

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ВІТРУК ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 616.61 – 006.6 – 036.2 – 033.2

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.07 «Онкологія»
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Ю. В. Вітрук

Київ – 2023

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	31
ВСТУП.....	33
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО- КЛІТИННИЙ РАК.....	44
1.1. Сучасна діагностика нирково-клітинного раку, сучасні системи оцінки пухлинного ураження нирки та їх недоліки.....	45
1.2. Особливості морфологічної будови нирок у нормі та за патології (пухлина, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, атеросклероз), їх вплив на вибір тактики лікування.....	51
1.3. Молекулярно-генетичні маркери прогнозу перебігу захворювання та оцінки ефективності терапії.....	56
1.4. Критична оцінка чинних стандартів лікування хворих на місцево-поширений рак.....	65
1.5. Сучасні тренди лікування хворих на метастатичний нирково-клітинний рак та оцінка їх ефективності.....	70
1.6. Роль неоад'ювантої таргетної терапії в лікуванні хворих на нирково-клітинний рак.....	77
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	85
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	85
2.2. Методи дослідження.....	92
2.2.1. Методика визначення об'єму збереженої паренхіми нирки.....	99

2.2.2. Методика резекції нирки залежно від розміру, виду росту та локалізації пухлини.....	102
2.2.3. Центральна теплова та локальна ішемія нирки під час резекції місцево-поширеного та метастатичного НКР та особливості їх використання.....	109
2.2.4. Підбір мікроРНК для досліджень <i>in silico</i>	112

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК.....	124
3.1. Клініко-лабораторні показники у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.....	124
3.2. Молекулярно-генетичні маркери чутливості пухлини до таргетної терапії та фактори прогнозу перебігу захворювання...	128
3.2.1. Зв'язок експресії мікроРНК із клініко-патологічними характеристиками хворих на НКР.....	130
3.2.2. Оцінка значення експресії мікроРНК для прогнозування чутливості до неоад'ювантної таргетної терапії у хворих на НКР.....	138
3.3. Функціональні зміни в нирках залежно від розміру та ендofітного чи екстракапсулярного виду росту пухлини.....	145
3.4. Морфологічні зміни в нирковій паренхімі залежно від розміру, виду росту та локалізації пухлини.....	160

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВИБІР ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК.....	171
--	-----

4.1. Неоад'ювантна таргетна терапія у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.....	171
4.1.1. Аналіз побічних проявів неоад'ювантної таргетної терапії.....	175
4.1.2. Оцінка ефективності неоад'ювантної таргетної терапії та фактори, які впливали на неї.....	176
4.1.3. Персоналізована неоад'ювантна таргетна терапії хворих на НКР.....	187
4.2. NCIU нефрометрія та онлайн-калькулятор – основний метод визначення показань до резекції нирки чи нефректомії....	194
4.3. Циторедуктивна резекція в лікуванні хворих на метастатичний нирково-клітинний рак.....	208
4.4. Органозберігаюче лікування хворих на місцево-поширений нирково-клітинний рак.....	213
4.5. Фактори, що впливали на вибір тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.....	221

РОЗДІЛ 5

ОНКОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК, ОСОБЛИВОСТІ ДИСПАНСЕРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	230
5.1. Безрецидивна та канцер-специфічна виживаність хворих на місцево-поширений НКР.....	230
5.2. Оцінка показників виживаності у хворих на метастатичний НКР.....	237
5.3. Функція нирок у віддаленому післяопераційному періоді та її значення в ефективності лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.....	246

5.4. Особливості диспансерного спостереження за хворими на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак...	253
---	-----

РОЗДІЛ 6

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО- КЛІТИННИЙ РАК.....	259
--	-----

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	264
---	-----

ВИСНОВКИ.....	277
---------------	-----

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	281
-----------------------------	-----

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	283
---------------------------------	-----

ДОДАТОК А. СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	314
--	-----

ДОДАТОК Б. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	322
---	-----

ДОДАТОК В. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	329
-----------------------------------	-----

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» – Державне некомерційне підприємство «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 особливостей та системних змін, розробки і впровадження комплексного підходу з використанням нової нефрометичної системи визначення показань до резекції нирки чи нефректомії та персоналізованої таргетної терапії.

Робота базується на 3 етапах, що передбачають ретроспективний аналіз патологічного матеріалу 175 хворих на нирково-клітинний рак та проспективних дослідженнях, із залученням 247 хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак (мНКТ).

За результатами ретроспективного аналізу (1-й етап) патологічного матеріалу 126 хворих на нирково-клітинний рак (НКТ) I–IV стадії, яким проведено неoad'ювантну таргетну терапію та хірургічне видалення пухлини в Національному інституті раку впродовж 2015–2019 рр., ідентифіковано фактори прогнозування перебігу захворювання та молекулярно-генетичні біомаркери для визначення чутливості хворих до таргетної терапії. Для дослідження біомаркерів на клінічному матеріалі хворих (парафінові блоки пухлини) було застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. Залежно від ступеня клінічного ефекту неoad'ювантного

лікування, проведено розподіл пацієнтів на дві групи: регресію пухлини за критерієм RECIST $1.1 \leq 20\%$ ми відносили до резистентних, $> 20\%$ – до чутливих. Результати ретроспективного аналізу показали, що зв'язок суміжної експресії мікроРНК-99b/-377 асоціюється з хорошою чутливістю пухлини до терапії пазопанібом та мікроРНК-210/-377 – з чутливістю до сунітинібу, які з високою точністю (від 72,1 до 90 %) дозволяють прогнозувати чутливість до того чи іншого препарату для таргетної терапії ($p < 0,03$). Встановлено кореляційний зв'язок експресії: мікроРНК-99b, -155, -210, -222, -302a в пухлинній тканині – з наявністю метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах ($r = 0,67; 0,60; 0,72; 0,45; -0,55$ відповідно); мікроРНК-144, -155 та -377 – із ступенем гістопатологічної атипії ядер пухлини за Фурманом ($r = -0,47; 0,62$ та $0,55$ відповідно), а мікроРНК-155, -99b та -377 – із наявністю віддалених метастазів ($r = 0,48; 0,52$ та $-0,48$ відповідно), що можуть слугувати прогностичними маркерами прогнозу перебігу захворювання та призначення ад'ювантного лікування ($p < 0,03$).

За результатами іншого ретроспективного аналізу (1-го етапу) оцінено морфо-функціональні змін в нирках залежно від розміру, форми росту та локалізації пухлини. Проаналізовані результати обстеження та лікування 49 хворих на НКР, яким упродовж 2015–2020 рр. проведено хірургічне видалення пухлини в Національному інституті раку. Для порівняльної оцінки морфо-функціональних змін в нирках, залежно від розміру пухлини, пацієнтів було розподілено на три групи відповідно T1a, T1b та T2 стадії. Для порівняльної оцінки залежності змін в нирках від поширеності первинної пухлини, пацієнтів було розподілено на дві групи: T1a–T2b та T3a, T4 стадії. Було доведено, що в разі інтратренальних пухлин діаметром до 40 ($32,7 \pm 5,9$) мм, які не проростають фіброзну капсулу, функція нирки не порушується ($p < 0,05$). Із збільшенням розміру пухлини статистично достовірно зменшується відсоток функціонуючої паренхіми нирки, знижуються показники сумарної швидкості клубочкової фільтрації (сШКФ) та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на стороні ураження ($p < 0,04$). Морфологічні зміни в разі екстракапсулярного

поширення пухлини характеризуються збереженням структури нефрона, водночас зменшується міжканальцева відстань з 26 до 23,2 мкм ($p > 0,1$) та збільшується товщина стінки каналця із 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.

Другий етап роботи, виконаний в межах проспективних когортних досліджень, містив аналіз впливу нефрометричних параметрів та ефективності таргетної терапії на вибір тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак. Згідно з критеріями долучення до дослідження, до якого ввійшли 247 хворих, одним із основних критеріїв була наявність відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження понад 50 %, однак у 106 (42,9 %) пацієнтів оперативне втручання закінчилось нефректомією, що спонукало провести аналіз анатомічних параметрів, які впливали на вибір виконання резекції нирки чи нефректомії. Поряд із цим, з метою вдосконалення органозберігаючої тактики лікування шляхом розробки комплексного підходу з використанням неоад'ювантної таргетної терапії, спрямованої на зменшення розмірів пухлини нирки та можливого подальшого проведення органозберігаючого лікування, всім хворим, які були госпіталізовані в клініку із ризиком виконання резекції нирки згідно з NCIU нефрометрією 50 % / 50 %, проводили таргетну терапію за стандартною схемою у вигляді 2-х блоків: пазопаніб 800 мг щоденно перорально протягом 2 місяців; сунітиніб по 50 мг щоденно протягом 28 діб, із двотижневою перервою в прийомі препарату та повторним 28-денним курсом терапії. До призначення терапії усім хворим була виконана біопсія пухлини нирки та був морфологічно підтверджений світлоклітинний нирково-клітинний рак. Після проведення терапії виконували оцінку її ефективності на основі даних магнітно-резонансної томографії (МРТ) чи спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) за критеріями RECIST 1.1 та з обов'язковим урахуванням відсотку регресії основного вогнища в нирці. З метою кращої регенерації тканин та повного виведення таргетного препарату

з організму, оперативне лікування проводили не раніше ніж через 2 тижні після закінчення або припинення курсу неоад'ювантної таргетної терапії. Оцінку ефективності неоад'ювантної таргетної терапії проводили за кількістю виконаних операцій, особливо – органозберігаючих, кількістю та важкістю інтра- та післяопераційних ускладнень, тривалістю операції та післяопераційного ліжко-дня. Загалом неоад'ювантну таргетну терапію отримали 126 пацієнтів: 66 (52,4 %) хворих на місцево-поширений та 60 (47,6 %) – на метастатичний нирково-клітинний рак, що дало змогу в 74 (58,7 %) випадках виконати резекцію нирки, у 26 (20,6 %) – нефректомію. У 26 (20,6 %) хворих оперативне втручання не проводилось через прогресування захворювання на фоні таргетної терапії.

