

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»**

ВІТРУК ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 616.61 – 006.6 – 036.2 – 033.2

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО-
КЛІТИННИЙ РАК**

14.01.07. – онкологія

РЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

КИЇВ – 2023

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Галайчук Ігор Йосифович,
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського,
завідувач кафедри онкології, променевої діагностики і
терапії та радіаційної медицини

доктор медичних наук, професор
Коноваленко Володимир Федорович,
Інститут експериментальної патології, онкології і
радіобіології імені Р.С. Кавецького НАН України,
провідний науковий співробітник відділу моніторингу
пухлинного процесу та дизайну терапії

доктор медичних наук
Сакало Анастасій Валерійович,
ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова
НАМН України»,
старший науковий співробітник відділу онкоурології

Захист відбудеться «8» травня 2023 р. о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 при ДНП «Національний інститут раку» (03022, м. Київ, вул. Ю. Здановської, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотечі ДНП «Національний інститут раку» (03022, м. Київ, вул. Ю. Здановської, 33/43).

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук



Галина ЛАВРИК

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. За оцінками Національного та міжнародних канцер-реєстрів, нирково-клітинний рак (НКТ) входить до десятки найпоширеніших видів раку, а рівень захворюваності з кожним роком неухильно зростає в усіх регіонах світу, зокрема й в Україні (Бюл. Національного канцер-реєстру України, 2021, SEER stat fact sheets: kidney and renal pelvis cancer, December 12, 2020).

Рак нирки в Україні є значною медико-соціальною проблемою, яка характеризується постійним приростом захворюваності. Рівень смертності від цього онкологічного захворювання також щороку зростає, що значно перевищує аналогічний показник у розвинених країнах світу (Сайдакова Н., 2020). Поряд із цим протягом останніх років спостерігається збільшення кількості хворих на рак нирки в осіб працездатного віку, що призводить до зростання актуальності цієї проблеми для українського суспільства (Стаховський Е. О., Сайдакова Н.О., 2017).

Згідно з існуючими стандартами, основним методом лікування раку нирки є хірургічний, який найчастіше застосовується за I – III стадії захворювання (EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2022; NCCN Guidelines on Kidney Cancer, Version 3.2023). Однак 40 % хворих звертаються за медичною допомогою вже із запущеними формами, наявністю місцево-розповсюдженого процесу, метастатичної хвороби (Siegel R. et al., 2020). Необхідно зазначити, що в 30–40 % хворих на локалізований НКР після хірургічного лікування може розвинути системне, метастатичне поширення пухлини незалежно від виду втручання (Graham J. et al., 2018), тобто з часом матимуть метастази понад 70 % хворих на рак нирки. Також 17 % пацієнтів під час первинного виявлення мають неоперабельну форму раку у зв'язку з множинними метастазами або відсутністю технічної можливості провести успішно операцію через великий розмір чи локалізацію пухлини (Schwentner C. et al., 2018, McIntosh A. G. et al., 2020). У такому випадку, як правило, хворі отримують паліативне лікування, що призводить до високих показників смертності від раку нирки та його ускладнень.

З іншої сторони, низькі показники виживаності за умови розповсюдженого раку нирки вочевидь пов'язані з тим, що стандартом лікування таких хворих є виконання нефректомії, яка асоціюється з підвищеним ризиком виникненням ниркової недостатності і, як наслідок, підвищенням рівня серцево-судинних ускладнень та ризику смерті (Capitanio U. et al., 2020; Jankowski J. et al., 2021). Це серйозна проблема в світлі сучасних можливостей лікування.

Варто зазначити, що значення циторедукційної хірургії в онкології залишається дискусійним. Місце циторедукції широко обговорюється в разі розповсюдженого колоректального раку, раку яєчників, нирок тощо (Rovers et al., 2019, Brand A.H. et al., 2017, Elio M. et al., 2018). Роль циторедуктивної нефректомії була детально досліджена в 2010-х роках, коли її комбінація з інтерфероном була найефективнішою за метастатичного НКР (Motzer, R. J. et

al., 2002). Проте, завдяки появі таргетної та імунотерапії, розпочався новий раунд наукових досліджень, присвячених доцільності видалення первинної пухлини нирки в пацієнтів із метастатичним захворюванням, хоча перевагами такого підходу було усунення загрозливих для життя симптомів (кровотеча, біль, інтоксикація та ін.), видалення первинної пухлини та зменшення пухлинного навантаження на організм із метою покращення ефективності системної терапії, а також усунення джерела потенційно нових метастазів (Barbastefano J. et al., 2010, Feuer Z. et al., 2021, Maisel F. et al., 2022).

Упровадження нових таргетних препаратів та check-point інгібіторів поставили під сумнів необхідність такої складної операції (Mejean A. et al., 2018; Vex A. et al., 2019, de Bruijn, R. et al., 2020). Тим не менше, дані кількох досліджень свідчать про те, що вона може бути корисною для пацієнтів із хорошим та проміжним прогнозом згідно з International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) груп ризику (Heng D.Y. et al., 2014, Ljungberg, B., et al., 2020). З іншої сторони, впровадження нових імунних агентів поставило важливе запитання: якщо ремісія може тривати роками, можливо, нам варто зберегти уражену нирку шляхом виконання циторедуктивної резекції? Така нефрон-зберігаюча тактика зменшить кількість побічних явищ, загострень супутньої патології та покращить здатність пацієнтів добре переносити системну терапію (Rimda W. et al., 2017, Kartolo A., 2018).

Необхідно зазначити, що до цього часу показання та протипоказання до резекції нирки, обсяг та технічні аспекти операції є предметом дискусії (Wein A.J. et al., 2016). Основним показанням до резекції нирки є розмір пухлини менше 40 мм, проте науково необґрунтовано й незрозуміло, чому саме розмір пухлини, а не об'єм функціонуючої паренхіми нирки має вирішальне значення, заради якого доцільно виконувати резекцію, відсутні чіткі знання про морфо-функціональний стан паренхіми нирки в разі пухлини (Кротевич М.С., Трохимич С.С. та співавт., 2022), а також вплив хірургічної травми на функцію нирки та ефективність ад'ювантної терапії у віддаленому післяопераційному періоді (Войленко О.А. та співавт., 2019, Henriksen K.J. and Chang A., 2020).

Також не визначена роль неоад'ювантної таргетної терапії в лікуванні місцево-поширеного та метастатичного раку нирки, з урахуванням того, що вона показала значні переваги в плані органозберігаючого лікування хворих на локалізований НКР (Войленко О.А. та співавт., 2019; Voylenko O.A., Vitruk I.V. et al., 2021). Однією з потенційних її можливостей у разі пухлини нирки Т3а, Т4 критерію є зменшення розміру утворення, збільшення об'єму функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження, що дасть змогу виконати резекцію нирки. Застосування таргетної терапії в неоад'ювантному режимі у хворих на мНКР дасть можливість вплинути на метастази, розміри пухлини та визначити хворих, яким доцільне комбіноване лікування (Вітрук Ю.В. та співавт., 2022).

Важливою проблемою в лікуванні хворих на мНКР є вибір препарату для таргетної терапії: згідно з наявними стандартами як І лінію терапії призначають сунітиніб, пазопаніб або кабозантиніб, які показали схожу

ефективність у багатьох дослідженнях (Motzer R.J. et al. 2012, 2013; Escudier B. et al., 2014; Choueiri T.K. et al., 2018). Як правило, призначення цих препаратів проводилось емпірично відповідно до стандартів лікування. Досі актуальною проблемою є пошук маркерів чутливості до таргетної терапії та визначення факторів прогнозу перебігу захворювання з метою проведення персоналізованого лікування цього контингенту хворих (Stakhovsky E. et al., 2021, 2022).

Все ж таки основним методом лікування метастатичного НКР на сьогодні є таргетна та імунотерапія з чи без нефректомії, однак украй важливим питанням є вибір послідовності лікування: хірургічне – таргетна терапія, таргетна терапія – хірургічне чи тільки таргетна терапія (Balla M. et al., 2017). У тому чи іншому випадку хірургічне лікування передбачає виконання циторедуктивної нефректомії з її наслідками, а нефротоксичність таргетних та імунних препаратів (Motzer R.J. et al., 2019; Choueiri T. et al., 2021) диктує необхідність розроблення органозберігаючої тактики в разі розповсюдженого раку нирки. Наразі в літературі відсутні чіткі дані про ефективність циторедуктивної резекції нирки у хворих на НКР, а проведені дослідження не передбачали аналіз ефективності таргетної терапії в поєднанні з органозберігаючим лікуванням (Vitruk I.V. et al., 2022).

Варіабельність анатомо-функціональних змін, гістологічних та молекулярно-генетичних особливостей пухлини у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак потребують подальшого комплексного вивчення з метою визначення найефективніших шляхів лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР із позитивним економічним ефектом для держави.

Результати, одержані в ході виконання наукової роботи, стануть основою для вирішення проблеми діагностики та лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, унесення доповнень до стандартів діагностики та лікування раку нирки в Україні.

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» (№ держреєстрації 0112U000019; 2012–2015 рр.); «Визначити шляхи зменшення інвалідизації хворих з локалізованим раком нирки на основі розробки та оптимізації інноваційних методів діагностики, неоад'ювантної таргетної терапії та хірургічного лікування» (№ держреєстрації 0118U003727; 2018–2020 рр.); «Вивчити ефективність органозберігаючої хірургічної тактики лікування раку нирки, оптимізувати показання та медичну реабілітацію хворих» (№ держреєстрації 0121U110084; 2021–2023 рр.).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак шляхом

удосконалення діагностики та оптимізації тактики лікування на основі вивчення молекулярно-генетичних, анатомо-функціональних та системних змін, визначення показань до циторедуктивної резекції нирки та персоналізованої таргетної терапії.

Завдання дослідження:

1. Удосконалити діагностику місцево-поширеного та метастатичного нирково-клітинного раку.
2. Оцінити ефективність нової нефрометричної системи – NCIU нефрометрії для вибору тактики хірургічного лікування, розробити інтерфейс та створити онлайн-калькулятор для визначення показань до резекції нирки або нефректомії в разі місцево-поширеного та метастатичного НКР.
3. Дослідити гістологічні та молекулярно-генетичні особливості пухлини нирки та ідентифікувати фактори прогнозування перебігу захворювання.
4. Проаналізувати ефективність використання панелі молекулярно-генетичних біомаркерів для визначення чутливості хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак до таргетної терапії та розробити показання до її призначення.
5. Розробити та вдосконалити показання до різних методів лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак: хірургічне, комбіноване (таргетна терапія + нефректомія або резекція нирки), таргетна терапія.
6. Розробити алгоритм вибору тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний рак нирки з урахуванням молекулярно-біологічних особливостей пухлини.
7. Проаналізувати онкологічні та функціональні результати лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.
8. Визначити показання до циторедуктивної резекції нирки.
9. Оцінити економічну ефективність органозберігаючої тактики лікування та медико-соціальну реабілітацію хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.

Об'єкт дослідження: місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.

Предмет дослідження: морфо-функціональні зміни в нирках за нирково-клітинного раку, таргетна терапія та маркери чутливості до неї, фактори прогнозу перебігу раку нирки, нефрометричні параметри оцінки пухлинного ураження нирки, функціональний стан нирок до та через 12 місяців після операції, рівень післяопераційних ускладнень, безрецидивна та загальна виживаність, економічна ефективність лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний рак нирки.

Методи дослідження: загально-клінічні та лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з розширеними показниками ниркових функцій та визначенням рівня лужної фосфатази); ECOG-статус та загальний стан за Карновським; променеві та радіоізотопні (ультразвукова діагностика, спіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, динамічна реносцинтиграфія, остеосцинтиграфія); патоморфологічні та молекулярні (гістологічне дослідження первинної пухлини, лімфатичних вузлів, паренхіми нирки; маркери чутливості до таргетної терапії [мікроРНК]); виразність супутньої патології визначали на основі Charlson scoring system; відповідь пухлини на проведену таргетну терапію оцінювали відповідно до RECIST 1.1; ускладнення хірургічного лікування оцінювали за допомогою бальної системи Clavien-Dindo, інтраопераційної крововтрати, тривалості післяопераційного перебування та рівнів 30-денних повторних госпіталізацій; ефективність лікування – на основі показників виживаності та функціонального стану нирок; економічний ефект – за кількістю хворих, які не вийшли на інвалідність, та різницею витрат між емпіричним та персоналізованим призначенням таргетних препаратів.

Статистична обробка результатів виконана в пакеті Statistical software EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (Kanda Y., 2013): закон розподілу кількісних показників відрізнявся від нормального, тому для їх представлення розраховано медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}); показники для двох груп порівнювали за критерієм Манна-Уїтні; для порівняння якісних ознак використано точний критерій Фішера (у випадку альтернативного закону розподілу) або критерій χ^2 (для трьох і більше градацій); аналіз виживаності проводили за Kaplan-Meier (логранговий критерій порівняння); модель пропорційних інтенсивностей Кокса була використана для виокремлення змінних, що впливають на виживаність; вплив факторної ознаки оцінювався за показником відношення ризиків (HR), розраховано 95 % вірогідний інтервал (95 % ВІ) показника; урахування факторів ризику за багатофакторною моделлю Кокса дало змогу стандартизувати групи за складністю випадку та визначити співвідношення ризиків обох хірургічних стратегій. Під час проведення аналізу за критичний рівень значущості прийнято 0,05.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на основі вивчення молекулярно-генетичних, анатомо-функціональних особливостей та системних змін, розроблення і впровадження комплексного підходу з використанням таргетної терапії, нової нефрометичної системи визначення показань до резекції нирки або нефректомії та персоналізованого лікування, обґрунтовано засади нової стратегії лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.

Уперше ідентифіковано профіль експресії мікроРНК, асоційований із чутливістю пухлин нирки до таргетної терапії та з агресивністю перебігу пухлинного процесу. Доведена можливість використання показників експресії

мікроРНК у пухлинній тканині як прогностичного фактора наявності регіонарного (мікроРНК-155 та мікроРНК-222) та віддаленого (мікроРНК-155) метастазування. Встановлено, що відсутність чутливості хворих на рак нирки до таргетної терапії сунітинібом асоціюється зі збільшенням рівня суміжної експресії мікроРНК-210 та мікроРНК-377, до терапії пазопанібом – зі зменшенням мікроРНК-99b та мікроРНК-377.

Уперше на основі вивчення роздільної функції нирок доведено, що зі збільшенням розміру пухлини достовірно знижуються показники сумарної швидкості клубочкової фільтрації та ураженої пухлиною нирки; водночас виразніше знижується функція нирок у разі інтрауренального, ніж у разі екстракапсулярного поширення пухлин.

