

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

ВОЙЛЕНКО ОЛЕГ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК 616.61–006.6–07–089.8

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ЛОКАЛІЗОВАНОГО НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку МОЗ України

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

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
Думанський Юрій Васильович,
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології
імені Р. Є. Кавецького НАН України,
головний науковий співробітник

доктор медичних наук, професор
Костюк Олександр Григорович,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри онкології, променевої
діагностики та променевої терапії

доктор медичних наук, професор
Щукін Дмитро Володимирович,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України,
професор кафедри урології, нефрології
та андрології імені А.Г. Подреза

Захист відбудеться «7» жовтня 2020 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 «4» вересня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

Г. В. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Рак нирки є одним з найпоширеніших онкологічних захворювань та складає 2–3 % (J. Ferlay et al., 2013). У 2018 р. в світі було зареєстровано 403262 випадки захворювання на нирково-клітинний рак (НКТ) та 175 098 випадків смерті (Globocan, 2018).

Досягнення променевої діагностики (ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) сприяли поліпшенню раннього виявлення НКТ. Наразі майже у 70 % пацієнтів виявляють локалізовані форми НКТ, які підлягають оперативному лікуванню. Результати такої терапії обнадійливі, однак до 30 % пацієнтів у подальшому матимуть метастази, ефективність лікування яких залежатиме від функціонального стану нирок, наявності хронічної хвороби нирок (ХХН), супутньої патології, тому проблема органозберігаючого лікування локалізованого НКТ залишається актуальною (J. Ferlay et al., 2013).

Упродовж останнього десятиліття стандарти лікування локалізованого НКТ змінились (B. Ljungberg et al., 2019). Приводом стали когортні дослідження, на підставі обробки бази даних з включенням понад 1 млн хворих, у яких вимірювався рівень клубочкової фільтрації (КФ) нирок і не проводився діаліз або трансплантація нирки. В результаті автори виявили пряму залежність між зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і підвищеним ризиком подовження тривалості госпіталізації, частоти серцево-судинних захворювань та навіть ризику смерті пацієнтів (A.S. Go et al., 2004).

W.C. Huang et al. (2006), на основі ретроспективного аналізу 2071 пацієнта, після радикальної нефректомії (НКТ) з приводу НКТ, виявили, що з 662 пацієнтів з нормальним креатиніном до операції (менше 124 ммоль/л), наявністю двох нирок та пухлини розміром менше 4 см в одній з них, після операції у 26 % в термін до 12 міс. виникли прояви ХХН, а через 5 років їх кількість досягла 50 %. Тобто, автори довели, що проведення НКТ, навіть за наявності здорової контралатеральної нирки, у більшості випадків призводить до розвитку ХХН. Тому було переглянуто тактику лікування хворих на локалізований НКТ, і резекція нирки (РН) стала операцією вибору (T. Powles et al., 2018). Її онкологічна ефективність обґрунтована численними клінічними дослідженнями з більшою тривалістю та кращою якістю життя пацієнтів, мінімальною кількістю ХХН (S. MacLennan et al., 2012; H. Van Poppel et al., 2011; C. Gratzke et al., 2009; W.C. Huang et al., 2009). Однак, у стандартах лікування хворих на НКТ відсутні чітко розроблені показання до РН або НКТ. Запропоновані численні нефрометричні системи, найпопулярнішими серед яких є RENAL, PADUA, DAP та C-index, надали можливість лише стандартизувати анатомічні зміни в нирках, але не конкретизували показання до вибору виду оперативного лікування (M.K. Samplaski et al., 2010; A. Kutikov, R.G. Uzzo, 2009; V. Ficarra et al., 2009).

Таким чином, при НКР більше 4 см або при локалізації пухлини в воротах нирки переважно проводиться НЕ, а більшість світових публікацій повідомляють про середній розмір резектованих пухлин в межах 2–3 см (P. Shao et al., 2012; R.H. Thompson et al., 2012; R.P. Kopp et al., 2012; G.L. Smith et al., 2011; J.B. Lattouf et al., 2009).

Особливостями пухлини, що визначають можливість РН, є діаметр, полярність розташування, глибина вrostання в паренхіму, відношення до судинної ніжки та порожнинної системи нирки. Традиційно хірурги суб'єктивно оцінюють можливості проведення РН, не маючи чітко розроблених об'єктивних показань до її виконання (Э.А. Стаховский и соавт., 2012; M.N. Simmons, 2011; A. Kutikov, R.G. Uzzo, 2009; J.M. McKiernan et al., 2002).

Удосконалення методів оперативного органозберігаючого лікування хворих на НКР, розробка показань та протипоказань до його виконання з урахуванням досягнень сучасної онкології, вимог світових, європейських та національних стандартів, має реальну перспективу істотно підвищити ефективність терапії та поліпшити якість життя хворих.

Важливим хірургічним прийомом при проведенні РН є використання центральної ішемії – припинення кровотоку шляхом перетиснення судинної ніжки під час операції, що дає можливість мінімізувати крововтрату. Однак, ішемія нирки спричиняє незворотні зміни її ультраструктури з подальшим погіршенням або навіть втратою функції, вторинним зморщуванням та розвитком ХХН (F. Pouliot et al., 2011). Для зменшення ефекту ішемії на ниркову функцію широко використовується ниркова гіпотермія та внутрішньовенні інфузії манітолу та ін., але достовірна ефективність цих методів нефропротекції не доведена (M. Cosentino et al., 2013).

Проблема ішемії та її впливу на ниркову функцію наразі є актуальною, що засвідчують часом протилежні погляди спеціалістів, представників різних урологічних шкіл. Так, роботи, виконані в провідних клініках США, вказують, що під час РН кожна хвилина ішемії має значення (A. Patel, S. Eggener, 2011; R. Thompson et al., 2010). Водночас, багато авторів стверджують, що оперативні втручання з ішемією показують не гірші функціональні результати, ніж безішемічні (F. Porpiglia et al., 2015; M.N. Simmons et al., 2011; S. Shikanov et al., 2010). Все це наголошує на необхідності контрольованого рандомізованого дослідження з вивчення впливу ішемії на функцію нирки у хворих з НКР під час органозберігаючих оперативних втручань.

Перспективним напрямом підвищення ефективності лікування локалізованого НКР є використання таргетної терапії (ТТ) в неоад'ювантному режимі з метою зменшення розміру пухлини, поліпшення її хірургічної резектабельності та можливості РН (A. Bindayi et al., 2018; S. Dey et al., 2017).

Одним з основних критичних зауважень до передопераційної терапії при НКР є ризик інтра- та післяопераційних ускладнень, зумовлених специфікою дії препарату, що порушує ангіогенез та може призвести до поганого загоєння рани. Бевацизумаб показав значну кількість післяопераційних ускладнень рани, які подовжили тривалість лікування (E. Jonasch et al., 2009).

Аналізуючи літературні дані щодо використання неoad'ювантної ТТ у хворих на локалізований НКР, слід відзначити, що вони є розрізненими та нечисленними, з невеликою кількістю включених пацієнтів, ретроспективного характеру, а рандомізованих досліджень з використання ТТ в неoad'ювантному режимі для лікування локалізованого НКР не було взагалі. Крім того, не вивчено питання частоти та ступеня побічних проявів, тривалості проведення, ефективності ТТ в неoad'ювантному режимі у хворих на локалізований НКР, її впливу на перебіг операції та післяопераційного періоду, не визначені показання та протипоказання до її використання.

Через поширення НКР – 4776 випадків захворювання та 1994 випадки смерті за 2017 р. в Україні (З.П. Федоренко, О.О. Колеснік та співавт., 2019), розробка нових підходів в лікуванні локалізованого НКР, спрямованих на органозбереження, має реальну перспективу істотно підвищити ефективність терапії та поліпшити якість життя хворих і матиме значний економічний ефект за рахунок зниження: потреби в медичних препаратах для ліквідації ХХН після НЕ; тривалості перебування хворих на лікарняному; рівня інвалідності та відповідно соціальних виплат з державного бюджету України; зменшення кількості пацієнтів, яким необхідний сторонній догляд.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Вдосконалити показання та методики органозберігаючих оперативних втручань при нирково-клітинному раку на основі вивчення морфо-функціональних змін в нирках» (шифр теми ВН.14.01.07.139-12, номер державної реєстрації 0112U000019; 2012–2015 рр.); «Визначити шляхи зменшення інвалідизації хворих з локалізованим раком нирки на основі розробки та оптимізації інноваційних методів діагностики, неoad'ювантної таргетної терапії та хірургічного лікування» (шифр теми ВН.14.01.07.178-18, номер державної реєстрації 0118U003727; 2018–2020 рр.).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на локалізований рак нирки шляхом вдосконалення оцінки топографічних і анатомо-функціональних змін в нирках, оптимізації показань до резекції нирки, оперативної техніки та принципів диспансеризації.

Завдання дослідження

1. Вивчити вплив центральної теплової ішемії та її тривалості на функціональний стан нирки при проведенні резекції у хворих на локалізований нирково-клітинний рак в рандомізованому дослідженні за допомогою динамічної реносцинтиграфії.

2. Визначити основні клінічні та нефрометричні критерії, що впливають на вибір тактики оперативного лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак, шляхом проведення мультифакторного аналізу.

3. Розробити нову нефрометричну систему оцінки пухлинного ураження нирки, на її основі стандартизувати підходи до лікування та об'єктивізувати показання до проведення резекції нирки у хворих на локалізований нирково-клітинний рак.

4. Розробити комбінований підхід до лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак з використанням неоад'ювантної таргетної терапії та визначити його ефективність.

5. Провести оцінку оптимальної тривалості неоад'ювантної таргетної терапії при комбінованому лікуванні локалізованого нирково-клітинного раку.

6. Визначити прогностичні маркери ефективності комбінованого лікування локалізованого нирково-клітинного раку з використанням неоад'ювантної таргетної терапії.

7. Вивчити вплив неоад'ювантної таргетної терапії на функцію нирок та перебіг періопераційного періоду у хворих на локалізований нирково-клітинний рак.

8. Оцінити вплив розроблених методик діагностики та лікування локалізованого нирково-клітинного раку на виживаність та якість життя хворих.

9. Розробити принципи диспансерного нагляду за хворими на локалізований НКР після проведення оперативного лікування.

Об'єкт дослідження: локалізований нирково-клітинний рак T1 N0 M0–T2 N0 M0.

Предмет дослідження: нефрометричні параметри пухлин нирки, центральна та локальна теплова ішемія нирки, функціональний стан нирок до операції та в різні строки віддаленого післяопераційного періоду, ефективність неоад'ювантної таргетної терапії, результати органозберігаючих операцій, частота післяопераційних ускладнень, локальні рецидиви після оперативного лікування, загальна та канцер-специфічна виживаність.

Методи дослідження: загальноклінічні, функціональні, лабораторні (загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові із розширеними показниками ниркових функцій), патоморфологічні (гістологічне дослідження первинної пухлини, лімфатичних вузлів), інструментальні. Оцінку ефективності лікування проводили на основі променевих методів (УЗД, КТ, МРТ, радіоізотопна реографія), за кількістю проведених органозберігаючих операцій в кожній групі дослідження, які використовували як при первинному, так і під час усіх контрольних обстежень. Регресію первинної пухлини оцінювали за критеріями відповіді солідних пухлин на терапію – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). Також ефективність оцінювали за кількістю та складністю інтра- та післяопераційних ускладнень за класифікацією Clavien–Dindo, тривалістю операції, показником крововтрати та післяопераційного ліжка-дня. Використані міжнародні критерії оцінки якості життя хворих – шкала SF-36, шкала Карновського, шкала ECOG.

Статистична обробка результатів виконана за допомогою програмного забезпечення Excel 2010 та SPSS. Оцінку розподілу неперервних даних проводили за критерієм Lilliefors, Shapiro-Wilks W test. Порівняння кількісних показників проводили з використанням критерію Ст'юдента, Fischer exact test та Mann-Whitney U test, якісних – критерію Pearson. Статистично значимими вважали вірогідності помилки 1-го роду менше 5 %, $p < 0,05$.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в світі на основі рандомізованого дослідження з використанням динамічної реносцинтиграфії доведено, що резекція нирки з центральною тепловою ішемією, незважаючи на її тривалість, спричиняє незворотні функціональні зміни та прогресивне зниження загальної швидкості клубочкової фільтрації на 11 % і швидкості клубочкової фільтрації на стороні пухлинного ураження на 30 % ($p < 0,05$).

Вперше в світі на основі мультифакторного аналізу критеріїв, що впливають на вибір тактики оперативного лікування, розроблена нова нефрометрична система оцінки пухлинного ураження нирки (NCIU-нефрометрія), яка дозволяє об'єктивізувати показання до проведення резекції нирки у хворих на локалізований нирково-клітинний рак.

Вперше в світі розроблено та науково обґрунтовано ефективність нового комбінованого підходу до лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак з використанням неоад'ювантної таргетної терапії, що привело до регресії пухлини на $20,4 \pm 14,4$ (17,1–23,8) %, забезпечило можливість проведення органозберігаючого оперативного лікування у 90,7 % випадках порівняно з 45,5 % серед пацієнтів без таргетної терапії ($p < 0,001$).

Вперше в світі визначено оптимальну тривалість (2 цикли) неоад'ювантної таргетної терапії у хворих на локалізований нирково-клітинний рак. Встановлено, що збільшення кількості циклів терапії призводить до підвищення тривалості та вартості лікування, частоти побічних проявів на 17 % за відсутності подальшої регресії нирково-клітинного раку, що не впливає на вибір типу хірургічного втручання, рівень інтраопераційної крововтрати, тривалість операції та госпіталізації ($p > 0,05$).

Вперше в світі визначено прогностичні маркери відповіді локалізованого НКР на проведення неоад'ювантної таргетної терапії та розроблено систему прогнозування регресії пухлини на основі виявленої прямої кореляційної залежності розміру локалізованого нирково-клітинного раку до та після неоад'ювантної таргетної терапії ($r = 0,81773$; $p < 0,001$).

Вперше в світі вивчено вплив неоад'ювантної таргетної терапії на функцію нирки та перебіг періопераційного періоду. Доведено, що її використання не впливає на рівень швидкості клубочкової фільтрації ($p = 0,7$), не призводить до збільшення тривалості операції ($p = 0,62$), частоти періопераційних ускладнень ($p = 0,83$) та післяопераційного ліжка-дня ($p = 0,47$), однак статистично значимо підвищує об'єм крововтрати до (407 ± 224) мл при проведенні резекції нирки ($p = 0,013$).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблена і впроваджена в клінічну практику нова нефрометрична система (NCIU-нефрометрія) об'єктивізує та значно розширює показання до проведення резекції нирки у хворих на локалізований НКР, що дозволяє підвищити ефективність лікування хворих з огляду на збереження органа та покращення функціонального стану нирок, подовжити тривалість та поліпшити якість життя пацієнтів, знизити рівень ниркової недостатності і, як наслідок, рівень інвалідизації хворих.

Впровадження методики резекції нирки з локальною ішемією надає можливість покращити візуалізацію структур нирки під час операції, радикально видалити пухлину, здійснити адекватне ушивання чашково-мискової системи і провести якісно гемостаз та запобігає порушенню функціональної спроможності нирки у віддаленому післяопераційному періоді.

Впровадження розроблених на основі мультифакторного аналізу номограм та електронного калькулятора дозволяє з визначенням об'єму функціонуючої паренхіми нирки та локалізації пухлини максимально точно спрогнозувати вибір методу оперативного втручання при лікуванні локалізованого НКР.

Розроблений і впроваджений в клінічну практику новий підхід до комбінованого лікування хворих на локалізований НКР, з використанням 2 циклів неoad'ювантної ТТ, дозволяє зменшити розмір пухлини, що вдвічі підвищує можливість проведення органозберігаючого оперативного лікування.

