

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

КОВАЛЬСЬКИЙ ВАСИЛЬ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 616.61–006.6–033.2–089.87:616.428]–037

**ПРОГНОСТИЧНЕ ТА ЛІКУВАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ
ЛІМФАДЕНЕКТОМІЇ ПРИ МІСЦЕВО-
РОЗПОВСЮДЖЕНОМУ ТА МЕТАСТАТИЧНОМУ РАКУ
НИРКИ**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор
Фецич Тарас Григорович,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувач кафедри онкології і радіології ФПДО

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Сакало Валерій Севастьянович,
Державна установа «Інститут урології НАМН України»,
завідувач відділу онкоурології

доктор медичних наук, професор
Стаховський Едуард Олександрович,
Національний інститут раку МОЗ України,
завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології

Захист відбудеться «13» червня 2018 року о 13 год 00 хв на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 при Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «10» травня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С.О. Родзаєвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Рак нирки (РН) складає 85–90 % усіх новоутворень нирок зі щорічним приростом в Європі та світі до 2 %. Попри те, що в більшості хворих РН виявляється на стадії локалізованого пухлинного процесу, у 25–30 % мають місце віддалені метастази, а більш ніж у 50 % – розвиваються після хірургічного лікування. Частота рецидиву в ложі видаленої нирки, спричинена нерадикальною операцією або лімфогенним поширенням злюкисних пухлинних клітин, складає 1,8–14,6 % (Е. Стаховський та співавт., 2011; Н. Van Poppel, 2011).

Україна за онкозахворюваністю входить в першу десятку країн світу: річний приріст онкохворих – понад 158 тис., за прогнозом у 2020 р. зросте до 200 тис. (О. Колеснік, З. Федоренко, 2017; Е. Стаховський та співавт., 2017).

Через високу резистентність РН до протипухлинних препаратів та променевої терапії, хірургічне втручання – єдиний ефективний метод лікування та попередження рецидивування в оперованих хворих. Одним з факторів, що впливає на обсяг операції (доцільність ЛАЕ) при РН, є наявність/відсутність метастазів у регіонарних лімфовузлах (ЛВ). Доопераційна діагностика метастазів у ЛВ утруднена, а без хірургічного втручання встановити істинний стан регіонарного колектора часто неможливо. Проте виконання лімфодисекції при РН не покращує виживаність пацієнтів без клінічно збільшених ЛВ (рекомендації Європейської асоціації урологів, 2017), а з клінічно збільшеними ЛВ її вплив на виживаність залишається невизначеним (Уніфікований клінічний протокол. Рак нирки, 2016). Конкретних рекомендацій щодо лімфаденектомії (ЛАЕ) при місцево-розповсюдженому і метастатичному РН в протоколі не надано, але за наявності клінічно збільшених ЛВ лімфодисекція, вірогідно, має виконуватись з метою загальної установки на циторедукцію. Тому доцільність і об'єм регіонарної ЛАЕ в хірургічному лікуванні РН залишаються дискусійними (В. Rini et al., 2011; В. Barton et al., 2014; Т. Hutson et al., 2014; Н. Tan et al., 2015).

Метастатичне ураження ЛВ при РН є найбільш несприятливим фактором прогнозу, а частота складає 14,2 % (С. Terrone, 2010). Системна терапія у хворих з місцево-розповсюдженим РН не є стандартом (Н. Tan, 2015; Н. Khella et al., 2017).

В єдиному проспективному рандомізованому дослідженні (EORTC 30881, 1991 р.), доцільність ЛАЕ у хірургічному лікуванні РН здійснюється за порівнянням виживаності пацієнтів, у групах, яким виконували/не виконували ЛАЕ (J. Blom et al., 2009). В окремих роботах зазначено доцільність виключення з аналізу хворих з метастазами в ЛВ, щоб їх негативні характеристики не впливали на показники в групі з ЛАЕ. Публікації переважно носять ретроспективний характер та базовані на результатах лікування в різних клініках і на незначній кількості пацієнтів з метастазами в регіонарних ЛВ (pN+) (S. MacLennan et al., 2012; Т. Lai et al., 2016).

Останнім часом пропонують схеми відбору пацієнтів для ЛАЕ, але питання потребує подальшого вивчення (P. Crispen et al., 2011; V. Mehta et al., 2013; G. Hutterer et al., 2016; W. Parker et al., 2016; J. Eckel-Passow et al., 2017).

Дотепер не існує ефективного методу консервативного лікування місцевих рецидивів РН, тому єдиним способом є хірургічне видалення, а профілактика місцево-регіонарного рецидиву включає ЛАЕ регіонарних ЛВ під час нефректомії (НЕ) (B. Gershman et al., 2017).

Складною є проблема лікування РН у хворих з поширеними формами нирково-клітинного раку (НКТ) (О. Войленко та співавт., 2013; О. Стаховський, 2014; Т. Фецич та співавт., 2015), і є підставою до подальшого вивчення з метою покращення результатів лікування, тривалості та якості життя.

Отже, необхідний індивідуальний підхід до вибору методу лікування у хворих на РН III–IV стадії, зокрема доцільності і обсягу ЛАЕ при радикальній НЕ у хворих із поширеними формами РН, оскільки нез'ясована її прогностична роль і лікувальне значення, що спонукало до проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота виконана за планом НДР кафедри онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького за темами: «Індивідуалізація лікування та вивчення прогностичних факторів у хворих на місцево-поширений та метастатичний рак: шлунково-кишкового тракту, репродуктивної системи, грудної та щитоподібної залози, легень та нирки» (номер держреєстрації 0112U000164; 2012–2016 рр.), «Індивідуалізація лікування пацієнтів з місцево-поширеними, метастатичними та рецидивними пухлинами травного тракту, дихальних шляхів, сечостатевої системи та грудної залози: роль хірургічного компоненту в інтердисциплінарному підході» (номер держреєстрації 0117U001083; 2017–2021 рр.), у яких автор виконував фрагменти.

Проведення дисертаційного дослідження схвалене комісією з питань етики (протокол № 8 від 22 жовтня 2012 р.) Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та Проблемною комісією «Онкологія» МОЗ та НАМН України (протокол № 1 від 05 квітня 2013 р.).

Мета дослідження: оптимізація хірургічного лікування місцево-розповсюдженого та метастатичного РН шляхом дослідження ефективності ЛАЕ метастатично уражених регіонарних ЛВ, а також встановлення впливу лімфогенного метастазування на прогноз захворювання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту пухлинного ураження регіонарних ЛВ при місцево-розповсюдженому та метастатичному РН.
2. Дослідити роль ЛАЕ і верифікації метастазів у регіонарних ЛВ при постхірургічному стадіюванні пухлинного процесу.
3. Проаналізувати вплив ЛАЕ метастатично уражених ЛВ на виживаність у хворих РН III–IV стадії.
4. Встановити вплив метастатичного ураження регіонарних ЛВ при РН на прогноз захворювання.

Об'єкт дослідження: місцево-розповсюджений та метастатичний РН.

Предмет дослідження: вплив ЛАЕ уражених метастазами регіонарних ЛВ на загальну виживаність після операції при місцево-розповсюдженому та метастатичному РН III–IV стадії.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні (рентгенологічні: ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), остеосцинтиграфія), морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Робота є першим вітчизняним дослідженням, у якому статистично доведено лікувальне значення ЛАЕ в хірургічному лікуванні хворих на РН з метастазами в один регіонарний ЛВ.

Встановлено достовірну різницю у загальній виживаності пацієнтів з РН залежно від кількості уражених ЛВ (pN1 та pN2).

Обґрунтовано розподіл хворих з місцево-розповсюдженим РН та кількома ураженими регіонарними ЛВ в IV стадію РН.

