и качество жизни пациентов.

При локализованном ПКР коррекция терапии и радикальное удаление опухоли с частью почки или нефрэктомия, в основном, излечивают от онкологического процесса. Поэтому до недавнего времени стандартным лечением ПКР трансплантированных почек повсеместно являлась радикальная нефрэктомия, независимо от особенностей новообразования. Это приводит к тому, что пациенты раньше возвращаются на гемодиализ, что влечёт за со-

plant patients. There is currently no consensus on how immunosuppressive regimens should be adjusted for patients who develop RCC after kidney transplantation. A case series of immune checkpoint inhibitors [9] in one-third of solid organ transplant recipients with various types of cancer indicates partial or complete tumor regression, but approximately 40% develop rejection [10].

Reduced mortality in kidney transplant recipients due to cardiovascular disease and infection places cancer as the second or third most common cause of death [11]. Furthermore, the incidence of almost all types of cancer, including RCC, has increased, especially in patients with known oncogenic viral infections, and the prognosis is worse than in the general population [12].

The major subtypes of RCC, both in the native kidney and the transplanted kidney, include clear cell, papillary, and chromophobe; each has variable clinical and morphological characteristics and prognostic significance [13].

Currently, there is no consensus among oncologists and transplant specialists regarding the management of transplanted kidney tumors. Considering the variability of tumor growth rate, regular medical imaging as a screening tool has been proposed for tumors with a diameter of less than 3 cm as an alternative to surgical treatment for renal transplant patients without the development of uremia [14]. Treating RCC in renal transplant patients presents significant challenges in striking the right balance between immunosuppressive and antitumor therapy. Monitoring schemes for minimizing therapy with calcineurin inhibitors and including lymphoproliferative signal inhibitors (mTOR) in the regimen are used, as these inhibitors paradoxically have both immunosuppressive and antitumor properties. Cancer therapy for renal transplant patients is linked to a higher risk of severe toxicity during treatment, as well as graft rejection and damage, posing a unique challenge in its treatment. Suboptimal cancer treatment has been reported to contribute to a poorer prognosis in these patients [15].

There are no practical recommendations for evaluating or treating renal allograft tumors. Various treatment strategies, with some modifications, are used as long as they are appropriate. Surgical treatment for cancer of both native kidneys and transplanted kidneys is considered the most effective method. However, the extent and technical aspects of this treatment remain subjects of debate to this day. Frequently discussed issues include the indications for organ-sparing surgery, the size and location of the tumor to be considered cancerous, ischemic time, and patients' survival and quality of life.

For localized RCC, therapy adjustments combined with partial nephrectomy or radical nephrectomy are generally curative. Until recently, radical nephrectomy was the gold standard treatment for RCC in transplanted kidneys, regardless of the tumor's characteristics. However, this approach resulted in patients requiring hemodialysis at an earlier stage, leading to increased mortality and morbidity rates among this patient group [16]. As a result, there is a growing trend towards the consideration of nephron-sparing surgery techniques as a viable option.

Types of surgical operations used for cancer in a transplanted kidney are as follows:

- Radical nephrectomy is the preferred treatment option for centrally located tumors, tumors of stage  $T_2N_0M_0$  and higher, and in cases where there is a tumor accompanied by progressive loss of kidney function or development of end-stage chronic renal failure of the graft.
- Kidney tumor partial resection or enucleation is a treat-

бой рост смертности и заболеваемости этой категории больных [16], в связи с чем всё чаще рассматриваются нефронсберегающие методики.

Виды операций, применяемых при раке пересаженной почки:

- радикальная нефрэктомия – преимущественный вариант лечения заболевания при центрально расположенных опухолях, опухолях стадии  $T_2N_0M_0$  и выше; наличии опухоли при дисфункциональности или развитии терминальной стадии хронической почечной недостаточности трансплантата
- резекция, энуклеация опухоли почки – вариант лечения при новообразованиях почки, обнаруживаемых на ранней стадии ( $T_1N_0M_0$ ) вне центрального расположения и ворот почки
- паллиативная нефрэктомия – выполняется при метастатическом раке почки.

Операции могут выполняться открытым или лапароскопическим способами. При открытых методиках, исходя из возможностей (в связи с выраженным рубцовым перипроцессом ложа нефротрансплантата), проводится регионарная лимфаденэктомия.

В связи с обнадеживающими результатами, для пациентов, у которых хирургическое вмешательство не является методом выбора, например, у пожилых людей, а также в случаях тяжёлой сопутствующей патологии, неоперабельности или отказа от хирургического вмешательства, на стадии T1N0M0 развития карциномы почек и нефротрансплантата применяются консервативные варианты лечения, в частности аблятивная терапия (радиочастотная абляция, криоабляция, микроволновая абляция, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, необратимая электропорация). Имеющиеся отчёты показывают отличную выживаемость пациентов, оптимальный онкологический исход и сохранённую функцию почек с приемлемой частотой осложнений [17].

Тем не менее, редкость и гетерогенность заболевания, количество доступных вариантов и отсутствие данных долгосрочного наблюдения не позволяют адекватно определить преимущества и ограничения конкретного лечения. Роль активного скрининга и модификации иммуносупрессии также остаётся дискуссионной [18].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить результаты диагностики и лечения случая карциномы почечного трансплантата.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ опыта ведения пациентки с ПКР трансплантата. Объект исследования: пациентка в возрасте 32 лет, срок после аллотрансплантации почки – 12,5 лет.

Проанализировано 18 электронных медицинских карт пациентки, получавшей стационарную медицинскую помощь с 2008 по 2023 годы. Публикация согласована с администрацией Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийск и соответствует Хельсинкской декларации 1975 г. Информированное согласие пациентки на публикацию статьи получено.

### Клинический случай

Пациентка У., 32 года, поступила 05.04.2021 г. с диагнозом: Терминальный нефросклероз (неуточнённого генеза). Хроническая болезнь почек С5 (Т). Аллотрансплантация почки от родственного донора (2008 г.). Хроническая нефропатия транспланта-

ment option for kidney tumors detected at an early stage ( $T_1N_0M_0$ ) outside the renal hilum in a peripheral location.

- Palliative nephrectomy is performed for metastatic kidney cancer.
- These operations can be performed using open or laparoscopic techniques. With open techniques, regional lymphadenectomy should be performed if possible. However, the option is limited due to excessive scarring of the allograft bed.

For patients in whom surgery is contraindicated, such as elderly individuals, those with severe comorbidities, or those who refuse surgery, conservative treatments are used for stage T1N0M0 kidney carcinoma and renal allograft. The methods include ablative therapy such as radiofrequency ablation, cryoablation, microwave ablation, high-intensity focused ultrasound, and irreversible electroporation. Reports show excellent patient survival, optimal oncological outcome, preservation of renal function, and acceptable complication rates [17].

However, the rarity and heterogeneity of the disease, the number of available options, and the need for long-term follow-up data prevent the benefits and limitations of specific treatments from being adequately defined. The role of active screening and modification of immunosuppression also remains controversial [18].

We present a retrospective analysis of a patient with RCC in a renal allograft, 12.5 years after kidney transplantation, managed at our institution. Eighteen electronic medical records of the patient who received inpatient medical care from 2008 to 2023 were analyzed. The publication was agreed upon with the administration of the District Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, Russia, and complies with the Declaration of Helsinki of 1975.