За результатами дослідження було встановлено, 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 ($p < 0,001$), ніж на метастатичний ($p < 0,02$) нирково-клітинний рак. Також було виявлено, що регресія пухлини після таргетної терапії у хворих на мНКТ у середньому складала $(10,5 \pm 10,3) \%$, водночас у 18 (14,3 %) хворих діагностовано прогресування захворювання. Повна відповідь на лікування не була досягнута в жодному випадку, у 70 % пацієнтів було отримано стабілізацію процесу (регресія від 1 до 29 %), що вказувало на доцільність видалення первинної пухлини за ефективності таргетної терапії. Було доведено, що проведення таргетної терапії та визначення показань до резекції нирки чи нефректомії на основі NCIU нефрометрії дало можливість у 53,6 % хворих на місцево-поширений рак нирки провести органозберігаюче лікування та уникнути інвалідизації, а 42 % пацієнтів працездатного віку – повноцінно працювати та сплачувати податки, тому визначення показань до резекції нирки чи нефректомії та ймовірності їх виконання необхідно обчислювати за допомогою онлайн-

калькулятора, який простий у користуванні та є у вільному доступі за посиланням: <https://souu.org.ua/calculator>.

Третій етап роботи полягав в оцінці ефективності резекції нирки під час лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР. У Національному інституті раку з 2008 р. триває проспективне нерандомізоване дослідження, яке має на меті підтвердити клінічну ефективність резекції нирки в разі місцево-поширеного НКР та циторедуктивної резекції нирки – в лікуванні хворих на мНКР. У випадку виконання резекції нирки хворого зараховували до групи резекції, якщо виконана нефректомія – до групи нефректомії. Критеріями долучення до проміжного аналізу дослідження були: вік хворих від 18 до 80 років; відсутність тромбозу ниркової чи нижньої порожнистої вени; відсоток збереженої паренхіми нирки на стороні ураження понад 50 %. 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. Залежно від кінцевого виду лікування, до першої групи увійшло 55 (40,7 %) пацієнтів, яким була виконана циторедуктивна резекція (ЦР) нирки, до другої групи – 54 (40 %) хворих, яким виконана циторедуктивна нефректомія (ЦН). До проміжного аналізу лікування хворих на місцево-поширений рак, який було проведено в грудні 2021 р., було залучено 112 хворих: до першої групи – 52 (46,4 %) пацієнти, яким виконана резекція нирки; до другої групи – 60 (53,6 %) хворих, яким виконана нефректомія.

За результатами 3-го етапу було встановлено, що у хворих на місцево-поширений рак медіана безпрогресивної та загальної виживаності після резекції нирки чи нефректомії не була досягнута, водночас показники 5-річної виживаності статистично не відрізнялися ($p > 0,06$). Частота ускладнень після резекції нирки була дещо вищою, ніж після нефректомії ($p = 0,07$). Проте медіана загальної виживаності у хворих на мНКР за умови резекції нирки склала 37,6 міс. (95 % ВІ 21–42,2), у разі нефректомії – 20,2 міс. (95 % ВІ 13,3–31),

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 – $(19,3 \pm 5,6) \%$, у неоперованих хворих – 0 % ($p = 0,022$). Виявлено статистично значуще зниження сумарної швидкості клубочкової фільтрації у хворих через рік після резекції нирки та нефректомії ($p < 0,002$), водночас швидкість клубочкової фільтрації здорової нирки статистично вища у хворих після нефректомії, ніж після резекції, що вказує на залучення компенсаторних механізмів організму ($p < 0,001$). Після резекції швидкість клубочкової фільтрації ураженої нирки достовірно знижується, що пов'язано з об'ємом первинної резекції та впливом самої хірургічної травми на функцію нирки ($p < 0,006$).

На основі проведеного багатофакторного аналізу було розроблено алгоритм лікування хворих на місцево-поширений рак: у разі ймовірності виконання резекції нирки згідно з NCIU нефрометрією менше 50 % виконують радикальну нефректомію, понад 55 % – резекцію нирки, в разі 50–55 % – проводять біопсію пухлини нирки та призначають 2 блоки персоналізованої таргетної терапії на основі визначення експресії мікроРНК для прогнозування чутливості до терапії; знову оцінюють зміни за даними МРТ чи СКТ та проводять хірургічне лікування. Розроблено алгоритм лікування хворих на мНКТ: проводять біопсію пухлини нирки та призначають 2 блоки персоналізованої таргетної терапії на основі визначення експресії мікроРНК для прогнозування чутливості до терапії та оцінюють зміни за даними МРТ чи СКТ. За умови позитивної динаміки (часткова регресія чи стабілізація процесу) – проводять резекцію нирки чи нефректомію (залежно від імовірності виконання згідно з NCIU нефрометрією) та продовжують призначену таргетну терапію; в разі негативної динаміки (прогресування захворювання) – призначають II лінію терапії з подальшою оцінкою ефективності.

Дослідження показало, що в 14,3 % хворих на мНКТ після призначення таргетної терапії діагностовано прогресування захворювання, що вказувало на неефективність емпірично призначеного препарату. Впровадження

персоналізованого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР дасть можливість покращити і онкологічні, і функціональні результати та заощаджувати державні кошти на призначенні послідовної таргетної терапії.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на основі вивчення молекулярно-генетичних, анатоμο-функціональних особливостей та системних змін, розробки і впровадження комплексного підходу з використанням таргетної терапії, нової нефрометичної системи визначення показань до резекції нирки чи 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 новоутворень 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 – із 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, а також на стороні ураження; водночас виразніше знижується функція нирок у разі інтраренального, ніж екстракапсулярного поширення пухлин. Ця залежність може бути предиктором визначення розповсюдженості пухлинного процесу.

Встановлено, 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.

Вперше 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.

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

Вперше 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.

Вперше, на основі проспективних досліджень, доведена перевага органозберігаючого лікування у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, оцінена їх безпека та 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 чи нефректомії та може бути впроваджений для широкого використання в щоденній практиці лікаря.

Впровадження в практику визначення молекулярно-генетичних біомаркерів (мікроРНК) у пухлинній тканині нирки дасть змогу призначати ефективну персоналізовану таргетну терапію, вони також слугуватимуть прогностичними маркерами прогнозу перебігу захворювання та показанням до призначення ад'ювантного лікування.

Розроблений та впроваджений новий алгоритм вибору тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак залежно від ефективності неоад'ювантної таргетної терапії дасть змогу збільшити частку

виконання органозберігаючих операцій та вибрати хворих, які виграють від комбінованого лікування.

Імплементация персоналізованого органозберігаючого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний дозволяє з 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 Національного інституту 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.

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, development and implementation of a complex approach using neoadjuvant targeted therapy, a new nephrometrics system for determining indications for renal resection or 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).