Розроблено алгоритм прогнозування виживаності хворих з місцево-розповсюдженим та метастатичним РН, яким проводилась ЛАЕ.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтована доцільність прийняття рішення стосовно проведення ЛАЕ на доопераційному етапі за даними КТ або МРТ. Інтраопераційна підозра на метастатичне ураження регіонарних ЛВ при РН має бути остаточним показом до ЛАЕ у таких хворих.

Отримані дані підтверджують доцільність розподілу категорії pN+ на субкатегорії pN1 та pN2.

Для клінічної і наукової роботи рекомендуємо і надалі використовувати TNM-6 класифікацію UICC у зв'язку з виділенням у ній двох субкатегорій pN+ (pN1 і pN2). Запропоновано додаткове зазначення в діагнозі кількості ЛВ, на основі морфологічного обстеження яких встановлено їх статус, до прикладу: pN0 (0/1), pN0 (0/10), pN1 (1/1), pN1 (1/10), pN2 (5/5).

Представлений алгоритм прогнозування виживаності хворих з НКР дозволить достовірно передбачити імовірність прогресування захворювання та виокремити пацієнтів для більш ретельного спостереження в післяопераційному періоді, що дозволить подовжити термін виживаності.

Результати досліджень впроваджені в практику Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру (ЛДОРЛДЦ), Закарпатського та Івано-Франківського обласних клінічних онкологічних диспансерів, Харківської обласної клінічної лікарні (центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф), Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О. І. Мещанікова, Луцької центральної районної лікарні, 3-ї лікарні м. Дрогобича, що підтверджено відповідними актами впровадження; в педагогічний процес кафедр: онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Здобувач провів патентно-інформаційний пошук, добір та аналіз наукової світової й вітчизняної літератури. Сумісно з науковим керівником визначив напрям та сформулював мету, завдання, методи й обсяг досліджень. Розробив карту моніторингу клініко-діагностичних та лікувальних даних пацієнтів, сформував групи для контролю ефективності лікування упродовж періоду спостереження.

Створив комп'ютерну базу даних пацієнтів, провів статистичний аналіз, систематизував і узагальнив результати. Опрацював основні теоретичні і практичні наукові положення дослідження, сформулював та узгодив з науковим керівником висновки та практичні рекомендації.

Брав участь у виконанні понад 90 % оперативних втручань, проводив маркування ЛВ для гістологічного дослідження у всіх пацієнтів з лімфодисекцією.

Оформив дисертаційну роботу і підготував наукові публікації. У роботах, написаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено на: XII з'їзді онкологів України (Судак, 2011), науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «ОНКО-2012. Протиріччя в онкоурології» (Одеса, 2012), «Роль хірургічного лікування на сучасному етапі розвитку онкології» (Яремче, 2017), VII Międzynarodowej Onkologicznej Konferencji Naukowej «Profilaktyka, leczenie i opieka w chorobach powotworowych» (Санок, 2014), Міжнародному симпозиумі «Урологія майбутнього» (Кам'янець-Подільський, 2015), X Українсько-Польському симпозиумі «Урологія XXI століття» (Львів, 2017).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 6 статей (5 – у наукових фахових виданнях України, 1 – в закордонному); 6 – тези і матеріали конференцій, з'їздів і конгресів. Отримано 1 авторське право на твір.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 167 сторінках машинопису, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку 219 джерел (60 – кирилицею та 159 – латиницею), додатків; ілюстрована 13 таблицями та 42 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження ґрунтується на проспективному аналізі результатів лікування 103 хворих з місцево-розповсюдженим та метастатичним НКР на базі ЛДОРЛДЦ у 2007–2011 рр.

Критерії включення: серед 366, пролікованих в урологічному відділенні ЛДОРЛДЦ хворих з первинним РН, в групу дослідження залучено 103 пацієнти з місцево-розповсюдженим та метастатичним гістологічно верифікованим НКР.

Критерії виключення: комбінація РН зі злоякісними пухлинами іншої первинної локалізації.

Структура хворих і дизайн дослідження представлено на рисунках 1, 2.

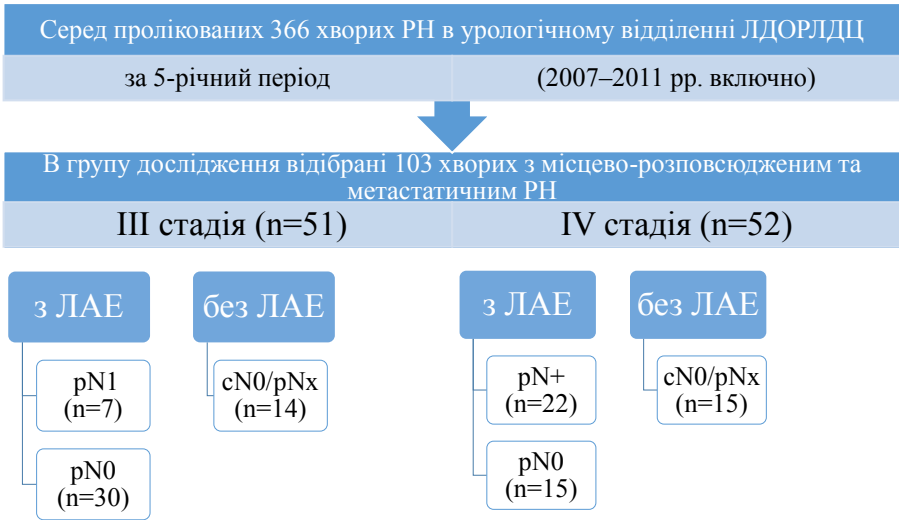
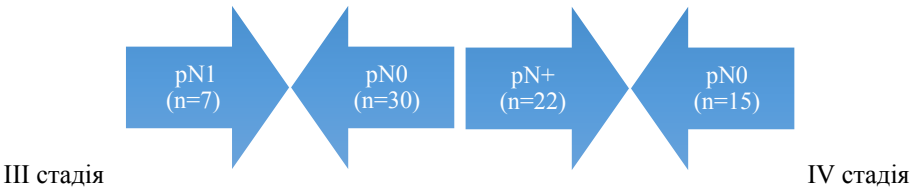


Рис. 1. Структура хворих з місцево-розповсюдженим та метастатичним РН

Аналіз доцільності ЛАЕ метастатично уражених регіонарних ЛВ



Аналіз доцільності ЛАЕ клінічно негативних регіонарних ЛВ

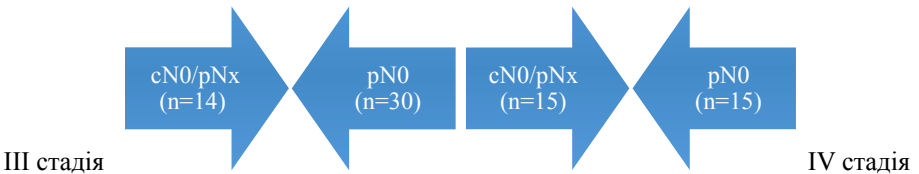


Рис. 2. Дизайн дослідження

Формування групи дослідження в межах одного медичного закладу визначило однакові підходи до діагностики, обстеження і лікування пацієнтів з контролем ефективності на етапах виконання наукової роботи, що сприяло уніфікації вихідних (базових) даних для порівняльного контролю.

Усі пацієнти були поінформовані щодо проведення дослідження і дали згоду на участь, що передбачає (на конфіденційних умовах) внесення їх персональних даних у базу клінічної інформації для подальшого аналізу, у т. ч. програми для статистичних цілей.

Передопераційний діагностичний алгоритм був стандартним. Усім хворим групи дослідження (n=103) проводили комплексне обстеження: рентгеноскопію органів грудної клітки; УЗД органів черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза; КТ органів черевної порожнини і заочеревинного простору – для уточнення місцевого розповсюдження первинної пухлини на магістральні судини, зону регіонарного лімфовідтоку, залучення в процес надирників (інвазія, метастаз), печінки, підшлункової залози; МРТ – при виявленні на УЗД пухлинного тромбозу ниркової або нижньої порожнистої вени; КТ органів грудної клітки – для виявлення метастазів у легенях і ЛВ середостіння; остеосцинтиграфію скелета – за показами при клінічній підозрі на метастатичне ураження кісток.