### Case report

A 32-year-old female was admitted on April 5, 2021, for chronic graft nephropathy: chronic cyclosporine toxicity (GFR – 12 ml/min). Renal transplant cancer  $T_{1a}N_0M_0$ , clinical group II, ICD-10 D41.0 is suspected.

#### The patient's medical history

The patient was previously diagnosed with end-stage renal disease due to nephrosclerosis of unknown origin and chronic kidney disease stage 5 (G5). As a result, the patient underwent kidney allotransplantation from a related donor (2008).

The patient had a history of pyelonephritis since childhood. At the age of 15, she developed arterial hypertension with blood pressure reaching up to 220/140 mm Hg. When the patient was pregnant, aged 19, the creatinine level increased to 700  $\mu\text{mol/l}$ , and GFR decreased to 9 ml/min. As a result, renal replacement therapy through hemodialysis was started.

**Family history:** The patient's grandmother was diagnosed with breast cancer at the age of 50. There is no family history of RCC.

**Kidney donor history:** The patient mother was 42 years old at the time of kidney donation. She tested negative for CMV, HBV, and HCV.

In 2008, kidney transplantation from a living related donor was performed at the V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs in Moscow, Russia.

**Immunological compatibility analysis:** ABO compatibility – ABO-compatible blood type B (B-ABO); the complement-de-

та: хроническая циклопориновая токсичность (СКФ – 12 мл/мин). Подозрение на рак почечного трансплантата T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, II клиническая группа (D 41.0).

Из анамнеза: пиелонефрит с детского возраста. С 15-ти лет – артериальная гипертензия до 220/140 мм Hg. В 19 лет на фоне беременности отмечены повышение уровня креатинина до 700 мкмоль/л и снижение СКФ до 9 мл/мин. Начата заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа.

Наследственная предрасположенность: у бабушки рак груди в 50 лет. В семейном анамнезе ПКР не выявлено.

Данные о доноре почки: мама, на момент эксплантации 42 года, CMV-, HBV-, HCV- статусы – отрицательные.

В 2008 г. в Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова (г. Москва) выполнена аллотрансплантация родственной почки.

Данные об иммунологической совместимости: АВО-совместимая (В (III)), cross-match (перекрёстная лимфоцитарная реакция) – отрицательный, HLA – одно несовпадение эплетов по первому классу гистосовместимости.

Иммуносупрессия – индукция симулект 40 мг, базисная терапия – циклоспорин ((CsA) 250 мг/с), микрофеноловая кислота (1440 мг/с), метилпреднизолон. Функция трансплантата немедленная, креатинин при выписке 120 мкмоль/л, протеинурии нет. Средняя концентрация C0 CsA 190-210 нг/мл.

Онкогенные вирусы реципиента в 2008 г.: ПЦР на CMV, HBV, HCV, HEV, Epstein-Barr virus (EBV), Human herpes virus VI, Herpes simplex virus 1,2 – отрицательные.

Поздний посттрансплантационный период: контроль концентрации CsA неудовлетворительный, выявлено носительство CMV и EBV инфекций, назначена терапия ванганцикловиром 450 мг/сут, терапию не принимала.

Через 3 года (в 2011 г.): снижение СКФ до 44 мл/мин. Методом ПЦР выявлен CMV в крови и моче, исходя из данных репликации, периодически проводилась терапия персистирующей CMV-инфекции. Отмечается рецидивирующее течение пиелонефрита трансплантата, проводилась персистирующая антибактериальная терапия.

В динамике (2019 год): хроническая нефропатия трансплантата прогрессирует, функция трансплантата снижена (СКФ – 21 мл/мин). Концентрация CsA, исходя из сроков и функции достаточная, в пределах C0 60 нг/мл, C2 600 нг/мл. От биопсии нефротрансплантата пациентка воздерживалась. В ноябре 2020 года при СКФ 18 мл/мин сформирована артериовенозная фистула левого предплечья. Госпитализирована на оперативное лечение в связи с выявлением опухоли нефротрансплантата.

При поступлении пациентка жалоб особых не предъявляла. Общее состояние относительно удовлетворительное. Рост – 163 см, вес – 62 кг, ИМТ – 23,6 кг/м<sup>2</sup>. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Пастозность, периферические отёки отсутствуют. Новообразования на коже не определяются, щитовидная железа не увеличена, в молочных железах образования не пальпируются, периферические лимфатические узлы не изменены. Язык влажный, чистый. Живот симметричный, при пальпации – мягкий, безболезненный. Печень, селезёнка не пальпируются. Область почек не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены. Тоны сердца ясные, патологических шумов нет. АД на двухкомпонентной схеме гипотензивных препаратов – 140/80 мм Hg, ЧСС 82 уд/мин. В области левого предплечья – функционирующая артериовенозная фистула, над ней выслушивается характерный систолический шум. Гинекологический статус без особенностей.

pendent cytotoxic (CDC) crossmatch-negative; HLA-matched/mismatched status: one HLA class I mismatched eplet.

Induction immunosuppression involved the administration of a 40-mg dose of Simulect® (basiliximab). Primary therapy included the administration of cyclosporine A (CsA) at 250 mg/day, mycophenolic acid at 1440 mg daily, and methylprednisolone. Immediate graft function was observed, and the creatinine level at discharge was 120 µmol/l, without proteinuria. The median trough (C0) level of cyclosporine A (CsA) was 200 ng/ml, ranging from 190 to 210 ng/ml.

In 2008, tests were conducted to detect oncogenic viruses in the recipient. The PCR tests for CMV, HBV, HCV, HEV, EBV), HHV-6, HSV-1, and HSV-2 all returned negative.

During the late post-transplantation period, the monitoring of CsA concentration could have been conducted more effectively. The patient was found to be seropositive for CMV and EBV infections. Despite being prescribed valganciclovir 450 mg/day, the patient was non-compliant with treatment.

In 2011, three years after kidney transplantation, the GFR decreased to 44 ml/min. The PCR detected CMV in the blood and urine. Based on the replicated data, the persistent CMV infection was treated regularly. Additionally, there were recurrent episodes of acute graft pyelonephritis, which required therapy with long-term antibiotics.

In 2019, it was observed that the chronic nephropathy of the transplanted kidney was progressing, leading to reduced kidney function with a GFR of 21 ml/min. The CsA concentration was within the therapeutic range (C0 60 ng/ml, C2 600 ng/ml). The determination considers the treatment duration and kidney function. The patient opted not to undergo a kidney transplant biopsy. In November 2020, with a GFR of 18 ml/min, a hemodialysis arteriovenous fistula was created in the left forearm. The patient was hospitalized for surgical treatment after a tumor in renal allografts was detected.

#### General and systemic examination of the patient on admission

Upon admission, the patient presented with no specific complaints. The general condition of the patient was fair. Height: 163 cm, weight: 62 kg, BMI: 23.6 kg/m<sup>2</sup>. Mental status is not altered. The skin is uniform in color and normal. Mucous membranes are moist. The skin turgor is normal, with no peripheral edema. No cutaneous mass lesions are detected, the thyroid gland is not enlarged, no localized lesions in the mammary glands are palpable, and no regional lymphadenopathy was detected. The tongue is pink and moist; no fissures or other abnormalities were noted. The abdomen is symmetrical, and the umbilicus is midline, soft, and non-tender upon palpation. The liver and spleen are not palpable. No lesions in the kidney area are detected, and Murphy's punch sign is negative on both sides. No bowel and bladder dysfunctions are present. Heart sounds are audible and clear; there are no murmurs. AP on the background of a 2-class regimen of antihypertensive drugs is 140/80 mm Hg, heart rate is 82 beats/min. A functioning arteriovenous fistula with a characteristic fistula bruit auscultated above it is in the left forearm area. The gynecological exam did not reveal any changes.