According to the results of a retrospective analysis (1st stage) of the pathological material of 126 patients with renal cell carcinoma (RCC) of I–IV stages who underwent neoadjuvant targeted therapy and surgical removal of the tumor at the National Cancer Institute during 2015–2019, factors are identified predicting the course of the disease and molecular genetic biomarkers for determining the sensitivity of patients to targeted therapy. The real-time polymerase chain reaction (PCR) method has been used to study biomarkers on the clinical material of patients (paraffin blocks of tumors). Depending on the degree of clinical effect of neoadjuvant treatment, patients have been divided into two groups: tumor regression according to the RECIST 1.1 criterion $\leq 20\%$ classified as resistant, and $> 20\%$ as sensitive. 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 (1st stage), morpho-functional changes in the kidneys have been assessed depending on the size, growth form and location of the tumor. The results of the examination and treatment of 49 patients with RCC who underwent surgical removal of the tumor at the National Cancer Institute during 2015–2020 have been analyzed. For a comparative assessment of morpho-functional changes in the kidneys, depending on the size of the tumor, patients have been divided into three groups, respectively T1a, T1b and T2 stages. For a comparative assessment of the dependence of changes in the kidneys on the prevalence of the primary tumor, patients have been divided into two groups: T1a–T1b and T3a, T4 stagess. It has been proved that with intrarenal tumors up to 40 ($32,7 \pm 5,9$) mm in diameter, which do not grow into the fibrous capsule, kidney function is not disturbed ($p < 0,05$). 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 μm ($p > 0,1$) and the thickness of the tubule wall increases from 13,6 to 18,7 μm ($p < 0,05$), 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 criteria for inclusion in the study, which included 247 patients, one of the main criteria has been the presence of a volume of functioning kidney parenchyma on the affected side of more than 50 %, however, in 106 (42,9 %) patients, the surgical intervention has ended with nephrectomy, which prompted to carry out analysis of nephrometric indicators in groups of patients who underwent renal resection or nephrectomy, and analyzed anatomical parameters influencing the choice of treatment tactics. Along with this, in order to improve organ-sparing treatment tactics by developing a complex approach using neoadjuvant targeted therapy aimed at reducing the size of the kidney tumor and possible further organ-sparing treatment, to all patients, who have been admitted to the clinic with a risk of renal resection according to NCIU nephrometry 50 %/50 %, targeted therapy has been carried out according to the standard scheme in the form of 2 blocks: Pazopanib 800 mg daily orally for 2 months; Sunitinib 50 mg daily for 28 days, with a break in taking the drug for 14 days and a repeated 28-day course of therapy. Before prescribing therapy, all patients underwent a kidney tumor biopsy and morphologically confirmed clear cell renal cell carcinoma. After the therapy, its effectiveness has been evaluated based on the data of magnetic resonance imaging (MRI) or spiral computed tomography (CT) according to the RECIST 1.1 criteria and with the mandatory consideration of the percentage of regression of the main focus in the kidney. Operative treatment has been carried out at least 2 weeks after the termination or completion of the course of neoadjuvant targeted therapy in order to completely remove the targeted drug from the body and better tissue regeneration after surgical intervention. The effectiveness of neoadjuvant targeted therapy has been evaluated based on the number of performed surgeries, especially organ-sparing surgeries, the number and severity of intra- and postoperative

complications, the duration of the surgery and the postoperative bed-day. In total, 126 patients received neoadjuvant targeted therapy: 66 (52,4 %) patients with locally advanced and 60 (47,6 %) patients with metastatic renal cell carcinoma, which allowed in 74 (58,7 %) cases to perform renal resection, in 26 (20,6 %) – nephrectomy. In 26 (20,6 %) patients, surgical intervention has not been performed due to the progression of the disease against the background of targeted therapy.

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. It has also been found that tumor regression after targeted therapy in mRCC patients averaged $(10,5 \pm 10,3) \%$, while 18 (14,3 %) patients have been diagnosed with disease progression. 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 renal resection in the treatment of patients with locally advanced and metastatic RCC. Since 2008, the National Cancer Institute has been conducting a prospective non-randomized study aimed at confirming the clinical effectiveness of renal resection in locally advanced RCC and cytoreductive renal resection in the treatment of mRCC patients. If

renal resection has been performed, the patient is randomized to the resection group, if nephrectomy has been performed, to the nephrectomy group. The criteria for inclusion in the interim analysis of the study have been: age of patients from 18 to 80 years; absence of renal or inferior vena cava thrombosis; volume of functioning kidney parenchyma on the affected side more than 50 %. Patients with bilateral kidney tumors, severe chronic kidney disease (eGFR < 30 ml/min), concomitant oncology, or any other systemic diseases have not been excluded from this analysis. A total of 109 patients have been included in March 2021 interim analysis of mRCC treatment. Depending on the final type of treatment, the first group included 55 (40,7 %) patients who underwent cytoreductive resection (CR) of the kidney, and the second group – 54 (40 %) patients who underwent cytoreductive nephrectomy (CN). In the interim analysis of the treatment of patients with locally advanced carcinoma, which was conducted in December 2021, 112 patients were included: in the first group – 52 (46,4 %) patients who underwent renal resection; in the second group – 60 (53,6 %) patients who underwent nephrectomy.

According to the results of the 3rd stage, 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 – $(19,3 \pm 5,6) \%$, in non-operated patients – 0 % ($p = 0,022$). 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 ($p < 0,006$).

Based on the multifactorial analysis, an algorithm has been developed for the treatment of patients with locally advanced carcinoma: if the probability of renal resection according to NCIU nephrometry is less than 50 %, radical nephrectomy is performed, more than 55 % – renal resection, at 50–55 % – a kidney tumor biopsy is performed and prescribed 2 blocks of personalized targeted therapy based on the determination of microRNA expression to predict sensitivity to therapy; re-evaluate changes according to MRI or SCT data and carry out surgical treatment. An algorithm for the treatment of patients with mRCC has been developed: biopsy of the kidney tumor is performed and 2 blocks of personalized targeted therapy are prescribed based on the determination of microRNA expression to predict sensitivity to therapy and changes are evaluated according to MRI or CT scans. With positive dynamics (partial regression or stabilization of the process) – renal resection or nephrectomy is performed (depending on the probability of performance according to NCIU nephrometry) and the prescribed targeted therapy is continued; with negative dynamics (progression of the disease) – the second line of therapy is prescribed with a further assessment of effectiveness. Surgical treatment – only for vital indications.

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 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.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the principles of a new strategy for the treatment of patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma are substantiated based on the study of molecular-genetic, anatomical-functional features and systemic changes, the development and implementation of a complex approach using target therapy, a new nephrometric system for determining indications for renal resection or nephrectomy and personalized treatment.

The microRNA expression profile associated with the sensitivity of kidney neoplasms to targeted therapy and the aggressiveness of the tumor process has been identified for the first time. The possibility of using microRNA expression indicators in tumor tissue as a prognostic factor for the presence of regional (microRNA-155 and microRNA-222) and distant (microRNA-155) metastasis has been proven. It is established that the lack of sensitivity of renal carcinoma patients to targeted therapy with Sunitinib is associated with an increase in the level of contiguous expression of microRNA-210 and microRNA-377, and to Pazopanib therapy – with a decrease in microRNA-99b and microRNA-377.

For the first time, based on the study of the separate function of kidneys, it has been proven that with the increase in the size of the tumor, the indicators of the estimated glomerular filtration rate significantly decrease, at the same time, the function of the kidneys decreases more clearly with intrarenal than with extracapsular spread of tumors. This dependence can be a predictor of determining the spread of the tumor process.

It has been established that concomitant pathology and tumor significantly reduce kidney function. An increase in the diameter of the tumor contributes to the progression of nephrosclerotic changes and reduces the possibility of compensatory mechanisms of the body, which dictates the need for organ-preserving treatment, especially in patients with concomitant pathology.

For the first time, indications for targeted therapy in patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma have been developed based on the determination of tumor markers of sensitivity and assessment of long-term results.

For the first time, an interface and an online calculator have been developed to determine the indications for renal resection or nephrectomy based on NCIU nephrometry in patients with locally advanced and metastatic RCC.

For the first time, an algorithm has been developed for the selection of treatment tactics for patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma based on anatomical, molecular-genetic, functional changes in the kidneys and the effectiveness of targeted therapy.

For the first time, on the basis of prospective studies, the advantage of organ-sparing treatment in patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma has been proven, and their safety and effectiveness have been evaluated.

Practical significance of obtained results. The online calculator developed on the basis of NCIU nephrometry allows to determine the optimal method of surgical treatment of patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma, to calculate the probability of renal resection or nephrectomy and can be implemented for wide use in the daily practice of a doctor.

Implementation of molecular genetic biomarkers (microRNA) in kidney tumor tissue into practice will allow prescribing effective personalized targeted therapy, as well as serve as prognostic markers for the prognosis of the course of the disease and an indication for the appointment of adjuvant treatment.

A new algorithm for the selection of treatment tactics for patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma, depending on the effectiveness of neoadjuvant targeted therapy, has been developed and implemented, and will allow to increase the proportion of organ-sparing surgeries and select patients who will benefit from combined treatment.

Implementation of personalized organ-sparing treatment for patients with locally advanced and metastatic renal cell carcinoma will improve both progression-free and overall survival rates and preserve work potential.

Implementation of study results. The results of the dissertation have been implemented in the practical activities of research Department of Plastic and Reconstructive Oncology of the National Cancer Institute (Kyiv), Ternopil and Podillia regional clinical oncology dispensaries, Cherkasy Regional Oncology Dispensary, “University Clinic” of Odesa National University, Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnykov.