Лікування здійснювали за «Протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія» МОЗ України. Для формулювання діагнозу використовували рекомендовану для клінічної і наукової роботи в Україні Міжнародну класифікацію TNM (6-те вид., 2002 р., із доповненнями 2009 р.).

Початком спостереження для включеного в дослідження пацієнта вважали дату оперативного втручання, термін спостереження – від дати операції до смерті (завершене спостереження) або дати останнього контакту з хворим перед закінченням дослідження (31 грудня 2016 р.). Жоден хворий не помер під час операції. Тривалість безрецидивного періоду визначали від дати операції (включення в дослідження) до виявлення рецидиву (завершене спостереження) або дати останнього контакту з хворим.

З метою ранньої діагностики післяопераційного прогресування захворювання, пацієнти підлягали динамічному спостереженню: УЗД органів черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза: 1-й рік – кожних 3 міс., 2-й рік – 6 міс., з 3-го року – 1 раз на рік, а також рентгенобстеження органів грудної клітки – раз на рік; КТ – раз на рік та позачергово – за підозри на прогресування за даними УЗД або рентгеноскопії органів грудної клітки.

Серед 103 хворих – метастатичний РН ІV стадії виявлено у 43, місцево-розповсюджений – у 60 хворих (51 – у ІІІ стадії, 9 – у ІV стадії). ІІІ і ІV стадії діагностовано майже в однаковій кількості випадків: ІІІ стадія – у 51 (49,51 ± 4,93) %, або 14 % усіх оперованих, а ІV стадію – у 52 (50,49 ± 4,93) %, або 14 % усіх оперованих.

Критерієм для паліативної НЕ у хворих з віддаленими метастазами (M+) був соматичний статус за шкалою Карновського ≥ 70 %.

У групі дослідження 103 хворих з РН III–IV стадій на момент операції вік пацієнтів становив 25–79 років, середній вік ($60,0 \pm 11,2$) років, медіана 61 рік. Серед пацієнтів було 70 чоловіків ($67,96 \pm 3,16$) % та 33 жінки ($32,04 \pm 3,16$) %. Первинна локалізація пухлини: у правій нирці в 57, у лівій – в 46 випадках; у центральній частині – у 35 (33,98 %), у верхньому полюсі – у 45 (43,69 %) і нижньому – у 23 (22,33 %) хворих. Середній розмір пухлини нирки (у найбільшому вимірі) в загальній популяції досліджуваних хворих склав ($9,66 \pm 3,67$) см (від 3,3 до 20,0 см, медіана 9,5 см).

Доопераційно стан регіонарної лімфатичної системи оцінювали первинно за допомогою УЗД у всіх 103 хворих та додатково у 75 – за даними КТ і у 9 – МРТ. Метастатично ураженими вважали ЛВ округлої форми (однакового поперечного і поздовжнього розмірів, з «короткою» віссю $>1,0$ см), гіперваскуляризовані по периферії, неоднорідної структури без диференціації шарів ЛВ.

Інтраопераційно стан регіонарної лімфатичної системи обстежували від ніжок діафрагми до біфуркації аорти (зліва) та місця злиття клубових вен (справа), на рівні судинної ніжки нирки, міжаортокавально і оцінювали за щільністю та розміром ЛВ. Ураженими вважали ЛВ: поодинокі або множинні у вигляді ланцюжка; ізольовані або спаяні між собою та навколишніми тканинами у вигляді щільних рухомих і нерухомих конгломератів ЛВ, що муфтоподібно охоплюють великі судини. Верифікацію наявності метастазів у ЛВ і кількості метастатично уражених ЛВ проведено післяопераційно – за результатами патоморфологічного дослідження.

Стандартну НЕ проведено у 102 пацієнтів і в одного виконано резекцію нижньої третини правої половини підковоподібної нирки. НЕ здійснювали через трансперитонеальний підреберний доступ, з першочерговою перев'язкою ниркової артерії. Нирку видаляли разом з паранефральною клітковиною *en bloc* в межах фасції Героти з іпсилатеральним наднирником у пацієнтів з підозрою на поширення первинної пухлини на наднирник (інвазія або метастаз) за даними доопераційного обстеження.

Усіх 103 оперованих пацієнтів з місцево-розповсюдженим та метастатичним РН розподілено на 2 групи за принципом виконання/не виконання симультанної ЛАЕ: у 74 хворих ($71,84 \pm 4,43$) % проведено НЕ з ЛАЕ у зв'язку з клінічними ознаками метастатичного ураження регіонарних ЛВ; у 29 пацієнтів ЛАЕ не проводили через відсутність підозри на метастази в регіонарних ЛВ.

Серед 29 пацієнтів без ЛАЕ (pNx/cN0), 15 осіб ($51,72 \pm 9,28$) % з місцево-розповсюдженим та 14 хворих ($48,28 \pm 9,28$) % – з метастатичним РН. У одного ($3,45 \pm 3,32$) % пацієнта з місцево-розповсюдженим РН встановлено IV стадію за рахунок pT4. У жодного з цих хворих доопераційної підозри щодо ураження регіонарних ЛВ не було. Рішення про відмову від ЛАЕ прийнято інтраопераційно за відсутності макроскопічних ознак метастазів у регіонарних ЛВ, що розцінені неураженими (cN0).

Серед 74 пацієнтів, яким проводили ЛАЕ, місцево-розповсюджений РН був у 45 осіб ($60,81 \pm 5,67$) %, а метастатичний РН – у 29 ($39,19 \pm 5,67$) %. Серед 45 хворих з місцево-поширеним РН у 8 діагностована IV стадія.

ЛАЕ за обсягом проведена у двох варіантах: обмежена і розширена. Обмежена ЛАЕ (видалення жирової клітковини з пара- та преаортальними ЛВ від ніжки діафрагми до нижньої мезентеріальної артерії – при раку лівої нирки і пара- та прекавальними ЛВ від вени наднирника вздовж нижньої порожнистої вени, вниз до рівня нижньої мезентеріальної артерії при раку правої нирки) проведена у 19 хворих. Двом хворим проведення ЛАЕ не передбачалося, а ЛВ виділено під час обстеження жирової клітковини у воротах видаленої нирки при огляді препарату після операції. Розширена лімфодисекція проведена у 55 пацієнтів з інтраопераційною підозрою на метастатичне ураження ЛВ: при раку правої нирки видаляли латеро-, пре-, ретрокавальні, інтраортокавальні ЛВ від ніжок діафрагми до місця злиття клубових вен; при раку лівої нирки – латеро-, пре-, ретроаортальні і інтраортокавальні ЛВ від ніжок діафрагми до біфуркації аорти. Матеріал для гістологічного дослідження після ЛАЕ включав 8 та більше ЛВ у 55 ($74,32 \pm 5,08$) %, а менше 8 ЛВ – у 19 ($25,68 \pm 5,08$) % випадках.

Проведено морфологічне дослідження операційного матеріалу з верифікацією пухлини та обов'язковим обстеженням усіх видалених ЛВ. Відсутність метастазів у ЛВ (pN0) констатували при обстеженні не менше 8 ЛВ від одного хворого (якщо при патогістологічному дослідженні метастази в ЛВ відсутні, але кількість їх менша 8, то за TNM-6 класифікацією UICC випадок також класифікували як pN0). Гістологічне підтвердження метастазів в ЛВ (pN+) констатували при будь-якій кількості обстежених ЛВ від одного хворого.