Установлено, що супутня патологія та пухлина достовірно знижують функцію нирок. Збільшення діаметра пухлини сприяє прогресуванню нефросклеротичних змін та знижує можливість компенсаторних механізмів організму, що диктує необхідність проведення органозберігаючого лікування, особливо у хворих із супутньою патологією.

Уперше у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак розроблені показання до таргетної терапії – за визначенням пухлинних маркерів чутливості та до циторедуктивної резекції – за наявності більше 50 % функціонуючої паренхіми і розміщенні пухлини в полюсі нирки чи латерально.

Уперше розроблений інтерфейс та онлайн-калькулятор для визначення показань до резекції нирки або нефректомії на основі NCIU нефрометрії у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР.

Уперше встановлено, що алгоритм тактики лікування хворих на метастатичний нирково-клітинний рак повинен передбачати проведення неоад'ювантної таргетної терапії. Позитивна відповідь терапії диктує необхідність хірургічного втручання – видалення первинної пухлини шляхом циторедуктивної резекції або нефректомії.

Уперше, на основі проспективних досліджень, доведена перевага органозберігаючого лікування у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, оцінена їх безпека та економічна ефективність.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений на основі NCIU нефрометрії онлайн-калькулятор дає змогу визначити оптимальний метод хірургічного лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, обчислити ймовірність виконання резекції нирки або нефректомії; він може бути впроваджений для широкого використання в щоденній практиці лікаря.

Обґрунтовано можливість використання пухлинно-асоційованих молекулярно-генетичних біомаркерів (мікроРНК) для прогнозування перебігу НКР та визначення чутливості до таргетних препаратів, що дозволяє здійснювати підбір тактики лікування на засадах індивідуалізації та корекцію ад'ювантної терапії.

Розроблено, впроваджено та валідовано інноваційний алгоритм вибору тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак з урахуванням ефективності неоад'ювантної таргетної терапії, який дає змогу збільшити частку виконання органозберігаючих операцій та вибрати хворих, які потребують комбінованого лікування.

Імплементация персоналізованого органозберігаючого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний дає можливість із високою точністю та специфічністю формувати серед пацієнтів групи високого ризику прогресування пухлинного процесу, які потребуватимуть ретельнішого моніторингу, що сприятиме збільшенню тривалості безпрогресивного періоду, підвищенню показників загальної виживаності, суттєвому зниженню рівня інвалідизації працездатного населення та збереженню трудового потенціалу країни.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), Тернопільського та Подільського обласних клінічних онкологічних диспансерів, Черкаського обласного онкологічного диспансеру, «Університетської клініки» Одеського національного університету, Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І. І. Мечнікова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням. Здобувач брав участь у розробленні та впровадженні методів діагностики та нових підходів до комбінованого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, створенні онлайн-калькулятора для визначення показань до резекції нирки або нефректомії. Проводив хірургічні втручання за розробленими методиками, брав участь у заходах післяопераційної реабілітації хворих. Розробляв та формував комп'ютерну базу даних обстеження, лікування та диспансерного спостереження хворих на НКР. Зібрав, вивчив, проаналізував клінічний матеріал та його результати, підготував ілюстративний матеріал, підсумував та узагальнив результати дослідження, сформулював висновки та практичні рекомендації. Самостійно провів збір, систематизацію та аналіз даних для статистичних розрахунків. Праці, присвячені патоморфологічному та молекулярно-генетичному аналізу, виконані за консультативно-медичної допомоги працівників Національного інституту раку, клініки персоналізованого дизайну діагностики та терапії «Онкотераностика». Всі розділи дисертації написані та оформлені здобувачем, самостійно сформульовані наукові положення.

У працях, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача, не використані ідеї і розробки співавторів, матеріали кандидатської дисертації. Здобувачем самостійно підготовлено статті до публікації в наукових фахових виданнях за результатами проведених досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: 34nd Annual EAU Congress (EAU 2019), 15–19 March 2019, Barcelona, Spain; EAU 19th Central European Meeting (CEM), 9–10 May 2019, Vienna, Austria; 39th Congress of the Société Internationale d’Urologie, 17–20 October 2019, Athens, Greece; 40th Congress of the Société Internationale d’Urologie, 10–11 October 2020, VIRTUAL; 36nd Annual EAU Congress (EAU 2021), 08–12 July 2021, VIRTUAL; 41th Congress of the Société Internationale d’Urologie, 10–14 November 2021, Dubai, United Arab Emirates; 37nd Annual EAU Congress (EAU 2022), 01–04 July 2022, Amsterdam; VIII Міжнародному конгресі СОУУ «Досягнення і перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів», 11–13 квітня 2019, м. Київ; VIII Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні – 2020», 1–3 липня 2020 (онлайн); науково-практичних конференціях «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», 22–23 жовтня 2020, м. Дніпро; «Рак нирки та сечовивідних шляхів – UPDATE», 18 грудня 2020 (online); XIV Конгресі онкологів та радіологів України, присвяченому 100-річчю Національного інституту раку, 30 вересня – 02 жовтня 2021, м. Київ; науково-практичних конференціях «МОВЕМБЕР – 2021», 25–26 листопада 2021, онлайн; «МОВЕМБЕР – 2022», 24–25 листопада 2022, онлайн.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 20 наукових статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (зокрема 9 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних Web of Science та / або Scopus); 3 методичні рекомендації; 1 інформаційний лист; 12 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних конференціях, конгресах, з’їздах. Отримано 3 патенти України на винахід, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 346 сторінках машинопису. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 56 таблицями і 112 рисунками. Список використаної літератури містить 297 джерел, із яких 249 – латиницею та 48 – кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота ґрунтується на 15-річному досвіді лікування хворих на нирково-клітинний рак та побудована на двох ретроспективних та чотирьох проспективних дослідженнях; містить аналіз результатів обстеження та лікування 422 хворих. Усі пацієнти, залучені до проспективних досліджень, були детально ознайомлені із завданнями, програмою діагностично-лікувальних заходів і підписали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні та використанні матеріалів із

науковою метою. За висновком Комісії з питань етики в Національному інституті раку (протокол № 219/8 від 04 жовтня 2022 р.), дослідження проведене з дотриманням сучасних етичних норм та стандартів.

На першому етапі наукової роботи було проведено дослідження щодо визначення молекулярно-генетичних маркерів чутливості пухлини нирки до таргетної терапії та факторів прогнозу перебігу захворювання. Дослідження містило ретроспективний аналіз патологічного матеріалу 126 хворих на нирково-клітинний рак I–IV стадії, яким було проведено неоад'ювантну таргетну терапію та хірургічне видалення пухлини. Для дослідження біомаркерів (мікроРНК) на клінічному матеріалі хворих (парафінові блоки пухлини) було застосовано метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі.

Під час виконання іншого ретроспективного дослідження проаналізовані результати обстеження та лікування 49 хворих на НКР та вивчено вплив пухлини на морфо-функціональні зміни в нирках. На гістологічних препаратах різних ділянок нирки, пофарбування гематоксилін-еозином, визначали ступінь гістопатологічної атипії ядер пухлини нирки за Фурманом, а також оцінювали морфологічні зміни в паренхімі нирки поблизу пухлини та на ділянці, яка максимально віддалена від неї, вимірювали середній діаметр каналця, товщину його стінки, міжканальцеву відстань.

Другий етап роботи, виконаний у межах проспективних когортних досліджень, містив аналіз впливу нефрометричних параметрів та ефективності таргетної терапії на вибір тактики лікування 247 хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак. Проведено аналіз анатомічних параметрів, які призвели до виконання резекції нирки або нефректомії. Поряд із цим у 126 (51 %) хворих, яким було проведено два блоки неоад'ювантої таргетної терапії та хірургічне видалення пухлини, оцінено ефективність та безпечність терапії за кількістю виконаних операцій, особливо – органозберігаючих, кількістю та важкістю інтра- та післяопераційних ускладнень, тривалістю операції та післяопераційного ліжка-дня.

Третій етап роботи полягав в оцінці ефективності резекції нирки під час лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР. Критеріями долучення до двох проспективних досліджень були: вік хворих від 18 до 80 років; відсутність тромбозу ниркової чи нижньої порожнистої вени; понад 50 % збереженої паренхіми нирки на стороні ураження. Пацієнтів із вираженою хронічною хворобою нирок (сШКФ < 30 мл/хв), двобічними пухлинами нирки, супутньою онкопатологією чи іншими системними захворюваннями не долучали до цього аналізу. Загалом до проміжного аналізу лікування хворих на мНКР, який проведено в березні 2021 р., було залучено 109 пацієнтів. До проміжного аналізу лікування хворих на місцево-поширений рак, який було проведено в грудні 2021 р., залучено 112 хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення молекулярно-генетичних маркерів чутливості пухлини нирки до таргетної терапії та факторів прогнозу перебігу захворювання.

МікроРНК є ключовими регуляторами всіх ознак раку, які передбачають ріст клітин та контроль клітинного циклу, ухилення від апоптозу, інвазію тканин та метастазування, ангіогенез та необмежений реплікативний потенціал (Croce C. M. et al., 2009). Підбір мікроРНК для досліджень ґрунтувався на інформації щодо їх задіяння в регуляції генів, асоційованих із виникненням, прогресією пухлинного процесу та розвитком медикаментозної резистентності. Існує чимало ресурсів, у яких *in silico* на основі вже відомих даних щодо регуляторної ролі мікроРНК передбачено потенційні таргетні мРНК. Відмінності в профілях експресії мікроРНК у хворих на нирково-клітинний рак та нормальними тканинами показують, що вони беруть активну участь у канцерогенезі нирок, тому можуть використовуватися як прогностичні та діагностичні біомаркери НКР (Yamada Y., Hidaka H., Seki N. et al., 2013, Gu L., Li H., Chen L. et al., 2015), а також слугуватимуть предикторами чутливості до таргетної терапії (Berkers J., Govaere O., Wolter P. et al., 2013, Brodziak A., Sobczuk P., Bartnik E. et al., 2019).

Ретроспективно проаналізовано результати лікування 126 хворих на НКР. Вік хворих коливався від 26 до 79 ($56,2 \pm 9,6$) років, чоловіків було 91 (72,2 %), жінок – 35 (27,8 %). Розмір пухлини складав від 38 до 170 ($74,3 \pm 23,3$) мм. П'ять (3,9 %) пацієнтів мали метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів, у 34 (27 %) хворих діагностовано віддалені метастази: в 14 (11,1 %) – ураження легень, у шести (4,8 %) – кісток скелета, у 12 (9,5 %) – множинні метастази в різні органи й системи, в одного (0,8 %) хворого – метастази в печінку, а ще в одного (0,79 %) – в підшлункову залозу.

Усім хворим була проведена неоад'ювантна таргетна терапія препаратами І лінії – сунітинібом чи пазопанібом: 97 (77 %) пацієнтів приймали 2 міс. щоденно пазопаніб 800 мг, 29 (23 %) хворих упродовж 10 тижнів щоденно приймали сунітиніб 50 мг із перервою 2 тижні між чотиритижневими циклами. Призначення цих препаратів проводилось емпірично згідно з уподобаннями лікаря та матеріальними можливостями хворого. Відповідь пухлини на проведену таргетну терапію оцінювали відповідно до RECIST 1.1. Пухлини з регресією 0–10 % та 11–20 % ми відносили до резистентних, пухлини з частковою регресією (> 20 %) – до чутливих.

Результати дослідження експресії мікроРНК у пухлинній тканині хворих на НКР дали змогу з'ясувати зміни співвідношення онкогенних (мікроРНК-144, -155, -222) та онкосупресорних (мікроРНК-99b, -210, -302a, -377) мікроРНК, асоційованих із розвитком НКР. Пухлинна тканина хворих характеризувалась високими рівнями експресії онкогенних мікроРНК та низькими рівнями експресії онкосупресорних мікроРНК. Зокрема, найвищі показники експресії були встановлені для онкогенних мікроРНК-155 – ($3,88 \pm 2,97$) у.о., з індивідуальними коливаннями від 0,096 до 14,57 у.о. та

мікроРНК-222 – $(3,53 \pm 2,87)$ у.о., з індивідуальними коливаннями від 0,003 до 11,59 у.о. Рівень ще однієї онкогенної мікроРНК, а саме мікроРНК-144, в пухлинній тканині хворих на НКР був дещо нижчим і становив $(1,18 \pm 2,44)$ у.о., з індивідуальними коливаннями від 0,03 до 11,48 у.о. (рис. 1).

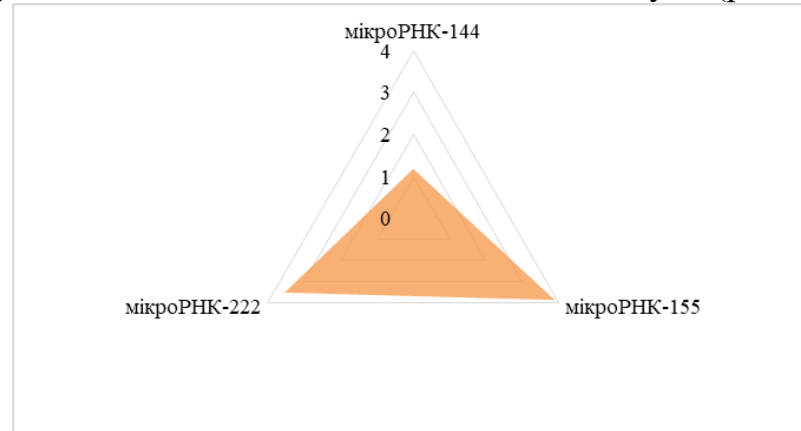


Рис. 1. Профіль експресії онкогенних мікроРНК у пухлинній тканині хворих на НКР, у.о.

Щодо онкосупресорних мікроРНК, то показники їхньої експресії в пухлинній тканині були доволі низькими й не перевищували 1 у.о. Найнижчі рівні експресії були властивими для мікроРНК-302а – $(0,20 \pm 0,28)$ у.о., з індивідуальними коливаннями від 0,008 до 1,23 у.о., а найвищі – для мікроРНК-210 – $(0,77 \pm 1,21)$ у.о., з індивідуальними коливаннями від 0,0068 до 5,91 у.о. Рівень експресії мікроРНК-99b коливався від 0,002 до 2,79 у.о. і складав $(0,46 \pm 0,61)$ у.о., а мікроРНК-377 – $(0,68 \pm 0,92)$ у.о. (індивідуальні коливання 0,19–4,0 у.о.) (рис. 2.).