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.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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. Новый подход 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. Кротеви́ч М. С., Трохи́мич С. С., Кошубарова М. В., Скоро́да Л. В., Вітру́к Ю. В., Войле́нко О. А., Коно́ненко 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., Пасі́чник 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., Стаховский А. Э., Кононенко А. А., Витрук Ю. В., Стаховский 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 нефрэктомії, написання окремих розділів статті.)*
12. Стаховський Е. О., Сайдакова Н. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Пікуль М. В., Дмитришин С. П. Нефрэктомія: 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., Стаховский А. Э., Витрук Ю. В., Стаховский 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. Клин. онкология. 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.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

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. Дєдков 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., Россильна 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://nir100rokiv.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.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

HR	—	відношення ризиків
IMDC		International Metastatic RCC Database Consortium
PADUA	—	Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical
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
ТКІ	—	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

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дисертації. Упродовж останніх десятиліть в Україні, як і в світі, докорінно змінилась парадигма діагностики та лікування хворих на нирково-клітинний рак [23, 96, 200]. Завдяки впровадженню в клінічну практику нових променевих методів діагностики до 60 % збільшилась частота раку нирки, виявленого на початкових стадіях [25, 26]. Внаслідок цього змінилась тактика лікування хворих на НКР: замість інвалідизуючої операції – нефректомії, «золотим стандартом» лікування локалізованого НКР визнано резекцію нирки, оскільки вона показала аналогічні онкологічні результати та значно кращі показники загальної виживаності [3, 32, 44, 246].

Втім, майже 40% хворих звертаються за медичною допомогою вже із запущеними формами, наявністю місцево-поширеного процесу, метастатичної хвороби [228]. Необхідно зазначити, що в 30–40 % хворих на локалізований НКР після оперативного лікування розвивається системне метастатичне поширення пухлини незалежно від виду хірургічного втручання, тобто з часом матимуть метастази понад 70 % хворих на розповсюджений рак нирки [116]. Це серйозна проблема щодо ефективності лікування, оскільки нечутливість НКР до системної хіміотерапії та променевої терапії спричинила певну безвихідь і для хворих, і для лікарів. Проте, завдяки розробці та появі таргетної терапії, за останні роки відбулося певне покращення показника виживаності хворих на НКР.

На сьогодні ефективність лікування поширеного НКР в Україні є низькою (показник 5-річної виживаності складає 43 % та 9,3 % відповідно в разі III та IV стадії захворювання) [25]. Низькі показники виживаності за розповсюдженого раку нирки вочевидь пов'язані з тим, що стандартом лікування таких хворих є виконання нефректомії в поєднанні із системною терапією. Однак після нефректомії підвищується ризик виникнення ниркової недостатності, частоти серцево-судинних захворювань та смерті пацієнтів не від онкозахворювання, а через її виконання [136, 189].

Дотримання стандарту виконання нефректомії місцево-поширених пухлин є науково необґрунтованим, оскільки базується винятково на розмірі пухлини, її місцевому розповсюдженні та оцінці можливості хірургічного видалення. Дотепер відсутні чітко розроблені показання до резекції нирки чи нефректомії, водночас запропоновані численні системи анатомічної класифікації (PADUA, RENAL, DAP nephrometry score, C-index) для стандартизації анатомо-топографічних змін в нирках та об'єктивного прогнозу ризику ускладнень, однак жодна з них не може визначити показання до вибору різновиду оперативного втручання.

Разом з тим, не зовсім аргументованою є оцінка винятково пухлини, адже потрібно досліджувати і функцію нирок та стан навколониркової жирової клітковини, оскільки навіть пухлина до 40 мм у діаметрі може бути місцево-поширеною T3a стадії, яка потребуватиме ад'ювантного лікування. З іншого боку, в разі пухлини нирки діаметром більше 70 мм із екзофітним характером росту, яка поширюється в паранефральну жирову клітковину, а відсоток функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження досить великий, виконання нефректомії не є виправданим.

Дотепер обсяг та технічні аспекти операції, показання та протипоказання до резекції нирки є предметом дискусії. Основним показанням до резекції нирки є розмір пухлини менше 40 мм, проте науково не обґрунтовано й незрозуміло, чому береться до уваги саме розмір пухлини, а не відсоток функціонуючої паренхіми нирки, заради якого доцільно виконувати резекцію; відсутні чіткі дані про морфо-функціональний стан паренхіми нирки в разі пухлини, а також вплив хірургічної травми та гострої ішемії на її функцію у віддаленому післяопераційному періоді.

Не менш важливою є проблема лікування хворих на мНКТ. До появи таргетної терапії, за останніми даними ретроспективних та рандомізованих досліджень, під час лікування мНКТ надавалась перевага циторедуктивній нефректомії [58, 247]. Таргетна терапія наразі має пріоритет у лікуванні, але 13–30 % пацієнтів не отримують системну терапію після циторедуктивної

нефректомії через швидку прогресію захворювання або ускладнення, що виникли [162, 209]. Поряд із цим циторедуктивна нефректомія, як первинна процедура, не є стандартом лікування пацієнтів із поганим загальним станом, несприятливим або помірним прогнозом згідно з IMDC/MSKCC та іншими прогностичними факторами [75, 103]. Однак вона може бути виконана у хворих: з одиничними метастазами; із частковою відповіддю або стабілізацією процесу після системної терапії [55, 205].

Основним методом лікування мНКТ залишається системна терапія з нефректомією чи без, однак украй важливим є вибір послідовності лікування: хірургічне – системна терапія, системна терапія – хірургічне чи тільки системна терапія. В обох випадках хірургічне лікування передбачає виконання циторедуктивної нефректомії з її наслідками. Наразі в літературі відсутні чіткі дані про ефективність циторедуктивної резекції нирки у хворих на мНКТ, а проведені дослідження не аналізували ефективність системної терапії в поєднанні з органозберігаючим лікуванням [162, 209].

Незважаючи на те, що неоад'ювантна таргетна терапія має переваги у хворих на локалізований НКР [5, 6, 259], її роль у передопераційному лікуванні місцево-поширеного та метастатичного раку нирки залишається невизначеною. Однією з потенційних її можливостей, у разі пухлини нирки T3a, T4 стадії, є зменшення розміру утворення, збільшення відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження, що дасть змогу виконати резекцію нирки. Використання таргетної терапії в неоад'ювантному режимі у хворих на мНКТ надасть можливість вплинути на метастази, розміри пухлини та визначити хворих, яким доцільно призначити комбіноване лікування.

На сьогодні є певна проблема у виборі препарату для терапії НКР. Згідно з чинними стандартами, як I лінію нео- чи ад'ювантної таргетної або системної терапії призначають сунітиніб, пазопаніб чи кабозантиніб, які показали схожу ефективність у багатьох дослідженнях, однак здебільшого призначення цих препаратів проводилось емпірично [81, 98, 192, 193]. Потрібен пошук маркерів

чутливості до таргетної терапії та визначення факторів прогнозу перебігу захворювання для проведення персоналізованого лікування хворих.

Варіабельність анатомо-функціональних змін, гістологічних та молекулярно-генетичних особливостей пухлини у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак спонукають до подальшого комплексного вивчення цієї проблеми з метою визначення найбільш ефективних шляхів лікування хворих та позитивного економічного ефекту для держави.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Вдосконалити показання та методики органозберігаючих оперативних втручань при нирково-клітинному раку на основі вивчення морфо-функціональних змін в нирках» (шифр теми ВН.14.01.07.139-12, номер державної реєстрації 0112U000019; 2012–2015 рр.); «Визначити шляхи зменшення інвалідизації хворих з локалізованим раком нирки на основі розробки та оптимізації інноваційних методів діагностики, неoad'ювантної таргетної терапії та хірургічного лікування» (шифр теми ВН.14.01.07.178-18, номер державної реєстрації 0118U003727; 2018–2020 рр.); «Вивчити ефективність органозберігаючої хірургічної тактики лікування раку нирки, оптимізувати показання та медичну реабілітацію хворих» (шифр теми ВН.14.01.07.194-21, номер державної реєстрації 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 оперативного лікування, розробити інтерфейс

та створити онлайн-калькулятор для визначення показань до резекції нирки чи 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 чи 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:

- загальноклінічні та лабораторні (загальний та біохімічний аналіз крові із 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.

Статистичний аналіз отриманих результатів виконано 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) [145]:

- 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, розробки і впровадження комплексного підходу з використанням таргетної терапії, нової нефрометичної системи визначення показань до резекції нирки чи нефректомії та персоналізованого лікування, обґрунтовано засади нової стратегії лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.

Вперше ідентифіковано профіль експресії мікроРНК, асоційований із чутливістю новоутворень 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 – із зменшенням мікроРНК-99b та мікроРНК-377.

Вперше, на основі вивчення роздільної функції нирок, доведено, що зі збільшенням розміру пухлини достовірно знижуються показники сумарної швидкості клубочкової фільтрації, а також на стороні ураження; водночас виразніше знижується функція нирок за умови інтраренального, ніж екстракапсулярного поширення пухлин. Ця залежність може бути предиктором визначення розповсюдженості пухлинного процесу.