Група пацієнтів зі сприятливим чи помірним прогнозом (0–2) за R. Motzer – 22 хворих, які після операції брали участь у рандомізованих відкритих клінічних дослідженнях (в ЛДОРЛДЦ) та отримували системну терапію за протоколами: 9 хворих – паліативну імунотерапію в клінічному дослідженні 06762004 (5 – монотерапію інтерфероном альфа (ІФН альфа) в наростаючих дозах від 3 до 9 млн МО тричі на тиждень; 4 – комбінацію досліджуваного препарату ABR-217620 по 15 мг/кг 4 дні на 1, 9, 17 тижнях і ІФН альфа по зазначеній вище схемі), а 13 – таргетну терапію (2 хворих рандомізовані в клінічне дослідження AVEO, 1 з них – на другу лінію паліативного лікування після монотерапії ІФН альфа, отримували інгібітор тирозинкінази AV-951 у дозі 1,5 мг щодня 3 тижні і 1 тиждень перерви; у клінічному дослідженні A 4061051 за рандомізацією 3 хворих отримували Акситиніб (Inlita, «Pfizer») по 10 мг/день і 2 хворих – Сорафеніб (Nexavar, «Bayer») в дозі 400 мг двічі на добу без інтервалів у лікуванні; у клінічному дослідженні № 1199.26 у паралельних групах 4 хворих отримували лікування Сунітинібом (Sutent, «Pfizer») по 50 мг щоденно – 4 тижні лікування і 2 тижні перерви і 3 хворих отримували препарат BIBF 1120 щодня, по 200 мг 2 рази на добу. Двоє хворих (по одному з III і IV стадією) отримували таргетну терапію препаратами Сорафеніб і Сунітиніб в типових дозах і режимах застосування, поза дослідженнями.

Загалом системну терапію після операції отримувало 24 (23,30 ± 4,17) % хворих: у 17 проведено ЛАЕ, а у 7 пацієнтів ЛАЕ не виконували. З цих хворих IV стадія встановлена у 22 (91,67 ± 5,64) % пацієнтів, у 2 – III стадія (8,33 ± 5,64) %.

Серед пацієнтів з IV стадією в 1 – місцево-розповсюджений РН (ізолювані лімфогенні метастазами в кількох ЛВ (pN2 cM0), у 21 – віддалені метастази (M+) (з них 2 віддалені лімфогенні). У 9 хворих ураження регіонарних ЛВ поєднувалося з віддаленими метастазами (pN+M+).

Для статистичного аналізу нами розроблено аналітичні таблиці в програмі Statistica 6.1, у які вносили первинні дані.

Здійснено розрахунок середнього арифметичного та його стандартного відхилення ($M \pm SD$), аналіз відносних величин, вірогідності різниці за методами Ст'юдента та χ^2 (статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$), кумулятивної виживаності за цензурованим методом Каплана–Мейєра.

Визначення значущості відмінностей у виживаності в групах здійснено за допомогою логарифмічного рангового коефіцієнта та його похибки.

Для оцінки зв'язку різних характеристик груп хворих із тривалістю виживаності використовували пропорційну модель Кокса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Інтерпретація результатів лікування базувалась на 5-річній виживаності пацієнтів. Хронологічно здійснений 100 % післяопераційний моніторинг всіх (n=103) пацієнтів зі щорічним (від дати операції) оновленням інформації про кожного (дата останнього контакту, виявлення прогресування захворювання або смерті): максимальний термін спостереження – 9 років і 10 днів.

Аналіз частоти метастатичного ураження регіонарних ЛВ при місцево-розповсюдженому та метастатичному РН проведено за результатами гістологічної верифікації наявності/відсутності метастазів раку в операційному матеріалі (регіонарних ЛВ) після НЕ з ЛАЕ.

Виявлено, що серед загальної кількості (n=74) пацієнтів, яким проводили НЕ і ЛАЕ, – у 29 (39,19 ± 5,66) % гістологічно підтверджено метастатичне ураження регіонарних ЛВ (pN+).

У хворих з морфологічно верифікованими метастазами РН у регіонарних ЛВ серед загальної кількості досліджених (від 1 до 48) ЛВ, у 9 випадках (31,03 ± 8,59) % виявлено ураження лише одного регіонарного ЛВ (pN1), у т. ч. в 7 хворих з місцево-розповсюдженим РН III стадії та у 2 пацієнтів з метастатичним РН IV стадії.

Ураження кількох (pN2), з досліджених від 2 до 48 ЛВ, діагностовано у 20 (68,97 ± 8,59) % осіб, серед яких 7 хворих з місцево-розповсюдженим та 13 – з метастатичним РН IV стадії.

Серед 13 хворих з метастатичним РН із кількома ураженими ЛВ (pN2 M+) у двох випадках підтверджено ураження регіонарних і віддалених ЛВ

(по ходу і в ділянці біфуркації *a. iliaca com.*; у воротах печінки), які за TNM-6 розцінені як віддалені лімфогенні метастази (pM1), у 11 хворих – виявлені гематогенні метастази. Отже, ураження регіонарних ЛВ і віддалені (гематогенні і лімфогенні) метастази (pN+ M+) поєднувались у 15 хворих.

Відсутність метастатичного ураження регіонарних ЛВ (pN0) після ЛАЕ зафіксована у 45 пацієнтів: у 31 (68,89 ± 6,90) % з місцево-розповсюдженим (у одного встановлено IV стадію за рахунок pT4) та у 14 осіб (31,11 ± 6,90) % – з метастатичним РН IV стадії, які становили контрольну групу дослідження. Матеріал для гістологічного дослідження у групі хворих з негативним результатом включав від 1 до 42 ЛВ.

Всього гістологічно досліджено 888 ЛВ від 74 оперованих (з ЛАЕ) хворих на РН, медіана досліджених ЛВ на одного хворого склала 12 ЛВ.

При післяопераційному стадіюванні пухлинного процесу верифікація метастазів у ЛВ сприяла адекватній інтерпретації ступеня поширення РН у 16 пацієнтів (55,17 ± 9,23) % – більше половини випадків pN+): у 7 випадках (24,14 ± 7,95) % встановлено III стадію, оскільки виявлено метастаз лише в одному регіонарному ЛВ (pN1), а у 9 пацієнтів (31,03 ± 8,59) % без наявних гематогенних метастазів встановлено IV стадію, у т. ч. 7 – за рахунок ураження кількох регіонарних ЛВ (pN2) і 2 випадки поєднання регіонарних і віддалених лімфогенних метастазів (pN+M+).

Морфологічна характеристика операційного матеріалу. Морфологічним дослідженням операційного матеріалу ідентифіковано пухлину нирки як НКР у всіх 103 хворих та визначено гістологічний підтип: переважно світлоклітинний (n=98; (95,15 ± 2,12) %) та інші варіанти НКР (n=5; (4,85 ± 2,12) %).

Виявлені особливості структури місцево-розповсюдженого та метастатичного РН: серед 51 пацієнта з III стадією у 17 (33,33 ± 6,60) % діагностовані вогнища некрозу пухлини, в одного (1,96 ± 1,94) % виявлені саркоматоїдні елементи; серед 52 хворих з IV стадією у 14 (26,92 ± 6,15) % – вогнища некрозу пухлини, у 7 (13,46 ± 4,73) % – саркоматоїдні елементи.

Гістологічна оцінка ступеня злоякісності пухлини (градація за Фурманом): високий ступінь диференціації (G1) у 6 (5,82 ± 2,31) % хворих, помірний (G2) – у 43 (41,75 ± 4,86) %, низький (G3) – у 44 (42,72 ± 4,87) %, недиференційований рак (G4) виявлено у 10 (9,71 ± 2,92) % пацієнтів.

Проаналізована абсолютна кількість пацієнтів та частка померлих від основного захворювання (РН) залежно від стадії. Встановлено, що серед (n=103) пацієнтів з місцево-розповсюдженим та метастатичним РН протягом всього терміну спостереження померло 62 хворих (60,19 ± 4,82) %, тобто більше половини усіх оперованих: 18 – з III стадією РН (рівень летальності склав (35,29 ± 6,69) %) і 44 хворих IV стадією (рівень летальності склав (84,62 ± 5,00) %) та достовірно (p<0,01) в 2,4 рази перевищував аналогічний показник для хворих на РН III стадії.