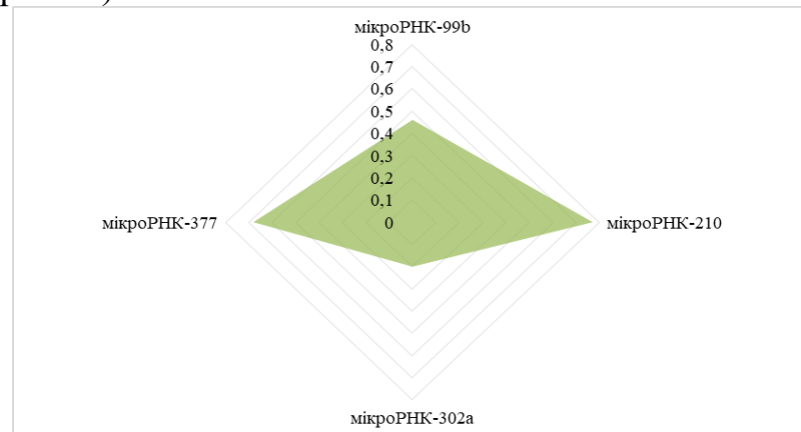


Рис. 2. Профіль експресії онкосупресорних мікроРНК у пухлинній тканині хворих на НКР, у.о.

Отримані дані свідчили, що злоякісний ріст у нирках асоціюється з підвищеними рівнями експресії онкогенних мікроРНК-144, -155, -222 та низьким рівнем експресії онкосупресорних мікроРНК -99b, -210, -302а, -377.

Кореляційний аналіз за Пірсоном продемонстрував наявність прямих зв'язків між експресією онкогенних мікроРНК-155 та наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах ($r = 0,60$), віддалених метастазів ($r = 0,48$), а також зі ступенем гістопатологічної атипії ядер пухлини нирки за Фурманом

($r = 0,62$). Також продемонстровано прямий кореляційний зв'язок між рівнем мікроРНК-222 в пухлинній тканині хворих на НКР та наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах ($r = 0,45$). Установлено існування оберненого кореляційного зв'язку між показником експресії мікроРНК-144 в пухлинній тканині та ступенем гістопатологічної атипії за Фурманом ($r = -0,47$).

Щодо онкосупресорних мікроРНК, то з наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах корелювали рівні пухлинних мікроРНК-99b ($r = 0,67$), мікроРНК-210 ($r = 0,72$), мікроРНК-302a ($r = -0,55$). Також визначена наявність прямих кореляційних зв'язків для мікроРНК-99b ($r = 0,52$) і мікроРНК-377 ($r = -0,48$) та віддаленими метастазами у хворих на НКР. Виявлено, що рівень експресії мікроРНК-377 прямо корелює зі ступенем диференціювання за Фурманом ($r = 0,55$).

Отже, рівень експресії пухлинних мікроРНК-155, -222, -99b, -210, -377 прямо, а мікроРНК -302a обернено корелюють із метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли. Визначено наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнями експресії мікроРНК-155, -99b та -377 і наявністю віддалених метастазів. Виявлено, що рівні мікроРНК-144 обернено, а експресія мікроРНК-155, -377 прямо корелює зі ступенем диференціювання за Фурманом. Тому аналіз мікроРНК у первинній пухлині може бути важливим інструментом для індивідуального прогнозу перебігу захворювання.

Значення експресії мікроРНК для прогнозування чутливості до таргетної терапії оцінювали за ступенем виразності клінічного ефекту неоад'ювантного лікування згідно з критеріями RECIST 1.1 (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на НКР з урахуванням клінічного ефекту неоад'ювантної таргетної терапії (неоТТ)

Клінічна оцінка неоТТ (RECIST 1.1, %)		Кількість хворих, n = 126					
		загальна група		пазопаніб		сунітиніб	
		n	%	n	%	n	%
Резистентні пухлини	≤ 10	36	28,6	24	24,7	12	41,4
	11–20	38	30,1	32	33	6	20,7
Чутливі пухлини	21–30	36	28,6	29	29,9	7	24,1
	> 30	16	12,7	12	12,4	4	13,8

Установлено, що в пухлинах хворих, у яких відповідь на лікування пазопанібом складала 1–10 %, рівні онкогенної мікроРНК-144 та онкосупресорних мікроРНК-99b та -377 були в 5,05 ($p < 0,05$), та 2,61 ($p < 0,05$) рази нижчі, ніж у пацієнтів із регресією понад 30 %. У хворих, у яких спостерігалось понад 30 % регресії пухлин після терапії сунітинібом, показники онкосупресорних мікроРНК-210 та мікроРНК-377 були в 5,4 ($p < 0,05$) та 2,17 ($p < 0,05$) разів нижчі, ніж у хворих із 1–10 % регресією.

З урахуванням отриманих даних проаналізовано суміжну експресію мікроРНК-99b та -377 у хворих, які отримували терапію пазопанібом (рівні мікроРНК-144 хоч і достовірно відрізнялись у групах із 0–10 та > 30 % регресії, проте ступінь кореляції цих параметрів був значно нижчим, ніж для мікроРНК-99b та -377), та мікроРНК-210 та -377 у хворих, які отримували терапію сунітинібом. Для визначення показників мікроРНК, які дозволили б із високою точністю прогнозувати чутливість пухлин до пазопанібому та сунітинібому, було проаналізовано суміжну експресію мікроРНК, для яких встановлено достовірні відмінності в досліджуваних групах хворих (рис. 3, рис. 4).

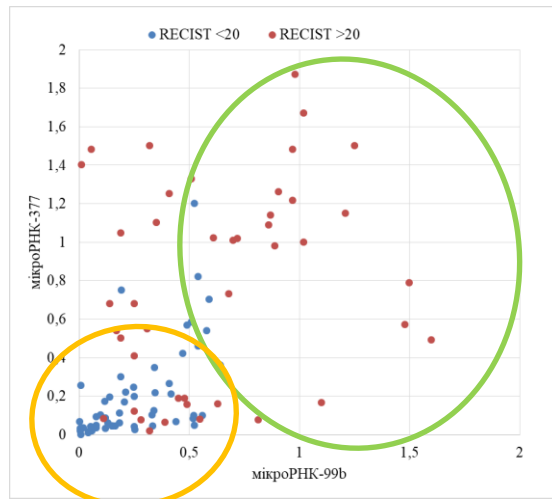


Рис. 3. Суміжна експресія мікроРНК-99b та -377 залежно від відповіді на терапію пазопанібом, у.о.

Як видно з рисунка 3, можна виокремити довірчі інтервали, для яких суміжна експресія мікроРНК-99b та -377 має високу предиктивну цінність. Зеленим виділено показники пацієнтів, для яких цей параметр указує на високу ефективність терапії пазопанібом із точністю 90 %, оранжевим – низьку ефективність неоТТ із точністю 72,1 %.

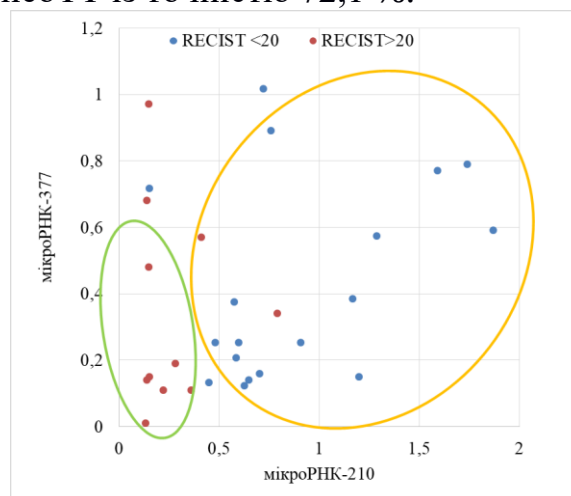


Рис. 4. Суміжна експресія мікроРНК-99b та -377 залежно від відповіді на терапію сунітинібом, у.о.

Аналогічно на рисунку 4. зеленим виділено значення пацієнтів, у яких із точністю 90 % терапія сунітинібом буде мати позитивний ефект, оранжевим – із точністю 89 % регресії становитиме < 20 %.

На основі цих даних сформовано таблицю суміжних значень мікроРНК-99b та -377 та мікроРНК-210 та -377, які з високою точністю дають змогу передбачити чутливість до неоТТ пазопанібом та сунітинібом (табл. 2).

Таблиця 2

Зв'язок показників пухлинних мікроРНК із чутливістю НКР до неоТТ, у.о.

Препарат	мікроРНК	Показники у 90 % чутливих пухлин	Показники у 72,1 % резистентних пухлин
Пазопаніб	-99b	> 0,7	< 0,3
	-377	> 0,9	< 0,5
Препарат	мікроРНК	показники у 90 % чутливих пухлин	показники у 89 % резистентних пухлин
Сунітиніб	-210	< 0,35	> 0,5
	-377	< 0,6	> 0,2

Як видно з таблиці 2, характерною ознакою чутливих до пазопанібуму пухлин були високі показники експресії онкосупресорних мікроРНК-99b та -377, водночас із чутливістю до сунітинібуму асоційовані низькі рівні мікроРНК-210 та -377 у пухлинній тканині. Отже, показали предиктивну цінність суміжної експресії мікроРНК-99b/-377 та мікроРНК-210/-377 у пухлинній тканині пацієнтів із НКР.

Вплив пухлини на морфо-функціональні зміни в нирках.

Ретроспективно проаналізовано результати обстеження та лікування 49 хворих, яким упродовж 2015–2020 р.р. було виконано хірургічне видалення НКР: нефректомія – у 20 (40,8 %), резекція нирки – в 29 (59,2 %) випадках. Для порівняльної оцінки функціональних змін залежно від розміру та екзо / ендofітного характеру росту пухлини, пацієнтів було розділено на дві групи: до першої залучено 29 (59,2 %) хворих із гістологічно підтвердженою інтратренальною пухлиною T1a–T2в критерію; до другої групи – 20 (40,8 %) пацієнтів із екстракапсулярним поширенням пухлини T3a, T4 критерію.

Для ідентифікації факторів, які можуть бути пов'язані з ризиком зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ураженої нирки, використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії. В проведенні аналізу ШКФ уважали зниженою (результуюча змінна $Y = 1$) у разі значень < 45 мл/хв. Для визначення набору значущих факторів ризику використано метод покрокового залучення / вилучення ознак (Stepwise, критерій залучення $p < 0,1$; вилучення – $p > 0,2$).

В результаті аналізу виокремлено три значущих фактори ризику: екзо / ендofітний ріст пухлини, супутня патологія, максимальний діаметр пухлини. Модель, побудована на цих факторних ознаках, адекватна. На рисунку 5 представлено криву операційних характеристик моделі. Площа під ROC-кривою AUC = 0,96 (95 % ВІ 0,87–1,00), що свідчить про дуже сильний зв'язок

ризик у зниження ШКФ ураженої нирки з цими трьома факторними ознаками. В таблиці 3 представлено аналіз коефіцієнтів моделі.

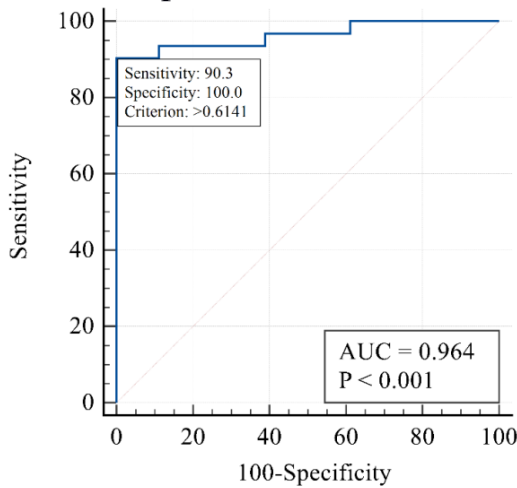


Рис. 5. ROC-крива моделі прогнозування ризику зниження ШКФ ураженої нирки за показниками: екзо / ендофітний ріст пухлини, супутня патологія, максимальний діаметр пухлини

Таблиця 3

Багатофакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику зниження ШКФ ураженої нирки

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m_b$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95 % ВІ)
Супутня патологія	ні	Референтний		
	так	$3,28 \pm 1,44$	0,023	26,5 (1,6–447)
Макс. діаметр пухлини		0.13 ± 0.05	0,010	1,13 (1,03–1,25)
Екзофітний / ендофітний ріст	екзофітна	Референтний		
	ендофітна	$7,77 \pm 2,62$	0,003	3379 ($14-4,0 \cdot 10^5$)

Як видно з таблиці 3, за наявності супутньої патології ризик низької ШКФ зростає порівняно з пацієнтами без патології. Підвищується ризик низької ШКФ у разі зростання на кожен міліметр діаметра пухлини. Значно зростає ризик низької ШКФ за умови екзо / ендофітного росту пухлини.

На рис. 6 представлено результати порівняння значення загальної ШКФ та на боці ураження в групі екзо / ендофітних пухлин для двох категорій з / без супутньої патології.

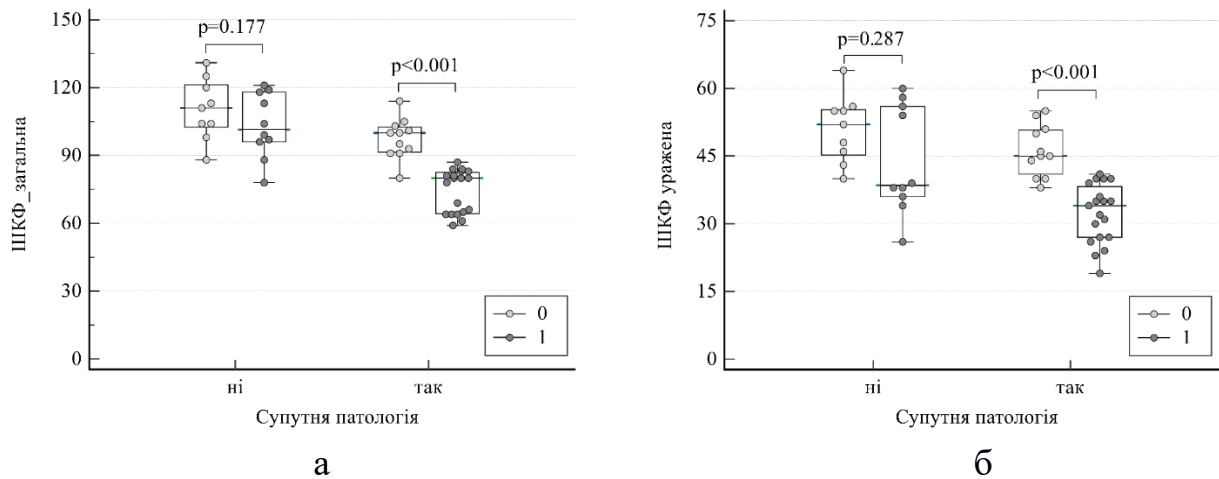


Рис. 6. Порівняння значення загальної ШКФ (а) та ШКФ ураженої нирки (б) в групах екзофітних (0) та ендофітних (1) пухлин залежно від наявної супутньої патології. Вказано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

Аналізуючи дані, представлені на рисунку 6, можна стверджувати, що загальна ШКФ та на боці ураження у хворих з екзо / ендофітною пухлиною без супутньої патології статистично не відрізнялася ($p = 0,177$ та $p = 0,287$ відповідно). Проте за наявності супутньої патології показники загальної ШКФ та на боці ураження статистично достовірно знижуються в обох досліджуваних групах ($p < 0,001$), що підтверджує пряму залежність зниження ШКФ від наявності супутньої патології, незалежно від виду росту пухлини.