Впровадження результатів дослідження. Результати досліджень впроваджено в практичну діяльність профільних відділень Черкаського обласного онкологічного диспансеру Черкаської обласної ради, Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру, Хмельницької обласної лікарні, Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова, Одеської міської клінічної лікарні № 10, що підтверджують акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням. Здобувач брав участь у розробці та впровадженні методів діагностики та підходів до комбінованого лікування локалізованого НКР, розробці нової нефрометричної системи. Проводив хірургічні втручання за розробленими методиками, брав участь у заходах післяопераційної реабілітації хворих. Брав участь у розробці та формуванні комп'ютерної бази даних обстеження та лікування хворих на НКР. Здобувач зібрав, вивчив, проаналізував клінічний матеріал і його результати, підготував ілюстративний матеріал, проаналізував та узагальнив результати дослідження, сформулював висновки та практичні рекомендації. Самостійно провів збір, систематизацію та аналіз даних для статистичних розрахунків за допомогою стандартних методів описової та порівняльної статистики: розрахунки описової статистики сформованих груп, перевіряв їх на статистичну однорідність за обраними показниками із заданим рівнем статистичної значущості, провів порівняння характеристик між групами хворих. Роботи, присвячені анестезіологічному та патоморфологічному аналізу, виконані за консультативно-методичної допомоги співробітників Національного інституту раку. Усі розділи дисертації написані та оформлені здобувачем, самостійно сформульовані наукові положення.

В роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача, не використані ідеї і розробки співавторів, матеріали та висновки кандидатської дисертації. Здобувачем самостійно підготовлено статті до публікації в наукових фахових виданнях за матеріалами проведених досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: 39th (Athens, 2019), 37th (Lisbon, 2017), 34rd (Glasgow, 2014) Congress of the Societe Internationale d' Urologie; 19th (Vienna, 2019), 18th (Cluj Napoca, 2018), 16th (Vienna, 2016), 15th (Budapest, 2015), 14th (Cracow, 2014) Central European Meeting; 34nd (Barselona, 2019), 33nd (Copenhagen, 2018), 32nd (London, 2017), 30th (Madrid, 2015), 29th (Stockholm, 20014) Annual EAU Congress; 10th (Amsterdam, 2018), 6th (Lisbon, 2014), 5th (Marseille, 2013) European Multidisciplinary Congress on Urological Cancer; VIII Міжнародному конгресі СОУУ-2019 (Київ, 2019); AUA Annual Meeting (New Orleans, 2015); 50th ASCO Annual Meeting (Chicago, 2014); 44th Scientific congress of the Polish Urological Association (Warsaw, 2014); EAU 9th South Eastern European Meeting (Thessaloniki, 2013); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); XII з'їзді онкологів України (Судак, 2011); Україно-Польському симпозиумі «Урологія XXI століття» (Львів, 2017); VIII конгресі Російського общества онкоурологов (Москва, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Онко-2012. Протиріччя в онкоурології» (Одеса, 2012); науково-практичних конференціях: «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 2018); «Урологія, андрологія, нефрологія» (Харків, 2017, 2015, 2014, 2013); «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпропетровськ, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 22 наукових статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України; 2 методичні рекомендації; 1 інформаційний лист; 37 тез вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів та з'їздів. Отримано 3 патенти України на винаходи, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 418 сторінках машинопису. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 60 таблицями і 98 рисунками. Список використаної літератури включає 411 джерел, з яких 349 латиницею та 62 кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В основу дослідження покладено аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування 1218 хворих на локалізований НКР (T1–T2 N0 M0) в Національному інституті раку у 2008–2018 рр., яким проведено оперативне лікування (РН або НЕ): чоловіків – 657 (53,9 %), жінок – 561 (46,1 %). Вік пацієнтів – 20–84 роки, в середньому $M \pm SD$ (95 % CI) $54,6 \pm 11,6$ (53,9–55,2) років, більшість – 831 (68,2 %) – працездатного віку. Слід вказати, що в 47 (3,9 %) випадках мав місце двобічний НКР, тобто загальна кількість випадків локалізованого НКР становила 1265. Всього проведено 962 (76 %) РН та 303 (24 %) НЕ. Розміри пухлини варіювали від 5 до 175 мм, в середньому ($M \pm SD$ (95 % CI) $49,5 \pm 23,1$ (48,2–50,8) мм.

Розподіл випадків НКР за категорією Т (TNM класифікації) представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл випадків локалізованого НКР за стадіями TNM

Стадія TNM	Кількість, n = 1265	
	n	%
T1a N0 M0	484	38,3
T1b N0 M0	584	46,2
T2a N0 M0	150	11,9
T2b N0 M0	47	3,7

Нефрометричні параметри оцінювались у всіх пацієнтів з НКР з 2010 року, при цьому медіана об'єму функціонуючої паренхіми нирки становила (Me [25 %; 75 %]) 87 [72,6; 95] %, а RENAL score 8 [7; 9].

Загалом пухлини були представлені такими морфологічними варіантами: світлоклітинний НКР у 1074 (84,9 %) хворих, папілярний тип 1 – у 86 (6,8 %), папілярний тип 2 – у 51 (4,0 %), хромофорний – у 64 (5,1 %) хворих. Всі інші морфологічні варіанти були виключені з дослідження, адже зустрічаються рідко (до 10–15 %), мають агресивніший перебіг та потребують іншої тактики лікування (Н. Moch et al., 2016).

Усі випадки збільшення стадії захворювання до T3a за даними патогістологічного заключення (проростання в паранефральну клітковину, інтраопераційне та гістологічне виявлення пухлинних тромбів у ниркових венах) або N+ (за морфологічного підтвердження метастатичного ураження видалених регіонарних лімфовузлів) не включені в дослідження. Також, з метою коректного висвітлення виживаності пацієнтів, не включено пацієнтів з супутньою онкологічною патологією. Медіана тривалості спостереження за хворими становила 55,9 міс. (від 3 до 128 міс.).

В роботі проведено кілька рандомізованих (визначення ефективності неoad'ювантної ТТ в лікуванні хворих на локалізований НКР, вплив ішемії при РН на її функціональний стан, аналіз частоти побічних проявів при проведенні ТТ в неoad'ювантному режимі у хворих на локалізований НКР, тривалість ТТ в неoad'ювантному режимі у хворих на локалізований НКР) та ретроспективних (аналіз факторів, що впливають на вибір методу оперативного лікування у хворих на локалізований НКР) аналізів.

Особливості клінічних проявів локалізованого НКР (здебільшого – асимптомного характеру) потребували спеціального комплексного обстеження: вивчення анамнестичних даних, об'єктивного статусу хворого, клініко-лабораторних та променевих методів дослідження.

КТ є основним методом виявлення об'ємних утворів нирки. В діагностиці НКР точність КТ досягає 95 %. Вона дозволяла оцінити ступінь місцевого розповсюдження первинної пухлини, залучення в процес венозної системи, стан регіонарних лімфатичних вузлів, наднирників, печінки та легень (K. Sasaguri, N. Takahashi, 2018; S. Krishna et al., 2017).

За даними КТ визначали локалізацію пухлини, оцінювали її відношення до структур нирки згідно з R.E.N.A.L. nephrometry score (A. Kutikov, R.G. Uzzo 2009; розміри пухлини (≤ 4 см, > 4 см, але ≤ 7 см, > 7 см), вид росту (екзофітний чи ендофітний), відстань до порожнинної системи нирки (≥ 7 мм, < 7 мм, але > 4 мм, ≤ 4 мм), її розміщення (передня чи задня поверхня, верхній, середній чи нижній полюс).

Також за даними КТ обов'язково визначали об'єм функціонуючої паренхіми нирки як основного параметра NCIU-нефрометрії, створеної на базі науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР (Е.О. Стаховський та співавт., 2012), який був одним з основних у визначенні тактики оперативного лікування хворого на локалізований НКР. За даними КТ з внутрішньовенним контрастним підсиленням в аксіальній та коронарній проекціях оцінювали наступні параметри (в см):

- довжина, ширина, висота нирки;
- довжина, ширина, висота пухлинного ураження нирки.

Оскільки в більшості випадків пухлина нирки, нирка та уражена пухлиною її ділянка мають вигляд трьохосьового еліпсоїда, у нашій моделі розрахунків використовуємо формулу обчислення об'єму еліпсоїда для визначення об'єму нирки та її пухлинного ураження (формула 1). Його об'єм становить (Г.М. Фихтенгольц, 1959):

$$V = \frac{4\pi}{3} abc, \quad (1)$$

де: V – об'єм еліпсоїда;

π – стала величина, яка дорівнює 3,14;

a, b, c – півосі трьохосьового еліпсоїда.

За формулою 2 обчислюємо об'єм нирки – V_H , а за формулою 3 – об'єм пухлинного ураження нирки – V_{Π} :

$$V_H = \frac{4\pi}{3} def. \quad (2)$$

$$V_{\Pi} = \frac{4\pi}{3} ghi. \quad (3)$$

де: d – радіус довжини нирки, мм
 e – радіус ширини нирки, мм
 f – радіус товщини нирки, мм
 g – радіус довжини пухлинного ураження нирки, мм
 h – радіус ширини пухлинного ураження нирки, мм
 i – радіус товщини пухлинного ураження нирки, мм

Оскільки порожнинна система нирки в нормі займає 4 % її загального об'єму (Р.Д. Синельников и соавт., 1996), формула 4 буде мати такий вигляд:

$$V_H = 0,96 \times \frac{4\pi}{3} def . \quad (4)$$

Об'єм функціонуючої паренхіми нирки (RFPV) обчислювали за формулою 5:

$$RFPV = [1 - (V_{\pi} / V_H)] \times 100 \% \quad (5)$$

Підставляючи формули 3 та 4 у формулу 5, отримуємо показник *RFPV* у такому вигляді (формула 6):

$$RFPV = \left(1 - \frac{ghi}{0,96 \times def} \right) \times 100 \% \quad (6)$$

З одного боку, для нормального функціонування нирки після резекції необхідна наявність щонайменше 50 % функціонуючої паренхіми, при меншій кількості – це призведе до погіршення її функції та загибелі нирки. Тому виконання резекції в даній ситуації є недоцільним. У таких випадках показана нефректомія (В.С. Карпенко та співавт., 2002).

Важливим методом оцінки функціонального стану ураженої пухлиною і здорової нирки була радіонуклідна динамічна реносцинтиграфія (ДРСГ), зокрема щодо тактики лікування хворих у разі двостороннього пухлинного ураження нирок, наявності супутньої патології нирок, що могло вплинути на її функцію в майбутньому. Об'єктивні показники: КФ, канальцева реабсорбція, ультрафільтрація сечі виконувались окремо для кожної нирки та надавали достовірну інформацію про функціональний стан нирок.

Додатковим інтервенційним методом дослідження була біопсія пухлини нирки з метою верифікації діагнозу та подальшого обґрунтованого призначення ТТ в неоад'ювантному режимі (Р.О. Richard et al., 2015; Е.А. Abel et al., 2010). Біопсію не виконували у пацієнтів контрольної групи, які одразу отримували хірургічне лікування. Регресію НКР після неоад'ювантної ТТ проводили на КТ за критеріями оцінки відповіді солідних пухлин на терапію – RECIST (Е.А. Eisenhauer et al., 2009).

Оцінювали якість життя хворих на локалізований НКР за опитувальником SF-36, розробленим в Центрі вивчення медичних результатів США, наразі широко розповсюдженим як «золотий стандарт» оцінки якості життя, пов'язаної із здоров'ям.

Ефективність лікування оцінювали за результатами функціональних проб (ДРСГ), лабораторних аналізів (креатинін, сечовина крові та ін.), які дозволяли оцінити не тільки сумарну очисну функцію організму, а й роздільну для кожної нирки. Крім того, оцінено результати з урахуванням стадії захворювання, локалізації та розмірів пухлини, об'єму функціонуючої паренхіми на стороні ураження. Онкологічні результати оцінені за показником 5-річної виживаності, частоти локального рецидивування та медіаною виживаності.

Статистична обробка результатів проведена за допомогою програмного забезпечення Excel 2010 та SPSS. Оцінку розподілу неперервних даних у групі проводили за побудовою діаграм розподілу, за критерієм Lilliefors (в групах > 50 досліджень) та з допомогою Shapiro-Wilks W test (в групах < 50 досліджень). Описова статистика включала обчислення середньої величини зі стандартним відхиленням та медіани з 25 та 75 квантилем. Порівняння кількісних показників у групах проводили з використанням критерію Mann-Whitney U test, якісних – двостороннього критерію Pearson. Порівняння 3 та більше груп проводили за критерієм Kruskal-Wallis ANOVA test. Для аналізу впливу факторних ознак використано метод побудови однофакторних логістичних моделей регресії та багатофакторну модель логістичної регресії. Статистично значимими вважали вірогідності помилки 1-го роду менше 5 %, $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив ішемії на функціональний стан нирки при резекції. Нами проведено рандомізоване проспективне дослідження, в якому на основі ДРСГ хворих на локалізований НКР вивчено вплив центральної теплової ішемії на функціональний стан нирки при проведенні її резекції.

З січня 2012 по грудень 2013 р. в дослідження включено 291 хворого на локалізований НКР, яким заплановано проведення РН, однак у 62 (21,3 %) оперативне втручання закінчилось НЕ, тому з подальшого аналізу вони були виключені. Таким чином, в дослідження включено 229 хворих.

В основну групу рандомізовано 122 (53,3 %) пацієнти, яким РН проводилась з локальною ішемією.

В контрольну групу рандомізовано 107 (46,7 %) хворих, яким органозберігаюче оперативне лікування проводилось з використанням центральної теплової ішемії нирки шляхом тимчасового перетиснення ниркової артерії.

За висновком комісії з питань етики Національного інституту раку (протокол № 151 від 03 грудня 2019 р.), дослідження проведене з дотриманням сучасних етичних норм та стандартів.

Дизайн дослідження представлено на рисунку 1.



Рис. 1. Дизайн дослідження впливу ішемії на функцію нирки

Статистичної різниці між групами за основними клінічними параметрами: вік, стать, ECOG статус, рівень гемоглобіну крові, максимальний розмір НКР, RFPV, загальна ШКФ, ШКФ на стороні ураження, кількість хворих з ХХН та супутньою патологією – не виявлено.

Було вивчено функціональний стан нирок як до операції, так і під час кожного контрольного обстеження за допомогою ДРСГ. Це дозволило в обох групах визначити не лише загальний рівень ШКФ в цілому, але і функцію кожної нирки окремо (з центральною ішемією та без неї) в термін до 12 міс.

Аналізуючи загальну ШКФ в динаміці в межах кожної групи дослідження відмічено, що проведення локальної ішемії (основна група) суттєво не вплинуло на загальну ШКФ (ANOVA: $\eta^2 = 0,014$; power = 0,26; $p = 0,3$), натомість у контрольній групі (з центральною ішемією) відзначено статистично значиме зниження сумарної ШКФ за даними ДРСГ (ANOVA: $\eta^2 = 0,03$; power = 0,596; $p = 0,046$).

Проведений нами в подальшому Post-hoc аналіз засвідчив статистично значиму різницю загальної ШКФ до операції та через 12 міс. після її проведення ($p < 0,05$). Так, загальна ШКФ знизилась на 8,2 % через 3 міс. та прогресивно знижувалась до 11,1 % – через 12 міс. порівняно з доопераційними показниками і становила відповідно $M \pm SD$ (95 % CI) $84 \pm 21,2$ (77,2–90,8) мл/хв/1,73 м² та $81,7 \pm 20,5$ (72,6–90,8) мл/хв/1,73 м², тоді як доопераційно – $91,5 \pm 20$ (87,3–95,6) мл/хв/1,73 м², що вказувало на негативний вплив центральної теплової ішемії нирки на загальну очисну функцію нирок.

Представлені дані загальної ШКФ не можуть вичерпно характеризувати функціональні зміни в оперованій нирці, адже можуть бути зумовлені, у т.ч. і вікарною гіпертрофією та збільшенням функціонального навантаження на контралатеральну нирку, тому інформативнішим щодо впливу центральної ішемії на оперовану нирку було вивчення рівня ШКФ на стороні операції.

В результаті статистичної обробки інформації відзначено, що проведення локальної ішемії (основна група) статистично значимо вплинуло на ШКФ на стороні ураження (ANOVA: $\eta^2 = 0,0496$; power = 0,75; $p = 0,013$). Так, ШКФ на стороні ураження в основній групі (локальна ішемія) знизилась на 12,6 % – з $44,4 \pm 11,5$ (42,2–46,6) мл/хв до операції до $38,8 \pm 10,6$ (35,6–42,1) мл/хв через 3 міс. після РН ($p < 0,05$), що було пов'язане з післяопераційною травмою нирки, однак через 12 міс. її функція достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$), була близькою до початкових показників і становила $41 \pm 7,5$ (37,8–44,3) мл/хв.