Найвищий рівень летальності був у пацієнтів з метастатичним РН IV стадії ($86,05 \pm 5,28$) %, що недостовірно (лише в 1,1 рази) перевищував аналогічний показник у пацієнтів з місцево-розповсюдженим РН IV стадії ($77,78 \pm 13,86$) %. За весь період спостереження померло 45 із 70 чоловіків (рівень смертності ($64,29 \pm 5,73$) %) та 17 із 33 жінок (рівень летальності ($51,52 \pm 8,70$) %), порівняння не виявило достовірного гендерного впливу на рівень летальності ($p > 0,05$).

У жодного з 103 пацієнтів місцевого (локо-регіонарного) рецидиву за період спостереження не виявлено. У 48 ($46,60 \pm 4,92$) % хворих виявлено прогресування захворювання у вигляді віддалених гематогенних і лімфогенних метастазів, у т. ч. у 21 пацієнта з місцево-розповсюдженим РН.

До цензурованих пацієнтів включено тих, які вибули з дослідження через невідповідність програмі (3 пацієнти померли від хвороби, не асоційованої з основним захворюванням).

Аналіз загальної виживаності хворих залежно від стадії виявив достовірну різницю виживаності ($p = 0,0001$) у пацієнтів з III ($n = 51$) та IV ($n = 52$) стадіями хвороби на користь хворих на РН III стадії.

Дослідження ефективності ЛАЕ проводили шляхом аналізу ЛАЕ уражених метастазами регіонарних ЛВ у межах III і IV стадії окремо. Для оцінки її доцільності у хірургічному лікуванні РН аналізували виживаність лише тих пацієнтів, яким виконували ЛАЕ з ураженими ($pN+$) та морфологічно інтактними регіонарними ЛВ ($pN0$) в межах однієї стадії (III і IV). Хворих з метастазами у регіонарних ЛВ розподілено на дві підгрупи: з ураженням лише одного ($pN1$) та з метастазами в кількох ЛВ ($pN2$).

Відповідно до цього алгоритму для дослідження впливу видалення уражених метастазами регіонарних ЛВ на виживаність хворих з місцево-розповсюдженим РН III стадії ($n = 37$) проаналізовано загальну виживаність у групах пацієнтів з морфологічно негативними ($pN0$) ($n = 30$) та одним ураженим регіонарним ЛВ ($pN1$) ($n = 7$).

Отримані результати свідчать, що поміж аналізованими групами достовірної різниці у виживаності немає ($p = 0,56$). Тобто, після виконання ЛАЕ у пацієнтів з місцево-розповсюдженим РН III стадії виживаність аналогічна як з морфологічно інтактними регіонарними ЛВ, так і з метастазом в лише один регіонарний ЛВ.

Такий результат обґрунтовує доцільність розподілу хворих з первинною пухлиною нирки, яка не поширюється за межі фасції Героти, з метастазом в один регіонарний ЛВ – в III стадію РН, як це зазначено в TNM-6 класифікації UICC.

Аналізом загальної виживаності хворих з місцево-розповсюдженим та метастатичним РН IV стадії ($n = 37$) з морфологічно інтактними ($pN0$) ($n = 15$) та ураженими регіонарними ЛВ ($pN+$) ($n = 22$) виявлено достовірно нижчу виживаність ($p = 0,02$) хворих з ураженими регіонарними ЛВ (рис. 3).

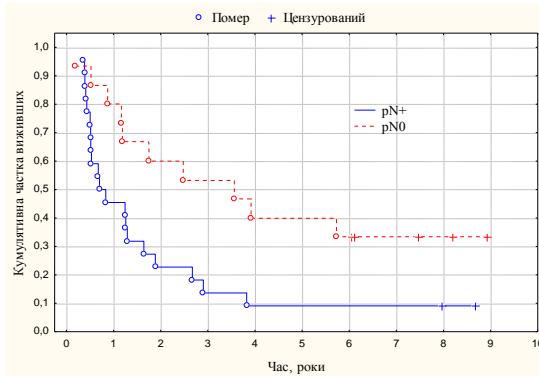


Рис. 3. Загальна виживаність хворих на місцево-розповсюджений та метастатичний РН IV стадії з морфологічно негативними (pN0) (n=15; Me=3,56 років) та ураженими регіонарними ЛВ (pN+) (n=22; Me=0,77 років); $p=0,02$

Отриманий результат свідчить, що метастатичне ураження регіонарних ЛВ є фактором несприятливого прогнозу і негативно впливає на виживаність при РН IV стадії. Для оцінки лікувального значення ЛАЕ при РН необхідно аналізувати виживаність хворих після НЕ з ЛАЕ уражених метастазами регіонарних ЛВ (pN+) порівняно з виживаністю після НЕ без ЛАЕ клінічно позитивних ЛВ (cN+).

Для вивчення прогностичного значення кількості уражених метастазами ЛВ у хворих з місцево-розповсюдженим РН (n=14) проаналізовано загальну виживаність у групах з одним (pN1 cM0) (n=7) та кількома ураженими регіонарними ЛВ (pN2 cM0) (n=7) (рис. 4). Встановлена достовірна різниця ($p=0,036$) виживаності між групами на користь хворих з одним ураженим регіонарним ЛВ.

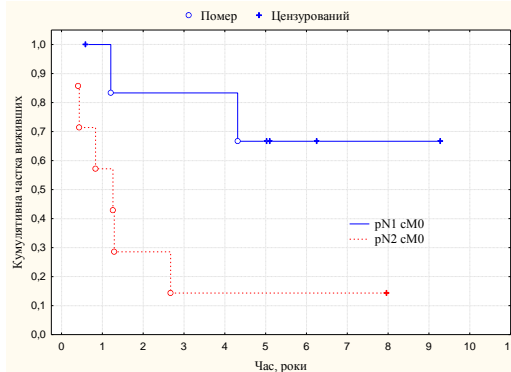


Рис. 4. Загальна виживаність хворих на місцево-розповсюджений РН з одним (pN1 cM0) (n=7; Me=4,70 років) та кількома ураженими регіонарними ЛВ (pN2 cM0) (n=7; Me=1,26 років); $p=0,036$

Аналізом не встановлено достовірної різниці ($p=0,55$) виживаності хворих з кількома ураженими регіонарними ЛВ ($n=22$) у групах з місцево-розповсюдженим РН IV стадії ($pN2\ cM0$) ($n=7$) та метастатичним РН ($pN+ M+$) ($n=15$). Отриманий нами результат обґрунтовує доцільність розподілу хворих з місцево-розповсюдженим РН та кількома ураженими регіонарними ЛВ в IV стадію, як це зазначено в TNM-6 класифікації UICC.

Окремо досліджено загальну виживаність хворих на метастатичний РН ($n=15$) з метастазом в один ($pN1\ cM+$) ($n=2$) та з ураженням кількох регіонарних ЛВ ($pN2\ cM+$) ($n=13$) і встановлено достовірну різницю ($p=0,03$) виживаності між групами – на користь хворих з одним ураженим регіонарним ЛВ (рис. 5).