Встановлено, 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.

Вперше 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.

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

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

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

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений на основі NCIU нефрометрії онлайн-калькулятор дозволяє визначити оптимальний метод хірургічного лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний

нирково-клітинний рак, обчислити ймовірність виконання резекції нирки чи нефректомії та може бути впроваджений для широкого використання в щоденній практиці лікаря.

Впровадження в практику визначення молекулярно-генетичних біомаркерів (мікроРНК) в пухлинній тканині нирки дасть змогу призначати ефективну персоналізовану таргетну терапію, вони також слугуватимуть прогностичними маркерами прогнозу перебігу захворювання та показанням до призначення ад'юватного лікування.

Розроблено та впроваджено новий алгоритм вибору тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак залежно від ефективності неoad'ювантної таргетної терапії, який дасть можливість збільшити частку виконання органозберігаючих операцій та вибрати хворих, які виграють від комбінованого лікування.

Імплементація персоналізованого органозберігаючого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний дозволяє з 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 Національного інституту 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 розробці 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 чи нефректомії. Проводив хірургічні втручання, брав участь у післяопераційній реабілітації та диспансерному спостереженні 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, узагальнив результати дослідження, сформулював висновки та практичні рекомендації. Самостійно зібрав та систематизував дані для статистичних розрахунків. Роботи, присвячені анестезіологічному, 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, не використані ідеї і розробки співавторів та матеріали кандидатської дисертації, реалізовані винятково наукові ідеї здобувача. Здобувачем самостійно підготовлено статті до публікації в наукових фахових виданнях за результатами проведених досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень 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, з яких 249 – латиницею та 48 – кирилицею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК

Терміном *нирково-клітинний рак* позначають різні злоякісні ураження нирки зі специфічними патогістологічними та генетичними характеристиками.

Частота виявлення клінічно безсимптомного НКР істотно зросла завдяки впровадженню нових методів променевої діагностики. Такі новоутворення частіше невеликого діаметру та притаманні початковій стадії захворювання. За даними Національного інституту раку [25], в Україні з числа тих, хто вперше захворів у 2021 р., мали I стадію – 37,2 %, II – 15,5 %, III – 15 %, IV – 26,5 % хворих, тобто 41,5 % хворих мали пізню стадію захворювання. Варто відзначити, що рівень виявлення хворих на пухлини нирок під час профілактичних оглядів низький і складає 13,7 %.

Незважаючи на збільшення відсотка НКР, виявленого на початкових стадіях, смертність від захворювання стабілізувалась у середині 1990-х років із незначною тенденцією до зниження. Зокрема, показник смертності серед чоловіків у 2021 р. в Україні становив 6,3 на 100 тис. населення, серед жінок – 2,8. Помирає до року з часу вперше встановленого діагнозу майже 1600 хворих.

Унаслідок упровадження сучасних неінвазивних методів діагностики, що використовуються в онкоурології, зокрема традиційної ультразвукової діагностики (УЗД), СКТ, МРТ, рентгенівської ангіографії, екскреторної урографії, радіонуклідних методів діагностики та ін., алгоритм діагностики та лікування хворих на рак нирки змінився. Вислів «розріжемо – побачимо» – не повинен використовуватися в ХХІ ст. Зазначені методи дають змогу точно оцінити розповсюдженість пухлинного процесу, функціональний стан нирок та обрати лікування згідно з чинними стандартами. Однак не у всіх випадках початково можна чітко встановити стадію захворювання та визначити оптимальний метод лікування. Поряд із цим НКР має високорезистентний фенотип до звичайних терапевтичних методів, що передбачають хіміотерапію та

опромінення. В разі НКР відсутні біомаркери, що ускладнює ранню діагностику. Окрім клініко-анатомічних та патологічних параметрів, також немає молекулярних маркерів прогнозу перебігу захворювання, тому актуальним є пошук нових алгоритмів діагностики, маркерів чутливості до таргетної терапії та факторів прогнозу перебігу захворювання – з метою призначення персоналізованого лікування хворим на місцево-поширений та метастатичний НКР.

1.1. Сучасна діагностика нирково-клітинного раку, сучасні системи оцінки пухлинного ураження нирки та їх недоліки

З розвитком ехографії та спіральної комп'ютерної томографії частота виявлення новоутворень нирки значно зросла, однак водночас виникли труднощі іншого характеру: збільшилась кількість виявлених новоутворень, які імітують злоякісну пухлину. Доопераційна диференційна діагностика між доброякісними та злоякісними новоутвореннями є важливим питанням для вибору оптимальної тактики лікування хворих із пухлинами нирок [43].

Ультразвукова діагностика з використанням кольорового доплерівського картування (КДК) дає змогу виявити новоутворення нирок, а низька вартість та відсутність побічних проявів надають можливість використання цього методу в скринінгових програмах. Недостатня візуалізація у хворих із надлишковою масою тіла та в разі скупчення газів у кишківнику, а також залежність результатів УЗД від рівня кваліфікації лікаря та класу діагностичного апарату є основним недоліком цього методу [13].

Сьогодні *спіральна комп'ютерна томографія* є основним методом діагностики пухлин нирок, точність якої досягає 95 %. Метод СКТ дає змогу оцінити ступінь місцевого розповсюдження первинної пухлини, стан регіонарних лімфатичних вузлів, наднирників, печінки, залучення до процесу венозної системи. У виявленні легеневих метастазів, СКТ органів грудної порожнини – найбільш точний метод візуалізації. Променеве навантаження на

пацієнта під час проведення СКТ органів черевної порожнини – одне з найбільш високих і сягає 0,21 мЗв [225].

Магнітно-резонансна томографія завдяки високій роздільній тканинній спроможності, тривимірним реконструкціям із функцією ротації зображення, вільному вибору оптимальної площини сканів – інформативний метод дослідження пухлин нирок. Основною перевагою МРТ є можливість адекватної візуалізації пухлинного тромбозу нижньої порожнистої вени, визначення його верхньої межі (чутливість методу складає майже 100 %) та виконання процедури без іонізуючого випромінювання. МРТ головного мозку необхідно виконувати за показаннями: за наявності неврологічної симптоматики, пов'язаної з можливим метастатичним ураженням головного мозку, однак не рекомендована для рутинного використання. Протипоказаннями до проведення МРТ є наявність у хворого імплантованих електронних приладів, фіксаторів, металевих уламків, кліпс на судинах та клаустрофобія [123].

Насамкінець, є складним і багатофакторним процесом оцінка пухлин нирки променевими методами діагностики. Нові нефрометричні системи, такі як (PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical score) [106], RENAL nephrometry score [155], C-індекс [231] та D-A-P нефрометрія [232]) надають можливість отримати системну й кількісну оцінку пухлинного ураження нирки та передбачають такі дві основні цілі: первинні – стандартизація звітності даних та методологічний аналіз локалізації пухлини; вторинні – прогнозують успіх резекції нирки, ризик виникнення післяопераційних ускладнень, а також функціональні та онкологічні результати, але клінічне значення залишається дискусійним [77, 213].

Зазвичай вибір способу хірургічного лікування залежить від досвіду та навичок хірурга, нефрометрична оцінка повинна вказувати на рівень ризику виникнення ускладнень та необхідність проведення заходів профілактики їх розвитку [202, 270].

Порівняльні характеристики пухлин за різними нефрометричними системами істотно відрізняються. Оцінка за системою PADUA дає змогу, згідно

з групами ризику пацієнтів, спрогнозувати ризик виникнення післяопераційних ускладнень після резекції нирки та є незалежним предиктором післяопераційних ускладнень резекції нирки [106].

Недоліком системи PADUA є те, що вона оцінює як два незалежні фактори відношення пухлин до ниркової миски та порожнинної системи: проростання в порожнинну систему нирки може передбачати проведення складної реконструкції, а локалізація пухлини близько до ниркової миски, як правило, підвищує ризик травматизації судин та самої паренхіми нирки. Також оцінка за системою PADUA не надає оптимальної інформації для аналізу, оскільки виражається у вигляді суми балів, а не в детальному описі окремих характеристик пухлини.

Нефрометрична система оцінки RENAL – це система оцінки найбільш хірургічно значущих анатомічних особливостей пухлин нирок, яка побудована на 5 найвагоміших ознаках, що характеризують можливість виконання резекції нирки [155]. Її недоліком є визначення відстані до порожнинної системи нирки чи ниркової миски як один фактор. З огляду на це, система надає меншого значення близькості пухлини до структур нирки загалом. Наприклад, для зручності оцінки та кращого запам'ятовування запропоновано використовувати за аналогією критеріїв класифікації TNM за розміром пухлини її близькість до порожнистої системи від 4 до 7 мм, проте немає доказів, що безпосередньо такі відстані можуть впливати на визначення доцільності виконання резекції нирки.