Для морфометричного підрахунку діаметра каналця, міжканальцевої відстані та товщини епітелію каналців до уваги брали тільки каналці, що мали поперечно-правильний зріз (інші каналці тангенційно / косо зрізані та ін. до уваги не брали (табл. 4).

Таблиця 4

Морфометричні показники груп екзо/ендофітного характеру росту пухлини,
n = 49

Показник	Морфометричний показник пухлини			Рівень значущості відмінності, p
	розмір, мм	екзофітний ріст (n = 20)	ендофітний ріст (n = 29)	
Діаметр каналців, мкм	≤ 40	$57,6 \pm 4,9$	$42,8 \pm 5,8$	$< 0,02$
	> 40 але < 70	$57,8 \pm 4$	$44 \pm 6,9$	
	≥ 70	$58,6 \pm 3,7$	$43,4 \pm 6,3$	
Міжканальцева відстань, мкм	≤ 40	$26 \pm 4,2$	$12,4 \pm 4,7$	$< 0,04$
	> 40 але < 70	$23,1 \pm 4,5$	$14,6 \pm 2,4$	
	≥ 70	$23,2 \pm 3$	$15,7 \pm 2,7$	
Товщина стінки каналця, мкм	≤ 40	$13,6 \pm 1,4$	$11,3 \pm 0,4$	$< 0,03$
	> 40 але < 70	$16,5 \pm 2$	$11 \pm 0,6$	
	≥ 70	$18,7 \pm 1^*$	$10,8 \pm 0,7$	

Примітка. * $p < 0,05$ – при порівнянні пухлини ≤ 40 з пухлиною ≥ 70 мм

Аналіз даних таблиці 4 дав змогу встановити, що діаметр каналця та міжканалцева відстань достовірно більша в разі екзофітних пухлин ($p < 0,03$), однак товщина каналця статистично менша в разі ендофітної пухлини ($p < 0,04$). Вказані морфологічні відмінності можна пояснити тим, що в разі екзофітних пухлин пошкоджується капсула нирки, а в разі ендофітних – ні. За умови ендофітних пухлин, зі збільшенням розміру пухлини, збільшується внутрішньонирковий тиск, і, як наслідок, збільшується зона компресії пухлини на паренхіму нирки та потовщується перитуморальна ділянка. Водночас порушується гемо- та лімфодинаміка, особливо на рівні капілярів та венул, що призводить до набряку та збільшення міжканалцевого простору із ростом пухлини. На нашу думку, компенсаторні механізми організму мали б привести до збільшення діаметра каналця та потовщення його стінки, однак наростання внутрішньониркового тиску не дає цього зробити. Тому діаметр каналця збільшується незначно, а його товщина – зменшується.

Також встановлено, що інтратренальні пухлини мають високий потенціал до метастазування. Ці дані зіставлено з клінічними даними й встановлено, що у 9 (31 %) пацієнтів з інтратренальною пухлиною були віддалені метастази (рис. 7). Це можна було пояснити наявністю високого внутрішньониркового тиску, набряку паренхіми та росту пухлини, що створює умови прямих взаємовідносин пухлина – судина, а високий внутрішньоорганний гемо- та лімфостатичний тиск у поєднанні з гіпоксією – до інвазії стінки судин та подальшого метастазування.

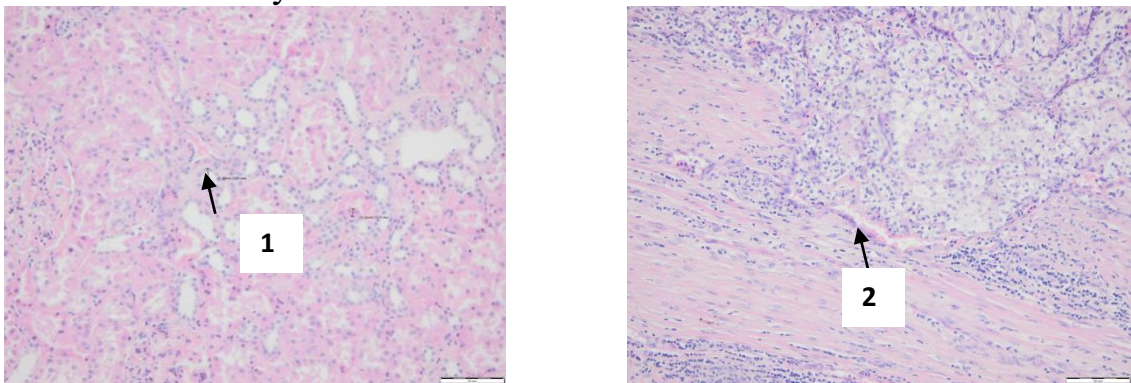


Рис. 7. Паренхіма нирки у пацієнта з метастатичною інтратренальною пухлиною (гематоксилін-еозин, $\times 200$): поширені ділянки інвазивного росту безпосередньо в судини мікроциркуляторного русла пухлини (1) та псевдокапсули (2)

Вплив таргетної терапії на вибір тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР.

Цей фрагмент роботи проведений на аналізі результатів лікування 126 пацієнтів, які отримали неоад'ювантну таргетну терапію: 66 (52,4 %) хворих на місцево-поширений та 60 (47,6%) – метастатичний НКР.

У 107 (84,9 %) випадках після проведення неоад'ювантної таргетної терапії розмір пухлини зменшився від 2 % до 60 % (у середньому $(20,1 \pm 10,7)$ %), а в 19 (15,1 %) хворих – не змінився або діагностовано його збільшення з максимальним показником + 4 % (у середньому $(0,7 \pm 1,3)$ %). Найбільшу

регресію було діагностовано в місцево-поширених пухлинах нирки, за яких первинне вогнище зменшувалось від 4 % до 60 % і в середньому складало $(22,8 \pm 12)$ %. Тільки в одного (1,5 %) хворого на місцево-поширений рак нирки розмір пухлини після таргетної терапії не змінився. Метастатичні пухлини реагували на призначену терапію значно гірше – із середніми значеннями регресії $(10,5 \pm 10,3)$ %. Узагалі не зреагували на лікування та навіть відзначено ріст пухлини у 18 (14,3 %) хворих.

Достовірний вплив на ефективність терапії мав початковий відсоток функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження ($p = 0,005$), гістологічна градація пухлини за Фурманом та наявність чи відсутність метастатичних вогнищ ($p < 0,001$). Результати оцінки регресії пухлини за RECIST 1.1 представлено в таблиці 5.

Таблиця 5

Оцінка об'єктивної відповіді за RECIST 1.1 місцево-поширеного та метастатичного НКР після неоад'ювантної таргетної терапії, $n = 126$

Показник	Нирково-клітинний рак, n (%)		Рівень значущості відмінності, p
	місцево-поширений, $n = 66$	метастатичний, $n = 60$	
Прогресія	–	–	0,028
Стабілізація	52 (78,8)	58 (96,7)	
Часткова регресія	14 (21,2)	2 (3,3)	
Повна відповідь	–	–	

Як видно з таблиці 5, за результатами неоад'ювантної таргетної терапії, повна відповідь на терапію не відзначена в жодному випадку. У переважній більшості пацієнтів було отримано стабілізацію процесу: у 78,8 % хворих на місцево-поширений та 96,7 % – метастатичний НКР, що диктує необхідність видалення первинної пухлини.

В 16 (12,7 %) хворих на НКР рівень регресії пухлини після проведеної таргетної терапії складав понад 30 %. Водночас 19 (15,1 %) пацієнтів узагалі не зреагували на лікування. Це навело на думку, що, можливо, вибір досліджуваного препарату для таргетної терапії мав тут значення та існує певна резистентність пухлини, хоча достовірного впливу терапії сунітинібом чи пазопанібом на загальний рівень регресії не виявлено ($p = 0,98$) (табл. 6).

Таблиця 6

Порівняльна оцінка регресії пухлини залежно від використаного препарату для неоад'ювантної таргетної терапії, $n = 126$

Показник, n (%)		Відсутність регресії або прогресія пухлини	Регресія пухлини > 30 %
Місцево-поширений рак	сунітиніб	–	2 (1,6)
	пазопаніб	1 (0,8)	12 (9,5)
Метастатичний рак	сунітиніб	5 (4)	2 (1,6)
	пазопаніб	13 (10,3)	–

Як видно з таблиці 6, є пряма достовірна залежність ефективності таргетної терапії від вибору препарату: 4 (3,2 %) пацієнти були чутливими до терапії сунітинібом та 12 (9,5 %) – до терапії пазопанібом, 14 (11,1 %) хворих не були чутливими до терапії пазопанібом та 5 (4 %) пацієнтів – сунітинібом. Аналіз отриманих результатів дав змогу констатувати, що існує необхідність у персоналізованому, а не емпіричному призначенні таргетних препаратів на основі вивчення пухлинних маркерів чутливості.

Проведений ретроспективний аналіз гістологічних препаратів хворих виявив значні відмінності профілів експресії мікроРНК у пухлинній тканині пацієнтів, пухлини яких були резистентними чи чутливими до терапії таргетними препаратами (рис. 8).

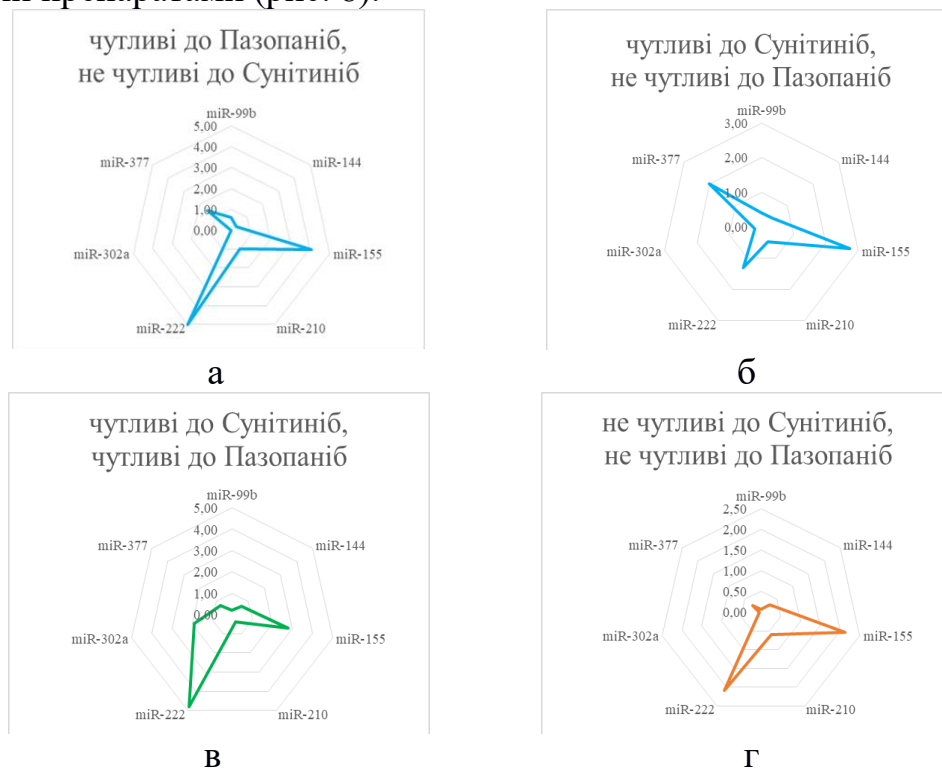


Рис. 8. Профіль експресії мікроРНК у тканині НКР: а – чутлива до терапії пазопанібом; б – чутлива до терапії сунітинібом; в – чутлива як до сунітинібу, так і до пазопанібу; г – резистентна як до сунітинібу, так і до пазопанібу

Загалом використання неоад'ювантної таргетної терапії дало змогу в 100 (79,3 %) хворих зменшити розмір первинної пухлини та збільшити відсоток функціонуючої паренхіми нирки, серед них: у 49 (38,9 %) пацієнтів – знизити Т критерій, в 9 (7,1 %) випадках неоперабельної пухлини виконати її хірургічне видалення. У підсумку використання передопераційної таргетної терапії дало змогу в 74 (58,7 %) випадках виконати резекцію нирки, в 26 (20,6 %) – усе ж таки нефректомію, незважаючи на те, що первинно всі пацієнти були високого ризику щодо її виконання. Не отримано очікуваної ефективності від таргетної терапії у 26 (21,4 %) випадках. Це були хворі на мНКР, у яких діагностовано стабілізацію процесу, тому таким пацієнтам було продовжено медикаментозне лікування без хірургічного втручання.

Підсумовуючи вищесказане, зазначимо, що з метою покращення ефективності лікування усім хворим на місцево-поширений та метастатичний НКР необхідно призначати персоналізовану неоТТ з урахуванням показників експресії маркерів чутливості, що дає змогу підвищити відсоток регресії пухлини, зменшити її розмір, збільшить відсоток функціонуючої паренхіми нирки та впрямє підвищенню можливості виконання органозберігаючого лікування, а також дасть змогу сформувати групи хворих, яким хірургічне видалення пухлини принесе користь у майбутньому.

Нефрометричні параметри, які впливали на вибір хірургічної тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР.

З огляду на те, що існує залежність виконання резекції нирки чи нефректомії від максимального діаметра пухлини, її локалізації відносно сегментів нирки та відсотка функціонуючої паренхіми на стороні ураження, була оцінена ефективність нової нефрометричної системи – NCIU нефрометрії для вибору тактики хірургічного лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР. Для зручності був розроблений онлайн-калькулятор, згідно з яким спочатку потрібно вибрати локалізацію пухлини за запропонованими варіантами. Наступним етапом вносяться три лінійних параметри довжини, ширини та товщини нирки, пухлини та пухлинного ураження нирки. Після внесення всіх даних програма автоматично визначить характеристики пухлини згідно з NCIU нефрометрією та обчислить імовірність виконання резекції нирки чи нефректомії (рис. 9).