#### Local examination of the patient

The kidney graft in the right iliac region is not enlarged, elastic, and painless. Urination is easy and painless. Urine 24-hour volume is 1800 ml/day (normal), and nocturia is up to 2 times per night.

Местный статус: в правой подвздошной области пальпируется трансплантат, плотно-эластичный, безболезненный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез 1800 мл/сут, адекватный, никтурия до 2 раз.

#### Лабораторные исследования при поступлении

Анализ крови общий: Hb – 94 г/л; СОЭ – 55 мм/ч; лейкоциты –  $6,92 \times 10^9$ /л; эритроциты –  $3,29 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты –  $237 \times 10^9$ /л; гематокрит – 27%.

Биохимический анализ крови: общий белок – 56,4 г/л; общий билирубин – 11,9 мкмоль/л; прямой билирубин – 3,2 мкмоль/л; мочевины – 13,2 ммоль/л; креатинин – 560 мкмоль/л; АЛТ – 4,9 ед/л; АСТ – 13,6 ед/л; глюкоза – 4,07 ммоль/л.

Электролиты: натрий – 139 ммоль/л; хлориды – 101,2 ммоль/л; калий – 5,1 ммоль/л.

Проба Реберга: скорость клубочковой фильтрации – 11,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; канальцевая реабсорбция – 90,1%.

Коагулограмма: фибриноген – 4,3 г/л; АПТВ – 31,5 с; протромбиновое время по Квику – 103,5%; МНО – 0,97.

Анализ мочи общий: цвет – соломенно-жёлтый; прозрачная; реакция – слабо кислая (рН 6,0-6,5); удельный вес – 1020; реакция на белок количественно – 0,82 г/л; реакция на сахар качественно – отрицательная; реакция на билирубин качественно – отрицательная; реакция на ацетон качественно – отрицательная; эритроциты – 5-6; лейкоциты – 8-12; клетки эпителия – 5-7; бактериальная флора – ++ в поле зрения.

#### Данные инструментальных исследований нефротрансплантата

Кистозные образования в различных сегментах почки, в том числе нижнем полюсе, выявляются с 2015 года.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) 2018 г.: кистозное образование трансплантата с плотной капсулой в нижнем полюсе трансплантата 16×15 мм, множественные тонкостенные кисты до 22 мм в разных отделах (рис. 1, 2).

УЗИ (апрель 2021 г.): в правой подвздошной области почечный трансплантат размером 117×52 мм. Толщина паренхимы 12 мм, повышенной эхогенности. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена. В режиме цветного дуплексного картирования (ЦДК) кровоток активный, равномерный, прослеживается до капсулы. Индекс резистентности в сегментарных артериях 0,60. Интрапаренхиматозно в нижней трети лоцируется солидно-кистозное образование, округлой формы, размером 28×28 мм, неоднородной структуры, с ровным, чётким контуром. В режиме ЦДК – с активным кровотоком. Диффузно лоцируются кисты от 10×10 мм до 20×20 мм.

МРТ (апрель 2021 г.): справа в подвздошной области – почечный трансплантат, размерами 121×69×54 мм. В паренхиме – мно-

#### Laboratory tests on admission

##### Hematology Tests:

Hemoglobin (Hgb) – 94 g/l

ESR – 55 mm/h

WBC –  $6.92 \times 10^9$ /l

RBC –  $3.29 \times 10^{12}$ /l

Platelet count –  $237 \times 10^9$ /l

Hematocrit (Hct) – 27%

Fibrinogen – 4.3 g/l

Partial thromboplastin time, activated (aPTT) – 31.5 s

Quick's prothrombin time – 103.5%

International normalized ratio (INR) – 0.97

##### Chemistry Tests:

Total protein – 56.4 g/l

Total bilirubin – 11.9  $\mu$ mol/l

Direct bilirubin – 3.2  $\mu$ mol/l

Urea – 13.2 mmol/l

Creatinine – 560  $\mu$ mol/l

Alanine aminotransferase (ALT) – 4.9 units/l

Aspartate aminotransferase (AST) – 13.6 units/l

Glucose – 4.07 mmol/l

Sodium – 139 mmol/l

Chlorides – 101.2 mmol/l

Potassium – 5.1 mmol/l

##### Renal Function Test (RFT)

Glomerular filtration rate (GFR) – 11.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

Tubular reabsorption – 90.1%

##### Urinalysis

Color – straw-yellow

Clarity/turbidity – transparent

Specific gravity – 1.020

pH 6.0-6.5

Protein – 0.82 g/l

Glucose – negative

Bilirubin – negative

Ketones – negative

##### Urine cytology:

5-6 RBC/HPF

8-12 WBCs/HPF

5-7-Epithelial cells /HPF

Bacteria – moderate (+2)/HPF

#### Post-transplant imaging studies

Since 2015, cystic lesions have been detected in various kidney regions, including the lower pole.

Results of MRI performed in 2018: a cyst measured 16×15 mm in size with a dense capsule was observed in the lower pole

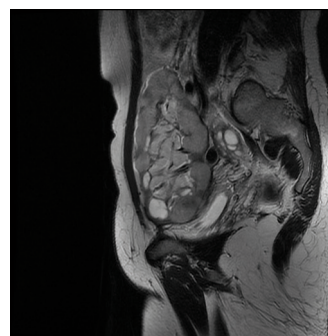
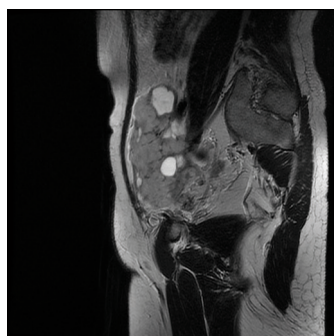


Рис. 1, 2 МРТ органов малого таза (без контрастирования): кистозные образования трансплантата почки

Fig. 1, 2 Sagittal non-enhanced T1-weighted abdominopelvic MR images of the pelvic organs show cysts in the kidney transplant

жественные жидкостные образования с однородным МР-сигналом, чёткими контурами, размером до 22 мм, не накапливающие контрастное вещество. В нижнем полюсе – солидное образование с чёткими контурами, округлой формы размерами 28×26×25 мм, с кистозными включениями, неоднородно накапливающее контраст. Прилежащая клетчатка и чашечки не инфильтрированы. Брюшной или тазовой лимфаденопатии не выявлено, нативные почки атрофичны, без дополнительных образований. ЧЛС не расширена (рис. 3, 4).