В контрольній групі (з центральною ішемією) відмічено статистично значиме зниження ШКФ на стороні ураження за даними ДРСГ (ANOVA: $\eta^2 = 0,2$; power = 0,99; $p < 0,0001$). Було виявлено зниження показника ШКФ на стороні ураження на 24,6 % через 3 міс. після операції, продовжило падіння до 30 % через 12 міс. порівняно з доопераційними даними і становили відповідно $33,9 \pm 10,7$ (30,4–37,3) мл/хв; $31,5 \pm 10,3$ (26,9–36) мл/хв та $44,4 \pm 11,5$ (42,2–46,6) мл/хв, що вказувало на негативний вплив центральної ішемії при проведенні резекції на функціональний стан нирки.

Загалом під час резекції у пацієнтів контрольної групи центральна ішемія нирки тривала від 4 до 21 хв і в середньому становила $M \pm SD$ (95 % CI) $9,9 \pm 3,3$ (7,8–11,6) хв. Проведений аналіз впливу тривалості центральної теплової ішемії (< 10 хв проти > 10 хв) на функціональний стан оперованої нирки засвідчив прогресивне зниження її функції, яке не залежало від тривалості ішемії. З цього можна зробити висновок, що навіть нетривала ішемія (до 10 хв) призводить до незворотних змін у функціональному стані нирки.

Аналіз факторів, що впливають на вибір методу оперативного лікування хворих на локалізований НКР. Важливим питанням сучасної онкоурології є розробка показань та протипоказань до проведення РН та НЕ. Можливість виконання РН залежить від низки факторів: розмірів, локалізації, морфологічної структури пухлини, досвіду хірурга та ін. Проте, відсутність чіткої стандартизації анатомічних змін при НКР утруднює правильність вибору оперативного лікування. Ураження, за яких один лікар вважатиме неможливим проведення РН, можуть бути стандартом органозберігаючого лікування для іншого лікаря. Всі спроби об'єктивізувати показання до НЕ і РН були безуспішними. Сучасні нефрометричні системи мають дві мети: первинна – методологічний аналіз локалізації пухлини і стандартизація звітності даних і вторинна – визначення ризику виникнення післяопераційних ускладнень, але вони не аналізують критеріїв, які передбачають вибір способу операції – РН чи НЕ (B. Bruner et al., 2011; D. Canter et al., 2011; J. Simhan et al., 2011). Тому одним із завдань роботи було визначити критерії, що впливають на вибір

оперативної тактики у хворих на локалізований НКР та розробити на її основі нову нефрометричну систему.

В основу покладено ретроспективний аналіз результатів лікування 903 хворих на локалізований НКР, у яких визначено в т. ч. нефрометричні параметри та проведено оперативне лікування. Усіх пацієнтів було розподілено на дві групи за видом лікування: група РН ($n = 658$) та група НЕ ($n = 245$).

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ризику НЕ з віком та статтю пацієнта, рівнем загальної ШКФ, ECOG, боком ураження, локалізацією пухлини, відношенням до інтерполярної лінії ($p > 0,05$). Було виявлено зменшення ($p < 0,001$) ризику НЕ із зростанням RFPV, ВШ = 0,93 (95 % ВІ 0,91–0,94) на кожен відсоток збереженої паренхіми. Виявлено також підвищення ($p < 0,001$) ризику НЕ із збільшенням розміру пухлини, ВШ = 1,06 (95 % ВІ 1,05–1,06) на кожен 1 мм розміру пухлини.

Виявлено зв'язок ризику НЕ з видом росту пухлини: ризик підвищувався за ендофітного росту порівняно з екзофітним ($p = 0,04$), ВШ = 1,46 (95 % ВІ 1,01–2,10), але це не підтверджено при порівнянні з < 50 % екзофітного росту ($p = 0,07$), ВШ = 1,14 (95 % ВІ 0,94–1,33). Ризик НЕ пов'язаний і з відношенням до порожнинної системи нирки. Так, при порівнянні відстані < 4 мм до > 7 мм ризик НЕ зростав ($p = 0,04$), ВШ = 1,63 (95 % ВІ 1,03–2,60), однак такі дані були статистично незначимі в інших варіаціях, тому загалом ці фактори при виборі тактики лікування враховувати недоцільно.

Суттєво ризик НЕ був пов'язаний з розташуванням пухлини. Так, при поширенні пухлини на латеральний сегмент ризик підвищувався ($p = 0,03$) – ВШ = 1,67 (95 % ВІ 1,07–2,63) порівняно з розташуванням у полюсах нирки, а коли пухлина була розміщена в воротах нирки – ВШ = 7,2 (95 % ВІ 5,0–10,4) порівняно з розташуванням у верхньому або нижньому полюсах.

Для виявлення зв'язку ризику проведення НЕ чи РН використано метод побудови багатофакторних моделей (нейромережеві моделі – *Artificial Neural Networks* – ANN) прогнозування (А. Petrie, 2005). При цьому РН помічена як вихідна змінна $Y = 0$, а НЕ – як вихідна змінна $Y = 1$. У якості вхідних (факторних) ознак проаналізовано 12 показників: вік (X_1), стать (X_2), ECOG (X_3), ШКФ загальна (X_4), бік ураження (X_5), RFPV (X_6), розмір пухлини (X_7), вид росту (ендо-екзофітний) (X_8), відношення до чашково-мискового комплексу (до 4 мм; 4–7 мм; > 7 мм) (X_9), локалізація (передня, задня, проміжна) (X_{10}), розташування (полярне, латеральне та медіальне) (X_{11}), відношення до інтерполярної лінії (не пересікає; пересікає лінію; > 50 % між лініями) (X_{12}).

Для побудови моделі прогнозування, аналізу і валідації моделі усіх пацієнтів з допомогою генератора випадкових чисел було розподілено у три множини: навчальна (*training* використана для побудови моделі – 753 пацієнти), контрольна (*verify* використана для запобігання перенавчання *overfitting* – 50 пацієнтів), тестова (*test* використана для перевірки прогностичних якостей моделі на нових даних, які не використані для побудови моделі – 100 пацієнтів).

Побудову моделей проводили в пакеті Statistica Neural Networks v. 4.0B (StatSoft Inc., 1998–1999), аналізували із використанням статистичного пакета MedCalc v. 16.4.1 (MedCalc Software bvba, 1993–2016).

На першому етапі аналізу було побудовано лінійну нейромережеву модель прогнозування на всіх 12 ознаках (Lin_12). На другому етапі аналізу, із використанням генетичного алгоритму відбору (*genetic selection algorithm*), було відібрано 3 показники: RFPV (X6), розмір (X7), розташування пухлини (X11) як найбільш пов'язаних із ризиком проведення HE. На відібраних 3 показниках було побудовано лінійну нейромережеву (Lin_3) та нелінійну (типу багатошаровий перцептрон) нейромережеву (MLP_3) моделі прогнозування.

На рисунку 2 наведені криві операційних характеристик ROC-curve трьох побудованих моделей. Усі три моделі адекватні, площі під кривими операційних характеристик Area Under Curve (AUC) для моделей статистично значуще ($p < 0,05$) більше 0,5: $AUC_{Lin_12} = 0,93$ (95 % BI 0,92–0,95), $AUC_{Lin_3} = 0,90$ (95 % BI 0,88–0,92), $AUC_{MLP_3} = 0,94$ (95 % BI 0,92–0,95). При порівнянні ROC-кривих не виявлено статистично значущої відмінності між AUC_{Lin_12} та AUC_{MLP_3} ($p = 0,12$), таким чином, зменшення кількості факторних ознак від 12 до 3 не погіршує прогностичні якості моделі, що підтверджує адекватність відбору трьох факторів, пов'язаних із ризиком проведення HE.

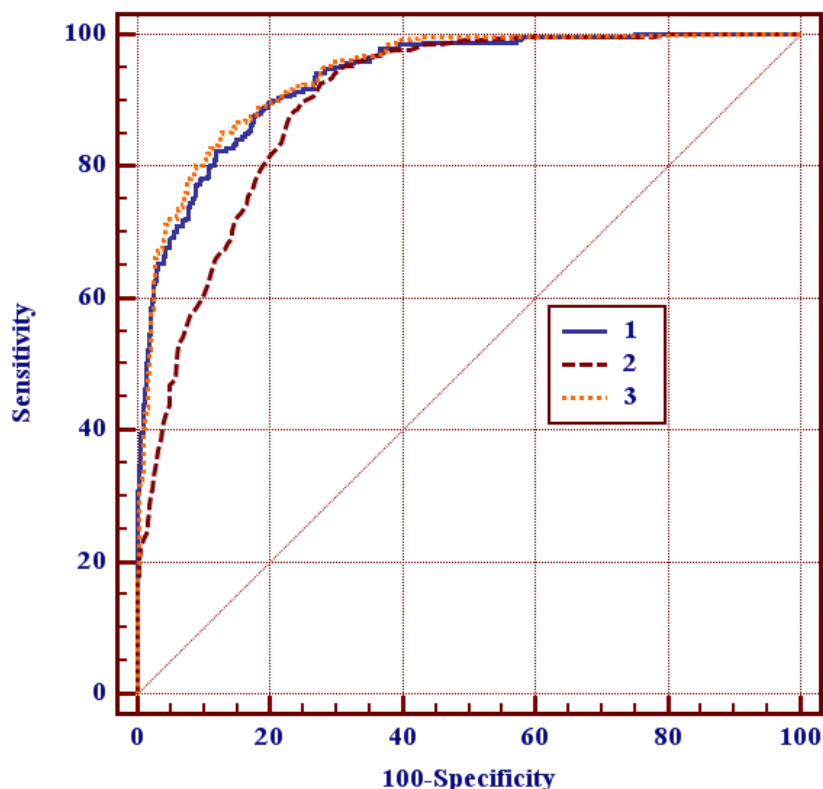


Рис. 2. ROC-криві нейромережевих моделей прогнозування HE:

- 1 – лінійна нейромережева модель прогнозування на 12 ознаках;
- 2 – лінійна нейромережева модель прогнозування на 3 виділених ознаках;
- 3 – нелінійна нейромережева модель прогнозування на 3 виділених ознаках.

Встановлено, що AUC_{MLP_3} був статистично значуще ($p < 0,001$) більше, ніж AUC_{Lin_3} , таким чином, урахування нелінійної моделі має кращі прогностичні характеристики, що підтверджує суттєвість нелінійного зв'язку трьох відібраних ознак із ризиком проведення НЕ.

Виходячи із результатів аналізу, для ризику проведення НЕ було обрано нелінійну нейромережеву модель MLP_3. На рисунку 3 наведена архітектура нейромережевої моделі.

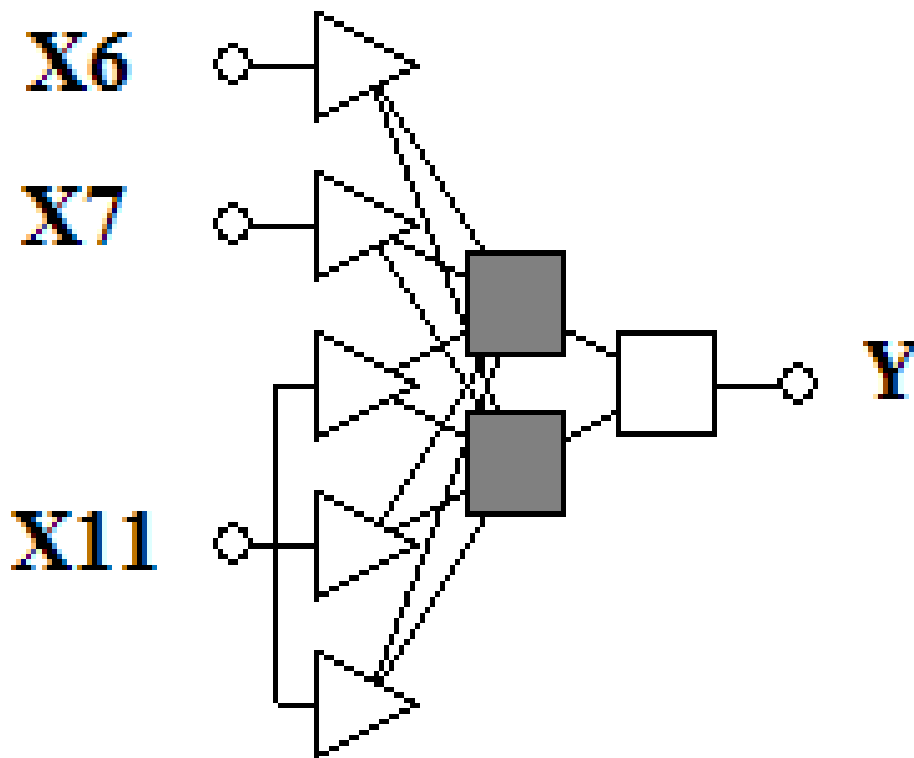


Рис. 3. Архітектура нелінійної нейромережевої 3-факторної моделі типу багатошаровий перцептрон (з одним прихованим шаром) прогнозування проведення НЕ. Трикутниками позначені нейрони вхідного шару, сірими квадратами – нейрони прихованого шару (із сигмоїдальною функцією активації), білим квадратом – нейрон вихідного шару

Після вибору оптимального порогу прийняття/відкидання (на навчальній та контрольній множинах) $Y_{crit} = 0,35233$ (при $Y > Y_{crit}$ прогнозується проведення НЕ) було визначено прогностичні характеристики моделі. Чутливість моделі склала 85,5 % (95 % BI 81,3–89,0 %), специфічність моделі – 85,5 % (95 % BI 82,3–88,3 %), рівень позитивної вірогідності (Positive likelihood ratio) $LR+ = 5,9$ (95 % BI 4,8–7,2), рівень негативної вірогідності (Negative likelihood ratio) $LR- = 0,17$ (95 % BI 0,1–0,2).

Для аналізу виявлених в MLP_3 моделі закономірностей представлені номограми залежності прогнозування проведення НЕ від RFPV (X6, %), розміру пухлини (X7, мм) при різному розташуванні пухлини.

На рисунку 4 представлено результати прогнозування при розташуванні пухлини у верхньому або нижньому полюсі.

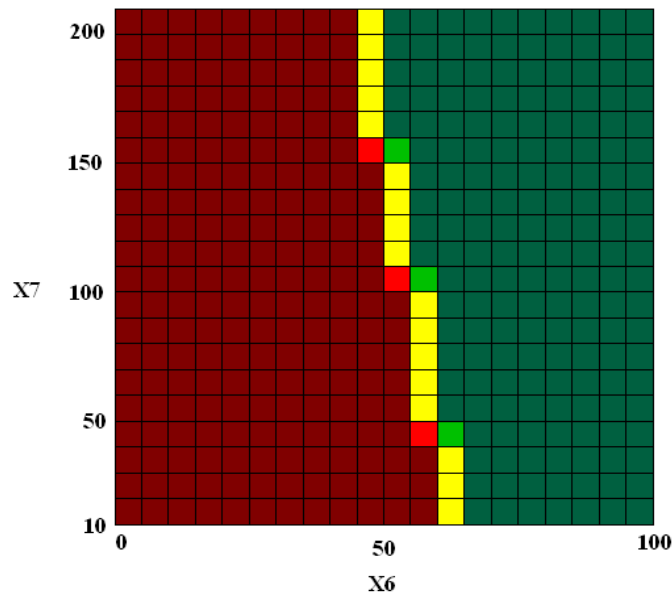


Рис. 4. Прогнозування проведення НЕ від RFPV (X_6 , %), розміру пухлини (X_7 , мм) при розташуванні пухлини у верхньому або нижньому полюсі, в моделі MLP_3. Червоним кольором позначена зона прогнозу НЕ, зеленим кольором – зона прогнозу РН

Проведений аналіз свідчить, що при розташуванні пухлини у верхньому або нижньому полюсі ризик проведення НЕ обумовлений, практично, тільки відсотком збереженої паренхіми нирки. Критичне значення RFPV в цьому випадку в середньому складає $X_{6_{crit}} = 58\%$ (при $X_6 < X_{6_{crit}}$ прогнозується проведення НЕ). На рисунку 5 представлено результати прогнозування проведення НЕ при розташуванні пухлини латерально.