Також недоліком системи RENAL є визначення інтерполярної ділянки. Згідно із критеріями, вона розміщена між горизонтальними лініями, проведеними по краях кортикального шару медіально поверхні нирки. Однак нирковий синус може поширюватись на 1–2 см і вгору і вниз. Це має неабияке значення, оскільки збільшення відстані від воріт нирки в 1–2 см може змінити хід операції – з радикальної нефректомії на резекцію нирки. Пухлини, які розміщені в інтерполярній ділянці, за системою RENAL мають менші шанси щодо їхньої резекції.

Кінцева сума балів за системою RENAL чітко не відображає опис локалізації пухлини (наприклад, оцінка пухлини 7P – ми точно знаємо, що вона розташована на задній поверхні нирки, а цифра 7 може означати різні варіанти розміщення: понад 50 % екзофітна пухлина до 40 мм у діаметрі в інтерполярній ділянці нирки на відстані 4–7 мм від порожнинної системи, або повністю інтраренальна пухлина до 40 мм у діаметрі, що розміщена в полюсі нирки та на відстані від 4 до 7 мм від порожнинної системи та ін.).

Однією з найважливіших особливостей пухлини нирки є її розташування щодо серединних структур нирки. Це — основна анатомічна ознака, яка визначатиме можливість виконання резекції нирки, тому що пухлини воріт нирки можуть бути складними для резекції.

Відношення пухлини до ниркового центру детальніше оцінюють системи D-A-P-нефрометрії та C-індексу, що базуються на визначенні діаметра пухлини та відстані від її краю до ниркового центру [231, 232].

Недоліком C-індексу є те, що він базується винятково на оцінці розміру пухлини та глибини її інвазії в нирку і виражається у вигляді єдиного балу, але не передбачає чітко опису місцезнаходження пухлини, а тільки вказує на близькість пухлини до центра нирки.

Оцінку згідно з D-A-P-нефрометрією легше інтерпретувати та інтуїтивно зрозуміти, однак і вона не дає чіткого опису локалізації пухлини нирки, незважаючи на наявність аналізу відношення пухлини до серединної площини нирки.

Доцільність оцінки пухлинного ураження нирки нефрометричними системами є беззаперечною, оскільки дає змогу об'єктивно прогнозувати ризик виникнення ускладнень резекції нирки. Вони також надають важливу інформацію для аналізу результатів, під час порівняння груп хворих, яким виконана резекція нирки, однак жодна з них не може встановити чіткі показання до проведення резекції нирки чи нефректомії [2, 40].

Не менш важливим в оцінці складності проведення хірургічного втручання є правильне визначення місцевого поширення пухлинного процесу та оцінка

стану навколониркової жирової клітковини [72, 241]. Найбільш розповсюдженою системою оцінки є визначення ступеня адгезії навколониркової жирової клітковини Mayo Adhesive Probability Score (MAP), однак через відсутність консенсусних об'єктивних критеріїв класифікації для визначення стану клітковини, показник значно варіює і коливається від 10,6 % до 55,2 % [92]. Більшість авторів проводили ретроспективний аналіз: Zheng et al. [297] оцінювали адгезію жиру відповідно за тривалістю операції для мобілізації нирки, Dariane et al. [91] – ступінь вrostання в жир на основі суб'єктивної хірургічної оцінки для декапсуляції під час доступу.

У подальшому Junqiang Liu et al. [143] провели проспективне дослідження з оцінки клінічної картини пацієнтів та визначили радіологічні предиктори, класифіковані відповідно до об'єктивних критеріїв. Було доведено, що вік і стать можуть впливати на розподіл вісцерального та підшкірного жиру: пацієнти чоловічої статі мають більше перинефрального жиру, тоді як у жінок більше підшкірного жиру. Проте з віком жирова тканина перерозподіляється з підшкірної на вісцеральну в ектопічний жир, особливо вздовж нирок, печінки та кісткового мозку. Крім того, вони підтвердили, що артеріальна гіпертензія може впливати на адгезію ниркової капсули до навколониркового жиру шляхом індукції фільтрації ниркових імунних клітин. Запалення нирок також може вплинути на адгезію жиру. Але прогностична цінність щільності навколониркового жиру все ще суперечлива, й опис перинефрального жиру може бути лише доповненням до показника MAP.

Стан навколониркової жирової клітковини є одним із потенційних пухлиноспецифічних факторів, які можуть ускладнити резекцію нирки, та пов'язаний зі зниженням виживаності без прогресування у пацієнтів із локалізованим раком нирки [153, 238].

Радіонуклідні методи діагностики. Одним із важливих методів оцінки функціонального стану нирок є радіонуклідна динамічна нефросцинтиграфія, що має неабияке значення у виборі тактики лікування хворих, особливо за

двобічного пухлинного ураження нирок, наявності супутньої патології, яка може вплинути на функцію нирок у майбутньому [17, 18, 290].

Не менш важливим методом діагностики метастатичного НКР є *радіоізотопне сканування кісток скелета*, яке необхідно проводити за наявності болю в кістках та підвищення лужної фосфатази в сироватці крові, однак воно не рекомендоване для рутинного використання [19].

Біопсія нирки є єдиним методом, який дає змогу достовірно визначити гістологічний вид пухлини та проводиться і під місцевою анестезією, і загальним знеболенням під контролем УЗД чи СКТ. Показанням до її проведення є наявність невеликого новоутворення нирки для активного спостереження, отримання гістологічного підтвердження раку до проведення аблятивного лікування, а також для призначення системної терапії хворим на мНКР [50, 184].

Точність диференціювання в разі біопсії досить низька (в середньому 62,5 %), але може бути поліпшена до 87 % за використання спрощеної дворівневої системи (низька / висока злоякісність пухлини). Однак оцінка ступеня агресивності пухлини за допомогою товстоголкової біопсії є складним завданням [180].

Ідеальна кількість і локація товстоголкових біопсій не визначена. Втім, необхідно отримати щонайменше 2 зразки хорошої якості та уникати ділянки некрозу для максимальної діагностичної точності [219]. У разі великих пухлин рекомендовано проведення біопсії з периферичної частини з метою уникнення ділянки некрозу в центральній частині [49].

Отже, хворим на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, окрім оцінки клінічних даних та загального стану пацієнта, необхідно виконувати весь спектр передопераційних променевих обстежень із метою чіткого встановлення розповсюдженості процесу, оцінки стану навколониркової жирової клітковини, підтвердження чи спростування наявності регіонарного та / або системного метастазування, визначення функціонального стану і здорової, і

ураженої пухлиною нирки, а також біопсії пухлини нирки, щоб обрати найкращий варіант лікування в кожному конкретному випадку.

Тому актуальним є питання вдосконалення діагностики та оцінки функціональних змін у нирках, а також розробки і створення нефрометричної системи визначення показань до резекції нирки чи нефректомії у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.

1.2. Особливості морфологічної будови нирок у нормі та за патології (пухлина, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, атеросклероз), їх вплив на вибір тактики лікування

Нирки є основним органом, що забезпечують водноелектролітний і кислотно-основний гомеостаз організму. Основними функціями нирок є: забезпечення сталості осмотичного тиску крові (осморегуляція), підтримка сталості об'єму циркулюючої крові (волюморегуляція) та постійної концентрації в крові іонів водню (кислоторегулювальна функція), виведення з організму кінцевих продуктів обміну речовин (екскреторна функція), метаболізм вітаміну D, вуглеводів і низькомолекулярних білків. Також нирки впливають на регуляцію артеріального тиску й еритропоезу завдяки утворенню ними реніну, простагландинів, кінінів, еритропоетину та інгібіторів еритропоезу. Фільтрація, реабсорбція, секреція та інкреція — основні функції та процеси, які проходять в нирках, порушення будь-якої з них неминуче спричинить порушення інших [14, 24].