The screenshot shows the NCIU Nephrometry online calculator interface. It is divided into several sections:

- Top Left:** Logo with 'UA EN' and a kidney diagram. Text: 'N.C.U.I. НЕФРОМЕТРІЯ', 'СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ДО РЕЗЕКЦІЇ НИРКИ ПРИ НИРКОВО-КІСТЯНОМУ РИЗІ НА ОСНОВІ НЕФРОМЕТРІЇ'.
- Top Right:** 'Оберіть розміщення пухлини' (Select tumor location). A grid of 18 kidney diagrams showing different tumor positions. Two tabs are visible: 'Одна пухлина' (One tumor) and 'Дві пухлини' (Two tumors).
- Bottom Left:** 'Локалізація пухлини' (Tumor localization), 'Параметри нирки та пухлини' (Kidney and tumor parameters), and 'Додаткова інформація' (Additional information) buttons. Social media icons are at the bottom.
- Bottom Right:** 'Для визначення відсотку функціонуючої паренхіми нирки уведіть параметри' (To determine the percentage of functioning kidney parenchyma, enter parameters). A table of input fields:

Довжина нирки(мм)	Довжина 1 пухлини(мм)	Довжина 1 пухлинного ураження(мм)
107	42	42
Ширина нирки(мм)	Ширина 1 пухлини(мм)	Ширина 1 пухлинного ураження(мм)
57	40	40
Товщина нирки(мм)	Товщина 1 пухлини(мм)	Товщина 1 пухлинного ураження(мм)
56	39	39

Below the table is a button 'ОБЧИСЛИТИ' (Calculate). The result is displayed as: 'Результат: U 80% ймовірність резекції: 76%'.

Рис. 9. Інтерфейс онлайн-калькулятора NCIU нефрометрії хворої Ч., 1965 р. н., із інтраренальною пухлиною верхнього полюса нирки, де розміри

нирки складають 107 x 57 x 56 мм, розмір пухлинного ураження – 42 x 40 x 39 мм, NCIU нефрометрія – U 80 %, імовірність резекції – 76 %

Цей онлайн-калькулятор для визначення показань до резекції нирки чи нефректомії на основі NCIU нефрометрії та обчислення ймовірності їх виконання простий у користуванні та є у вільному доступі за посиланням: <https://souu.org.ua/calculator>.

Ефективність циторедуктивної резекції нирки в лікуванні хворих на мНКТ

Стратегія лікування хворих на мНКТ обговорювалась у межах мультидисциплінарної команди. У всіх випадках хірургічна перевага надавалась циторедуктивній резекції нирки, показання до якої базувалися на NCIU нефрометрії. Усі хворі після операції отримували послідовну системну терапію згідно з наявними стандартами лікування. Аналіз значущих умов, за яких проводились циторедуктивні втручання, подано в таблиці 7.

Таблиця 7

Порівняльна оцінка вихідних даних пухлини, які впливали на вибір циторедуктивного втручання у хворих на мНКТ, n = 109

Показник		Циторедуктивне втручання, n (%)		Рівень значущості відмінності, p
		нефректомії, n = 54	резекція, n = 55	
Макс. діаметр пухлини, мм	≤ 40	0 (0,0)	9 (16,4)	$\chi^2 = 14,5;$ $< 0,003$
	> 40, але ≤ 70	18 (33,3)	36 (65,4)	
	> 70	36 (66,7)	10 (18,2)	
RFPV, %	≥ 85	2 (3,7)	15 (27,3)	$\chi^2 = 14,9;$ $< 0,002$
	84 – 70	11 (20,4)	25 (45,4)	
	69 – 55	23 (42,6)	15 (27,3)	
	< 55	18 (33,3)	0	
NCIU nephrometry	поліос нирки	5 (9,3)	38 (69,1)	$\chi^2 = 28,5;$ $< 0,0001$
	латерально	19 (35,2)	9 (16,4)	
	медіально	30 (55,5)	8 (14,5)	

Як видно з таблиці 7, циторедуктивна резекція виконана у всіх 55 (100 %) хворих у разі відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження 55 % і більше, водночас у 45 (81,8 %) хворих розмір пухлини був 70 мм і менше. У 47 (85,5 %) хворих пухлина локалізувалась у поліосі нирки чи латерально, у 8 (14,5 %) – у воротах нирки. Варто відзначити, що максимальний діаметр пухлини, за якого була виконана циторедуктивна резекція (ЦР), складав 208 мм, водночас RFPV – 61 %, імовірність резекції згідно з NCIU нефрометрією – 65 %.

Показники, що характеризують складність та безпеку хірургічного втручання, переважно були однаковими в групах: частота ускладнень під час операції (5,6 % у групі нефректомій проти 7,3 % у групі резекцій; $p > 0,99$); частота ранніх ускладнень (3,7 % у групі нефректомій проти 5,5 % у групі

резекцій; $p > 0,99$), а також рівню крововтрати: середня крововтрата (374 ± 356) мл у групі нефректомії проти (468 ± 372) мл у групі резекцій ($p = 0,09$). Післяопераційна сечова нориця, яку вдалося ліквідувати стентуванням нирки після резекції, виникла у 3 (5,4 %) хворих. Летальних випадків не було за жодного з хірургічних методів. Варто відзначити, що кількість ускладнень у хворих, які отримали неoad'ювантну системну терапію, статистично не відрізнялась в обох групах порівняння та у хворих без передопераційної терапії.

Максимальний період спостереження за хворими на метастатичний НКР склав 10 років (120 міс.). Протягом цього часу померло внаслідок прогресування захворювання – 110 (81,5 %) хворих, троє з них (2,2 %) – від супутньої патології (двоє – від інфаркту міокарду, один – від ішемічного інсульту). Оскільки у хворих на мНКР випадок прогресії захворювання асоціюється з високим ризиком летального наслідку, показник безпрогресивної виживаності не оцінювався. Мав значення показник загальної виживаності таких хворих (рис. 10).

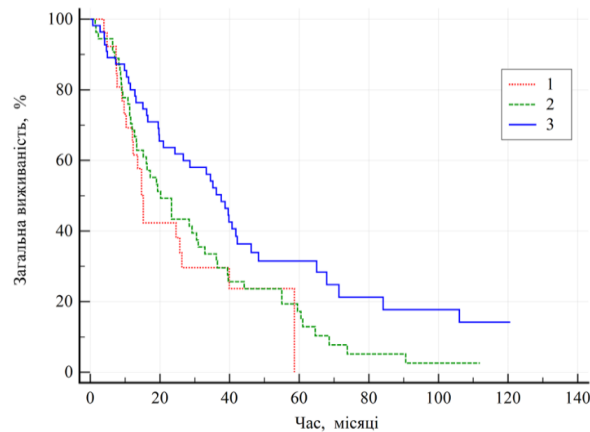


Рис. 10. Криві загальної виживаності хворих на метастатичний НКР залежно від методу лікування: 1 – хворих не оперували; 2 – нефректомія; 3 – резекція нирки

Як видно на рис. 10, медіана загальної виживаності в разі резекції нирки склала 37,6 міс. (95 % ВІ 21–42,2), в разі нефректомії – 20,2 міс. (95 % ВІ 13,3–31), а у хворих, яких не оперували, – 14,7 міс. (95 % ВІ 10,3–26,3). Показник 5-річної загальної виживаності склав ($31,5 \pm 6,6$) % після резекції нирки та ($19,3 \pm 5,6$) % – після нефректомії ($p = 0,022$). Жоден пацієнт, якого не оперували, не прожив 5 років!

Отримані результати показують, що онкологічні результати циторедуктивної резекції кращі, ніж після нефректомії чи у хворих без операції. Циторедуктивна резекція нирки є безпечним хірургічним методом лікування хворих на мНКР, яка дає змогу зменшити об'єм пухлини, зберегти максимальну кількість функціонуючої паренхіми нирок за мінімальної хірургічної травми, що забезпечить зниження рівня ниркової недостатності, та, як наслідок, зменшення виникнення потенційних несприятливих подій системної терапії та розвитку хронічної ниркової недостатності.

Ефективність органозберігаючого лікування хворих на місцево-поширений нирково-клітинний рак

Місцево-поширені пухлини – це складні пухлини з точки зору хірургії, оскільки існує високий ризик залучення суміжних органів у пухлинний процес. Інтраопераційна оцінка повного видалення пухлини в межах здорових тканин за адекватного гемостазу та ретельної реконструкції порожнинної системи дали змогу виконати резекцію нирки. Але були випадки, коли вищезгадані умови неможливо було забезпечити, тому виконували нефректомію. Порівняльна характеристика обох груп хворих подана в таблиці 8.

Таблиця 8

Порівняльна оцінка хворих на місцево-поширений рак, яким виконана резекція нирки чи нефректомія, n = 112

Показник		Хірургічне втручання		Рівень значущості відмінності, p
		резекція нирки, n = 60	радикальна нефректомія, n = 52	
R.E.N.A.L. score		8,4 ± 2,2	10,1 ± 2,1	< 0,001
Макс. діаметр пухлини, мм	≤ 40, n (%)	11 (18,3)	1 (1,9)	< 0,001
	> 40, але ≤ 70, n (%)	37 (61,7)	11 (21,2)	
	> 70, n (%)	12 (20)	40 (76,9)	
RFPV, %	≥ 85, n (%)	15 (25)	1 (1,9)	< 0,004
	84–70, n (%)	24 (40)	11 (21,2)	
	69–55, n (%)	20 (33,3)	23 (44,2)	
	< 55, n (%)	1 (1,7)	17 (32,7)	
NCIU, n (%)	поліус нирки	42 (70)	4 (7,7)	< 0,0001
	латерально	11 (18,3)	20 (38,5)	
	медіально	7 (11,7)	28 (53,8)	

Як видно з таблиці 8, групи хворих відрізнялися за розміром пухлини, її локалізацією в нирці згідно з R.E.N.A.L. score та NCIU нефрометрії, а також відсотком функціонуючої паренхіми на стороні ураження. Аналізуючи випадки резекції нирки, можна стверджувати, що вона виконана у 48 (80 %) хворих із пухлиною 70 мм і менше, у 59 (98,3 %) випадках – за відсотка функціонуючої паренхіми на стороні ураження понад 55 %, у 53 (88,3 %) хворих – за локалізації пухлини в поліусі нирки чи латерально, що забезпечувало інтраопераційний контроль за судинами нирки та збільшувало відсоток можливого виконання органозберігаючого лікування.

Максимальний період спостереження за хворими на місцево-поширений рак склав 97 міс., що в середньому – (43,9 ± 22,6) міс. Прогресування захворювання діагностовано в 16 (14,3 %) випадках, серед них метастатична хвороба – в 13 (11,6 %), місцевий рецидив – у 3 (2,7 %) випадках резекції нирки, що в одного (0,9 %) пацієнта призвело до виконання нефректомії, ще в

одного (0,9 %) – призначення таргетної терапії унаслідок додаткового метастазування. Проте в однієї (0,9 %) хворої вдалося виконати повторну резекцію нирки. В усіх інших випадках була призначена I лінія таргетної терапії.

Медіана безпрогресивної виживаності хворих на місцево-поширений рак за обох методів хірургічного лікування не досягнута, однак показник 5-річної безпрогресивної виживаності хворих після резекції нирки склав $(86,9 \pm 4,7) \%$, водночас після нефректомії – $(80,4 \pm 5,9) \%$ ($p = 0,35$) (рис. 11).

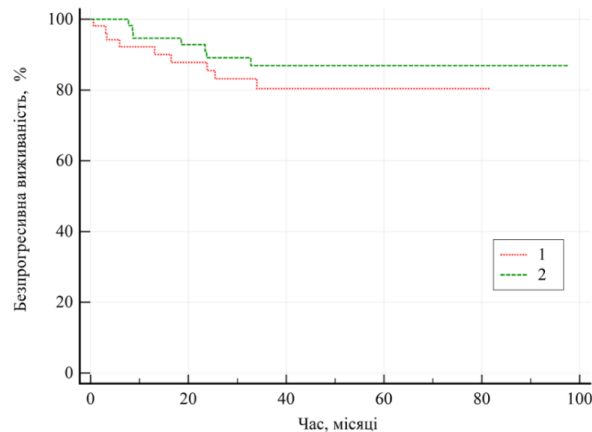


Рис. 11. Криві безпрогресивної виживаності хворих на місцево-поширений рак залежно від методу хірургічного лікування: 1 – нефректомія; 2 – резекція нирки

Медіана загальної виживаності хворих на місцево-поширений рак за обох методів хірургічного лікування не була досягнута, однак показник 5-річної загальної виживаності хворих після резекції нирки склав $(92,1 \pm 3,8) \%$, а після нефректомії – $(77,9 \pm 6,7) \%$ ($p = 0,08$) (рис. 12).

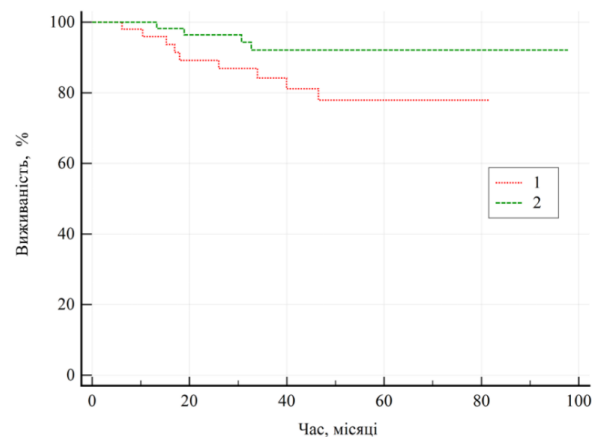


Рис. 12. Криві загальної виживаності хворих на місцево-поширений рак залежно від методу хірургічного лікування: 1 – нефректомія; 2 – резекція нирки

Аналізуючи результати лікування хворих на місцево-поширений рак та зважаючи на те, що кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, випадків прогресування захворювання після резекції нирки статистично не відрізнялася від нефректомії, а також рівнозначні показники виживаності хворих, із

незначною перевагою на користь резекції, можна констатувати високу ефективність та доцільність органозберігаючого лікування у хворих на місцево-поширений рак нирки.

Функціональні результати органозберігаючого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР

Важливим етапом дослідження була очікувана функціональна перевага резекції нирки над нефректомією. Пацієнти, які відповідали вимогам хірургічного втручання, мали задовільні показники сШКФ. Це означало, що обидві групи переважно мали задовільні параметри функції нирок. З іншого боку, було зрозуміло, що видалення однієї нирки, ймовірно, погіршить сумарну ШКФ, особливо у хворих із супутньою патологією.