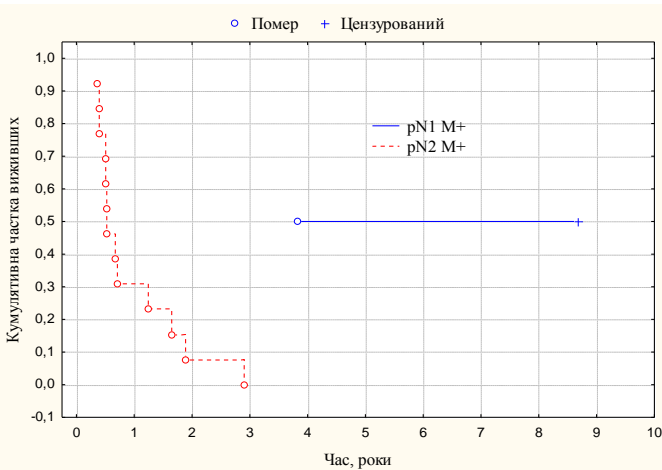


Рис. 5. Загальна виживаність хворих на метастатичний РН з метастазом в один ($pN1\ M+$) ($n=2$; $Me=6,25$ років) та з ураженням кількох регіонарних ЛВ ($pN2\ M+$) ($n=13$; $Me=0,53$ років); $p=0,03$

Отже, пухлинне ураження кількох регіонарних ЛВ негативно впливає на виживаність і є незалежним фактором несприятливого прогнозу при РН. Отримані результати додатково підтверджують доцільність розподілу категорії $pN+$ у хворих РН на субкатегорії $pN1$ та $pN2$. Варто зазначити, що в TNM-7 класифікації розподіл категорії $pN+$ на субкатегорії відсутній – будь-яка кількість уражених регіонарних ЛВ фіксується як $pN1$, а пацієнтів з РН $pT1-3pN1\ M0$ відносять до III і IV стадії за TNM-7 AJCC і UICC відповідно.

Окрім того, доведено, що ЛАЕ у пацієнтів з метастатичним РН ($n=16$) та одним ураженим регіонарним ЛВ ($pN1\ M+$) ($n=2$) забезпечує виживаність аналогічну, як і з морфологічно інтактними регіонарними ЛВ ($pN0\ M+$) ($n=14$) ($p=0,38$) (рис. 6). Такі результати можуть свідчити про лікувальну роль ЛАЕ у пацієнтів як з метастатичним РН IV стадії, так і місцево-розповсюдженим III стадії з одним ураженим регіонарним ЛВ.

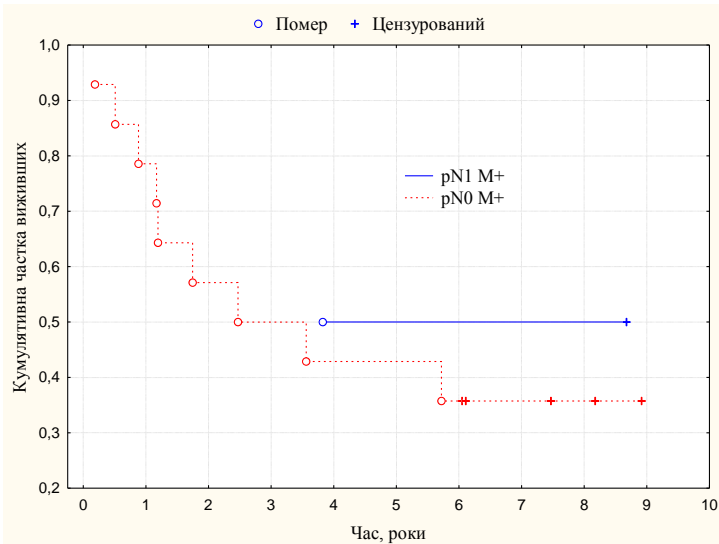


Рис. 6. Загальна виживаність хворих на метастатичний РН IV стадії з одним ураженим метастазами регіонарним ЛВ (pN1 M+) (n=2; Me=6,25 років) та морфологічно негативними ЛВ (pN0 M+) (n=14; Me=3,02 років); p=0,38

Для встановлення доцільності ЛАЕ у пацієнтів з клінічно негативними регіонарними ЛВ порівняно виживаність після НЕ з ЛАЕ при гістологічно інтактних ЛВ (pN0) і клінічно негативних ЛВ, коли ЛАЕ не виконували (cN0/pNx), також у III і IV стадії окремо.

Достовірної різниці у виживаності пацієнтів цих груп не виявлено (p=0,10 і p=0,24 відповідно). Отже, лімфодисекція показана лише пацієнтам з клінічними ознаками ураження регіонарних ЛВ і недоцільна при клінічно негативних ЛВ. Тобто, ЛАЕ не слід розглядати як терапевтичну процедуру у хворих без клінічних проявів лімфогенних метастазів.

Непрямим підтвердженням цього може бути також відсутність місцевих (регіонарних) рецидивів за весь період спостереження у групі пацієнтів без ЛАЕ.

Встановлено відсутність достовірної різниці (p=0,26) у виживаності хворих на РН IV стадії з метастазами в регіонарних ЛВ залежно від отримання системної терапії після операції, що може свідчити про відсутність відповіді на післяопераційну системну терапію хворих на місцево-розповсюджений та метастатичний РН IV стадії з ураженими регіонарними ЛВ.

Для оцінки зв'язку різних характеристик груп хворих із тривалістю виживаності використовували регресійну модель Кокса. Аналіз проведено з-поміж 74 хворих, яким виконано ЛАЕ, на підставі достовірної гістологічно підтвердженої, інформації про статус регіонарних ЛВ.

За даними літератури та власними спостереженнями, нами виокремлено 12 ознак, які при поєднаній дії спроможні впливати на виживаність пацієнтів: вік, стать, сторона ураження (права/ліва нирка), стадія, гістологічна диференціація пухлини G (1, 2, 3, 4), вогнища некрозу пухлини, саркоматоїдні елементи, pT (1, 1a, 1b, 2, 2a, 2b, 3, 3a, 3b, 3c, 4); pN (0 – неуразені ЛВ, pN1 – метастази в одному регіонарному ЛВ, pN2 – метастази в більш ніж в одному регіонарному ЛВ); наявність гематогенних або віддалених лімфогенних метастазів, системна післяопераційна терапія.

Після аналізу за регресійною моделлю Кокса, у якій залежною ознакою був показник виживаності, нами виокремлено чотири ознаки, які за поєднаної дії впливали на виживаність хворих з місцево-розповсюдженим та метастатичним РН, яким проводили ЛАЕ: гістологічна диференціація пухлини (G), наявність вогнищ некрозу пухлини, уражені регіонарні ЛВ (pN+) та гематогенні метастази. Достовірність отриманої моделі перевірено за методом χ^2 , значення якого (33,65) вказує, що модель є вірогідною з ймовірністю помилки менше 0,01 % ($p = 0,00001$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення наукового завдання з оптимізації хірургічного лікування хворих з місцево-розповсюдженим та метастатичним раком нирки шляхом дослідження ефективності лімфаденектомії метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів у хворих на рак нирки III–IV стадії, а також встановлення впливу лімфогенного метастазування на прогноз захворювання.

1. Виявлено, що серед пацієнтів з місцево-розповсюдженим та метастатичним раком нирки, яким проводили лімфаденектомію, у $(39,19 \pm 5,66) \%$ ($n=29$) випадках гістологічно підтверджено метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів (pN+), з них у третини $(31,03 \pm 8,59) \%$ ($n=9$) виявлено ураження лише одного лімфатичного вузла (pN1), у т. ч. в 7 хворих з місцево-розповсюдженим раком нирки III стадії та у 2 пацієнтів з метастатичним раком нирки IV стадії. У переважної більшості хворих $(68,97 \pm 8,59) \%$ ($n=20$) морфологічно верифіковані метастази у кількох лімфатичних вузлах (від 2 до 48 – pN2), серед яких 7 хворих з місцево-розповсюдженим та 13 – з метастатичним раком нирки IV стадії. Ураження одночасно регіонарних лімфатичних вузлів і віддалені метастази спостерігали у 15 хворих.