*Данные вирусологических и специфических исследований (при поступлении)*

- EBV методом ПЦР – положительный
- CMV методом ПЦР – положительный
- Mucobacterium tuberculosis в моче методом ПЦР – не обнаружено
- СА 125 – 17,8 Ед/мл (норма)
- Донор-специфические антитела: положительные к I классу HLA

*Рентгенхирургическое лечение (19.04.2021 г.)*

Ввиду выраженного рубцового перипроцесса вокруг нефротрансплантата, интенсивного внутривенного кровотока (по данным ультразвуковой доплеросонографии), нефрогенной анемии, с целью уменьшения интраоперационной кровопотери и риска повреждения магистральных сосудов трансплантата и подвздошного сегмента, превентивно, с применением стандартного метода интервенционной радиологии (трансфеморальный доступ, эндоваскулярный катетер, волокна гемостатической губки и спирали Гиантурко) выполнена чрезкожная эмболизация артерий трансплантата (рис. 5, 6).

*Оперативное лечение (19.04.2021 г.)*

После достижения стойкой редукции кровотока в почке и проведения анестезиологического пособия (под общей комбинированной анестезией с миорелаксантами и искусственной вентиляцией лёгких) доступом по Gibson в забрюшинное пространство правой подвздошной области выполнена экстракапсулярная нефротрансплантэктомия. Ренальные сосуды при этом лигированы и пересечены максимально близко к линии анастомозов. После лигирования мочеточник резецирован максимально дистально (у мочевого пузыря). Рост опухоли ограничен пределами почки, окружающие ткани не изменены. Интраоперационная кровопотеря – 10 мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Отменена иммуносупрессивная терапия. Заместительная почечная

of the graft, alongside multiple thin-walled cysts up to 22 mm in various areas (see Fig. 1, 2).

*Results of renal ultrasonography performed in April 2021:*

The transplanted kidney of 117×52 mm in size lies in the iliac fossa. The parenchyma thickness is 12 mm, with increased parenchymal echogenicity. There is no pelvicalyceal system (PCS) dilatation. Doppler color flow mapping (CDFM) shows increased uniform blood flow that can be traced to the capsule. The renal arterial resistive index (RI) is 0.60. In the lower third of the renal parenchyma, there is a round heterogeneous solid mass lesion with cystic components, measured 28×28 mm, with an even, clear contour. Increased blood flow is observed in color flow mode, and diffuse cysts ranging from 10×10 mm to 20×20 mm are present.

*Results of MRI performed in April 2021:*

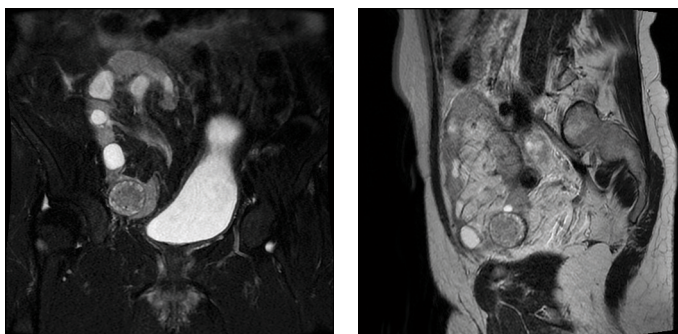
The transplanted kidney of 121×69×54 mm in size lies in the iliac fossa. The parenchyma contains multiple cystic lesions up to 22 mm in diameter with clear contours and homogeneous signals. The cystic lesions do not accumulate contrast agent. The lower pole has a solid lesion with clear contours of round configuration measuring 28×26×25 mm, with cystic areas with heterogeneous contrast enhancement. There is no infiltration of adjacent tissue and calyces, and no abdominal or pelvic lymphadenopathy is detected. The native kidney is atrophic without additional abnormalities. There is no pelvicalyceal dilatation (Fig. 3, 4).

*Results of microbiological and selected laboratory tests on admission*

- EBV PCR – positive
- CMV PCR – positive
- Urine PCR-TB – negative
- CA 125 – 17.8 units/ml (the reference range 0-35 units/ml)
- Donor-Specific HLA Class-I and -II Antibodies: positive for HLA class I

*Image-guided surgical treatment carried out on 19.04.2021*

Due to significant scarring around the kidney transplant, increased blood flow within the kidney (as per Doppler ultrasonography results), and renal anemia, the decision was made to perform percutaneous embolization of renal graft arteries preventively. The percutaneous embolization was done using interventional radiology techniques such as transfemoral access, endovascular catheter, absorbable gelatin sponge for achieving hemostasis, and the Gianturco coil. This minimally invasive procedure was intended to reduce intraoperative blood loss and



**Рис. 3, 4** МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: кисты и опухолевое образование нижнего полюса трансплантата диаметром 28 мм

**Fig. 3, 4** Sagittal contrast-enhanced T1-weighted abdominopelvic MR images of the pelvic organs shows cysts and a mass measured 28 mm in diameter in the lower pole of the graft parenchyma



**Рис. 5, 6** Ангиоархитектоника нефротрансплантата до (А) и после (В) его эмболизации

**Fig. 5, 6** Percutaneous embolization of renal graft arteries. A – angiography of renal graft arteries before embolization. B – after embolization, renal graft arteries are partially excluded

терапия методом программного гемодиализа начата со вторых суток после трансплантации. Проводилась антибактериальная терапия – цефепим/сульбактам. По забрюшинному дренажу отмечалось скудное серозно-геморрагическое отделяемое до 80 мл/сут. На третьи сутки дренаж удалён. УЗИ-контроль (на следующие сутки после удаления активного дренажа): дополнительных образований в правом забрюшинном пространстве не выявлено. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Макропрепарат: ишемизированный нефротрансплантат 120×70×55 мм с опухолевым узлом в нижнем полюсе до 3 см в диаметре, в капсуле, с окружающими рубцовыми тканями. Кисты в разных отделах паренхимы диаметром 0,5-2 см.

*Патогистологическое исследование*

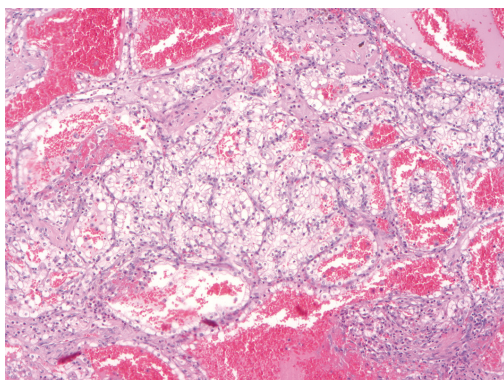
Макроскопическое описание: 1-2 – опухоль, 3-7 – почка, 8 – опухоль дополнительно, 9 – ЧЛС. Почка 11×6×5 см с опухолевым узлом диаметром 2 см, контуры узла чёткие, расположение субкапсулярное. ЧЛС расширена. Толщина паренхимы почки уменьшена от 0,3 до 0,7 см. Слизистая ЧЛС гладкая, количество около-лоханочной жировой клетчатки повышено.

Микроскопическое описание: в материале ткань почки с наличием опухоли в виде узла, состоящего из солидно-трабекулярных и кистозных образований из светлых, оптически пустых клеток с округлыми гиперхромными ядрами, местами просматриваемыми ядрышками. Встречаются в опухоли кровоизлияния. Псевдокапсула выражена хорошо. Лимфо-васкулярная инвазия отсутствует. В окружающей паренхиме почки структура нарушена за счёт субтотального гломерулосклероза. Встречаются единичные клубочки гипертрофированного вида с признаками фокально-сегментарного гломерулосклероза. Часть клубочков уменьшена в размерах, при этом резко растянута капсула клубочка, в просвете которой определяется слабо эозинофильное вещество. Канальцы атрофического вида со скоплением гиалиновых цилиндров в просвете. Местами отмечается «тиреоидизация почки». Встречаются кистозные полости, выстланные уплощённым эпителием. В строении органа имеется неравномерно выраженный воспалительный инфильтрат. В сосудах артериального типа определяется эмболизирующее вещество. Чашечки и лоханки выстланы уротелием обычного вида, в подслизистом слое имеется инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками от слабой до умеренной степени. По краю резекции мочеточник и сосуды интактны.