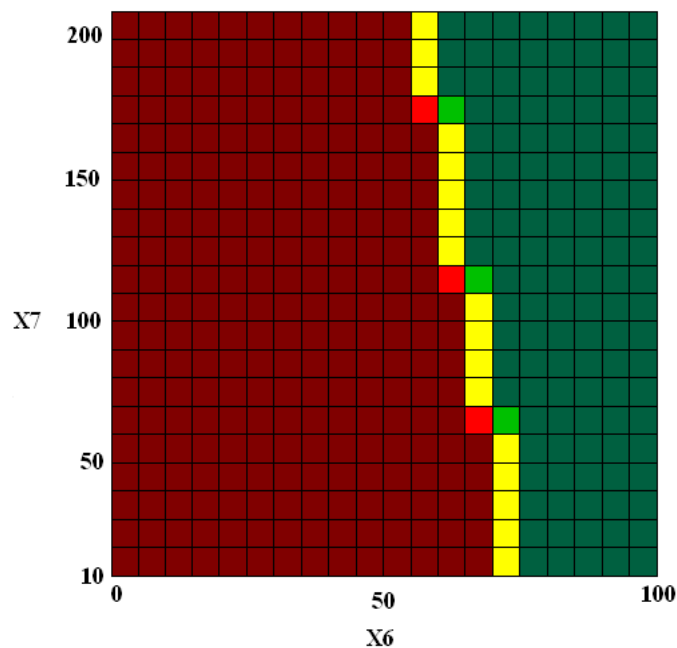


Рис. 5. Прогнозування проведення НЕ від RFPV (X_6 , %), розміру пухлини (X_7 , мм) при розташуванні пухлини латерально, в моделі MLP_3. Червоним кольором позначена зона прогнозу НЕ, зеленим кольором – зона прогнозу РН

Як і в попередньому випадку, при латеральному розташуванні пухлини, ризик проведення НЕ обумовлений, практично, тільки RFPV. Розрахунки свідчать, що критичне значення RFPV в цьому випадку в середньому складає $X6_{crit} = 67\%$ (при $X6 < X6_{crit}$ прогнозується проведення НЕ).

На рисунку 6 представлено результати прогнозування проведення НЕ при медіальному розміщенні пухлини.

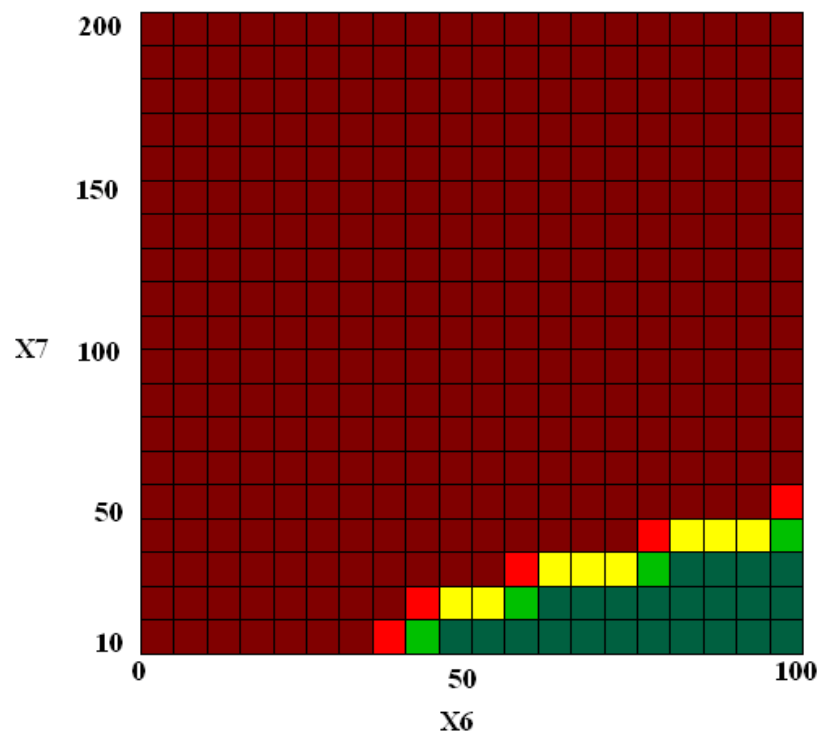


Рис. 6. Прогнозування проведення НЕ від RFPV ($X6$, %), розміру пухлини ($X7$, мм), коли пухлина розміщена медіально, в моделі MLP_3. Червоним кольором позначена зона прогнозу НЕ, зеленим кольором – зона прогнозу РН

Слід звернути увагу на кардинальну відмінність від попередніх даних, отриманої для цього випадку залежності. Розрахунки вказують, що при медіальному розміщенні пухлини нирки, ризик проведення НЕ обумовлений, практично, лише розміром пухлини. При цьому критичне значення розміру пухлини при медіальному її розміщенні в середньому складає $X7_{crit} = 38$ мм (при $X7 > X7_{crit}$ прогнозується проведення НЕ).

Таким чином виявлено, що суттєво нелінійна залежність ризику НЕ, в основному, пов'язана із розташуванням пухлини. При розташуванні пухлини у верхньому або нижньому полюсі та при латеральному розміщенні, ризик НЕ обумовлений, практично, тільки RFPV. При медіальній локалізації пухлини, ризик проведення НЕ обумовлений, практично, тільки її розміром.

Для практичного використання отриманої моделі і проведення розрахунків 3-факторна нелінійна нейромережева модель MLP_3 була реалізована в середовищі табличного процесора Excel.

NCIU-нефрометрія як інструмент вибору тактики оперативного лікування локалізованого НКР. З огляду на вищесказане та згідно з даними про залежність виконання РН чи НЕ від максимального розміру пухлини та об'єму функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження, була розроблена нова нефрометрична система NCIU (Національний інститут раку МОЗ України) нефрометрія, за допомогою якої з великою точністю можна визначити показання до РН чи НЕ.

Суть методики визначення в тому що, після дослідження методом МСКТ із внутрішньовенним контрастним підсиленням, на комп'ютерних знімках нирку розподіляють на інтерполярний (середній) та полярні сегменти (*Upper*) – верхній та (*Inferior*) – нижній) лініями, що проведені перпендикулярно до вертикальної осі нирки по краях медіальної губи, де паренхіма нирки продовжується у нирковий жир синусів, судин чи порожнинної системи. Далі проводимо перпендикулярну лінію, яка відповідає вертикальній осі нирки і проходить від верхньої до нижньої інтерполярної лінії.

Таким чином середній сегмент розподіляється ще на два сегменти (*Nearness*) – близький до судинної ніжки чи медіальний та (*Collateral*) – латеральний). Склавши літери англійської абетки, що позначають сегменти нирки, утворюється акронім N.C.I.U.

Якщо пухлина повністю знаходиться в одному з цих сегментів, при цьому жодна з роздільних ліній її не перетинає, тоді їй присвоюється одна велика літера, що відповідає назві цього сегмента.

Якщо пухлина знаходиться як в одному, так і в іншому сегменті, але розміщення її в одному з них складає менше 15 % об'єму пухлини, їй також присвоюється одна велика літера, що відповідає назві більш ураженого сегмента (наприклад: U, N, C, I) (рис. 7).

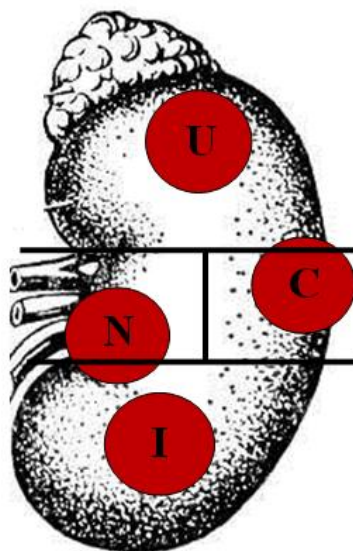


Рис. 7. Позначення сегментів розташування пухлини в нирці (варіант 1): U – повністю у верхньому; I – повністю у нижньому; N – 90 % у медіальному; C – 95 % у латеральному (пат. України 109936)

Якщо пухлина знаходиться у двох сегментах, розміщення її в одному з них більше 15 % об'єму пухлини, їй присвоюється велика та мала літери, де велика відповідає сегменту, в якому розміщена більша, а мала – менша частина пухлини (наприклад: Un, Ic, Cn) (рис. 8).

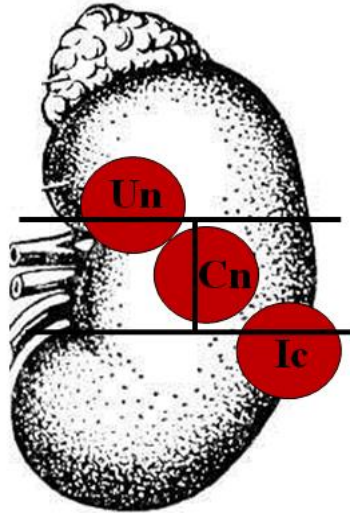


Рис. 8. Позначення сегментів розташування пухлини в нирці (варіант 2): Un – більша частина (80 %) у верхньому, менша (20 %) у медіальному сегменті; Ic – більша частина (75 %) у нижньому, менша (25 %) у латеральному сегменті; Cn – більша частина (60 %) у латеральному, менша (40 %) у медіальному сегменті (пат. України 109936)

Якщо пухлина порівну знаходиться в тому чи іншому сегменті, їй присвоюються обидві великі літери, що відповідають сегментам розміщення. При цьому першою ставиться літера складнішого, з точки зору хірургії, сегмента (наприклад: NC, NI, CU) (рис. 9).

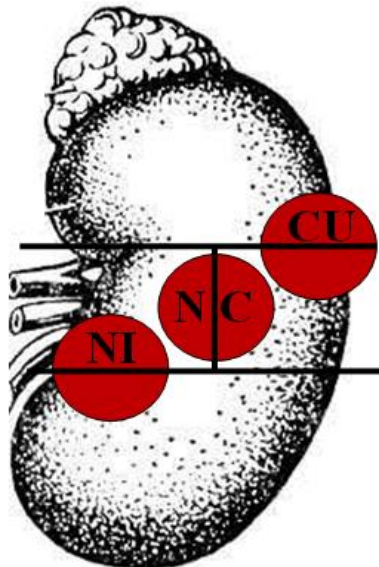


Рис. 9. Позначення сегментів розташування пухлини в нирці (варіант 3): CU – порівну в латеральному та верхньому сегментах; NI – у медіальному та нижньому сегментах; NC – у медіальному та латеральному сегментах (пат. України 109936)

Якщо пухлина знаходиться в трьох сегментах та є переважання розміщення її в одному з них, їй присвоюють дві літери відповідно першого та другого сегментів, у якому розміщення пухлини переважає (одна велика і одна мала літера – при ураженні другого сегмента більше 15 %, але менше 50 % об'єму пухлини) чи дві великі (при однаковому об'ємі ураження обох сегментів) (наприклад: Un, NC) (рис. 10).

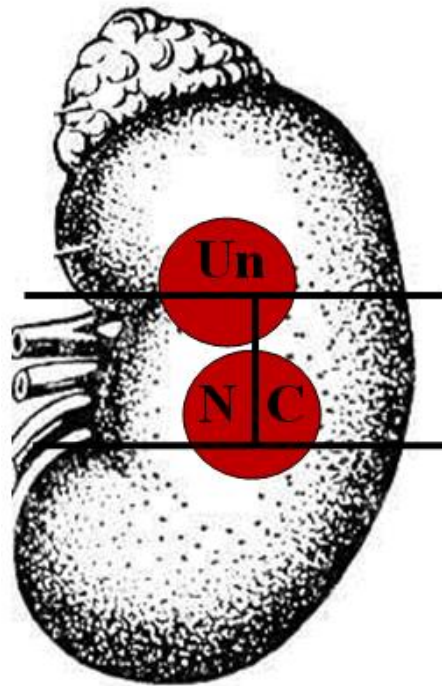


Рис. 10. Позначення сегментів розташування пухлини в нирці (варіант 4): Un – більшою частиною (60 %) у верхньому, меншою (30 %) в медіальному та 10 % в латеральному сегментах; NC – порівну (45 %) в медіальному та латеральному сегментах, а 10 % у нижньому (пат. України 109936)

Якщо на КТ є ознаки пухлинного проростання в наднирник чи метастатичне ураження, до опису пухлини додається суфікс А (наприклад: UnA, UA, IcA). У кінцевому вигляді опис пухлини буде складатись із двох показників: букв, що відповідають сегменту розташування пухлини, та RFPV на стороні ураження (наприклад: UA 85 %, Nu 65 %, CN 73 %).

Показання та протипоказання до проведення резекції нирки у хворих на локалізований НКР. Проведене нами рандомізоване клінічне дослідження, у якому вивчали вплив ішемії нирки під час резекції з приводу локалізованого НКР на її функціональний стан після операції, мультифакторний аналіз параметрів впливу на вибір методу оперативного лікування, розроблена нова нефрометрична система оцінки пухлинного ураження нирки (NCIU-нефрометрія), дозволили нам науково обґрунтувати показання та протипоказання до проведення органозберігаючого лікування.

Показаннями до проведення РН є:

- двобічні пухлини нирки;
- пухлина єдиної функціонуючої нирки;
- пухлина нирки з патологією контралатеральної нирки;
- пухлина у верхньому чи нижньому сегменті нирки та об'єм функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження $\geq 58\%$;
- пухлина у латеральному сегменті нирки та об'єм функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження $\geq 67\%$;
- медіально розміщена пухлина до 38 мм у діаметрі;
- пухлина нирки при наявності ниркової недостатності (загальна ШКФ < 60 мл/хв) чи підвищеному ризику розвитку ХХН.

Враховуючи високий ризик втрати функції нирки в післяопераційному періоді, виникнення значної кількості інтра- та післяопераційних ускладнень, нами були сформульовані протипоказання до органозберігаючого лікування при пухлині нирки:

- тяжкість загального стану (ECOG ≥ 3 балів);
- пухлинний тромб ниркової вени.

При повністю ендоефітній пухлині, що розміщується у воротах нирки, резекцію необхідно проводити з центральною ішемією нирки. В інших випадках доцільно оперативне втручання здійснювати з локальною ішемією.

Наразі розроблена нами нова нефрометрична система – NCIU-нефрометрія – вперше дозволила об'єктивізувати показання до РН, що значно розширило спектр станів, при яких можна виконати резекцію.

Неoad'ювантна таргетна терапія як шлях до органозберігаючої хірургії в лікуванні хворих на локалізований НКР. З метою вдосконалення органозберігаючої тактики лікування хворих на локалізований НКР шляхом розробки комплексного підходу з використанням неoad'ювантної ТТ, спрямованої на зменшення розмірів пухлини нирки та можливого подальшого органозберігаючого лікування, було проведено рандомізоване дослідження, в яке включено 152 пацієнти з локалізованим НКР з проміжними показаннями як до НЕ, так і до РН (центральне розміщення пухлини нирки діаметром більше 2 см; полярне або латеральне розміщення пухлини нирки, більше 50 % об'єму функціонуючої паренхіми нирки (RFPV)).

В основну групу рандомізовано 75 (49,3 %) хворих з локалізованим нирково-клітинним раком, яким проводилось 2 блоки неoad'ювантної ТТ препаратами першої лінії (сунітініб або пазопаніб) з подальшою оцінкою її ефективності за критеріями RECIST 1.1 та оперативним лікуванням (РН або НЕ); у контрольну – 77 (50,7 %) пацієнтів, яким проводилось лише оперативне лікування (РН або НЕ). Статистичної різниці до проведення лікування в групах хворих на локалізований НКР за основними клінічними характеристиками не виявлено.

Дизайн дослідження представлено на рисунку 11.