2. При післяопераційному стадіюванні пухлинного процесу верифікація метастазів у лімфовузлах сприяла адекватній інтерпретації розповсюдженості раку нирки у 16 пацієнтів $(55,17 \pm 9,23) \%$: у 7 $(24,14 \pm 7,95) \%$ встановлена III стадія (метастаз лише в одному регіонарному лімфатичному вузлі (pN1), у 9 пацієнтів без наявних гематогенних метастазів $(31,03 \pm 8,59) \%$ – IV стадія, у т. ч. в 7 – за рахунок ураження кількох регіонарних лімфатичних вузлів (pN2) та у 2 – при поєднанні регіонарних і віддалених лімфогенних метастазів.

3. Виконання лімфаденектомії у хворих з місцево-розповсюдженим та метастатичним раком нирки і метастазом в один регіонарний лімфатичний вузол забезпечує виживаність, аналогічну випадкам з морфологічно інтактними регіонарними лімфатичними вузлами. Отримані результати свідчать про достовірно нижчу ($p=0,02$) виживаність пацієнтів з кількома ураженими регіонарними лімфатичними вузлами, навіть після їх хірургічного видалення, порівняно з місцево-розповсюдженим та метастатичним раком нирки IV стадії і морфологічно інтактними регіонарними лімфатичними вузлами.

4. Фактором несприятливого прогнозу при раку нирки, що впливає на виживаність, є метастатичне ураження кількох регіонарних лімфатичних вузлів. Виявлено відсутність достовірної різниці ($p=0,55$) у виживаності хворих з кількома ураженими регіонарними лімфатичними вузлами в групах з місцево-розповсюдженим ($pN2$ $cM0$) та метастатичним раком нирки IV стадії ($pN+$ $M+$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виявлення метастатичного ураження регіонарних ЛВ при раку нирки на доопераційному етапі показано проведення КТ/МРТ, інтраопераційно обов'язкова (візуальна і пальпаторна) оцінка зони регіонарного лімфовідтоку.

2. Показом до лімфаденектомії при раку нирки мають слугувати підозра на метастатичне ураження регіонарних ЛВ за даними інструментальних та інтраопераційних обстежень; за відсутності клінічної підозри на метастатичне ураження регіонарних ЛВ, лімфаденектомія недоцільна.

3. Доведена доцільність розподілу категорії $pN+$ на субкатегорії $pN1$ та $pN2$ (через вплив на прогноз кількості метастатично уражених регіонарних ЛВ). Обґрунтовано розподіл хворих з місцево-розповсюдженим раком нирки з кількома ураженими регіонарними ЛВ в IV стадію раку нирки. Рекомендуємо для клінічної і наукової роботи використовувати TNM-6 класифікацію UICC у зв'язку з виділенням у ній двох субкатегорій $pN+$ ($pN1$ і $pN2$). Запропоновано додатково зазначати в діагнозі кількість ЛВ, за морфологічним обстеженням яких встановлено їх статус, до прикладу: $pN0$ (0/1), $pN0$ (0/10), $pN1$ (1/1), $pN1$ (1/10), $pN2$ (5/5).

4. Використання запропонованої нами простої у застосуванні методики прогнозування імовірності розвитку хвороби в практичній роботі лікаря-онколога дозволить передбачити результати лікування, що дасть можливість виокремити пацієнтів, які будуть потребувати більш ретельного спостереження в післяопераційному періоді і дозволить подовжити виживаність хворих з місцево-розповсюдженим та метастатичним раком нирки.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лімфаденектомія та її ефективність при радикальній нефректомії у пацієнтів з раком нирки / В. В. Ковальський, Т. Г. Фецич, Ю. П. Дійчук, Б. З. Кальмук, Н. О. Ковальчук, С. В. Ковальчук, М. Б. Куртяк, І. Я. Юрчишин // Клини. онкология. – 2011. – № 3 (3). – С. 71-73. *(Набір хворих, статистичний аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення статті.)*

2. Аналіз ефективності лімфаденектомії у хворих на рак нирки IV стадії / В. В. Ковальський, Т. Г. Фецич, Ю. П. Дійчук, Б. З. Кальмук, Н. О. Ковальчук, С. В. Ковальчук, М. Б. Куртяк, І. Я. Юрчишин, О. О. Олексяк // Новоутворення. – 2013. – № 1 (11). – С. 56-60. *(Статистичний аналіз, узагальнення результатів, оформлення статті.)*

3. Прогностичне значення лімфогенного метастазування при раку нирки / В. В. Ковальський, Т. Г. Фецич, Ю. П. Дійчук, Б. З. Кальмук, Н. О. Ковальчук, С. В. Ковальчук, М. Б. Куртяк, І. Я. Юрчишин // Науковий вісник Ужгород. університету. Серія «Медицина». – 2013. – № 2 (47). – С. 57-61. *(Аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення статті.)*

4. Обґрунтування доцільності виконання лімфаденектомії при раку нирки шляхом застосування якісно нового алгоритму формування порівняльних груп пацієнтів / В. В. Ковальський, Т. Г. Фецич, Ю. П. Дійчук, Б. З. Кальмук, Я. М. Кепич, Н. О. Ковальчук, С. В. Ковальчук, М. Б. Куртяк, І. Я. Юрчишин // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2014. – № 3/1. – С. 13-17. *(Статистичний аналіз та узагальнення результатів, оформлення статті.)*

5. Лимфаденэктомия в хирургическом лечении метастатического рака почки – анализ целесообразности / В. В. Ковальский, Т. Г. Фецич, Ю. П. Дійчук, Т. Г. Гутор, Ю. П. Милян, О. А. Петрончак // Евразийский онкол. журн. – 2015. – № 1 (04). – С. 62-66. *(Набір хворих, аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення статті.)*

6. Прогностичне і лікувальне значення лімфаденектомії у хірургічному лікуванні метастатичного раку нирки / В. В. Ковальський, Т. Г. Фецич, Т. Г. Гутор, Ю. П. Дійчук, Б. З. Кальмук, Я. М. Кепич, Н. О. Ковальчук, С. В. Ковальчук, М. Б. Куртяк, І. Я. Юрчишин, Ю. П. Милян, А. Ф. Лобаненко, О. А. Петрончак // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2017. – № 2/1. – С. 20-24. *(Набір хворих, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до публікації.)*

7. Методичні підходи до статистичної обробки даних для доведення ефективності лімфаденектомії при раку нирки : свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір ПА № 55345 від 18.06.2014 / В. В. Ковальський, Т. Г. Гутор, Т. Г. Фецич, Ю. П. Дійчук ; заявл. 18.04.2014 № 55723.

8. 1-річне виживання у пацієнтів з раком нирки / В. В. Ковальський, Ю. П. Дійчук, Б. З. Кальмук, С. В. Ковальчук, М. Б. Куртяк, І. Я. Юрчишин, Т. Г. Фецич // XII з'їзд онкологів України : матеріали, Судак, АР Крим, 20-22 вересня 2011 р. // Клін. онкологія. - 2011. – Спец. вып. II. – С. 131-132.

9. Частота ураження лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком нирки / Ю. П. Дійчук, В. В. Ковальський, Б. З. Кальмук, С. В. Ковальчук, М. Б. Куртяк, І. Я. Юрчишин, Т. Г. Фецич // Актуальні питання андрології та урології: матеріали Всеукраїнської наук.- практич. конф. з міжнар. участю, Київ, 26-27 травня 2011 р. // Андрологія та сексуальна медицина. - 2011. – № 1-2. – С. 27.

10. Аналіз ефективності лімфаденектомії метастатично уражених лімфатичних вузлів при раку нирки / В. В. Ковальський, Т. Г. Фецич, Ю. П. Дійчук, Б. З. Кальмук, Л. М. Кепич, Н. О. Ковальчук, С. В. Ковальчук, М. Б. Куртяк, І. Я. Юрчишин // XV конгрес СФУЛТ : матеріали, Чернівці, 16-18 жовтня 2014 р. // Українські медичні вісті. – 2014. – Т. 11, число 1-4 (80-83). – С. 315.