Заключение: светлоклеточный почечноклеточный рак почки с диаметром узла 2 см, Grade 2, негативный хирургический край.

**Рис. 7** Светлоклеточный рак, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×100

**Fig. 7** Clear cell carcinoma. Compact nests and sheets of cells with clear cytoplasm and distinct membrane, H&E stain, 100× magnification



minimize the risk of damage to the major arteries of the kidney transplant and the iliac region. (Fig. 5, 6).

*Surgical treatment carried out on 19.04.2021*

After stabilizing renal transplant blood flow, under general combined anesthesia using muscle relaxants and mechanical ventilation, the retroperitoneal space in the right iliac fossa was accessed through a modified Gibson incision. Renal extracapsular transplantectomy was performed, during which the renal vessels were ligated and cut close to the anastomotic lines. The ureter was resected as distally as possible, closest to the bladder. The tumor was confined to the kidney, and surrounding tissues were not involved. Intraoperative blood loss was minimal at 10 ml.

The postoperative period was uneventful. Immunosuppressive therapy was stopped, and the patient was started on renal replacement therapy through hemodialysis on the second day after the transplantectomy. Cefepime/sulbactam, as an enhanced antimicrobial combination therapy, was administered. The retroperitoneal drainage tube drained minimal serous-hemorrhagic discharge of up to 80 ml per day. The drainage tube was removed on the third postoperative day. Ultrasonography performed postoperatively on the fourth day did not reveal additional lesions in the right retroperitoneal space. Postoperatively, wound healing was uneventful; the patient recovered and was discharged satisfactorily.

Surgical specimen: Hypoperfused kidney transplant of 120×70×55 mm in size with a localized solid tumor mass in the lower pole measuring up to 3 cm in diameter. The tumor is encapsulated and surrounded by scar tissue. There are also cysts of 0.5-2 cm in size in various parts of the graft parenchyma.

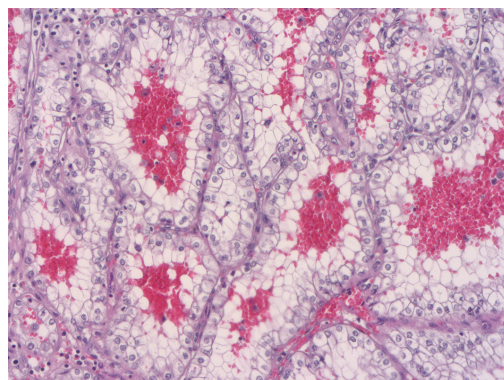
**Morphological examination**

Gross examination: 1-2 – tumor, 3-7 – kidney, 8 – additional tumor, 9 – PCS. The kidney transplant measured 11×6×5 cm with a tumor mass of 2 cm in diameter. The tumor is well outlined in the subcapsular location. Tumor limited to kidney. PCS dilatation is observed. The kidney parenchymal thickness is reduced up to 0.3 to 0.7 cm. The mucosal surface of PCS is smooth. Increased peripelvic fat is noted.

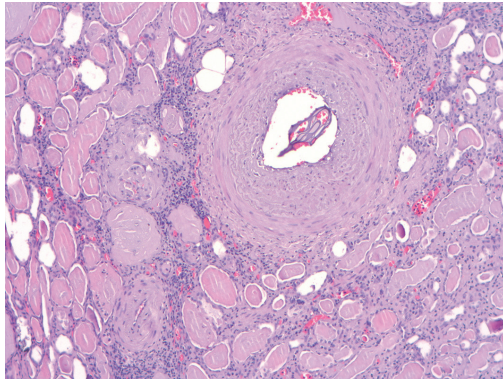
The histopathological examination: the obtained material includes kidney tissue with a nodular tumor containing nests and microcystic areas of cells with clear cytoplasm and distinct membrane with rounded hyperchromatic nuclei, sometimes vis-

**Рис. 8** Светлоклеточный рак, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200

**Fig. 8** Clear cell carcinoma. Nests of abundant clear and vacuolated cytoplasm with rounded hyperchromatic nuclei and inconspicuous nucleoli. H&E stain, 200× magnification







**Рис. 9** Склероз и гиалиноз артерий и артериол; гломерулосклероз, «тиреоидизация почки», эмболизат в просвете артерии; окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 100$

**Fig. 9** Atrophic tubules with luminal casts/thyroidization of the tubules, sclerosis, and hyalinosis of arteries and arterioles; globally sclerosed glomeruli, moderate chronic inflammatory infiltrates are seen in the interstitium; H&E stain, 100 $\times$  magnification

Субтотальный гломерулосклероз, «тиреоидизация почки», хронический пиелонефрит. ICD-O Code 8310/325. Код по МКБ: С64 (рис. 7-9).

Онкологический диагноз: С64. Рак почечного трансплантата  $T_{1a}N_0M_0$ , стадия I. 19.04.2021 – нефротрансплантатэктомия. Клиническая группа III.

Обследование в рамках онкопоиска 2021-2023 гг.: признаков опухолевого роста в ложе удалённой почки, иных органах (по данным КТ грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, фиброколоноскопии, фиброгастроскопии, трансагинального УЗИ и др.) не выявлено. Онкомаркеры в пределах допустимых значений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рост заболеваемости ПКР в популяции больных с пересаженными почками, отсутствие симптомов или наличие стёртой клиники, ряд предрасполагающих факторов, создающих уникальную среду в почечной ткани, подверженной злокачественному росту, подчёркивают необходимость «онконастороженности» и рассмотрения оптимальной тактики ведения этих пациентов [1-3, 5]. Классическая триада симптомов ПКР, а именно гематурия, боль в животе и боль в боку, наблюдаемая почти в 40% случаев онкопатологии нативных почек, не является определяющим признаком ПКР трансплантата. Опухолевый процесс часто протекает бессимптомно, и лишь у 11,4% больных при наличии опухоли в трансплантате отмечены следующие симптомы: боли в трансплантированной почке, макрогематурия, потеря веса больного и гипертермия [19].

При анализе нашего случая отмечено следующее: у пациентки отсутствовали какие-либо симптомы онкопатологии; из канцерогенных рисков, предрасполагающих к тканеспецифическим изменениям [7, 20], у пациентки имели место артериальная гипертензия, длительная (более 10 лет) иммуносупрессивная терапия, рецидивирующий пиелонефрит трансплантата, наличие кист трансплантированной почки, инфицирование онкогенными вирусами в позднем посттрансплантационном периоде, нарастание уремического синдрома. Интервал между моментом трансплантации и диагностикой опухоли (при отсутствии на протяжении почти 15 лет опухолевого процесса у родственного донора)

ible nucleoli. Areas of hemorrhage in the tumor are noted. The tumor pseudocapsule is well seen. There is no lymphovascular invasion. The architecture of the surrounding parenchyma is disrupted due to extensive glomerulosclerosis. Focal segmental glomerulosclerosis with glomerular hypertrophy in places is observed. Some glomeruli are shrunken, widening Bowman's space containing pale eosinophilic material. Atrophic tubules with luminal casts/thyroidization of the tubules are noted. Some tubules are cystically dilated and lined by flattened epithelium. There is diffuse and focal inflammatory stromal infiltrate. Embolic material is observed in the lumen of arterial vessels. The calyces and pelvis are lined with normal urothelium, and there is a weak to moderate infiltration of lymphocytes and plasma cells in the submucosal layer. Along the resection margins, the ureter and vessels are not involved.