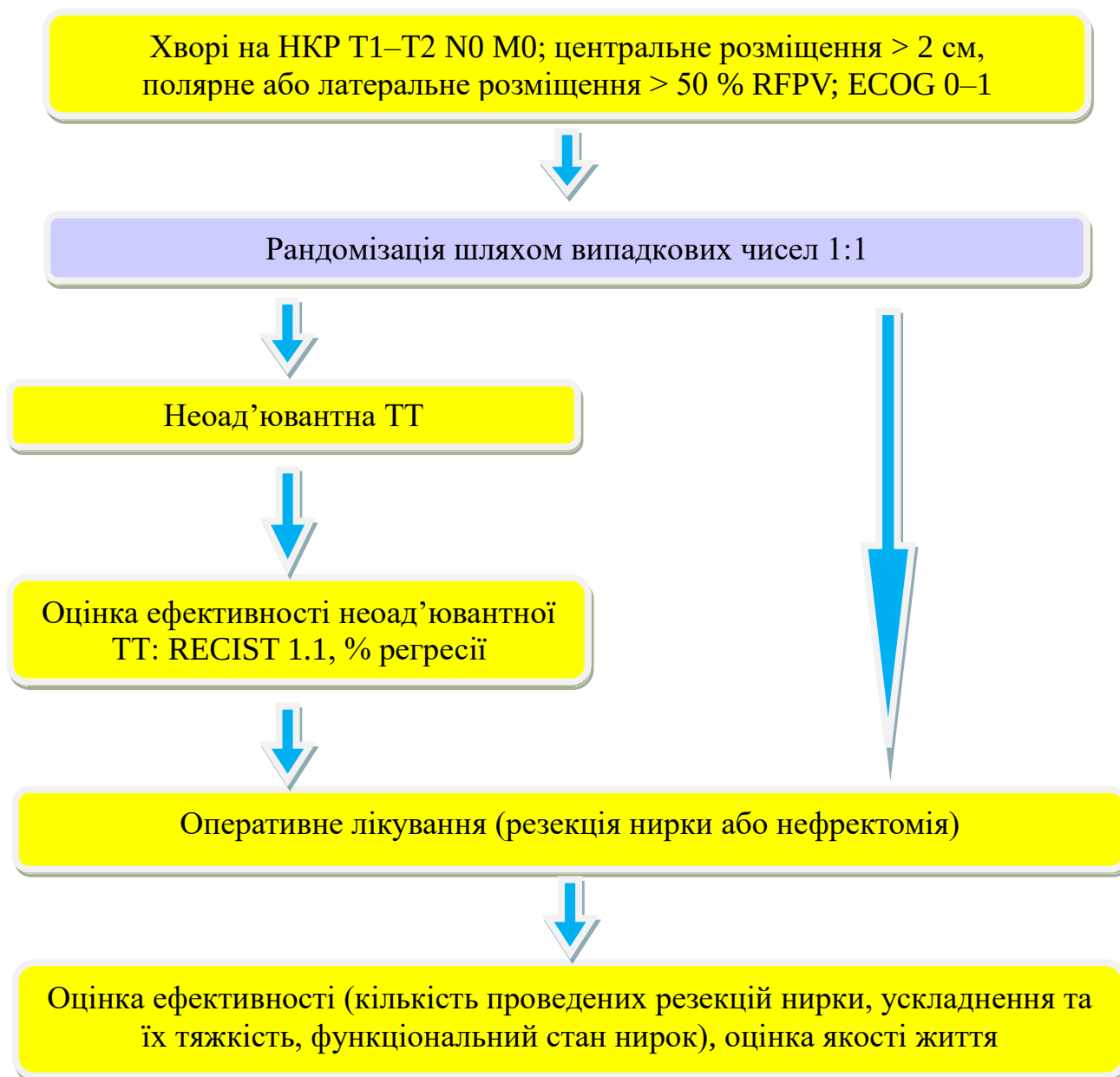


Рис. 11. Дизайн дослідження

В результаті аналізу було встановлено, що відсоток регресії пухлини в групі ТТ коливався від 0 % до 60 % і в середньому становив ($M \pm SD$ (95 % CI) $20,4 \pm 14,4$ (17,1–23,8) %. Відсутність відповіді на проведення ТТ (0 % регресії) відмічена в 9 (12 %) випадках. Більшість пацієнтів мали незначну позитивну відповідь на проведення ТТ за RECIST 1.1 (від 1 до 29 % регресії локалізованого НКР) – в 48 (64 %) випадках. Часткова відповідь за RECIST 1.1 відмічена в 18 (24 %) випадках і максимально сягала 60 %.

Загалом проведення неoad'ювантної ТТ дозволило статистично значимо зменшити розмір пухлини на 11,4 мм – з $M \pm SD$ (95 % CI) $61,2 \pm 19,2$ (56,8–65,7) мм до $49,8 \pm 16,6$ (46,0–53,6) мм (t-test; $p < 0,001$).

Важливим аспектом дослідження ефективності неoad'ювантної ТТ у хворих на локалізований НКР є визначення вірогідної залежності рівня об'єктивної відповіді на лікування від різних факторів, що в подальшому дасть можливість прогнозувати ефективність проведення такого лікування.

Нами не виявлено будь-якої залежності об'єктивної відповіді пухлини на проведення неoad'ювантної ТТ від розміру локалізованого НКР. Тобто, ми не отримали підтвердження теорії, оприлюдненої в літературних джерелах, про вищу ефективність ТТ у пацієнтів з невеликими розмірами первинного вогнища НКР (S. Rohrmann et al., 2015).

Проведення 2 блоків неoad'ювантної ТТ у хворих на локалізований НКР дозволило достовірно (Mann-Whitney U test; $p < 0,001$) підвищити медіану об'єму функціонуючої паренхіми нирки на 21 % з (Me [25 %; 75 %]) 62 [57; 77] до 83 [70; 90] %, що відіграло в ситуації локалізованого НКР ключову роль у виборі методу оперативного лікування на користь органозберігаючого. Однак, слід вказати, що представлені дані свідчили не про збільшення кількості паренхіми нирки, а лише про збільшення її відсотка, за рахунок зменшення НКР (оскільки показник є відносним, а не абсолютним).

За однакових вихідних клінічних та нефрометричних параметрів у групах порівняння до лікування, зменшення розмірів НКР та збільшення об'єму функціонуючої паренхіми нирки в групі неoad'ювантної ТТ дозволило в 68 випадках (90,7 %) провести РН, тоді як у групі, де ТТ не проводилась, кількість РН була значно меншою – лише 35 (45,5 %) випадків ($\chi^2 = 35,5$; $p < 0,001$). Наведені дані свідчать про клінічну ефективність неoad'ювантної ТТ у пацієнтів з локалізованим НКР, з метою зменшення розмірів пухлини нирки та подальшої органозберігаючої тактики лікування, що дозволить значно знизити вірогідність розвитку ХХН, підвищити тривалість та якість життя пацієнтів внаслідок зниження інвалідизації.

Виявлена, за допомогою кореляційного аналізу Пірсона, достовірна кореляційна пряма залежність ($r = 0,81773$; $p < 0,001$) розміру локалізованого НКР до неoad'ювантної ТТ з розміром пухлини нирки після її проведення, дозволила побудувати криву прогнозування ефективності. Такий підхід дозволяє спрогнозувати, чи достатнім буде рівень регресії НКР для подальшого органозберігаючого оперативного лікування, а також зробити висновок про його доцільність, і дозволить, при несприятливому результаті, зекономити кошти на придбання препаратів, запобігти можливим побічним проявам лікування таргетними препаратами та скоротити час до операції, що може вплинути на онкологічну ефективність лікування та якість життя пацієнтів.

Іншим ключовим параметром, який міг вплинути на ефективність неoad'ювантної ТТ у хворих на локалізований НКР, був ступінь гістопатологічної атипії ядер пухлини нирки за Fuhrman (B. Delahunt et al., 2013).

В результаті статистичної обробки результатів патоморфологічного дослідження було виявлено, при ступені градації Fuhrman 2, середній рівень регресії пухлини сягав $M \pm SD$ (95 % CI) $22,4 \pm 14,3$ (8,1–36,7) %.

У підгрупі зі ступенем градації Fuhrman 3, середній відсоток регресії пухлини був нижчим і становив $14,9 \pm 10,9$ (4–25,8) %. У підгрупі зі ступенем градації Fuhrman 4, середній відсоток регресії пухлини критично падав до показника в $3,8 \pm 2,6$ (1,2–6,4) %. Сумарною статистичною оцінкою виявлено значний вплив гістопатологічної градації НКР за Fuhrman на відсоток регресії пухлини (ANOVA: $\eta^2 = 0,65$; power = 0,56; $p < 0,05$). Представлені дані свідчать про значно більший онкологічний потенціал пухлин зі ступенем гістопатологічної градації ядра НКР – 4 за Fuhrman та про низьку ефективність ТТ в лікуванні цієї категорії пацієнтів, що є важливим прогностичним критерієм для визначення показань до проведення неоад'ювантної ТТ у хворих на локалізований НКР.

Не менш важливим та цікавим аспектом використання неоад'ювантної ТТ у хворих на локалізований НКР є вплив на рівень періопераційних ускладнень. Проведений в роботі аналіз засвідчив, що рівень інтраопераційної крововтрати при проведенні РН був статистично значуще вищий в групі дослідження дії ТТ – (407 ± 224) (352–460) мл, проти 317 ± 210 (245–390) мл у контрольній групі (Mann-Whitney U test; $p = 0,013$). При цьому, проведення неоад'ювантної ТТ не вплинуло на тривалість операції (Mann-Whitney U test; $p = 0,62$) та післяопераційний ліжко-день (Mann-Whitney U test; $p = 0,47$).

Загалом ускладнення, що виникли під час та після оперативного лікування, зустрічались в обох групах з однаковою частотою – 7 (9,3 %) в групі ТТ проти 8 (10,7 %) в групі контролю ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,83$). У 4 (2,6 %) випадках загострення пієлонефриту та один випадок нагноєння операційної рани не потребували додаткових призначень і були класифіковані як ускладнення I ступеня. До II ступеня ускладнень за Clavien–Dindo були віднесені 6 (3,9 %) випадків переливання компонентів крові при інтраопераційній крововтраті більше 1000 мл. До III ступеня ускладнень віднесено 3 (2 %) випадки сечової нориці та 1 (0,7 %) випадок розвитку евістерації, що потребувало повторного оперативного лікування. Ускладнень IV та V ступеня за класифікацією Clavien–Dindo в нашому дослідженні не відмічено, що в першу чергу обумовлено високою ефективністю розроблених методик РН, впровадженням активного ведення пацієнтів, мультимодальної програми Fast track surgery та розроблених нами заходів профілактики ускладнень.

Представлені в клінічній літературі дані чітко не регламентують кількості циклів неоад'ювантного лікування, а терміни, що використовують автори, зазвичай ґрунтуються на їх власному досвіді. Кількість курсів ТТ у цих дослідженнях в середньому коливалась від двох до шести, тоді як хірургічне втручання проводилось лише пацієнтам, у яких отримано високі рівні регресії (A. Bindayi et al., 2018). Важливим фактором, котрий необхідно враховувати, є наявність пацієнтів, які не відреагують на призначене лікування та можуть спрогресувати протягом вказаного періоду (C. Porta et al., 2014).

Враховуючи сказане, можливо зробити висновок, що при визначенні терміну призначення ТТ в неоад'ювантному режимі необхідно:

- обрати мінімальний період, за який буде отримано максимальний ефект;
- знизити вірогідність виникнення ускладнень, асоційованих з прийомом препарату;
- відібрати пацієнтів, котрі не відреагують на таргетний препарат до моменту настання прогресії захворювання.

Для визначення оптимальної кількості циклів до оперативного лікування, виконано проспективне рандомізоване дослідження з невеликою вибіркою. Пацієнтів з локалізованими формами світлоклітинного НКР (T1a–2b N0 M0) було рандомізовано на 2 групи за кількістю циклів неoad'ювантного прийому пазопанібу в стандартному дозуванні (800 мг перорально 4 тижні).

До 1 групи рандомізували 12 пацієнтів, котрим проведено загалом 2 цикли; до 2 групи 12 тих, які отримали 4 цикли. При обробці отриманих даних виявили відсутність статистично достовірної різниці ($p > 0,05$) у кількості випадків органовиносного лікування, рівнях інтраопераційної крововтрати, хірургічних ускладнень за шкалою Clavien–Dindo та тривалості госпіталізації після оперативного лікування.

Таким чином, представлені дані свідчать, що оптимальним проведенням неoad'ювантної ТТ у хворих на локалізований НКР є використання 2 циклів. Збільшення кількості циклів терапії призводить до подовження тривалості та вартості лікування, незначного підвищення частоти побічних проявів ТТ (на 17 %) при відсутності подальшої регресії НКР, що не впливає на вибір типу хірургічного втручання, рівень інтраопераційної крововтрати, тривалість операції та госпіталізації ($p > 0,05$).

Головна мета системи медичної допомоги в онкології – це відновлення та/або збереження якості життя. В рамках цього визначення, якість життя є другим за значимістю критерієм оцінки результатів протипухлинної терапії після виживаності, і є не менш важливим, ніж відповідь пухлини на лікування, тривалість ефекту, токсичність та ін. (M.A. Sprangers et al., 1998).

Якість життя – це сукупність параметрів, що відображають вимір перебігу життя з оцінкою фізичного стану, психологічного благополуччя, соціальних відносин і функціональних можливостей в період розвитку захворювання та його лікування (N. Shinohara et al., 2001).

Представлений в нашій роботі аналіз впливу різних видів оперативного лікування при локалізованому НКР на якість життя пацієнтів показав статистично значимо вищі результати РН переважно за рахунок психологічних компонентів, що, на нашу думку, обумовлено усвідомленням пацієнтом позбавлення онкологічного захворювання та збереженням обох нирок. Відсутність переваги фізичного компонента якості життя у хворих після проведення РН обумовлений саме локалізованим процесом в нирці, а фактор розвитку ниркової недостатності, з усіма можливими її наслідками, для такого короткого періоду не є характерним, адже у більшості пацієнтів після НЕ розвиток ниркової недостатності відбувається в термін 3–5 та більше років.

На отримані нами результати оцінки якості життя могли вплинути високі доопераційні показники нашої вибірки хворих на локалізований НКР, які порівняно з такими у вибірці здорових пацієнтів аналогічного віку. Такі дані можуть бути зумовлені, в першу чергу, саме початковою стадією захворювання, у якої, зазвичай, немає клінічних проявів, а виявляється випадково під час планового профілактичного обстеження хворих.

Таким чином, проведений аналіз показав суттєві відмінності в якості життя пацієнтів з локалізованим НКР, залежно від виду проведеного хірургічного втручання. Швидке психологічне відновлення пацієнтів після РН забезпечило кращі показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я, що дозволило пацієнтам швидше повернутися до нормальних показників якості життя після лікування.

Щодо онкологічної ефективності оперативного лікування локалізованого НКР, в першу чергу ми звертали увагу на локальне рецидивування. Серед 1218 хворих, включених у дослідження, локальні рецидиви діагностовано тільки в 11 (0,9 %) пацієнтів, причому в 10 – в період до 12 міс. після операції. Слід відзначити, що максимальний розмір рецидиву (36 мм) діагностовано у одного хворого через 24 міс. після операції, причому пацієнт не проходив регулярних контрольних обстежень.

В групі РН локальний рецидив виник у 9 (1 %) випадках, в групі НЕ – лише в 2 (0,7 %) ($\chi^2 = 0,24$; $p = 0,63$). Аналізуючи доопераційні дані відмічено, що локальний рецидив виникав тільки у хворих з первинною пухлиною розміром більше 4 см, при цьому 73 % рецидивів виникло у пацієнтів з 3 ступенем гістопатологічної градації за Fuhrman. В подальшому пацієнтам після НЕ проведено видалення локального рецидиву, а в групі після РН в 4 (44 %) випадках виконано повторну РН, в інших 5 (57 %) зберегти нирку не вдалось, пацієнтам проведено НЕ.

У роботі вивчена загальна та канцер-специфічна виживаність хворих. Загалом від прогресії захворювання загинуло 23 (1,9 %) пацієнти в термін від 6 до 76 міс. ($33,7 \pm 19,3$), серед них з групи РН – 3 (0,3 %) (по одному зі стадією T1a; T1b; T2a) та з групи НЕ – 20 (6,7 %) (по 8 осіб зі стадією T1b і T2a та 4 особи зі стадією T2b). 10-річна канцер-специфічна виживаність хворих на локалізований НКР напрямку корелювала з розміром пухлини нирки і за стадіями становила: для T1a – 98,97 %; T1b – 97,45 %; T2a – 92,97 % та T2b – 88,56 % відповідно (Kaplan–Meier Test: $\chi^2 = 35,97$; $df = 3$; $p < 0,0001$). Пацієнти після проведення РН мали статистично значиму перевагу над НЕ в 10-річній канцер-специфічній виживаності як для T1 (99,13 % при РН проти 93,94 % для НЕ (Log Rang Test $p < 0,0001$), так і в T2 (97,2 % при РН проти 87,18 % для НЕ (Log Rang Test $p = 0,02277$) стадій.

Подальші наші дослідження були спрямовані на вивчення загальної виживаності хворих, адже вона має більше прогностичне значення, а пацієнти можуть гинути не лише від прогресії пухлини, але й від патологічних станів, спричинених самим лікуванням, у т.ч. ХХН після проведення НЕ.