11. Gutor T. Prognostic value of lymphogenic metastasis in renal cell carcinoma / T. Gutor, V. Kowalskyu, Y. Diychuk // Profilaktyka, leczenie i opieka w chorobach nowotworowych : VII Międzynarodowej Onkologicznej Konferencji Naukowej : Streszczenia konf., Poland, 29-30 Maja 2014. - Sanok, 2014. – С. 62.

12. Лімфаденектомія у хірургічному лікуванні місцево-поширеного раку нирки / Ю. П. Дійчук, В. В. Ковальський, Б. З. Кальмук, Л. М. Кепич, Н. О. Ковальчук, С. В. Ковальчук, М. Б. Куртяк, І. Я. Юрчишин // Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих : тези доп. Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Вінниця, 21-22 травня 2015 р. – Вінниця, 2015. – С. 47-48.

13. Лімфаденектомія у хірургічному лікуванні раку нирки – аналіз доцільності / В. В. Ковальський, Т. Г. Фецич, Ю. П. Дійчук, А. Ф. Лобаненко, Т. Г. Гутор, Б. З. Кальмук, Л. М. Кепич, Н. О. Ковальчук, С. В. Ковальчук, М. Б. Куртяк, І. Я. Юрчишин // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : матеріали, Київ, 26-28 травня 2016 р. // Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 111-112.

АНОТАЦІЯ

Ковальський В.В. Прогностичне та лікувальне значення лімфаденектомії при місцево-розповсюдженому та метастатичному раку нирки. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. Національний інститут раку, 2018.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання з оптимізації хірургічного лікування місцево-розповсюдженого та метастатичного РН і є комплексним дослідженням, у якому проведено оцінку ефективності ЛАЕ метастатично уражених регіонарних ЛВ у хворих на РН III–IV стадії, а також встановлено вплив лімфогенного метастазування на прогноз захворювання. Робота є першим вітчизняним дослідженням, у якому статистично доведено лікувальне значення ЛАЕ в хірургічному лікуванні хворих на РН з метастазами в один регіонарний ЛВ.

Видалення уражених метастазами регіонарних ЛВ у пацієнтів без віддалених метастазів може покращити результати хірургічного лікування і дасть можливість активної хірургічної тактики при появі солітарних метастазів, які можна технічно видалити. У хворих, яким після НЕ заплановано послідовне видалення наявних до операції віддалених метастазів, виконання ЛАЕ сприятиме профілактиці місцевого (регіонарного) рецидиву. Отримані

дані підтверджують доцільність розподілу категорії pN+ на pN1 та pN2 (через вплив на прогноз кількості метастатично уражених регіонарних ЛВ). Обґрунтовано розподіл хворих з місцево-розповсюдженим РН та кількома ураженими регіонарними ЛВ в IV стадію. Для клінічної і наукової роботи рекомендовано і надалі використовувати TNM-6 класифікацію UICC та вказувати в діагнозі кількість ЛВ, за морфологічним обстеженням яких встановлено їх статус.

Представлений алгоритм прогнозування виживаності хворих з НКР дозволить достовірно передбачити імовірність прогресування захворювання та виокремити пацієнтів для подальшого більш ретельного спостереження в післяопераційному періоді, що дозволить подовжити термін виживаності хворих.

Ключові слова: рак нирки, нирково-клітинний рак, віддалені метастази, лімфатичні вузли, нефректомія, лімфаденектомія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, TNM-класифікація.

АННОТАЦІЯ

Ковальський В. В. Прогностическое и лечебное значение лимфаденэктомии при местно-распространенном и метастатическом раке почки. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. Национальный институт рака, 2018.

Диссертация посвящена решению актуальной научной задачи оптимизации хирургического лечения местно-распространенного и метастатического рака почки (РП) и является комплексным исследованием, в котором проведена оценка эффективности лимфаденэктомии (ЛАЭ) метастатически пораженных регионарных лимфоузлов (ЛУ) у больных РП III–IV стадии, а также установлено влияние лимфогенного метастазирования на прогноз заболевания. Данная работа является первым отечественным исследованием, в котором статистически доказано лечебное значение ЛАЭ в хирургическом лечении больных РП с метастазами в один регионарный ЛУ.

Удаление пораженных метастазами регионарных ЛУ у пациентов без отдаленных метастазов улучшает результаты хирургического лечения и даст возможность активной хирургической тактики при появлении солитарных метастазов, которые технически можно удалить.

У больных, которым после нефрэктомии запланировано последовательное удаление имеющихся до операции отдаленных метастазов, выполнение ЛАЭ будет способствовать профилактике местного (регионарного) рецидива. Полученные данные подтверждают целесообразность распределения категории pN+ на pN1 и pN2 (в связи с влиянием на прогноз количества ЛУ с метастазами).

Обосновано распределение больных местно-распространенным РП с несколькими метастатически пораженными регионарными ЛУ в IV стадию РП.

Предложенный алгоритм прогнозирования выживаемости больных РП позволит достоверно предсказать вероятность прогрессирования заболевания и выделить тех пациентов, которые будут нуждаться в более тщательном наблюдении в послеоперационном периоде, что позволит продлить срок выживаемости больных с почечно-клеточным раком.

Ключевые слова: рак почки, почечно-клеточный рак, отдаленные метастазы, лимфатические узлы, нефрэктомия, лимфаденэктомия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, TNM-классификация.

ABSTRACT

Kovalskiy V. V. The prognostic and therapeutic significance of lymphadenectomy in locally advanced and metastatic renal cancer. – Manuscript.

The thesis for the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences by the specialty 14.01.07 – Oncology. – Ukrainian National Cancer Institute, 2018.

The thesis is devoted to the solution of actual scientific problem of optimization of surgical treatment of locally advanced and metastatic renal cancer (RC). It is a complex study in which the effectiveness of lymphadenectomy (LAE) for metastatic regional lymphatic nodes (LN) in patients with III-IV stage of RC, and also the influence of lymphogenic metastasis on the prognosis of disease was evaluated. The work is the first native study in which the therapeutic value of LAE in the surgical treatment of patients with RC with a metastasis in one regional LN is statistically proven.

The surgical removal of metastatic regional LN in patients without distant metastasis can improve the results of surgical treatment and it will also allow the application of active surgical tactics in case of solitary metastases which can be technically removed.

The usage of LAE will promote the prevention of local (regional) recurrence in patients after nephrectomy, who are planning to sequentially removal of the present before surgery distant metastasis. The received data prove the expediency of the division of categories pN+ on pN1 and pN2 (due to the impact of the number of metastatic regional LN on prognosis). The distribution of patients with locally advanced RC with several metastatic regional LN to stage IV is proved. It is recommended to use TNM-6 classification for the clinical and scientific purposes and to mention the number of LN used for the determination of the status on the basis of morphological examination.

The suggested algorithm for the prognosis of the survival rate in patients with RC will allow reliable predicting of the progressing probability of the disease and differentiating patients who will require more precise observation follow up in the post-surgical period that will permit significant prolonging of survival rates.

Key words: renal cancer, renal cell carcinoma, distant metastases, lymph nodes, nephrectomy, lymphadenectomy, computer tomography, magnetic resonance imaging, TNM-classification.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

| | | |
|-----------|---|---|
| AJCC | – | Американський об'єднаний комітет з вивчення раку |
| TNM | – | Міжнародна класифікація злоякісних новоутворень |
| UICC | – | Міжнародний протираковий союз |
| ІФН альфа | – | інтерферон альфа |
| КТ | – | комп'ютерна томографія |
| ЛАЕ | – | лімфаденектомія |
| ЛВ | – | лімфатичний вузол |
| ЛДОРЛДЦ | – | Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр |
| MPT | – | магнітно-резонансна томографія |
| НЕ | – | нефректомія |
| НКР | – | нирково-клітинний рак |
| РН | – | рак нирки |
| УЗД | – | ультразвукове дослідження |