Процеси виділення мають винятково важливе значення для гомеостазу. Оскільки в процесі життєдіяльності в організмі утворюється велика кількість продуктів, які не можуть бути використані в обміні речовин, то постійно виникає потреба в їх виведенні в зовнішнє середовище. До таких речовин належать надлишки води, мінеральних солей та органічних сполук, токсичні продукти обміну, неперетравлені в шлунково-кишковому тракті рештки їжі. У виділенні цих речовин беруть участь легені, шлунково-кишковий тракт, потові залози. Центральну роль у процесах виділення відіграє сечовидільна система,

яка складається з нирок, сечоводів, сечового міхура й уретри. Ключовим органом сечовидільної системи є нирка. Паренхіма нирок складається з двох шарів: зовнішнього кіркового шару і внутрішнього – мозкової речовини. В структурі мозкової речовини можна розрізнити від 8 до 12 конусоподібних ниркових пірамід. Верхівки цих пірамід повернуті до ниркових чашечок, а їх основи – до кіркового шару. Між пірамідами проходять глибокі тяжі кіркового шару, які називають нирковими стовпами. Структурно-функціональною одиницею нирки, яка безпосередньо відповідає за утворення сечі, є нефрон. У кожній нирці налічується до 1 млн нефронів. Кожний нефрон складається з трьох основних елементів: судинного клубочка, капсули ниркового клубочка (капсула Шумлянського-Боумена) та ниркових каналців. Судинний клубочок утворений пучком капілярів, які є розгалуженнями приносячої артеріоли (цей клубочок містить від 50 до 150 капілярних петель). Капіляри клубочка зливаються у виносну артеріолу. Капсула Шумлянського-Боумена побудована з двох шарів каналцевого епітелію, простір між якими плавно переходить у порожнину каналця. Внутрішній листок капсули щільно прилягає до судинного клубочка. Канальці нирок складаються з трьох відділів: проксимального звивистого сегмента, низхідного та висхідного коліна петлі Генле й дистального звивистого сегмента. Обидва коліна петлі Генле містяться в мозковій речовині нирок, а всі інші відділи нефрона розміщені в кірковому шарі. Дистальний звивистий сегмент каналця переходить у збірну трубку, яка починається в кірковій речовині, спускається в мозкову речовину, і там зливається зі збиральними трубками інших нефронів. Ці трубки відкриваються в чашечки у вигляді сосочків. Кровопостачання нирок також має особливості, пов'язані з функцією сечоутворення. Головна з цих особливостей – це наявність двох капілярних сіток. Одна з них представлена судинним клубочком нефрона й бере участь у газообміні. Кров у цих капілярах залишається артеріальною, а гідродинамічний тиск крові на їх артеріальному кінці більший, ніж у капілярах інших судин, і досягає 70 мм рт. ст. Друга капілярна сітка (перитубулярні капіляри) є розгалуженням виносячої артеріоли й охоплює переважно звивисті

канальці кіркового шару. Частина капілярів другої сітки супроводжує петлю Генле в мозковій речовині. За 1 хв через нирки протікає близько 25 % хвилинного об'єму кровообігу, що складає 1000–1200 мл, а за добу – приблизно 1500 л крові [46].

Нирка розміщена в заочеревинному просторі поперекової ділянки. Зовні нирка вкрита сполучнотканинною капсулою, спереду – серозною оболонкою. Окрім поділу нирки на мозкову та кіркову речовину, строму нирки складає сполучнотканинна (інтерстиціальна) тканина. Паренхіма нирки представлена нефронами, які утворюються з епітеліальних ниркових канальців за участі кровоносних капілярів. Кіркова та мозкова речовина нирок утворені різними відділами трьох різновидів нефронів. Кіркову речовину складають ниркові тільця, звиті проксимальні та дистальні канальці всіх типів нефронів. Мозкова речовина складається з прямих проксимальних та дистальних канальців, тонких низхідних та висхідних канальців [21].

Ураження нирок можуть бути обумовлені і прямим (наприклад, інфекція, пухлина), і опосередкованим (захворюваннями інших органів і систем) негативним впливом на її функцію. Найпоширенішими захворюваннями сечовидільної системи є інфекція та рак нирки [15].

Залежно від виду інфекції та локалізації ураження в нирках, вони можуть викликати гломерулонефрит чи пієлонефрит. Хронічний пієлонефрит – це хронічне запалення канальців та інтерстицію, пов'язане з фіброзом ниркової паренхіми. Найчастіше вона викликана порушенням уродинаміки нижніх сечових шляхів (рефлюксуюча чи обструктивна нефропатія). Рефлюкс-нефропатія – найпоширеніша причина: це вроджена патологія, коли відбувається зворотний відтік сечі з сечового міхура вгору сечоводами в нирку, що призводить до повторного запалення і, нарешті, утворення рубців. Обструктивна нефропатія полягає в тому, що будь-яка перешкода відтоку сечі з нирки призводить до збільшення тиску на ниркову паренхіму, а також робить її більш схильною до інфекції. Мікроскопічно визначальною особливістю є атрофія канальців, і ці атрофічні канальці містять еозинофільні виділення. А оскільки ці

канальці з рожевим секретом нагадують морфологію, подібну до колоїдних фолікулів щитоподібної залози, цей гістологічний вигляд називають «тиреоидизацією» канальців. У інтерстиції спостерігають помірні та рясні хронічні запальні інфільтрати. В запущених випадках спостерігається ураження клубочків у вигляді склерозу клубочків та перигломерулярного фіброзу [52].

Під назвою «гломерулонефрит» об'єднують групу захворювань інфекційно-алергічної та невстановленої етіології, що характеризується двобічним дифузним чи вогнищевим запаленням клубочкового апарату нирок із розвитком характерних ниркових (олігурія, протеїнурія, гематурія, циліндурія) та позаниркових (артеріальна гіпертензія, диспротеїнемія, набряки, гіперазотемія) симптомів. Мікроскопічна картина об'єктивується склерозом клубочків, атрофією канальців, склерозом строми, артеріологіалінозом, склерозом крупніших артерій. Серед незапальних гломерулопатій найбільший інтерес представляють ті, які складають сутність нефротичного синдрому та передбачають ліпідний нефроз, мембранозну нефропатію та фокальний сегментарний гломерулярний гіаліноз, а також характеризуються значним потовщенням базальних мембран гломерулярних капілярів, відсутністю проліферації мезангіальних клітин [68].

Порушення функції нирок у своєму патогенетичному розвитку спричиняють також сечокам'яна хвороба, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, деякі форми атеросклерозу, амілоїдоз та інші захворювання [15].

Патологічні зміни за діабетичної нефропатії розвиваються в клубочках хворих на тривалий цукровий діабет до появи мікроальбумінурії. Тяжкість пошкодження клубочків пропорційна величині ШКФ, тривалості захворювання та рівню глюкози в крові. Основні патогістологічні зміни за діабетичної нефропатії містять потовщення клубочкової базальної мембрани, мезангіальну експансію, вузловий склероз – зміна Кіммельстієля-Вільсона, дифузний клубочковий склероз, канальцевий інтерстиціальний фіброз, а також артеріосклероз та гіаліноз судин нирок [263].

У разі гіпертонічної хвороби поступово розвиваються порушення проникності стінок судин, їхнє просякання білком, яке на пізніших стадіях захворювання призводить до розвитку склерозу або некрозу стінки дрібних артерій (мікроангіопатії). На ранніх стадіях хвороби в нирках розвивається злоякісний нефросклероз, якому притаманний фібриноїдний некроз артеріол та капілярних петель клубочків, набряк та крововиливи. Вторинні зміни можуть розвиватися повільно на фоні оклюзії судин, що призводить до атрофії паренхіми та склерозу строми. В нирках розвивається атеросклеротичний нефросклероз чи первинно зморщена нирка, в основі яких лежить артеріологіаліноз із подальшим розвитком атрофічних та склеротичних змін. Мікроскопічна картина виглядає так: стінки артеріол значно потовщені внаслідок накопичення в інтимі гомогенних безструктурних мас гіаліну, просвіт звужений, місцями облітерований. Клубочки спалися, більшість заміщені сполучною тканиною чи масами гіаліну. Канальці атрофовані. Кількість проміжної сполучної тканини збільшена. Нефрони, що залишилися, компенсаторно гіпертрофовані [14].

Іншим прямим агентом є пухлина, яка також викликає порушення функції нирки. Ниркова паренхіма обмежена капсулою, що має сполучнотканинну структуру та практично не має еластичних волокон [46]. Під час запального процесу в нирці виникає набряк паренхіми, своєю чергою ниркова капсула має певну площу й не може розтягтися, це все призводить до стиснення самої паренхіми і, як наслідок, підвищення тиску всередині нирки, порушення мікроциркуляції, а тривала гіпоксія ниркової паренхіми спричиняє склеротичні зміни [24]. Подібний механізм може виникати в разі пухлини нирки. Прогресування та / або поєднання цих процесів неминуче призведе до погіршення функціонального стану нирки, наростання ознак хронічної ниркової недостатності (ХНН), що може спричинити виникнення неврологічних та гострих серцево-судинних станів, а також призвести до інвалідизації та смерті хворих [22, 114].

Ще однією гістологічною особливістю пухлин нирки є наявність псевдокапсули, яка оточує пухлину. Гістологічно ниркова псевдокапсула складається з волокнистої сполучної тканини та скомпрометованої паренхіми нирки. Зі збільшенням розміру пухлини збільшується активність пухлинного неоангіогенезу, порушується мікроциркуляція, виникають склеротичні зміни, що в результаті призводить до прогресивного погіршення функції нирки [48].

Проте досі відсутні чіткі морфо-функціональні дані про стан паренхіми нирки в разі її пухлини, а результати проведених досліджень у хворих на локалізований рак та здорових людей не виявили статистичної різниці морфометричних змін паренхіми нирки.