Загалом за період спостереження померло 67 (5,5 %) осіб в термін від 4 до 97 міс., в середньому ($39,5 \pm 23,6$), серед них з групи РН – 32 (3,5 %) особи з 920 та з групи НЕ – 35 (11,7 %) з 298. В групі РН хворих з T1a стадією було 17 (4 %) осіб із 425, з T1b – 11 (2,7 %) із 406 хворих, а зі стадією T2a – 4 (5,3 %) з 75. В групі НЕ померло в стадії T1a – 2 (9 %) особи з 22, T1b – 16 (12,8 %) з 125, T2a – 13 (11,7 %) з 111 та T2b – 4 (10 %) особи з 40 відповідно. Загальна 5-річна виживаність хворих на локалізований НКР також на пряму корелювала з розміром пухлини нирки і за стадіями становила: для T1a – 95,69 %; T1b – 94,49 %; T2a – 88,99 % та T2b – 88,56 % відповідно (Kaplan-Meier Test: $\chi^2 = 19,12$; $df = 3$; $p = 0,00026$). При цьому загальна виживаність статистично значимо відрізнялась між стадіями T1 та T2, різниці виживаності між підрозділами стадії (T1a проти T1b та T2a проти T2b) не виявлено ($p > 0,05$). Слід вказати, що певний вплив на загальну виживаність мали й інші фактори, серед яких слід відзначити, що 4 (8,5 %) з 47 хворих з двобічним НКР померли з інших причин в термін від 4 до 75 ($47,2 \pm 30,7$) міс. після операції, а 4 (30,8 %) хворих з 13 з НКР єдиної нирки, померли з інших причин в термін від 20 до 97 ($56,4 \pm 32,3$) міс. після операції. Такі високі показники смертності в цих підгрупах пацієнтів вочевидь можуть бути пов'язані з розвитком ХХН.

Пацієнти після проведення РН мали статистично значиму перевагу над НЕ в 10-річній загальній виживаності як для T1 (92,63 % при РН проти 86,1 % для НЕ (Log Rang Test $p = 0,001$), так і T2 (90,27 % при РН проти 82,42 % для НЕ (Log Rang Test $p = 0,04$) стадій. Дані по T1 стадії представлені на рисунку 12, а по стадії T2 – на рисунку 13.

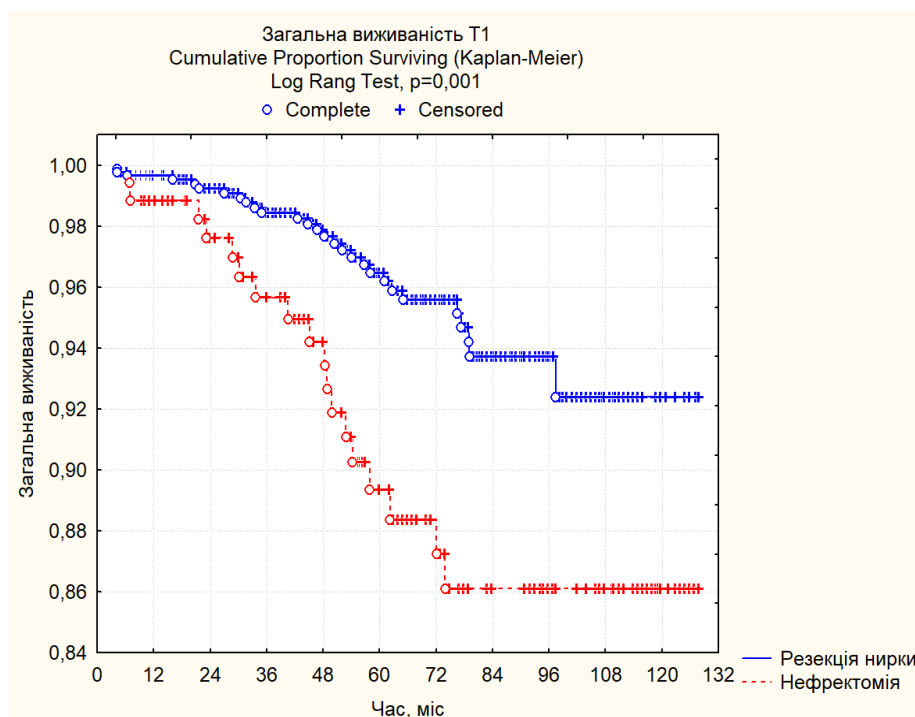


Рис. 12. Загальна виживаність хворих на локалізований НКР за видом оперативного лікування в стадії T1

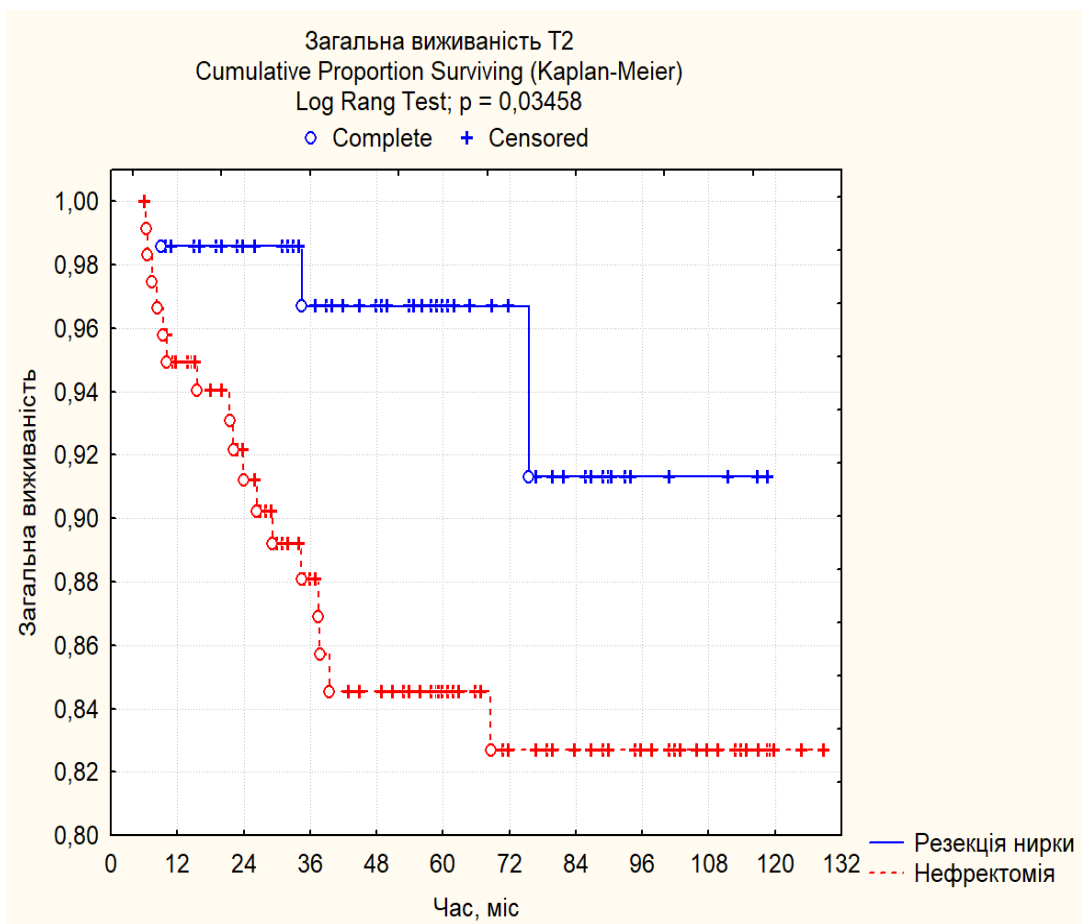


Рис. 13. Загальна виживаність хворих на локалізований НКР за видом оперативного лікування в стадії T2

Оцінка як загальної, так і канцер-специфічної виживаності показала прямо пропорційну статистично значиму залежність як від стадії захворювання, так і від виду оперативного лікування (РН чи НЕ), що в першу чергу залежить від розміру пухлини та можливих віддалених наслідків НЕ (як-то порушення гомеостазу, розвиток ХХН).

Незважаючи на низьку частоту локальних рецидивів (0,9 %) у хворих на локалізований НКР, варто зазначити, що 10 (91 %) з 11 локальних рецидивів діагностовано в термін до 12 міс. після операції, а максимальний розмір рецидиву (36 мм) діагностовано лише у одного хворого через 24 міс. після операції, що обумовлено відсутністю регулярних контрольних обстежень. На нашу думку, це диктує необхідність ретельнішого диспансерного спостереження хворих: кожних 3 міс. – до півроку, у подальшому кожні 6 міс. – до кінця першого року та щорічно в подальшому, що обумовлено низьким рівнем локального рецидивування в 1 % (90 % упродовж першого року) та низьким злоякісним потенціалом пухлини (канцер-специфічна 10-річна виживаність від 98,97 % для T1a стадії до 88,56 % для T2b стадії ($p < 0,001$)).

Обсяг обстеження має передбачати проведення загальноклінічних обстежень та СКТ органів грудної, черевної порожнини та малого таза з обов'язковим болюсним контрастним підсиленням з метою чіткої верифікації можливих локальних рецидивів та метастазування захворювання.

Вивчення функціонального стану нирок за допомогою ДРСГ доцільно проводити лише упродовж першого року диспансерного спостереження, оскільки в подальшому показники ШКФ достовірно не змінюються, а контроль загальної очисної функції організму можна виконувати за лабораторними показниками рівня креатиніну та сечовини крові. Оцінка результатів контрольного обстеження хворих повинна проводитись у спеціалізованих урологічних центрах.

Виконання УЗД вважаємо недоцільним через низьку чутливість методу щодо раннього виявлення як місцевого рецидиву, так і локальних та віддалених метастазів. Рентгенографія органів грудної порожнини малоефективна у виявленні метастазів діаметром до 1 см, тому її використання замінено на СКТ з болюсним підсиленням. Сканування кісток скелета доцільно проводити лише за наявності специфічної симптоматики та підвищенні рівня лужної фосфатази, МРТ головного мозку необхідно проводити за наявності неврологічної симптоматики.

Отже, розроблена нами схема диспансерного спостереження дозволила мінімізувати кількість методів обстеження при максимальній їх ефективності.

Підсумовуючи ефективність розроблених та впроваджених нами нових методик, слід відзначити, що їх впровадження в роботу науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку дозволило майже вдвічі підвищити кількість проведених РН у хворих на локалізований НКР порівняно зі стандартом лікування. Отже, впровадження розроблених методик лікування хворих на локалізований НКР в межах країни матиме значний економічний ефект за рахунок подовження тривалості та підвищення якості життя пацієнтів, зниження частоти ниркової недостатності і, як наслідок, рівня інвалідизації хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології та урології, проблеми – підвищення ефективності лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак шляхом розробки і впровадження комплексного підходу з використанням неоад'ювантної таргетної терапії, нової нефрометричної системи (NCIU), об'єктивізації показань до резекції нирки, обґрунтування використання локальної ішемії при проведенні органозберігаючого оперативного лікування.

1. Резекція нирки з центральною тепловою ішемією, незважаючи на її тривалість, спричиняє незворотні функціональні зміни та прогресивне зниження показника як загальної швидкості клубочкової фільтрації на 11 %, так і швидкості клубочкової фільтрації на стороні пухлинного ураження на 30 % ($p < 0,05$). Локальна ішемія не викликає статистично значимого порушення фільтраційної функції нирок, тому повинна використовуватись як стандарт лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак.

2. Мультифакторним аналізом основних клінічних та анатомо-топографічних критеріїв, що впливають на вибір показань до резекції нирки або нефректомії, встановлено, що найбільш валідними показниками є: локалізація пухлини, об'єм функціонуючої паренхіми нирки та розміри нирково-клітинного раку (чутливість 85,5 % (95 % ВІ 81,3–89,0 %) та специфічність 85,5 % (95 % ВІ 82,3–88,3 %)). Розроблені на цій основі номограми та електронний калькулятор дозволяють максимально точно спрогнозувати вибір методу оперативного лікування у хворих на локалізований нирково-клітинний рак.

3. Нова нефрометрична система оцінки пухлинного ураження нирки (NCIU-нефрометрія) дозволяє стандартизувати підходи до лікування та об'єктивізувати показання до проведення резекції нирки у хворих на локалізований нирково-клітинний рак: при полярному та латеральному розташуванні пухлини нирки показанням до проведення резекції є об'єм функціонуючої паренхіми нирки більше 58 % та 67 % відповідно; при медіальному розташуванні пухлини основним показанням до проведення резекції є розмір пухлини менше 38 мм.

4. Резекція нирки повинна виконуватись при наявності достатнього об'єму функціонуючої паренхіми, без центральної ішемії, у межах здорових тканин, з накладанням провізорних швів на паренхіму нирки.

5. Оптимальною тривалістю проведення неоад'ювантної таргетної терапії у хворих на локалізований нирково-клітинний рак є використання 2 циклів. Збільшення кількості циклів терапії призводить до збільшення тривалості та вартості лікування, підвищення кількості побічних проявів таргетної терапії на 17 % при відсутності подальшої регресії нирково-клітинного раку, що не впливає на вибір типу хірургічного втручання, рівень інтраопераційної крововтрати, тривалість операції та госпіталізації ($p > 0,05$).

6. Проведення комбінованого лікування хворих на локалізований НКР з використанням неоад'ювантної таргетної терапії дозволило підвищити медіану об'єму функціонуючої паренхіми нирки на 21 % ($p < 0,001$), зменшити середній розмір пухлини на 11,4 мм ($p < 0,001$), привело до регресії пухлини на $20,4 \pm 14,4$ (17,1–23,8) %, що забезпечило можливість проведення органозберігаючого оперативного лікування у 90,7 % випадках порівняно з 45,5 % серед пацієнтів без проведення таргетної терапії ($p < 0,001$) і стало профілактичним заходом розвитку хронічної хвороби нирок та інвалідизації хворих.

7. На основі виявленої за допомогою кореляційного аналізу Пірсона достовірної прямої кореляційної залежності розміру локалізованого нирково-клітинного раку до та після проведення неоад'ювантної таргетної терапії ($r = 0,81773$; $p < 0,001$) розроблено систему прогнозування регресії пухлини, що дозволяє з 95 % вірогідністю визначити ефективність та доцільність такого лікування.

8. Низький рівень регресії нирково-клітинного раку у пацієнтів з 4 ступенем гістопатологічної градації ядер за Fuhrman $3,8 \pm 2,6$ (1,2–6,4) % свідчить про низьку ефективність неоад'ювантної таргетної терапії в лікуванні цієї категорії пацієнтів (ANOVA: $\eta^2 = 0,65$; power = 0,56; $p < 0,05$) та може використовуватись як прогностичний маркер відповіді.

9. Проведення неоад'ювантної таргетної терапії у хворих на локалізований нирково-клітинний рак не впливає на швидкість клубочкової фільтрації ($p = 0,7$), не приводить до збільшення тривалості операції ($p = 0,62$), кількості періопераційних ускладнень ($p = 0,83$) та післяопераційного ліжко-дня ($p = 0,47$), однак статистично значимо підвищує об'єм крововтрати до (407 ± 224) мл при проведенні резекції нирки ($p = 0,013$).

10. Розташування пухлини не впливає на ефективність неоад'ювантної таргетної терапії у хворих на локалізований нирково-клітинний рак (ANOVA: $\eta^2 = 0,65$; power = 0,14; $p = 0,57$), тому не може бути самостійним прогностичним фактором або показанням до її проведення.

11. Розширення показань до резекції нирки у хворих на локалізований нирково-клітинний рак за рахунок об'єктивізації показань за допомогою NCIU-нефрометрії, впровадження комбінованого підходу з використанням неоад'ювантної таргетної терапії, дозволило підвищити не тільки 10-річну загальну (90,3 % для резекції нирки проти 82,4 % для нефректомії ($p < 0,05$)) і канцер-специфічну (97,2 % для резекції нирки проти 87,2 % для нефректомії ($p < 0,05$)) виживаність пацієнтів, але і якість їх життя (SF-36) переважно за рахунок кращої психологічної оцінки стану свого здоров'я ($p < 0,01$), при цьому відмінностей в інтенсивності болю, соціальному та фізично-рольовому функціонуванні порівняно з нефректомією не виявлено.