У межах дослідження було вивчено функціональний стан нирок і до операції, і на кожному контрольному обстеженні за допомогою динамічної реносцинтиграфії. У зв'язку з високим показником смертності хворих на метастатичний НКР та великою кількістю пацієнтів, які вибули зі спостереження, оцінка функції нирок була проведена загалом у 92 (41,6 %) хворих: у 53 (57,6 %) – після резекції нирки та в 39 (42,4%) – після нефректомії. Аналіз проводився для хворих на місцево-поширений та метастатичний рак разом, оскільки розповсюдженість пухлинного процесу не впливала на функціональний стан нирок (рис. 13).

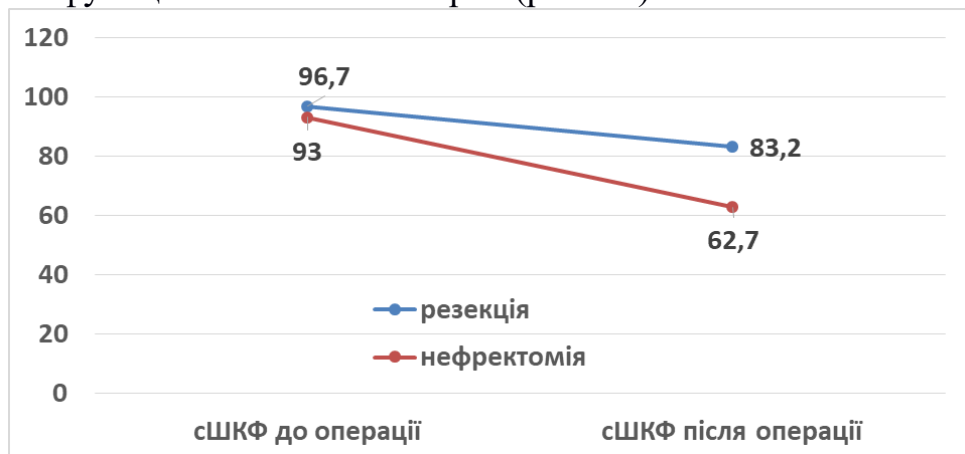


Рис. 13. Криві сумарної швидкості клубочкової фільтрації у хворих після резекції нирки та нефректомії до операції та через рік після їх виконання

Аналізуючи дані, представлені на рис. 13, необхідно відзначити статистично значущу різницю між даними сШКФ у хворих після операції ($p < 0,0001$), що підтверджує негативний вплив хірургічної травми, а особливо виконання нефректомії, на загальну очисну функцію організму в післяопераційному періоді. Однак представлені дані сумарної ШКФ не можуть повною мірою відображати функціональні зміни в нирках, адже можуть бути обумовлені, зокрема, й вікарною гіпертрофією та збільшенням функціонального навантаження на контралатеральну нирку, тому більш інформативним було вивчення роздільної функції нирок (рис. 14).

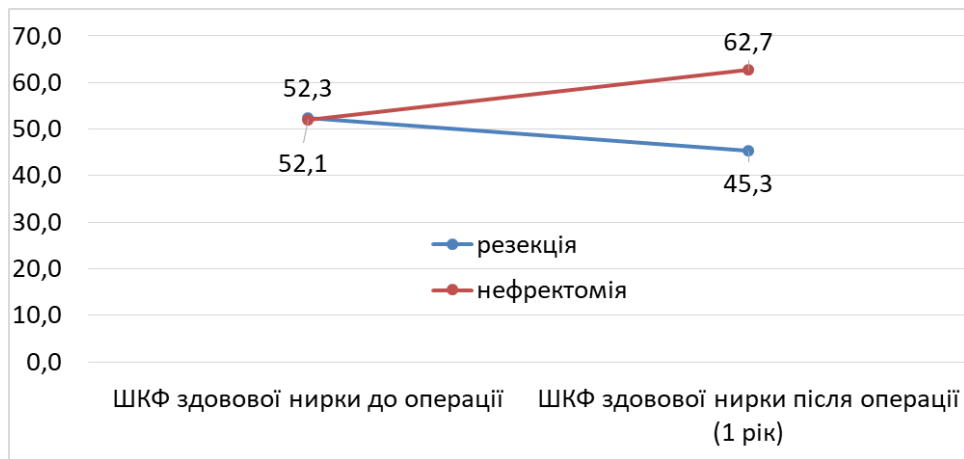


Рис. 14. Криві швидкості клубочкової фільтрації здорової нирки у хворих після резекції та нефректомії до операції та через рік після їх виконання

Представлені на рис. 14 дані засвідчують відсутність різниці вихідного рівня СКФ здорової нирки в обох групах, водночас через 12 міс. після операції вони були статистично вищі у хворих після нефректомії, що вказувало на ввімкнення компенсаторних механізмів організму та збільшення навантаження на єдину нирку ($p < 0,0001$).

Аналіз даних СКФ ураженої нирки виявив негативний вплив операції на її функцію (максимальне зменшення на 74 % — із 42 мл/хв/1,73 м² до рівня 11 мл/хв/1,73 м²), однак у частини хворих її рівень зріс (максимальне збільшення на 42 % — із 31 мл/хв/1,73 м² до рівня 44 мл/хв/1,73 м²), що вказувало на позитивний вплив видалення пухлини за рахунок зменшення внутрішньониркового тиску та відновлення функції нефронів.

У хворих, яким була виконана нефректомія, СКФ здорової нирки зростала із максимальним збільшенням на 65 % — із 46 мл/хв/1,73 м² до рівня 89 мл/хв/1,73 м²). Проте були пацієнти, у яких функція нирки достовірно не змінювалась або навіть зменшувалась (максимальне зменшення на 5 % — із 43 мл/хв/1,73 м² до рівня 41 мл/хв/1,73 м²). Аналіз даних показав, що негативний вплив на СКФ в післяопераційному періоді мала супутня патологія, водночас вік, стать статистично не впливали ($p = 0,96$) (рис. 15).

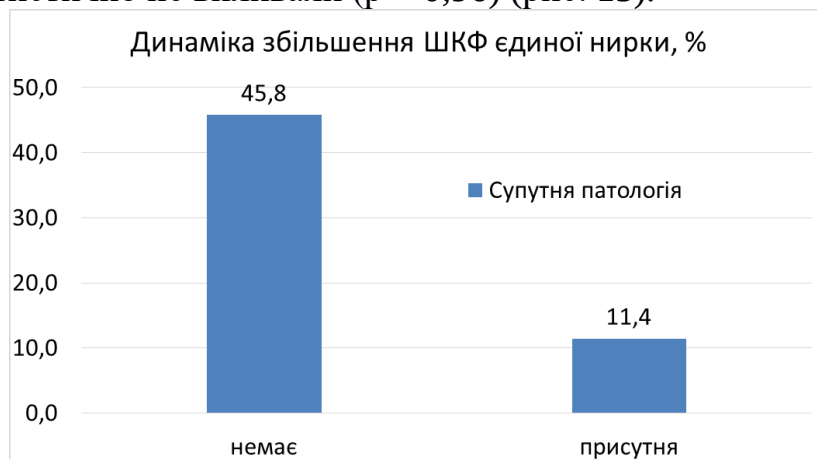


Рис. 15. Зміна швидкості клубочкової фільтрації єдиної нирки через рік після операції залежно від наявності чи відсутності супутньої патології

Отримані дані свідчать про необхідність виконання органозберігаючого лікування, особливо у хворих із супутньою патологією, оскільки в цього контингенту хворих немає компенсаторних можливостей щодо покращення функції нирок, що призведе до виникнення ХХН та її наслідків, а також знизить ефективність подальшої терапії.

Алгоритм оптимізації лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак

Стратегія лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний повинна обговорюватись у межах мультидисциплінарної команди, а перевага повинна надаватись органозберігаючому лікуванню, показання до якої мають базуватись на основі NCIU нефрометрії та ефективності неоад'ювантної таргетної терапії. З урахуванням цього створено алгоритм вибору тактики лікування хворих на НКР:

1) у хворих на місцево-поширений рак:

– первинно проводять резекцію нирки за ймовірності її виконання згідно з NCIU нефрометрією понад 55 %, радикальну нефректомію – у разі ймовірності резекції нирки менше 50 %;

– якщо ймовірність виконання резекції нирки складає 50–55 %, виконують біопсію пухлини нирки та призначають 2 блоки персоналізованої неоТТ на основі визначення експресії мікроРНК для прогнозування чутливості до терапії, знову оцінюють зміни за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) чи спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та проводять хірургічне лікування (рис. 16);

– після видалення пухлини, окрім гістологічного дослідження, визначають експресію пухлинно-асоційованих мікроРНК для прогнозування перебігу захворювання, визначення чутливості до таргетних препаратів та призначають персоналізовану ад'ювантну таргетну терапію тільки хворим із високим ризиком прогресування захворювання.

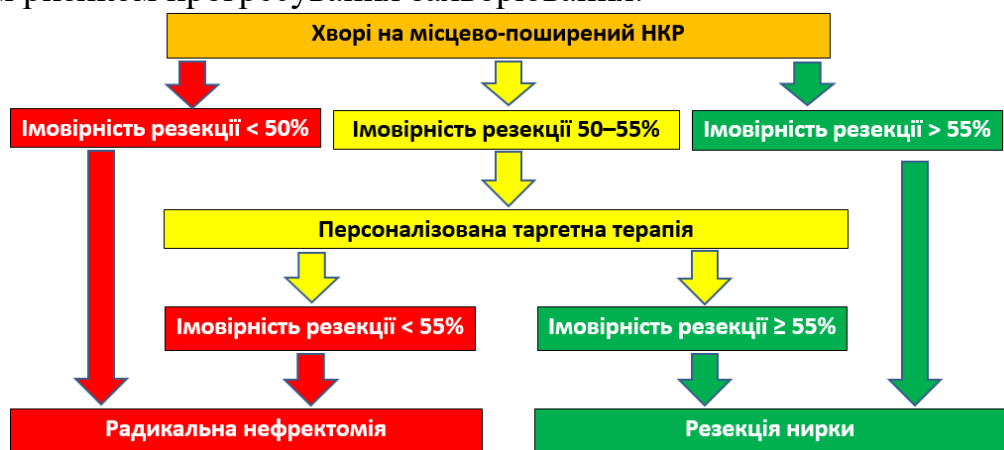


Рис. 16. Алгоритм вибору тактики лікування хворих на місцево-поширений НКР

2) у хворих на метастатичний нирково-клітинний рак:

- виконують біопсію пухлини нирки та призначають 2 блоки персоналізованої неоад'ювантної системної терапії на основі визначення експресії мікроРНК для прогнозування чутливості до терапії, знову оцінюють зміни за даними МРТ чи СКТ;

- у разі позитивної динаміки (часткова регресія чи стабілізація процесу) доцільно проводити комбіноване лікування – резекцію нирки чи нефректомію (залежно від імовірності виконання згідно з NCIU нефрометрією) та продовжувати системну терапію;

- у разі негативної динаміки (прогресування захворювання) – призначення II лінії терапії з подальшою оцінкою ефективності (рис. 17).

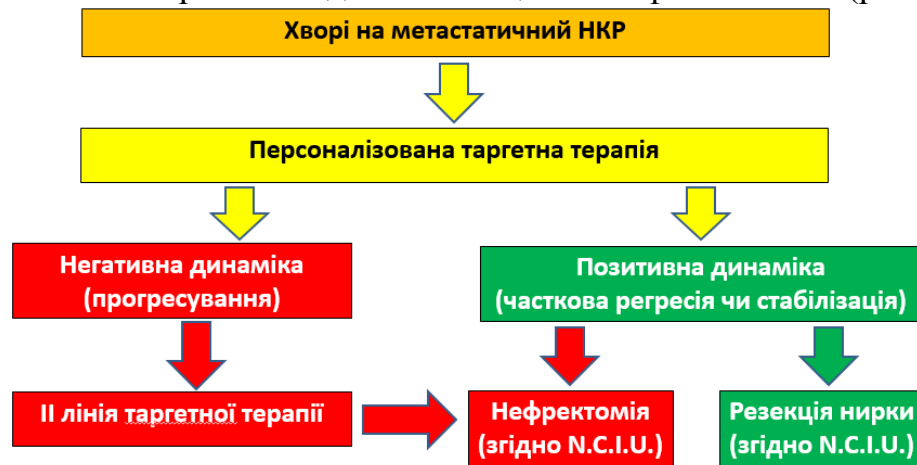


Рис. 17. Алгоритм вибору тактики лікування хворих на метастатичний НКР

Проведене дослідження дало змогу виробити чітку тактику діагностики та лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, упровадити персоналізоване органозберігаюче лікування, що дало можливість зберегти трудовий потенціал, покращити показники виживаності.

Результати, одержані у ході виконання наукової роботи, стали основою для вирішення проблеми діагностики та лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, унесення доповнень до національних стандартів діагностики та лікування раку нирки (Наказ МОЗ України №1061 від 20 червня 2022 року).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології та урології, проблеми – підвищення ефективності лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак шляхом удосконалення діагностики та оптимізації тактики лікування на основі вивчення молекулярно-генетичних, анатомо-функціональних особливостей та системних змін, розробки та імплементації комплексного підходу з використанням нової нефрометичної

системи визначення показань до резекції нирки або нефректомії та персоналізованої таргетної терапії.

1. Доведено, що в разі пухлин нирки діаметром до 40 ($32,7 \pm 5,9$) мм, які не проростають фіброзну капсулу, функція нирки не порушується ($p < 0,05$). Зі збільшенням розміру пухлини статистично достовірно зменшується відсоток функціонуючої паренхіми нирки, знижуються показники сумарної швидкості клубочкової фільтрації та швидкості клубочкової фільтрації на стороні ураження ($p < 0,04$). Морфологічні зміни за екстракапсулярного поширення пухлини характеризуються збереженням структури нефрона, водночас зменшується міжканальцева відстань із 26 до 23,2 мкм та збільшується товщина стінки канальця з 13,6 до 18,7 мкм ($p < 0,05$), що вказує на відсутність високого внутрішньониркового тиску та долучення компенсаторних механізмів гіпертрофії, яких не виявлено в разі інтраренальних пухлин.

2. Науково обґрунтованою та клінічно доведеною є необхідність використання нової нефрометричної системи – NCIU нефрометрії для стандартизації підходів до хірургічного лікування та чіткого визначення показань до резекції нирки або нефректомії у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак. Створений на її основі онлайн-калькулятор – простий у користуванні та є у вільному доступі за посиланням: <https://souu.org.ua/calculator>.