Primary histologic diagnosis: Histologic type: clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Tumor size: 2 cm in diameter. Histologic grade: grade 2 (WHO/ISUP nuclear grade). Tumor focality: unifocal. The macroscopic extent of the tumor: the tumor is limited to the kidney. Sarcomatous features: Not identified. Tumor necrosis: Not identified. Microscopic tumor extension: Tumor limited to the kidney. Margins: uninvolved by invasive carcinoma. Lymphovascular invasion: not identified. The ICD code: C64, the ICD-O-3 morphology code: 8310/325.

Secondary histologic diagnosis: Chronic pyelonephritis, subtotal glomerulosclerosis, and areas of thyroidization of the renal tissue.

Clinical diagnosis: Renal transplant cancer (ICD10 C64). TNM Pathologic staging: stage I ( $T_{1a}N_0M_0$ ). 04/19/2021 – renal transplantectomy. Clinical group III.

Examination as part of oncological screening from 2021 to 2023 showed no signs of tumor growth in the area where the kidney was removed or in any other organs, as per CT scans of the chest, abdominal cavity, and retroperitoneal space, as well as colonoscopy, gastroscopy, transvaginal UC, etc. Tumor markers are within normal range.

## DISCUSSION

The rising incidence of RCC in kidney transplant patients, coupled with asymptomatic disease or unusual clinical presentation, as well as several contributing factors that create a distinct environment in the transplanted kidney tissue, emphasize the importance of staying watchful and considering the best possible management approaches for these patients [1-3, 5]. The classic triad of RCC symptoms - hematuria and abdominal and flank pain, observed in nearly 40% of cases in native kidneys, is not a defining feature of RCC in transplanted kidneys. The tumor process is often asymptomatic, and only 11.4% of patients with a tumor in the transplant experience symptoms such as pain in the transplanted kidney, gross hematuria, weight loss, and fever [19].

In our analysis, the patient did not exhibit any symptoms of cancer. However, the patient had various predisposing factors impacting tissue-predisposition to cancer [7, 20], including arterial hypertension, long-term (over ten years) immunosuppressive therapy, recurrent pyelonephritis of the transplant, presence of cysts in the transplanted kidney, infection with oncogenic viruses in the late post-transplant period, and an exacerbation of uremia. The time interval between the transplantation and diagnosis of the tumor, with no tumor process in the related donor for almost 15 years, suggests de novo cancer development in the graft. Considering the diffuse cystic changes in the transplanted kidney in the

указывает на рак *de novo*, развившийся в трансплантате. Учитывая диффузное кистообразование в нефротрансплантате в отдалённые сроки посттрансплантационного периода, развитие рака, возможно, произошло на фоне кистозного перерождения почечной ткани.

У пациентов с иммуносупрессией радикальная нефрэктомия считается лечением первой линии из-за возможности быстрого прогрессирования ПКР. В зависимости от опыта хирурга, конституции пациента, локализации опухоли и других причин, вмешательство может быть выполнено лапароскопическим или открытым способами [16, 21]. Органосохраняющие операции у РТП при раке почечных аллотрансплантатов всё более распространяются, однако считаются рискованными и в ряде центров проводятся нечасто из-за неблагоприятной «операционной среды» – сложности оперативного вмешательства из-за риска массивной кровопотери, ввиду проблемности доступа для контроля к подвздошным и почечным сосудам в рубцовой ткани [7] и рисками рецидива (местного и системного). Техническая сложность выделения почечных сосудов для выключения трансплантата из кровотока сопряжено с большим риском повреждения почечных и подвздошных сосудов, мочеточника, т.к. они находятся в едином плотном конгломерате тканей в воротах трансплантированной почки. Также, по мнению некоторых авторов, не всегда можно быть уверенным в полном удалении опухолевой ткани. Сомнительная радикальность, из-за возможного прорастания псевдокапсулы опухолью, и прорастание за её пределы с последующим локальным рецидивированием в поражённой почке, приводят к грозным осложнениям и ухудшению прогноза. Поэтому в оптимизированных условиях, когда альтернативные (консервативные) методы лечения исчерпаны или не применимы, экстирпационные операции, на стадиях превышающих T1a, рядом авторов, видятся наиболее безопасными, с благоприятными долгосрочными результатами безрецидивного течения и выживания [22].

Значительных рисков, связанных с анестезией и хирургическим вмешательством, учитывая возраст, соматический статус и предполагаемую предоперационную рентгенэндоваскулярную манипуляцию, в нашем случае не было. Пункционную дооперационную биопсию, ввиду возможного риска диссеминации опухолевых клеток и планируемой радикальной операции, мы не стали выполнять. С учётом изменённой анатомии, сложности при выделении сосудов в рубцовой ткани, частого отсутствия данных об особенностях анастомозов, количества и «укладки» сосудов, вероятности интраоперационного кровотечения (за счёт их травматизации), а также хирургического опыта, в нашей клинике мы не рассматриваем варианты лапароскопической или робот-ассистированной нефротрансплантатэктомии, традиционно предпочитая открытый внебрюшинный доступ.

Относительная сохранность водовыделительной функции почки и малый размер опухоли T1a в нашем случае не являлись аргументом для проведения нефронсберегающей тактики лечения рака почки [17, 23]. К тому же резекция нижнего полюса при выполнении органосохраняющей операции, чревата опасностью нарушения кровоснабжения пиелоретерального сегмента мочеточника с развитием некроза мочеточника трансплантата и образованием мочевого затёка с риском развития последующих инфекционных осложнений и сепсиса.

В нашей ситуации фактическая потеря азотвыделительной функции (СКФ – 12 мл/мин), как следствие прогрессии нефросклероза трансплантата, уже являлась показанием для начала в ближайшие 1-3 месяца лечения методом программного гемодиализа и рассмотрения показаний к возможной трансплантатэктомии (с целью полной отмены иммуносупрессивной терапии для сниже-

long-term post-transplant period, the cancer may have developed against the background of cystic degeneration of the renal tissue.