12. Диспансерне спостереження хворих на локалізований нирково-клітинний рак повинно проводитись кожних 3 міс. – до 6 міс., у подальшому кожні 6 міс. – до кінця першого року та щорічно в подальшому, що обумовлено низьким рівнем локального рецидивування в 1 % (90 % упродовж першого року) та низьким злоякісним потенціалом пухлини (канцер-специфічна 10-річна виживаність від 98,97 % для T1a стадії до 88,56 % для T2b стадії ($p < 0,001$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При резекції нирки у хворих на локалізований нирково-клітинний рак доцільне проведення локальної ішемії, яка покращує візуалізацію структур нирки, дозволяючи радикально видалити пухлину, здійснити адекватне ушивання чашково-мискової системи і провести якісно гемостаз та запобігає порушенню функціональної спроможності нирки у віддаленому післяопераційному періоді.

2. При плануванні оперативного лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак з метою визначення показань до проведення оперативного втручання доцільне використання NCIU-нефрометрії, розробленої на основі мультифакторного аналізу номограм та електронного калькулятора, що дозволяє максимально точно спрогнозувати вибір методу оперативного лікування.

3. Показаннями до проведення резекції нирки при полярному та латеральному розташуванні пухлини є об'єм функціонуючої паренхіми нирки більше 58 % та 67 % відповідно, а при медіальному – розмір пухлини менше 38 мм.

4. При сумнівних показаннях до проведення резекції нирки у хворих на локалізований нирково-клітинний рак доцільне комбіноване лікування з використанням 2 циклів неоад'ювантної таргетної терапії, що дозволяє підвищити медіану об'єму функціонуючої паренхіми нирки на 21 % ($p < 0,001$), зменшити середній розмір пухлини на 11,4 мм ($p < 0,001$), при середній регресії пухлини на $(20,4 \pm 14,4)$ %, що забезпечує можливість проведення органозберігаючого оперативного лікування у 90,7 % випадках.

5. Перед проведенням неоад'ювантної таргетної терапії у хворих на локалізований нирково-клітинний рак необхідно використовувати систему прогнозування регресії пухлини залежно від розмірів первинного вогнища та враховувати ступінь гістопатологічної градації ядер за Fuhrman, які слугують прогностичним маркером відповіді пухлини на таргетну терапію.

6. Впровадження в клінічну практику NCIU-нефрометрії, комбінованого підходу з використанням неоад'ювантної таргетної терапії дає змогу розширити показання до проведення резекції нирки у хворих на локалізований нирково-клітинний рак і дозволяє підвищити не тільки 10-річну загальну і канцер-специфічну виживаність, але і якість їх життя за рахунок зменшення кількості пацієнтів з хронічною хворобою нирок.

7. Диспансерне спостереження хворих на локалізований нирково-клітинний рак має проводитись кожні 3 міс. – до 6 міс., у подальшому – кожні 6 міс. упродовж першого року, а потім щорічно, що обумовлено низьким рівнем локального рецидивування та низьким злоякісним потенціалом пухлини.

8. Запропоновані методики діагностики та лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак покращують віддалені результати та рекомендовані до широкого впровадження у спеціалізованих центрах і диспансерах.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Войленко О.А. Вплив неоад'ювантної таргетної терапії на функцію нирок у пацієнтів із локалізованим нирково-клітинним раком / О.А. Войленко // Укр. мед. часопис. – 2020. – Т. 2, № 1 (135). – С. 17–19.

2. Мультифакторний аналіз параметрів, що впливають на вибір методу оперативного лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак (НКТ) / О.А. Войленко, О.Е. Стаховський, О.А. Кононенко, С.Л. Семко, М.В. Пікуль, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський // Урологія. – 2020. – Т. 24, № 1 (92). – С. 31–44. (*Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.*)

3. Вплив неоад'ювантної таргетної терапії на періопераційні ускладнення у хворих з локалізованим нирково-клітинним раком / О.А. Войленко, О.Е. Стаховський, О.А. Кононенко, С.Л. Семко, М.В. Пікуль, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський // Клін. хірургія. – 2020. – Т. 87, № 1–2. – С. 53–59. (*Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка, узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.*)

4. Войленко О.А. Прогнозування ефективності неоад'ювантної таргетної терапії у хворих на локалізований нирково-клітинний рак / О.А. Войленко // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 99–102.

5. Войленко О.А. Вплив неоад'ювантної таргетної терапії на вибір методу оперативного лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак / О.А. Войленко // Урологія. – 2019. – Т. 23, № 1 (88). – С. 46–52.

6. Войленко О.А. Зміни розміру локалізованого нирково-клітинного раку під впливом неоад'ювантної таргетної терапії / О.А. Войленко // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 1 (33). – С. 18–21.

7. Якість життя хворих з локалізованим нирково-клітинним раком після оперативного лікування / О.А. Войленко, О.А. Кононенко, С.Л. Семко, М.В. Пікуль, О.Е. Стаховський, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський // Клін. хірургія. – 2019. – Т. 86, № 11–12. – С. 56–62. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

8. Вплив неоад'ювантної таргетної терапії на якість життя у хворих на локалізований нирково-клітинний рак / О.А. Войленко, О.А. Кононенко, С.Л. Семко, М.В. Пікуль, О.Е. Стаховський, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 3 (35). – С. 171–174. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

9. Особливості морфологічних змін в оцінці ефективності неоад'ювантної таргетної терапії у хворих з локалізованим нирково-клітинним раком / О.А. Войленко, В.М. Непомнящий, О.Е. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.А. Кононенко, М.В. Пікуль, С.Л. Семко, Е.О. Стаховський // Клін. хірургія. – 2019. – Т. 86, № 3. – С. 32–36. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

10. Анализ частоты побочных эффектов при проведении таргетной терапии в неоадьювантном режиме / О.А. Войленко, С.Л. Семко, М.В. Пикуль, А.Э. Стаховский, А.А. Кононенко, Ю.В. Витрук, Э.А. Стаховский // Евразийский онкол. журн. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 103–109. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

11. Визначення оптимальної тривалості проведення неоад'ювантної таргетної терапії хворим з локалізованим нирково-клітинним раком / О.А. Войленко, М.В. Пікуль, О.Е. Стаховський, О.А. Кононенко, С.Л. Семко, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський // Клін. хірургія. – 2019. – Т. 86, № 1. – С. 56–60. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

12. Шляхи зменшення інвалідизації населення України при пухлинах нирки / Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.А. Войленко, П.С. Вукалович, З.П. Федоренко, О.В. Сумкіна // Урологія. – 2017. – Т. 21, № 4 (83). – С. 51–57. *(Особистий внесок: аналіз літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

13. Нефректомія: стан проблеми в Україні / Е.О. Стаховський, Н.О. Сайдакова, Ю.В. Вітрук, О.А. Войленко, М.В. Пікуль, С.П. Дмитришин // Урологія. – 2017. – Т. 21, № 2 (81). – С. 5–13. *(Особистий внесок: аналіз літератури, статистичне узагальнення, підготовка статті.)*

14. Неоад'ювантна таргетна терапія при нирково-клітинному раку / Е.О. Стаховський, О.А. Войленко, О.Е. Стаховський, Ю.В. Вітрук, П.С. Вукалович, О.А. Кононенко // Клін. хірургія. – 2015. – № 12 (880). – С. 41–43. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

15. Застосування нефрометрії для вибору тактики лікування хворих з приводу нирково-клітинного раку / Е.О. Стаховський, О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, О.Е. Стаховський // Клін. хірургія. – 2015. – № 3 (871). – С. 55–60. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

16. Влияние ишемии на функциональное состояние почки при частичной резекции у больных почечно-клеточным раком / О.А. Войленко, А.Э. Стаховский, Ю.В. Витрук, Э.А. Стаховский // Medyczne zeszyty naukowe. – 2015. – № 1 (3). – Р. 25–43. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

17. Управляемая гипотония урапидилом (эбрантилом) при резекции почки в онкоурологии / И.И. Лесной, Э.А. Стаховский, Л.В. Климчук, А.Э. Стаховский, Ю.В. Витрук, О.А. Войленко, К.Д. Сидоренко, С.В. Ушаков, А.В. Медведев, Н.И. Музыка, М.О. Катриченко, Ю.В. Кабанчук // Біль, знеболення та інтенсивна терапія. – 2014. – № 1 (66). – С. 14–25. *(Особистий внесок: аналіз літератури, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

18. Вплив резекції на функціональний стан нирки при нирково-клітинному раку / О.А. Войленко, О.Е. Стаховський, В.А. Котов, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський // Клін. онкологія. – 2014. – № 2 (14). – С. 18–21. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

19. Зависимость функции почки от размера опухоли при почечно-клеточном раке / А.Э. Стаховский, Э.А. Стаховский, Ю.В. Витрук, О.А. Войленко, П.С. Вукалович, В.А. Котов, О.Н. Гаврилюк // Клін. онкологія. – 2013. – № 3 (11). – С. 104–106. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

20. Сучасні системи оцінки пухлинного ураження нирки (огляд літератури) / Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський, О.А. Войленко, О.Е. Стаховський, П.С. Вукалович, В.А. Котов, О.М. Гаврилюк // Клін. онкологія. – 2013. – № 3 (11). – С. 98–103. *(Особистий внесок: аналіз публікацій з теми дослідження, підготовка статті.)*

21. Особенности нефропротекторной терапии при резекции почки / Л.В. Климчук, И.И. Лесной, Е.Ю. Белка, О.А. Войленко, Ю.В. Витрук, Э.А. Стаховский // Клиническая онкология. – 2013. – № 1 (9). – С. 82–86. *(Особистий внесок: аналіз літератури, обробка, узагальнення результатів, підготовка статті.)*

22. Ускладнення резекції нирки при оперативному лікуванні хворих на нирково-клітинний рак / О.А. Войленко, П.С. Вукалович, Ю.В. Вітрук, О.Е. Стаховський, В.А. Котов, Е.О. Стаховський // Клиническая онкология. – 2013. – № 1 (9). – С. 78–81. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)*

23. Пат. на винахід 109936, Україна, МПК (2015.01) А 61 В 5/107 (2006.01), А 61 В 6 / 03 (2006.01), А 61 В 17 / 00. Спосіб визначення показань до резекції нирки при нирково-клітинному раку на основі нефрометрії / Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.Е. Стаховський, О.А. Войленко ; Національний інститут раку. – № а 2013 13230 ; заявл. 14.11.2013 ; опубл. 26.10.2015. – Бюл. 20. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.)*

24. Пат. на винахід 109192, Україна, МПК (2006.01) А 61 В 17/04. Спосіб локальної ішемії при резекції нирки за Стаховським / Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.Е. Стаховський, О.А. Войленко ; Національний інститут раку. – № а 2013 2677 ; заявл. 30.10.2013 ; опубл. 27.07.2015. – Бюл. 14. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.)*

25. Пат. на винахід 108410, Україна, МПК (2015.01) А 61 В 6/00. Спосіб визначення показань до резекції нирки при нирково-клітинному раку / Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.А. Войленко, О.Е. Стаховський ; Національний інститут раку. – № а 2013 08156 ; заявл. 27.06.2013 ; опубл. 27.04.2015. – Бюл. 8. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.)*

26. Особливості діагностики та фактори прогнозу нирково-клітинного раку : метод. рекомендації / Е.О. Стаховський, Т.С. Головкич, Ю.В. Вітрук, О.А. Войленко, О.М. Гаврилюк, О.Е. Стаховський, О.І. Яцина. – Київ, 2011. – 35 с.

27. Вибір тактики хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак : метод. рекомендації (03.16/129,16) / Е.О. Стаховський, О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, О.Е. Стаховський, П.С. Вукалович. – Київ, 2016. – 28 с.

28. Спосіб визначення функціонуючої паренхіми нирки при нирково-клітинному раку : інформ. лист / Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.А. Войленко, П.С. Вукалович, В.А. Котов, О.Е. Стаховський, О.М. Гаврилюк. – Київ, 2015. – 4 с.

29. The Analysis of the Adverse Events After Neoadjuvant Targeted Therapy in RCC / S. Semko, O. Voylenko, M. Pikul, O. Stakhovsky, I. Vitruk, O. Kononenko, E. Stakhovsky // 39th Congress of the Societe International. d'Urologie, 17–20 October 2019, Athens, Greece. – World J. Urol. – 2019. – Vol. 17, № 12. – P. 61–62.

30. Multivariate analysis of the main parameters affecting the choice in favor of partial nephrectomy for RCC / O. Voylenko, O. Stakhovskyi, S. Semko, M. Pikul, O. Kononenko, I. Vitruk, E. Stakhovsky // 19th Central European Meeting, 9–10 May 2019, Vienna, Austria. – Eur. Urol. Suppl. – 2019. – Vol. 18, № 2. – P. e2334.

31. Indication and oncological outcomes of the use neoadjuvant targeted therapy in patients with localized kidney cancer / O. Voylenko, O. Stakhovskyi, O. Kononenko, M. Pikul, S. Semko, I. Vitruk, E. Stakhovsky // 34nd Annual EAU Congress (EAU19), 15–19 March 2019, Barselona, Spain. – Eur. Urol. Suppl. – 2019. – Vol. 18, № 1. –P. e1164.

32. Об'єм функціонуючої паренхіми нирки як об'єктивне показання для проведення резекції нирки / О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, М.В. Пікуль, С.Л. Семко, О.Е. Стаховський, О.А. Кононенко, Е.О. Стаховський // VIII Міжнародний конгрес СОУУ-2019 : матеріали, 11–13 квітня 2019 р., м. Київ. – Урологія. – 2019. – № 1 (88). – С. 107–108.

33. Аналіз ефективності резекції нирки при локалізованому нирково-клітинному раку / О.А. Войленко, О.Е. Стаховський, О.А. Кононенко, М.В. Пікуль, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський, С.Л. Семко // Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 24–25 травня 2018 р. – Харків, 2018. – С. 23–24.

34. Multifactorial assessment of parameters affecting selection of appropriate surgical tactics in the treatment of localized RCC / O. Voylenko, O. Stakhovskyi, O. Kononenko, M. Pikul, S. Semko, I. Vitruk, E. Stakhovsky // 10th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancer, 8–11 November 2018, Amsterdam, The Netherlands. Pub. – Urol. Suppl. – 2018. – Vol. 17, № 14. – P. e2938.

35. Efficacy of NSS in centrally located RCC / O. Voylenko, O. Stakhovskyi, O. Kononenko, M. Pikul, S. Semko, I. Vitruk, E. Stakhovsky // Central European Meeting (CEM), 12 October 2018, Cluj Napoca, Romania. – Eur. Urol. Suppl. – 2018. – Vol. 17, № 12. – P. e2689.

36. Neoadjuvant targeted therapy in patients with localized renal-cell carcinoma / O. Voylenko, O. Stakhovskyi, O. Kononenko, M. Pikul, I. Vitruk, E. Stakhovsky // 33nd Annual EAU Congress (EAU18), 16–20 March 2018, Copenhagen, Denmark. – Eur. Urol. Suppl. – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. e658.

37. Доцільність призначення таргетної терапії у неoad'ювантному режимі при лікуванні локалізованого нирково-клітинного раку / О.А. Войленко, О.Е. Стаховський, О.А. Кононенко, М.В. Пікуль, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський // Урологія ХХІ століття : Україно-Польський симпозиум, 1–3 червня 2017 р., м. Львів. – Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – № 2/1. – 2017. – С. 79–80.

38. Органозберігаюча тактика лікування при пухлинах нирки / Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.А. Войленко, П.С. Вукалович, О.Е. Стаховський // Урологія, андрологія, нефрологія – 2017 : матеріали ювілейної конф., Харків, 5–6 жовтня 2017. – Харків, 2017. – С. 161–162.

39. Мультифакторний регресійний аналіз факторів, впливаючих на вибір методу оперативного лікування нирково-клітинного раку / О.А. Войленко, О.Е. Стаховський, О.А. Кононенко, М.В. Пікуль, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський // Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. конф., 27–29 квітня 2017, м. Київ. – Урологія. – 2017. – Т. 21, № 2 (81). – С. 72–73.

40. The efficacy of neoadjuvant targeted therapy in treatment of localized RCC / O. Voylenko, I. Vitruk, O. Stakhovskyi, O. Kononenko, M. Pikul, E. Stakhovsky // 32nd Annual EAU Congress (EAU17), 24–28 March 2017, London, Great Britain. – Eur. Urol. Suppl. – 2017. – Vol. 16, № 3. – P. e918.