3. Встановлено кореляційний зв'язок експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК-99b, -155, -210, -222, -302a з наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах ($r = 0,67; 0,60; 0,72; 0,45; -0,55$ відповідно); мікроРНК-144, -155 та -377 – зі ступенем гістопатологічної атипії ядер пухлини за Фурманом ($r = -0,47; 0,62$ та $0,55$ відповідно) та мікроРНК-155, -99b та -377 – із наявністю віддалених метастазів ($r = 0,48; 0,52$ та $-0,48$ відповідно), що вказує на можливість їх використання як прогностичних маркерів перебігу пухлинного процесу в хворих на НКР.

4. Доведено на молекулярно-генетичному рівні, що характерною ознакою НКР, чутливого до пазопанібу, є високі показники експресії пухлинно-асоційованих онкосупресорних мікроРНК-99b та -377, водночас чутливість до сунітинібу асоціюється з низьким рівнем експресії мікроРНК-210 та -377 у пухлинних клітинах ($p < 0,05$). Ідентифікований зв'язок суміжної експресії мікроРНК-99b/-377 та мікроРНК-210/-377 із чутливістю до неоТТ має важливу предиктивну цінність та з високою точністю (від 72,1 до 90 %) дозволяє прогнозувати ефективність призначеної терапії ($p < 0,05$).

5. Виявлено, що проведення таргетної терапії дало можливість у 84,9% випадках достовірно зменшити розмір пухлини в середньому на ($20,1 \pm 10,7$)%, збільшити відсоток збереженої паренхіми нирки на стороні ураження на 4,8% ($p < 0,003$), водночас виразніша регресія спостерігалась у хворих на місцево-поширений, ніж у хворих на метастатичний ($p < 0,02$) нирково-клітинний рак. Мультифакторний аналіз показав достовірний вплив на ефективність терапії початкового об'єму функціонуючої паренхіми нирки на

стороні ураження ($p = 0,005$), гістологічної градації пухлини за Фурманом та наявності чи відсутності метастатичних вогнищ ($p < 0,001$).

6. Розроблено алгоритм оптимізації лікування хворих на місцево-поширений рак нирки: первинно проводять резекцію нирки за ймовірності її виконання згідно з NCIU нефрометрією понад 55 %, у разі менше 50 % – радикальну нефректомію, за умови 50–55 % – проводять біопсію пухлини та призначають 2 блоки персоналізованої таргетної терапії на основі визначення експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК для прогнозування чутливості до таргетної терапії; знову оцінюють зміни за даними МРТ чи СКТ та проводять хірургічне лікування.

7. Розроблено алгоритм оптимізації лікування хворих на метастатичний НКР: проводять біопсію пухлини та призначають 2 блоки персоналізованої таргетної терапії на основі визначення експресії мікроРНК для прогнозування чутливості до таргетної терапії та оцінюють зміни за даними МРТ чи СКТ. За умови позитивної динаміки (часткова регресія або стабілізація процесу) – проводять резекцію нирки чи нефректомію (залежно від імовірності виконання згідно з NCIU нефрометрією) та продовжують призначену терапію, за умови негативної динаміки (прогресування захворювання) – призначають II лінію терапії з подальшою оцінкою ефективності та визначення доцільності хірургічного лікування.

8. Встановлено, що в хворих на місцево-поширений рак медіана безпрогресивної та загальної виживаності після резекції нирки або нефректомії не була досягнута, водночас показник 5-річної безпрогресивної виживаності хворих після резекції нирки склав $(86,9 \pm 4,7) \%$, тоді як після нефректомії – $(80,4 \pm 5,9) \%$ ($p = 0,346$), а показники 5-річної загальної виживаності – $(92,1 \pm 3,8) \%$ та $(77,9 \pm 6,7) \%$ відповідно ($p = 0,081$). Медіана загальної виживаності у хворих на метастатичний НКР за умови резекції нирки склала 37,6 міс. (95 % ВІ 21–42,2), за умови нефректомії – 20,2 міс. (95 % ВІ 13,3–31), а у хворих, яких не оперували, – 14,7 міс. (95 % ВІ 10,3–26,3). Показник 5-річної загальної виживаності після резекції нирки склав $(31,5 \pm 6,6) \%$, нефректомії – $(19,3 \pm 5,6) \%$ ($p = 0,022$), у неоперованих хворих – 0 %.

9. Встановлено статистично значуще зниження сумарної швидкості клубочкової фільтрації через 12 міс. і після резекції нирки, і після нефректомії ($p < 0,002$). Незважаючи на відсутність різниці вихідних даних рівня швидкості клубочкової фільтрації здорової нирки в обох групах, через 12 міс. після операції вони були статистично вищі у хворих, яким виконана нефректомія, що вказувало на долучення компенсаторних механізмів організму та збільшення навантаження на єдину нирку ($p < 0,0001$). Функція ураженої нирки до операції була достовірно нижчою у хворих, яким виконана нефректомія ($p < 0,009$), що було пов'язано із наявністю меншого відсотка функціонуючої паренхіми внаслідок масивнішого пухлинного ураження. Після резекції нирки швидкість клубочкової фільтрації на стороні ураження достовірно знижувалась, що було пов'язано з об'ємом первинної резекції, впливом самої хірургічної травми на нирку ($p < 0,006$).

10. Проведення таргетної терапії та визначення показань до резекції нирки чи нефректомії на основі NCIU нефрометрії дало змогу в 53,6 % хворих на місцево-поширений рак нирки провести органозберігаюче лікування та уникнути інвалідизації, а 42 % пацієнтів працездатного віку – повноцінно працювати та сплачувати податки. У 14,3 % хворих на НКР після призначення таргетної терапії діагностовано прогресування захворювання, що вказувало на неефективність емпірично призначеної терапії. Враховуючи наявну первинну резистентність пухлини до терапії, впровадження персоналізованого лікування дасть змогу науково-обґрунтовано витратити кошти держави на ефективний препарат та водночас економити на призначенні II лінії терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обов'язковим етапом комплексного лікування хворих на місцево-поширений та мНКР, окрім оцінки пухлинного ураження нирки та розповсюдженості процесу, є визначення роздільної функції нирок, оскільки умовно інтратренальна пухлина діаметром понад 40 мм зі збереженою функцією ураженої нирки може бути місцево-поширеною пухлиною T3a категорії, яка потребуватиме розширеного оперативного втручання.

2. З метою покращення ефективності лікування хворих на місцево-поширений та мНКР необхідно призначати персоналізовану неоТТ шляхом дослідження показників експресії мікроРНК у пухлинних клітинах, асоційовану зі ступенем чутливості до терапії. Запропонований підхід дозволяє збільшити відсоток регресії пухлини, а також відсоток функціонуючої паренхіми нирки та підвищити можливість проведення органозберігаючого лікування.

3. Показання до резекції нирки чи нефректомії та ймовірність їх виконання повинна визначатися на основі розробленої нової нефрометричної системи оцінки пухлинного ураження нирки (NCIU нефрометрії). За показника ймовірності резекції $\geq 55\%$, незважаючи на розміри пухлини, доцільно виконувати органозберігаюче лікування.

4. У хворих із супутньою патологією необхідно проводити органозберігаюче лікування, оскільки в такого контингенту немає компенсаторних можливостей щодо покращення функції нирок у післяопераційному періоді, що призведе до виникнення хронічної хвороби нирок та її наслідків, а також знизить ефективність подальшої терапії.

5. У хворих на місцево-поширений рак після видалення пухлини, окрім гістологічного дослідження, необхідно визначати експресію мікроРНК для прогнозу перебігу захворювання та визначення чутливості до таргетних препаратів. Хворим із високим ризиком прогресування захворювання доцільно призначати персоналізовану ад'ювантну таргетну терапію.

6. Впровадження персоналізованого органозберігаючого лікування у хворих на місцево-поширений та мНКР дозволяє покращити показники як безпрогресивної, так і загальної виживаності та зберегти трудовий потенціал держави.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Vitruk I., Voylenko O., Stakhovsky O., Kononenko O., Pikul M., Semko S., Hrechko B., Koshel D., Stakhovsky E. Advantages of organ-sparing treatment approaches in metastatic kidney cancer. J. Cancer Res. Clin. Oncology. 2022. doi: 10. 1007/s00432-022-04216-6. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання статті.)*

2. Vitruk Yu., Borikun T., Rossylina O., Zadvornyi T., Semko S., Voylenko O., Stakhovsky O., Shipko A., Stakhovsky E. Expression of miRNA as prognostic markers of renal cell carcinoma course. Exp. Oncology. 2022. Vol. 44 (2). P. 132–136. doi: 10. 32471/exp-oncology. 2312-8852. vol-44-no-2. 17883. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

3. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Стаховський О. Е., Кононенко О. А., Пікуль М. В., Семко С. Л., Вукалович П. С., Гречко Б. О., Кошель Д. О., Тимошенко А. В., Буйвол О. В., Вітрук В. Й., Гарбар Р. Ф., Петрищева О. Х., Пасічник С. М. Новий підхід до лікування пацієнтів з метастатичним нирково-клітинним раком. Клін. онкологія. 2022. Т. 12, № 1–2 (45–46). С. 7–11. doi: 10. 32471/clinicaloncology. 2663-466X. 45-1. 28874. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання статті.)*

4. Войленко О. А., Стаховський О. Е., Вітрук Ю. В., Кононенко О. А., Пікуль М. В., Гречко Б. О., Тимошенко А. В., Шипко А. Ф., Стаховський Е. О. Неоад'ювантна таргетна терапія як новий підхід до лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак. Клін. онкологія. 2022. Т. 12, № 3–4 (47–48). С. 83–88. doi: 10. 32471/clinicaloncology. 2663-466X. 47-3. 29236. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, статистична обробка результатів досліджень, написання окремих розділів статті.)*

5. Voylenko O. A., Stakhovsky O. E., Vitruk I. V., Kononenko O. A., Pikul M. V., Semko S. L., Stakhovsky E. O. Efficacy of Neoadjuvant Targeted Therapy in Treatment of Patients with Localised Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Advances in Urology. 2021. Vol. 2021. P. 6674637. doi: 10. 1155/2021/6674637. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, статистична обробка результатів досліджень, написання окремих розділів статті.)*

6. Vitruk Yu. V., Semko S. L., Voylenko O. A., Pikul M. V., Borikun T. V., Zadvornyi T. V., Yalovenko T. M., Stakhovsky E. O., Rossylina O. V. Evaluation of response to tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma patients based on expression of miR-99b, -144, -210, -222, -302a and -377 in tumor tissue. Exp. Oncology. 2021. Vol. 43 (2). P. 98–103. doi: 10. 32471/exp-oncology. 2312-8852. vol-43-no-2. 16383. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

7. Кротевич М. С., Трохимич С. С., Кошубарова М. В., Скорода Л. В., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Кононенко О. А., Стаховський О. Е., Семко С. Л., Пікуль М. В., Кошель Д. О., Вукалович П. С., Тимошенко А. В., Буйвол О. В., Стаховський Е. О., Пасічник С. М. Вплив пухлини та супутньої патології на морфо-функціональні зміни в нирках. Клін. онкологія. 2021. Т. 11, № 3–4 (43–4). С. 166–172. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання статті.)*

8. Войленко О. А., Семко С. Л., Пікуль М. В., Стаховський А. Э., Кононенко А. А., Вітрук Ю. В., Стаховський Э. А. Анализ частоты побочных эффектов при проведении таргетной терапии в неоадьювантном режиме. Евразийский онкол. журн. 2019. Т. 7, № 1. С. 103–109. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

9. Стаховський Е. О., Сайдакова Н. О., Вітрук Ю. В., Дмитришин С. П. Причини інвалідності населення України внаслідок захворювань сечостатевої системи та шляхи їх зменшення. Урологія. 2017. № 1'17 (80). С. 45–53. *(Особистий внесок: аналіз статистичних даних щодо епідеміологічної ситуації в Україні, написання статті.)*

10. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Вукалович П. С., Федоренко З. П., Сумкіна О. В. Шляхи зменшення інвалідизації населення України при пухлинах нирки. Урологія. 2017. № 4'17 (83). С. 51–57. *(Особистий внесок: аналіз статистичних даних щодо епідеміологічної ситуації в Україні, написання статті.)*

11. Стаховський Е. О., Бурлака А. А., Войленко О. А., Вітрук Ю. В., Колеснік О. О. Нирково-клітинна карцинома та тромбоз нижньої порожнистої вени. Онкологія. 2017. Т. 19, №3 (73). С. 202–205. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування бази даних оперованих хворих, статистична обробка результатів досліджень, планування та виконання нефректомії, написання окремих розділів статті.)*

12. Стаховський Е. О., Сайдакова Н. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Пікуль М. В., Дмитришин С. П. Нефректомія: стан проблеми в Україні. Урологія. 2017. № 2'17 (81). С. 5–13. *(Особистий внесок: аналіз статистичних даних щодо епідеміологічної ситуації в Україні, написання статті.)*

13. Войленко О. А., Стаховський А. Э., Вітрук Ю. В., Стаховський Э. А. Влияние ишемии на функциональное состояние почки при частичной резекции у больных почечно-клеточным раком. Medyczne zeszyty naukowe. 2015. № 1 (3). Р. 25–43. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

14. Стаховський Е. О., Войленко О. А., Вітрук Ю. В., Стаховський О. Е. Застосування нефрометрії для вибору тактики лікування хворих з приводу нирковоклітинного раку. Клін. хірургія. 2015. № 3. С. 55–60. *(Особистий внесок: формування бази даних оперованих хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

15. Стаховський Е. О., Войленко О. А., Стаховський О. Е., Вітрук Ю. В., Вукалович П. С., Кононенко О. А. Неoad'ювантна таргетна терапія при нирковоклітинному раку. Клін. хірургія. 2015. № 12. С. 41–43. *(Особистий внесок: формування бази даних оперованих хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

16. Лесной И. И., Стаховский Э. А., Климчук Л. В., Стаховский А. Э., Витрук Ю. В., Войленко О. А., Сидоренко К. Д., Ушаков С. В., Медведев А. В., Музыка Н. И., Катриченко М. О., Кабанчук Ю. В. Управляемая гипотония урапидилом (эбрантилом) при резекции почки в онкоурологии. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2014. №1. С. 14–25. *(Особистий внесок: обстеження та формування бази даних оперованих хворих, статистична обробка, виконання резекції нирки, написання окремих розділів статті.)*

17. Войленко О. А., Стаховський О. Е., Котов В. А., Вітрук Ю. В., Стаховський Е. О. Вплив резекції на функціональний стан нирки при нирково-клітинному раку. Клін. онкологія. 2014. №2 (14). С. 18–21. *(Особистий внесок: обстеження та формування бази даних оперованих хворих, статистична обробка, виконання резекції нирки, написання окремих розділів статті.)*

18. Войленко О. А., Вукалович П. С., Витрук Ю. В., Стаховський О. Е., Котов В. А., Стаховський Е. О. Ускладнення резекції нирки при оперативному лікуванні хворих на нирково-клітинний рак. Клін. онкологія. 2013. № 1 (9). С. 78–81. *(Особистий внесок: обстеження та формування бази даних оперованих хворих, статистична обробка, виконання резекції нирки, написання окремих розділів статті.)*

19. Стаховский А. Э., Стаховский Э. А., Витрук Ю. В., Войленко О. А., Вукалович П. С., Котов В. А., Гаврилюк О. Н. Зависимость функции почки от размера опухоли при почечно-клеточном раке. Клін. онкологія. 2013. № 3 (11). С. 104–106. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

20. Стаховский Э. А., Войленко О. А., Вукалович П. С., Витрук Ю. В., Стаховский А. Э., Котов В. А. Циторедуктивная резекция почки в лечении метастатического почечно-клеточного рака. Клін. онкологія. 2012. № 8 (4). С. 94–97. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

21. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Стаховський О. Е. Спосіб визначення показань до резекції нирки при нирково-клітинному раку : пат. на винахід 108410 Україна: МПК (2015. 01) А 61 В 6/00. № а 201308156; заявл. 27.06.2013; опубл. 27.04.2015. Бюл. № 8. *(Особистий внесок: проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки.)*

22. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Стаховський О. Е., Войленко О. А. Спосіб локальної ішемії при резекції нирки за Стаховським : пат. на винахід 109192 Україна: МПК (2006. 01) А 61 В 17/04. № а 201312677; заявл. 30.10.2013; опубл. 27.07.2015. Бюл. № 14. *(Особистий внесок: проведено*

патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки.)

23. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Стаховський О. Е., Войленко О. А. Спосіб визначення показань до резекції нирки при нирково-клітинному раку на основі нефрометрії : 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. № а 201313230; заявл. 14.11.2013; опубл. 26.10.2015. Бюл. № 15. *(Особистий внесок: проведено патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, оформлення заявки.)*

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

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

26. Дедков А. Г., Стаховський Е. О., Бойчук С. І., Волков І. Б., Югрінова Л. Г., Ковальчук П. А., Палівець А. Ю., Вітрук Ю. В., Кононенко О. А., Яцина О. І. Рання діагностика та профілактика кісткових метастазів у хворих на нирково-клітинний рак : метод. рекомендації. Київ, 2015. 15 с.

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

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

29. Voylenko O., Stakhovskyi O., Kononenko O., Pikul M., Semko S., Vitruk I., Stakhovsky E. The role of neo adjuvant targeted therapy in treatment of localized RCC. EUA 18th Central European Meeting (CEM), 12 October 2018, Cluj Napoca, Romania. Eur. Urol. Suppl. 2018. Vol. 17, № 12. P. e. 2691.

30. Voylenko O., Stakhovskyi O., Kononenko O., Pikul M., Semko S., Vitruk I., Stakhovsky E. The use of neoadjuvant targeted therapy in patients with localized renal-cell carcinoma. 10th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancer, 8–11 November 2018, Amsterdam, The Netherlands. Eur. Urol. Suppl. 2018. Vol. 17, № 14. P. e. 2939.

31. Semko S., Pikul M., Voylenko O., Stakhovskyi O., Kononenko O., Vitruk I., Stakhovsky E. Comparison of long-term functional outcomes after radical nephrectomy and nephronsparing surgery. 34nd Annual EAU Congress (EAU19), 15–19 March 2019, Barselona, Spain. Eur. Urol. Suppl. 2019. Vol. 18, № 1. P. e. 1425.

32. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Стаховський О. Е., Кононенко О. А., Вітрук В. Й., Вукалович П. С., Пікуль М. В., Гречко Б. О., Семко С. Л., Кошель Д. О., Буйвол О. В. Онкологічні результати хірургічного

лікування хворих на метастатичний нирково-клітинний рак. VIII Міжнародний конгрес СОУУ-2019 : матеріали, 11–13 квітня 2019 р., м. Київ. Урологія. 2019. № 1 (88). С. 110–111.

33. Vitruk I., Voylenko O., Stakhovskyi O., Pikul M., Kononenko O., Semko S., Grechko B., Koshel D., Stakhovsky E. Results of nephron sparing surgery with metastatic RCC. 19th Central European Meeting, 9–10 May 2019, Vienna, Austria. Eur. Urol. Suppl. 2019. Vol. 18, № 2. P. e. 2337.

34. Vitruk I., Voylenko O., Stakhovsky O., Pikul M., Kononenko O., Semko S., Grechko B., Koshel D., Stakhovsky E. Oncological and functional results of nephron-sparing surgery in large tumors: 10 years experience of a high volume center. 39th Congress of the Societe International. d'Urologie, 17–20 October 2019, Athens, Greece. World J. Urol. 2019. Vol. 17, № 12. P. 181.

35. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А. Стаховський О. Е., Кононенко О. А., Вітрук В. Й., Вукалович П. С., Пікуль М. В., Гречко Б. О., Семко С. Л., Гарбар Р. Ф., Кошель Д. О., Буйвол О. В. Результати органозберігаючого лікування хворих на нирково-клітинний рак єдиної нирки. Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології : матеріали наук. -практ. конф., 22–23 жовтня 2020 р., м. Дніпро. Урологія. 2020. Т. 24, № 3 (94). С. 260.

36. Vitruk I., Borikun T., Semko S., Voylenko O., Stakhovsky O., Yalovenko T., Rossylina O., Stakhovsky E. Predictive Value of miR-99b, -210 and -377 Expression for Targeting Therapy in Patient with RCC. 41th Congress of the Société Internationale d'Urologie, 10–14 November 2021, Dubai, United Arab Emirates, Pub. SIU 2021. Abstract book. P. 140.

37. Semko S., Pikul M., Voylenko O., Stakhovsky E., Stakhovsky O., Vitruk I., Kononenko O. Life quality among patients with kidney cancer depending on the surgery type. EAU21 Virtual Congress, 08–12 July 2021, Pub. Eur. Urol. Suppl. 2021. Vol. 79. P. S776.

38. Вітрук Ю. В., Семко С. Л., Стаховський Е. О., Войленко О. А., Борікун Т. В., Яловенко Т. М., Росси́льна О. В. Вибір І лінії таргетної терапії у хворих на метастатичний нирково-клітинний рак на основі оцінки експресії мікроРНК у пухлинній тканині. XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 року. URL: <http://nir100rokov.org>.

39. Vitruk I., Semko S., Voylenko O., Pikul M., Stakhovskyi O., Kononenko O., Hrechko B., Koshel D., Tymoshenko A., Stakhovsky E. Oncological results of cytoreductive partial nephrectomy in mRCC patients. 37th Annual EAU Congress (EAU2022), 1–4 July 2022, Amsterdam, Netherlands. Pub. Eur. Urol. 2022. V. 81. P. S577.

АНОТАЦІЯ

Вітрук Ю.В. Оптимізація діагностики та лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – ДНП «Національний інститут раку», Київ, 2023.

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології та урології, проблеми – підвищення ефективності лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак шляхом удосконалення діагностики та оптимізації тактики лікування на основі вивчення молекулярно-генетичних, анатомо-функціональних та системних змін, визначення показань до циторедуктивної резекції нирки та персоналізованої таргетної терапії.

Ключові слова: рак нирки, місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, резекція нирки, нефректомія, локальна ішемія нирки, відсоток функціонуючої паренхіми нирки, NCIU нефрометрія, неоад'ювантна таргетна терапія, персоналізоване лікування раку нирки, мікроРНК, фактори прогнозу перебігу захворювання.

ABSTRACT

Vitruk Yu.V. Optimization of Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty «Oncology» 14.01.07 – State Non-Profit Enterprise «National Cancer Institute», Kyiv, 2023.

The dissertation presents a scientific justification and a new solution to a problem relevant for modern medicine, in particular oncology and urology – increasing the effectiveness of treatment of patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma by improving diagnostics and optimizing treatment tactics based on the study of molecular, genetic, anatomical-functional features and systemic changes, determining indications for cytoreductive partial nephrectomy and personalized treatment.

The work is based on 3 stages, including a retrospective analysis of the pathological material of 175 patients with renal cell carcinoma, and prospective studies involving 247 patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma (mRCC).

The results of a retrospective analysis have showed that the connection of the adjacent expression of microRNA-99b/-377 is associated with a good sensitivity of the tumor to Pazopanib therapy, and microRNA-210/-377 – with sensitivity to Sunitinib, which with high accuracy (from 72,1 to 90 %) make it possible to predict sensitivity to one or another drug for targeted therapy ($p < 0,03$). A correlation has

been established between the expression of microRNA-99b, -155, -210, -222, -302a in tumor tissue with the presence of metastases in regional lymph nodes ($r = 0,67$; $0,60$; $0,72$; $0,45$; $-0,55$, respectively); microRNA-144, -155 and -377 – with the degree of histopathological atypia of tumor nuclei according to Furman ($r = -0,47$; $0,62$ and $0,55$, respectively), and microRNA-155, -99b and -377 – with the presence of remote metastases ($r = 0,48$; $0,52$ and $-0,48$, respectively), which can serve as prognostic markers for predicting the course of disease and prescribing adjuvant treatment ($p < 0,03$).

According to the results of another retrospective analysis, as the size of the tumor increases, the volume of the functioning kidney parenchyma decreases statistically significantly, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and the glomerular filtration rate (GFR) on the affected side decrease ($p < 0,04$). Morphological changes during extracapsular spread of the tumor are characterized by preservation of the nephron structure, while the intertubular distance decreases from 26 to $23,2 \mu\text{m}$ ($p > 0,1$) and the thickness of the tubule wall increases from $13,6$ to $18,7 \mu\text{m}$ ($p < 0,05$), which indicates the absence of high intrarenal pressure and the inclusion of compensatory mechanisms of hypertrophy, which have been not detected in intrarenal tumors.

The second stage of work, performed within the framework of prospective cohort studies, included the analysis of influence of nephrometric parameters and the effectiveness of targeted therapy on the choice of treatment tactics for patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. According to the results of the study, it has been established that the implementation of targeted therapy allowed in 84.9% of cases to reliably reduce the size of the tumor by an average of $(20,1 \pm 10,7) \%$, to increase the percentage of preserved kidney parenchyma on the affected side by 4.8% ($p < 0,003$), while a more pronounced regression has been observed in patients with locally advanced ($p < 0,001$) than metastatic ($p < 0,02$) renal cell carcinoma. A complete response to treatment has not been achieved in any case, stabilization of the process has been obtained in 70% of patients (regression from 1 to 29%), which indicated the feasibility of removing the primary tumor with the effectiveness of targeted therapy.

It has been proven that the implementation of targeted therapy and the determination of indications for renal resection or nephrectomy based on NCIU nephrometry allowed $53,6 \%$ of patients with locally advanced renal carcinoma to undergo organ-sparing treatment and avoid disability, and 42% of patients of working age to fully work and pay taxes, therefore, determining the indications for renal resection or nephrectomy and the probability of their implementation must be calculated using an online calculator that is easy to use and freely available at the link: <https://souu.org.ua/calculator>.

The third stage of work has consisted in evaluating the effectiveness of cytoreductive partial nephrectomy in the treatment of patients with locally advanced and metastatic RCC. According to the results, it has been established that in patients with locally advanced carcinoma, the median of progression-free and overall survival after renal resection or nephrectomy was not reached, while the 5-year

survival rates did not differ statistically ($p > 0,06$). The frequency of complications after renal resection has been slightly higher than after nephrectomy ($p = 0,07$).

However, the median overall survival in mRCC patients with renal resection has been 37,6 months (95 % CI 21–42,2), with nephrectomy – 20.2 months (95 % CI 13,3–31), in non-operated patients – 14,7 months (95 % CI 10,3–26,3). The 5-year overall survival rate after renal resection has been $(31,5 \pm 6,6) \%$, nephrectomy – $(19,3 \pm 5,6) \%$ ($p = 0,022$), in non-operated patients – 0 %.

A statistically significant decrease in the estimated glomerular filtration rate has been revealed in patients one year after renal resection and nephrectomy ($p < 0,002$), while the glomerular filtration rate of a healthy kidney is statistically higher in patients after nephrectomy than after resection, which indicates the inclusion of compensatory mechanisms of the body ($p < 0,001$). After resection, the glomerular filtration rate of the affected kidney significantly decreases, which is related to the volume of the primary resection and the effect of the surgical injury itself on kidney function ($p < 0,006$).

The study has showed that 14,3 % of mRCC patients are diagnosed with disease progression after the appointment of targeted therapy, which indicates the ineffectiveness of the empirically prescribed drug. Implementation of organ-preserving and personalized treatment for patients with locally advanced and metastatic RCC will improve both oncological and functional outcomes and save public funds for the appointment of sequential targeted therapy.

The results obtained during the study became the basis for solving the problem of diagnosis and treatment of patients with locally advanced and metastatic renal cell cancer, making additions to the national standards of diagnosis and treatment of kidney cancer (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1061 dated June 20, 2022).

Key words: renal carcinoma, locally advanced and metastatic renal cell carcinoma, renal resection, nephrectomy, local renal ischemia, percentage of functioning kidney parenchyma, NCIU nephrometry, neoadjuvant targeted therapy, personalized treatment of renal carcinoma, microRNA, prognostic factors of the course of disease.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

HR	—	відношення ризиків
IMDC		International Metastatic RCC Database Consortium
RECIST	—	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SNP	—	однонуклеотидні точкові поліморфізми
BI	—	вірогідний інтервал
ЕДК	—	енергетичне доплерівське картування
ІД	—	імпульсна доплерографія
КДК	—	кольорове доплерівське картування
кДНК	—	комплементарна дезоксирибонуклеїнова кислота
ЛДГ	—	лактатдегідрогеназа
Me	—	медіанне значення
мНКТ	—	метастатичний нирково-клітинний рак
MPT	—	магнітно-резонансна томографія
неоТТ	—	неoad'ювантна таргетна терапія
НКТ	—	нирково-клітинний рак
НПВ	—	нижня порожниста вена
ПЛР	—	полімеразна ланцюгова реакція
СКТ	—	спіральна комп'ютерна томографія
сШКФ	—	сумарна швидкість клубочкової фільтрації
TKI	—	інгібітор тирозинкінази
УЗД	—	ультразвукова діагностика
ХНН	—	хронічна ниркова недостатність
ХХН	—	хронічна хвороба нирок
ЦН	—	циторедуктивна нефректомія
ЦР	—	циторедуктивна резекція
ЧМС	—	чашково-мисковий сегмент
ШКФ	—	швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ	—	швидкість осідання еритроцитів