In patients with immunosuppression, radical nephrectomy is considered the first-line treatment due to the risk of rapid progression of RCC. The surgical approach, whether laparoscopic or open surgery, is based on the surgeon's expertise, the patient's general health condition, the location of the tumor, and other relevant factors [16, 21]. The practice of performing nephron-sparing surgery on renal allograft cancer is becoming more prevalent. However, these procedures are viewed as high-risk and are not frequently performed in some centers due to the challenging surgical conditions, including the complexity of surgical procedures with the risk of massive intraoperative blood loss, difficult access to the iliac and renal vessels in scar tissue [7] and the risk of local and systemic relapse. Exposing the renal hilum to dissect the renal vessels to exclude the graft from the bloodstream poses a technical challenge. It is associated with a high risk of damaging renal, iliac vessels, and ureters because they are embedded in a conglomerate of dense scar tissue at the hilum of the transplanted kidney. Moreover, as some authors suggest, it is not always possible to ensure the complete removal of the tumor. Doubtful radicality, possibly due to the possible invasion of the pseudocapsule, and tumor spread beyond its boundaries with subsequent local recurrence in the affected kidney lead to severe complications and worsening prognosis. Extirpative surgeries at stages beyond T1a are considered the safest when they are performed after appropriate preoperative assessment and patient optimization, especially when conservative treatment options have been exhausted. This approach has shown favorable long-term results regarding relapse-free outcomes and survival [22].

In our case, we determined that the patient's age, general health status, and the planned preoperative image-guided endovascular intervention did not pose significant risks associated with anesthesia and surgery. We decided not to perform a preoperative biopsy due to the potential risk of tumor cell dissemination and proceed to the planned radical surgery. Given significant technical challenges, such as altered anatomy, anticipated difficulty in exposing vessels in scar tissue, and insufficient data on anastomosis variants, number of renal vessels in kidney graft and their vascular arrangement as well as the risk of intraoperative bleeding due to surgical trauma, in our clinic, we prioritize an open extraperitoneal approach over laparoscopic or robot-assisted real transplantectomy.

In our case, the kidney's excreting function was relatively preserved, and the small size of the T1a tumor did not support performing nephron-sparing surgery for treating kidney cancer [17, 23]. Additionally, we recognized the risk of disrupting the blood supply to the pelviureteric junction area, the risk of necrosis of the graft ureter, and the development of urine leaks with organ-sparing surgery.

The current decrease in kidney function (GFR – 12 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) due to advanced graft nephrosclerosis indicated starting hemodialysis treatment within the next 1-3 months. Furthermore, it may be advisable to consider radical removal of the transplant to discontinue immunosuppressive therapy and minimize the risk of infectious complications, particularly in the background of malignancy. Therefore, considering the patient's choice to have the graft removed, the interdisciplinary team decided to conduct radical surgery.

The preoperative image-guided endovascular intervention helped analyze the kidney graft angioarchitecture, embolize its

ния риска инфекционных осложнений, наличия онкопатологии). Поэтому междисциплинарным консилиумом, учитывая в том числе настрой пациентки на удаление трансплантата, принято решение о радикальной операции.

Проведение предоперационной рентгенохирургической манипуляции позволило получить представление об ангиоархитектонике трансплантата, эмболизовать его артерии, обеспечивая «бескровный» доступ к замурованной в рубцовой ткани почечной ножке и радикально (экстракапсулярно) удалить поражённый орган с опухолью, подготовить забрюшинное ложе и подвздошные сосуды на перспективу для последующей пересадки [24].

Максимально распространённым гистологическим подтипом ПКР является светлоклеточный его вариант [14]. Этот же тип опухоли был выявлен на патогистологическом исследовании и в нашем случае. Гистологические изменения почечной ткани вне опухоли соответствовали таковым при терминальной стадии заболеваний почек, что подтверждало нефрологический диагноз. Как и в большинстве сообщений об удалении опухолей трансплантата почки на ранней стадии [17, 25], в представленном случае, при тщательных последующих обследованиях, метастазов, неоплазии в окружающих тканях и других органах не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение злокачественных опухолей является одним из известных поздних осложнений трансплантации органов. Большинство злокачественных новообразований трансплантата почки протекает бессимптомно и диагностируется случайно во время визуализации, проводимой в целях скрининга или по другим клиническим причинам.

Из-за редкости патологии, возможного позднего выявления и жизнеугрожающих осложнений онкологического заболевания у иммуносупрессированных пациентов необходимо придерживаться рекомендованной стратегии диагностики онкопатологии, в частности ежегодного УЗИ трансплантата и нативных почек на протяжении всей жизни пациента. При подозрении на злокачественное новообразование мультиспиральная КТ и МРТ (при возможности, с контрастным усилением), позволяют лучше выявить ПКР, определить его распространённость и возможные метастазы. Ультразвуковое исследование внутривисцерального кровотока в дуплексном режиме и, при необходимости, ангиография позволяют оценить кровоснабжение непоражённой части трансплантата почки и выбрать оптимальный метод лечения.

Приведённое клиническое наблюдение пациентки с почечноклеточным раком трансплантата демонстрирует вероятность «*de novo*» развития рака в отдалённом посттрансплантационном периоде, а также возможности диагностики и радикального хирургического лечения с применением современных рентгенохирургических технологий.

arteries, provide "bloodless" access to the hilum embedded in a conglomerate of dense scar tissue of the transplanted kidney, and perform intracapsular allograft nephrectomy with the tumor. This technique also allowed the preparation of the retroperitoneal pocket and iliac vessels for subsequent transplantation [24].

Clear renal cell carcinoma (ccRCC) is RCC's most common histological subtype [14]. In our case, this histological subtype was identified during morphological examination. Pathomorphological changes in the renal tissue outside the tumor corresponded to those in end-stage renal disease, confirming the secondary diagnosis. Upon thorough follow-up examinations, no signs of metastases or invasion in the surrounding tissues were found. These results align with the majority of reports on the successful removal of kidney transplant tumors in their early stages. [17, 25].

## CONCLUSION

Malignant tumors are a known late complication of organ transplantation. Most renal transplant malignancies are asymptomatic and are diagnosed incidentally during imaging for other clinical reasons.

Due to the rarity of this condition, late detection, and life-threatening complications of cancer in immunosuppressed patients, it is essential to adhere to the recommended management guidelines. This includes follow-up imaging, e.g., annual ultrasound assessment of the transplanted and native kidneys throughout the rest of the patient's life. If a malignant tumor is suspected, multislice CT and MRI (preferably with contrast enhancement) can more accurately identify RCC and determine its extent and potential metastases. Ultrasound examination of intrarenal blood flow in duplex mode and, if necessary, angiography allows for assessing the blood supply to the unaffected part of the kidney transplant and selecting the optimal treatment method.

The clinical case reports a patient who developed renal cell carcinoma in the kidney allograft. The case underscores the possibility of cancer developing *de novo* in the long-term post-transplantation period. Furthermore, it highlights the potential for modern image-guided surgical techniques to diagnose and comprehensively treat this condition.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(8):508-20. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0022-6>
2. Demir M, Barlas İ. Retrospective analysis of patients who develop cancer after renal transplantation: A 12-year experience in a single center. *Cumhuriyet Medical Journal.* 2022;44(1):28-30. <https://doi.org/10.7197/cmj.1093501>
3. Robinson S, Nag A, Peticca B, Prudencio T, Di Carlo A, Karhadkar S. Renal cell carcinoma in end-stage kidney disease and the role of transplantation. *Cancers.* 2024;16(1):3. <https://doi.org/10.3390/cancers16010003>
4. Ogawa Y, Kojima K, Mannami R, Mannami M, Kitajima K, Nishi M, et al. Transplantation of restored kidneys from unrelated donors after resection of renal cell carcinoma: Results from 10 patients. *Transplantation Proceedings.* 2015;47(6):1711-9. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.06.030>
5. Hevia V, Zakri HR, Taylor FC, Bruins HM, Boissier R, Lledo E, et al. Effectiveness and harms of using kidneys with small renal tumors from deceased or living donors as a source of renal transplantation: A systematic review. *Eur Urol Focus.* 2019;5(3):508-17. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.01.018>

6. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 update. *Eur Urol.* 2022;82(4):399-410. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>
7. Hanna B, White J, Chalasani V, McGinn S, Winter M. Double partial nephrectomy in allograft transplanted kidney. *Urol Case Rep.* 2020;35:101517. <https://doi.org/10.1016/j.eurcr.2020.101517>
8. Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and transplantation: The role of immunosuppression in malignancy and a review of antineoplastic agents in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(8):1974-91. <https://doi.org/10.1111/ajt.14238>
9. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018;359(6382):1350-5. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
10. Dahle DO, Skauby M, Langberg CW, Brabrand K, Wessel N, Midtvedt K. Renal cell carcinoma and kidney transplantation: A narrative review. *Transplantation.* 2022;106(1):e52-e63. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003762>
11. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, et al. Trends in the causes of death among kidney transplant recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol.* 2018;48(6):472-81. <https://doi.org/10.1159/000495081>
12. D'Arcy ME, Castenson D, Lynch CF, Kahn AR, Morton LM, Shiels MS, et al. Risk of rare cancers among solid organ transplant recipients. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(2):199-207. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa078>
13. Katabathina VS, Menias CO, Tammiseti VS, Lubner M.G. Malignancy after solid organ transplantation: Comprehensive imaging review. *Radiographics.* 2016;36(5):1390-407. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150175>
14. Geynisman DM, Maranchie JK, Ball MW, Bratslavsky G, Singer EA. A 25 year perspective on the evolution and advances in an understanding of the biology, evaluation and treatment of kidney cancer. *Urol Oncol.* 2021;39(9):548-60. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.04.038>
15. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ.* 2014;349:g4797. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4797>
16. Griffith JJ, Amin KA, Waingankar N, Lerner SM, Delaney V, Ames SA, et al. Solid renal masses in transplanted allograft kidneys: A closer look at the epidemiology and management. *Am J Transplant.* 2017;17(11):2775-81. <https://doi.org/10.1111/ajt.14366>
17. Prins FM, Kerkmeijer LGW, Pronk AA, Vonken EPA, Meijer RP, Bex A, et al. Renal cell carcinoma: Alternative nephron-sparing treatment options for small renal masses, a systematic review. *J Endourol.* 2017;31(10):963-75. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0382>
18. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer screening recommendations for solid organ transplant recipients: A systematic review of clinical practice guidelines. *Am J Transplant.* 2017;17(1):103-14. <https://doi.org/10.1111/ajt.13978>
19. Alexander MP, Farag YM, Mittal BV, Rennke HG, Tullius SG, Singh AK. De novo multifocal renal cell carcinoma in the renal allograft. *Kidney Int.* 2009;75(1):111-4. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.228>
20. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, Engels EA. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer.* 2013;119(12):2300-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.28043>
21. Medeiros P, Silva RA, Silva MF Jr, Dantas JH Jr, Paiva RTM, Britto CA. Laparoscopic transplant nephrectomy for failed renal allograft. *Transplantation.* 2018;102:S538. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000543387.59159.2f>
22. Nabavizadeh R, Noorali AA, Makhani SS, Hong G, Holzman S, Patil DH, et al. Transplant radical nephrectomy and transplant radical nephroureterectomy for renal cancer: Postoperative and survival outcomes. *Ann Transplant.* 2020;25:e925865. <https://doi.org/10.12659/AOT.925865>
23. Wendler JJ, Friebe B, Baumunk D, Blana A, Franiel T, Ganzer R, et al. Fokale Therapie von kleinen Nierentumoren. *Urologe.* 2016;55:594-606. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0075-8>
24. Yeast C, Riley JM, Holyoak J, Ross G Jr, Weinstein S, Wakefield M. Use of preoperative embolization prior to Transplant nephrectomy. *Int Braz J Urol.* 2016;42(1):107-12. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0052>
25. Serkies K, Dębska-Ślizień A, Kowalczyk A, Lizakowski S, Małyżko J. Malignancies in adult kidney transplant candidates and recipients: Current status. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1591-602. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac239>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ахтямов Рустем Рашитович**, заведующий хирургическим отделением № 3, Окружная клиническая больница  
ORCID ID: 0009-0003-1867-437X  
SPIN-код: 4644-1746  
Author ID: 1227830  
E-mail: ahtyamovrr@okbhmao.ru

**Фёдоров Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет  
Researcher ID: K-5304-2017  
ORCID ID: 0000-0002-6106-0301  
Author ID: 697647  
E-mail: fedorow707@mail.ru

**Пьянкина Оксана Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; заведующая нефрологическим отделением, Окружная клиническая больница  
ORCID ID: 0009-0006-2288-024X  
E-mail: pyankinaov@okbhmao.ru

**Хадиева Елена Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; заведующая патологоанатомическим отделением, Окружная клиническая больница  
ORCID ID: 0000-0002-8717-0162  
E-mail: hadievaed@okbhmao.ru

## AUTHORS' INFORMATION

**Akhtyamov Rustem Rashitovich**, Head of the Surgical Department № 3, District Clinical Hospital  
ORCID ID: 0009-0003-1867-437X  
SPIN: 4644-1746  
Author ID: 1227830  
E-mail: ahtyamovrr@okbhmao.ru

**Fyodorov Sergey Vladimirovich**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery with Endoscopy Course, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University  
Researcher ID: K-5304-2017  
ORCID ID: 0000-0002-6106-0301  
Author ID: 697647  
E-mail: fedorow707@mail.ru

**Pyankina Oksana Vladimirovna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Head of the Nephrology Department, District Clinical Hospital  
ORCID ID: 0009-0006-2288-024X  
E-mail: pyankinaov@okbhmao.ru

**Khadieva Elena Dmitrievna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; Head of the Pathological Department, District Clinical Hospital  
ORCID ID: 0000-0002-8717-0162  
E-mail: hadievaed@okbhmao.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

 **АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:****Ахтямов Рустем Рашитович**

заведующий хирургическим отделением № 3, Окружная клиническая больница

628011, Российская Федерация, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

Тел.: +7 (903) 3518887

E-mail: ahtyamovrr@okbhmao.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The author has no conflicts of interest

 **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:****Akhtyamov Rustem Rashitovich**

Head of the Surgical Department № 3, District Clinical Hospital

628011, Russian Federation, Khanty-Mansiysk, Kalinin str., 40

Tel.: +7 (903) 3518887

E-mail: ahtyamovrr@okbhmao.ru

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Разработка концепции и дизайна исследования: АРР

Сбор материала: АРР, ПОВ, ХЕД

Анализ полученных данных: АРР, ФСВ, ПОВ, ХЕД

Подготовка текста: АРР

Редактирование: ФСВ

Общая ответственность: АРР

*Поступила*

25.12.23

*Принята в печать*

30.05.24

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conception and design: ARR

Data collection: ARR, POV, KhED

Analysis and interpretation: ARR, FSV, POV, KhED

Writing the article: ARR

Critical revision of the article: FSV

Overall responsibility: ARR

*Submitted*

25.12.23

*Accepted*

30.05.24