41. Complication Rate After Partial Nephrectomy with Neoadjuvant Targeted Therapy in Patients with localized ccRCC / O. Voylenko, E. Stakhovsky, I. Vitruk, O. Kononenko, M. Pikul, O. Stakhovskyi // 37th Congress of the Société Internationale d'Urologie, 19–22 October 2017, Lisbon, Portugal. – World J. Urology. – 2017. – Vol. 35, suppl. 1. – P. 234–235.

42. Неоад'ювантна таргетна терапія при локалізованому нирково-клітинному раку / О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, О.Е. Стаховський, О.А. Кононенко, П.С. Вукалович, Е.О. Стаховський // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : матеріали. Київ, 26–28 травня 2016 р. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 109.

43. Voylenko O. Neoadjuvant targeted therapy in treatment of localized renal cell cancer / O. Voylenko, I.V. Vitruk, O. Stakhovskyi // EAU 16th Central European Meeting (CEM), 7–8 October 2016, Vienna, Austria. – Eur. Urol. Suppl. – 2016. – Vol. 15, № 11. – P. e1372–1373.

44. Частота виникнення локальних рецидивів при хірургічному лікуванні локалізованого нирково-клітинного раку / О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, О.Е. Стаховський, Е.О. Стаховський // Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології, 8–9 жовтня 2015 р., м. Дніпропетровськ. – Урологія. – 2015. – № 3 (74). – С. 289.

45. Ischemia during nephron-sparing surgery results in decrease of overall and split function of the kidney / O. Stakhovskyi, O. Voylenko, I. Vitruk, E. Stakhovsky // AUA Annual Meeting, 15–19 May 2015, New Orleans, LA, USA. – J. Urol. Suppl. – 2015. – Vol. 193, № 4 S. – P. e1058.

46. Мультифакторіальний аналіз причин, що впливають на вибір тактики оперативного лікування локалізованого нирково-клітинного раку / О.А. Войленко, Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.Е. Стаховський // Урологія, андрологія, нефрологія – 2015 : матеріали науч.-практ. конф., 28–29 мая 2015 г., Харьков. – Харьков, 2015. – С. 28.

47. Аналіз факторів, що впливають на вибір тактики оперативного лікування при раку нирки / О.А. Войленко, Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, П.С. Вукалович, О.Е. Стаховський // Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів : VI Щорічна міжнар. наук.-практ. конф., 23–25 квітня 2015 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2015. – Спец. вып. I. – С. 12.

48. Oncological and functional results of nephron-sparing surgery for renal tumors larger than 70 mm / I. Vitruk, O. Voylenko, O. Stakhovskyi, M. Pikul, P. Vukalovych, O. Buyvol, O. Kononenko, R. Lytvynenko, V. Chepurnatyi, E. Stakhovsky // EAU 15th Central European Meeting, 2–4 October 2015, Budapest, Hungary. – Eur. Urol. Suppl. – 2015. – Vol. 14, № 6. – P. e1265.

49. Local ischemia method in the partial resection for RCC preserves kidney function / I.V. Vitruk, O.E. Stakhovskyi, O.A. Voylenko, P.S. Vukalovych, O.A. Kononenko, M.V. Pikul, E.O. Stakhovsky // 30th Annual EAU Congress, 20–24 March 2015, Madrid, Spain. – Eur. Urol. Suppl. – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. e916.

50. Effectiveness of nephron-sparing surgery in tumors more than 7 cm / I.V. Vitruk, O.E. Stakhovskyi, O.A. Voylenko, P.S. Vukalovich, E.O. Stakhovsky // 6th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, 13–16 November 2014, Lisbon, Portugal. – Eur. Urol. Suppl. – 2014. – Vol. 13, № 5. – P. 159.

51. Correlation between renal tumor size and kidney functional status / I. Vitruk, O. Stakhovskyi, O. Voylenko, P. Vukalovich, M. Pikul, E. Stakhovsky // EAU 14th Central European Meeting, 10–12 October 2014, Cracow, Poland. – Eur. Urol. Suppl. – 2014. – Vol. 13, № 6. – P. e1397.

52. Functional results of nephron-sparing approach for tumors larger than 7cm in patients with RCC / O. Stakhovskyi, I. Vitruk, O. Voylenko, V. Kotov, E. Stakhovsky // 50th ASCO Annual Meeting, 30 May – 03 June 2014, Chicago, USA. – J. Clin. Oncol. Suppl. – 2014. – Vol. 32. – P. e15578.

53. Ischemia effect on kidney function after partial nephrectomy / O. Voylenko, O. Stakhovskyi, I. Vitruk, V. Kotov, E. Stakhovsky // 29th Annual EAU Congress, 11–15 April 2014, Stockholm, Sweden. – Eur. Urol. Suppl. – 2014. – Vol. 13. – P. e96.

54. Kidney function after partial resection with / without ischemia / O. Voylenko, I. Vitruk, O. Stakhovskyi, V. Kotov, E. Stakhovsky // 44th Scientific congress of the Polish Urological Association, 4–6 September 2014, Warsaw, Poland. – Central Eur. J. Urol. – 2014. – Suppl. 1. – P. 63–64.

55. Results of randomized trial of ischemia effect during partial resection on kidney function / O. Voylenko, O. Stakhovskyi, I. Vitruk, E. Stakhovsky // 34rd Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU), 12–15 October 2014, Glasgow, Scotland, UK. – Urology. – 2014. – Vol. 84 (suppl. 1). – P. S262–263.

56. Functional results of nephron-sparing approach for tumors larger than 7cm in patients with RCC / O. Stakhovskyi, I. Vitruk, P. Vukalovich, O. Voylenko, E. Stakhovsky // 34rd Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU), 12–15 October 2014, Glasgow, Scotland, UK. – Urology. – 2014. – Vol. 84 (suppl. 1). – P. S61.

57. Complications after partial nephrectomy in treatment of renal cell carcinoma / O. Voylenko, O. Stakhovskyi, I. Vitruk, P. Vukalovich, V. Kotov, E. Stakhovsky // 5th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancer, 15–17 November 2013, Marseille, France. – Eur. Urol. Suppl. – 2013. – Vol. 12, № 6. – P. 143–144.

58. Аналіз випадків рецидивування після резекції нирки з приводу нирково-клітинного раку / Ю.В. Вітрук, О.Е. Стаховський, О.А. Войленко, П.С. Вукалович, Е.О. Стаховський // Урологія, андрологія, нефрологія – 2014 : матеріали науч.-практ. конф. 28–30 мая 2014 г., г. Харьков. – Харьков, 2014. – С. 14–17.

59. Functional renal parenchyma volum as an indicator for partial nephrectomy in RCC / O. Stakhovskyi, I. Vitruk, O. Voylenko, V. Kotov, E. Stakhovsky // 50th ASCO Annual Meeting, 30 May – 03 June 2014, Chicago, USA. – J. Clin. Oncol. Suppl. – 2014. – Vol. 32. – P. e15594.

60. Partial nephrectomy for RCC complication analysis / O. Voylenko, O. Stakhovsky, V. Kotov, I. Vitruk, P. Vukalovich // EAU 9th South Eastern European Meeting (SEEM), 1–3 November 2013, Thessaloniki, Greece. – Eur. Urol. – 2013. – Vol. 11, issue 4 (suppl.). – P. e1369.

61. Особливості видалення пухлин воріт нирки / Е. Стаховський, Ю. Вітрук, О. Войленко, П. Вукалович, О. Стаховський, В. Котов, О. Кононенко // Урологія, андрологія, нефрологія – 2013 : матеріали науч.-практ. конф., 30–31 мая 2013 г., г. Харьков. – Харьков, 2013. – С. 70–71.

62. Ускладнення резекції нирки при лікуванні нирково-клітинного раку / О.А. Войленко, П.С. Вукалович, Ю.В. Вітрук, О.Е. Стаховський, В.А. Котов, Е.О. Стаховський // Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів : матеріали наук.-практ. конф., 18–20 квітня 2013 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2013. – Спец. вып. I. – С. 38.

63. Изменение тенденции в хирургическом лечении почечно-клеточного рака / А.Э. Стаховский, Ю.В. Витрук, О.А. Войленко, Э.А. Стаховский // VIII конгресс Российского общества онкоурологов : материалы, 2–4 октября 2013 г., Москва. – Москва, 2013. – С. 170.

64. Функция почек при почечно-клеточном раке / Э.А. Стаховский, Ю.В. Витрук, П.С. Вукалович, А.Э. Стаховский, В.А. Котов, А.А. Кононенко, О.А. Войленко // Онко-2012. Протиріччя в онкоурології : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19–20 жовтня 2012 р., Одеса. – Київ, 2012. – С. 34–35.

65. Ступінь анаплазії ядра пухлинної клітини по Фурману – важливий фактор прогнозу нирково-клітинного раку / Ю.В. Вітрук, О.А. Войленко, П.С. Вукалович, В.А. Котов, О.І. Яцина, О.А. Кононенко, М.В. Вікарчук // XII з'їзд онкологів України. Судак, АР Крим, 20–22 вересня 2011 р. – Клин. онкологія. – 2011. – Спец. вып. II. – С. 129.

АНОТАЦІЯ

Войленко О.А. Оптимізація діагностики та хірургічного лікування локалізованого нирково-клітинного раку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – Національний інститут раку, Київ, 2020.

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології та урології, проблеми – підвищення якості лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак шляхом розробки і впровадження комплексного підходу з використанням неоад'ювантної таргетної терапії, розробки нової нефрометричної системи, об'єктивізації показань до проведення резекції нирки, обґрунтування використання локальної ішемії при проведенні органозберігаючого оперативного лікування.

Ключові слова: локалізований нирково-клітинний рак, резекція нирки, нефректомія, ішемія нирки, нефрометрія, неоад'ювантна таргетна терапія, виживаність.

АННОТАЦИЯ

Войленко О.А. Оптимизация диагностики и хирургического лечения локализованного почечно-клеточного рака. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 «Онкология». – Национальный институт рака, Киев, 2020.

В диссертационной работе представлено научное обоснование и новое решение актуальной для современной медицины, в частности онкологии и урологии, проблемы – повышение качества лечения больных локализованным почечно-клеточным раком путем разработки и внедрения комплексного подхода с использованием неоадьювантной таргетной терапии, разработки новой нефрометрической системы, объективизации показаний к проведению резекции почки, обоснования использования локальной ишемии при проведении органосохраняющего оперативного лечения.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, резекция почки, нефрэктомия, ишемия почки, нефрометрия, неоадьювантная таргетная терапия, выживаемость.

SUMMARY

Voilenko O.A. Optimization of diagnosis and surgical treatment of localized renal cell carcinoma – Qualifying research paper as manuscript.

Thesis for a Degree of Doctor of Medicine in 14.01.07 Specialty «Oncology».
– National Cancer Institute, Kyiv, 2020.

The thesis presents scientific evaluation and clinical solution for modern medicine, mainly concerning oncology and urology – localized renal cell carcinoma (RCC) treatment quality improvement with the use of combined approach. Main goals are: implementation of neoadjuvant targeted therapy (TT), development of new nephrometry scoring system (NCIU), objectification of indications for partial nephrectomy (PN), rationale for focal ischemia in conservative surgical management.

Main aim of the research is to increase efficacy of RCC treatment by improving assessment of topographic, anatomical and functional kidney changes, optimizing indications for PN, surgical technique and follow-up principles.

Within the research, we conducted a randomized prospective study on impact of global warm ischemia on the renal function during its resection basing on dynamic scintigraphy (DS) of 229 patients with localized RCC.

Patients undergoing PN ($n = 122$; 53,3 %) under focal ischemia, were randomized into the main group; control group consisted of 107 patients (46,7 %) after PN with general warm ischemia. The groups were comparable by main clinical parameters. Within the trial, kidney function was evaluated before surgery and at each follow-up using dynamic scintigraphy. Analysis revealed that PN with general warm ischemia caused irreversible functional changes and a progressive decrease of both total glomerular filtration rate (GFR) by 11 % and GFR on the affected side by 30 % ($p < 0,05$) irrespective of its duration. Focal ischemia does not cause statistically significant impairment of kidney filtration rate.

Another important issue of modern oncurology is development of indications and contraindications for PN and NE. The research is based on a retrospective series, including nephrometric parameters of 903 patients with localized RCC which undergone surgical treatment. All patients were stratified into two groups, depending on the treatment type: respectively, the PN group ($n = 658$) and the NE group ($n = 245$).

According to the multifactorial analysis of the main clinical and nephrometric parameters which affect surgical choice by the nonlinear multilayer perceptron neural network three factor model was built. Most valid indicators for PN or NE were tumor location, size and remaining functional parenchyma volume (sensitivity 85,5 % (95 % CI 81,3–89,0 %) and specificity 85,5 % (95 % CI 82,3–88,3 %). Nomograms and electronic calculator developed allow accurate prediction of surgical treatment in patients with localized RCC.

Basing on multifactorial analysis, the new nephrometric system of kidney tumor evaluation was developed (NCIU-nephrometry). It allows standardizing treatment approaches and objectifying indications for NE in patients with localized RCC. In polar and laterally located tumors, resection is indicated within cases

of remaining functioning parenchyma volume over 58 % and 67 %, respectively. In central tumors, the main indication for PN is size less than 38 mm.

During the research, a randomized trial including 152 patients with localized RCC was conducted. The main aim was to improve conservative surgical treatment of patients with localized RCC by developing a comprehensive approach using neoadjuvant TT.

The null theory was based on possibility of reducing kidney tumor size with possible further conservative treatment. Patients with localized RCC were randomized into 2 groups: main (n= 75 (49,3 %) – which undergone 2 blocks of first-line neoadjuvant TT with subsequent evaluation of its efficacy and surgical treatment (RR or NE) and control group (n =77 (50,7 %) – which undergone surgical treatment only. The analysis revealed that 2 cycles is optimal duration of neoadjuvant TT in patients with localized RCC. A higher number of therapy cycles increases treatment duration and its price. Higher number of TT cycles increased side effects to 17 % with absence of further RCC regression. No benefit was revealed within surgery type, level of intraoperative blood loss, duration of surgery and duration of postoperative stay ($p > 0,05$).

Combined treatment of patients with localized RCC using neoadjuvant TT allowed to increase the median functional renal parenchyma volume by 21 % ($p < 0,001$), reduce median tumor size by 11,4 mm ($p < 0,001$) and resulted in tumor regression by $(20,4 \pm 14,4) \%$, providing possibility for conservative surgical treatment in 90,7 % of cases compared with 45,5 % among patients without TT ($p < 0,001$).

Basing on Pearson's correlation analysis a reliable direct dependence of the localized RCC size before and after neoadjuvant TT was seen ($r = 0,81773$; $p < 0,001$). Tumor regression prediction system was developed to determine efficacy and feasibility of such treatment with 95 % probability.

The low rate of RCC regression in patients with Fuhrman nuclei histopathology grade 4 of $3,8 \pm 2,6$ (1,2–6,4) % was found to confirm low efficacy of neoadjuvant TT in treatment of this category of patients (ANOVA: $\eta^2 = 0,65$; power = 0,56; $p < 0,05$) and can be used as a prognostic marker of response.

Neoadjuvant TT in patients with localized RCC does not affect: GFR level ($p = 0,7$), surgery duration ($p = 0,62$), number of perioperative complications ($p = 0,83$) and duration of postoperative stay ($p = 0,47$). Although statistically significant increase blood loss to 407 ± 224 ml during PN ($p = 0,013$).

Summarizing the results obtained, the extension of indications for PN in patients with localized RCC due to objectification by NCIU-nephrometry and implementation of a combined approach using neoadjuvant TT is found to increase not only 10-year overall (90,3 % for RR versus 82,4 % for NE ($p < 0,05$) and cancer-specific survival (97,2 % for RR versus 87,2 % for NE ($p < 0,05$), but also quality of life (SF-36) mainly due to better psychological assessment of their health status ($p < 0,01$).

Keywords: renal cell carcinoma, partial nephrectomy, radical nephrectomy, renal ischemia, nephrometry, neoadjuvant targeted therapy, survival.

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

NCIU	–	нефрометрична система National Cancer Institute of Ukraine
RECIST	–	критерій оцінки відповіді солідних пухлин на терапію (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RFPV	–	об'єм функціонуючої паренхіми нирки
ДРСГ	–	динамічна реносцинтиграфія
КТ	–	комп'ютерна томографія
КФ	–	клубочкова фільтрація
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
НЕ	–	нефректомія
НКТ	–	нирково-клітинний рак
РН	–	резекція нирки
ТТ	–	таргетна терапія
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ХХН	–	хронічна хвороба нирок
ШКФ	–	швидкість клубочкової фільтрації