1.3. Молекулярно-генетичні маркери прогнозу перебігу захворювання та оцінки ефективності терапії

МікроРНК – це клас коротких некодуючих молекул РНК, які регулюють експресію найрізноманітніших генів, головним чином, через пряму взаємодію з 3'-нетрансльованими ділянками (3'-UTR) відповідних мРНК-мішеней [71, 164]. З моменту виявлення в 1993 р. Lee et al. [159], мікроРНК розкрили нові механізми регуляції експресії генів та обумовили виникнення нових напрямів дослідження раку.

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 [88]. Кількість досліджень ролі мікроРНК в розвитку НКР зростає з експоненціальною швидкістю. Відмінності в профілях експресії мікроРНК у хворих на НКР та нормальними тканинами показують, що вони беруть активну участь у канцерогенезі нирок. Отже, мікроРНК можуть використовуватися як прогностичні та діагностичні біомаркери НКР.

Епігенетичний контроль експресії генів за допомогою метилювання промоторів та інших регуляторних елементів, регуляція хроматину через модифікації гістонів та мікроРНК-опосередкований контроль експресії білка, безумовно, мають центральне значення для нормальної функції клітин, і їхнє порушення може призвести до розвитку пухлинних захворювань нирок.

Наявність факторів транскрипції і через їхню присутність у клітині, і через доступність їх цільових послідовностей у геномі, є важливим фактором для регуляції експресії генів. Локалізовані рівні конденсації хроматину регулюються складною мережею білків, що модифікують гістони. Експресія генів також може регулюватися за допомогою контролю кінцевої концентрації білка через посттранскрипційну регуляцію експресії дією мікроРНК та інших некодуючих РНК, які донедавна вважалися нефункціональними [109, 138].

Більшість послідовностей мікроРНК перебувають або в міжгенних, або в інтронних ділянках кодуючих або некодуючих генів [211, 216]. Вони транскрибуються переважно РНК-полімеразою II (pol II) як частина довгих первинних транскриптів мікроРНК (pri-мікроРНК), які кепуються, проходять сплайсинг та поліаденілюються [161].

Перший етап дозрівання pri-мікроРНК здійснюється в ядрі ферментом РНКазою III Drosha та його кофактором DGCR8, в результаті формується шпилька-попередник мікроРНК (pre-мікроРНК) [94]. Потім комплекс Exportin-5 / RanGTP експортує pre-мікроРНК до цитоплазми, де її розщеплює білок Dicer до мікроРНК-дуплексу [251]. Потім геліказа розмотує дуплекс у зрілі мікроРНК. Зрілі мікроРНК входять до комплексу RISC (RNA-induced silencing complex) і зв'язуються з комплементарним 3'-UTR їхніх мРНК-мішеней. Цей процес призводить до інгібування трансляції мРНК або сприяє її деградації і спричиняє пригнічення експресії генів [292].

Сьогодні приблизно 3000 мікроРНК людини були експериментально підтверджені як фізіологічно значущі [167]. Дисрегуляція експресії і дозрівання мікроРНК має ключовий вплив на формування пухлин [131].

За останні 10 років дослідження експресії мікроРНК у НКР показали широко розповсюджену дисрегуляцію їх рівнів [144]. Варто зазначити, що в разі пухлин нирок експресія більшості мікроРНК пригнічується порівняно з нормальною тканиною, і це зниження часто асоціюється з метилуванням промоторних ділянок або зміною кількості копій [227].

Як і у випадку з іншими генами-супресорами пухлини, експресія окремих мікроРНК часто інгібована або порушена, у разі НКР також поширені одонуклеотидні точкові поліморфізми (SNP). Ці SNP змінюють здатність

мікроРНК зв'язуватися з послідовностями-мішенями і пов'язані з ризиком розвитку НКР [113].

Крім того, гени, що кодують компоненти біогенезу й процесингу мікроРНК, також можуть мутувати в разі НКР. Зародкові та соматичні мутації ключових компонентів біогенезу мікроРНК є обов'язковими для пухлин Вільмса. Мутації DROSHA та DGCR8 трапляються приблизно в 12 % та 8 % пухлин нирок відповідно [269]. Ендонуклеаза Dicer мутувана в 4 % пухлин нирок [160].

МікроРНК класифікують як онкогенні або онкосупресивні на основі їхнього стимулюючого або інгібуючого впливу на розвиток пухлини. Мішені онкогенних мікроРНК зазвичай містять мРНК генів супресорів пухлини. Навпаки, мішенями онкосупресорних мікроРНК є онкогени та гени, що беруть участь у прогресуванні пухлини. Регуляція мікроРНК-супресорів пухлини передбачає метилювання промоторних ділянок їхніх генів. Метилювання інгібує їхню експресію і, як наслідок, пригнічує супресорну функцію. Ці процеси відбуваються частіше в генах, що кодують онкосупресорні мікроРНК-супресори пухлини, ніж у генах, що кодують білки-супресори пухлини [204]. Метилювання генів miRNA-супресорів пухлини та взаємодія мікроРНК з їхніми мішенями мають системний вплив на ключові процеси та сигнальні шляхи, що беруть участь у канцерогенезі [59]. Дослідження метилювання та профілювання експресії мікроРНК зумовили розробку мінімально інвазивної діагностики, а останні досягнення в галузі епігеноміки раку висвітлили глибокі можливості цих підходів у клінічній практиці [191].

Було розроблено низку підходів для кількісної оцінки рівнів мікроРНК, а для НКР проведено численні дослідження профілів експресії мікроРНК та визначення їхніх мРНК-мішеней. МікроРНК, для яких доведено порушення експресії в разі НКР, представлені в таблиці 1.1. Експерименти, проведені на мікрочіпах, ідентифікували 13 мікроРНК з підвищеною експресією та 20 – зі зниженою.

МікроРНК, для яких встановлено зв'язок із клініко-патологічними характеристиками НКР

МікроРНК	Матеріал	Функція	Гени-мішені	Залучені шляхи / механізми	Посилання
1	2	3	4	5	6
мікроРНК-1/133a	пухлинна тканина, клітинні лінії	онкосупресорна	TAGLN2	проліферація, інвазія, апоптоз, клітинний цикл	[150]
мікроРНК-30c	пухлинна тканина, клітинні лінії	онкосупресорна	Slug	гіпоксія, EMT	[134]
мікроРНК-30d	пухлинна тканина	онкосупресорна	Cyclin E2	проліферація, утворення колоній, клітинний цикл	[287]
мікроРНК-34a	пухлинна тканина	онкосупресорна	c-Met, c-MYC, Notch1	ріст клітин, клітинний цикл	[293]
мікроРНК-99a	пухлинна тканина	онкосупресорна	mTOR	ріст клітин, клональність, міграція, інвазія, клітинний цикл	[89]
мікроРНК-133b	клітинні лінії	онкосупресорна	MMP-9	поширення, міграція, вторгнення	[274]
мікроРНК-135a	пухлинна тканина	онкосупресорна	c-MYC	проліферація клітин, клітинний цикл	[281]
мікроРНК-138	клітинні лінії	онкосупресорна	VIM, HIF-1 α , EZH2	міграція, вторгнення, старіння	[166]

1	2	3	4	5	6
мікроРНК-141	пухлинна тканина	онкосупресорна	CDC25B	ріст клітин, метастазування, сигналізація EphA2 / p-FAK / p- АКТ / MMP	[79]
кластер мікроРНК- 143/145	пухлинна тканина	онкосупресорна	Hexokinase-2 (HK2)	розмноження клітин, інвазія	[286]
мікроРНК-145	пухлинна тканина	онкосупресорна	ADAM17, ANGPT2, NEDD9	поширення, міграція	[172]
мікроРНК-182-5p	пухлинна тканина	онкосупресорна	FLOT1	сигналізація АКТ / FOX03a	[279]
мікроРНК-187	тканина пухлини, плазма крові	онкосупресорна	B7 homolog 3 (B7-H3)	проліферація, ріст пухлини, рухливість	[295]
мікроРНК- 192/194/215	метастатичні пухлини	онкосупресорна	ZEB2, MDM2, TYMS	міграція, вторгнення, розповсюдження	[151]
мікроРНК-199a- 3p	пухлинна тканина, клітинні лінії	онкосупресорна	c-Met	сигналізація HGF / c-Met	[133]

1	2	3	4	5	6
мікроРНК-200с	пухлинна тканина	онкосупресорна	ZEB1	EMT, p-Akt, Akt	[268]
мікроРНК-205	пухлинна тканина, клітинні лінії	онкосупресорна	SFKs	Ras / Raf / ERK1 / 2 сигналізація, клітинний цикл, апоптоз, проліферація, формування колоній, міграція, інвазія	[178]
мікроРНК-217	тканина НКР	онкосупресорна	TCF7L2	поширення, рухливість	[163]
мікроРНК-218	пухлинна тканина	онкосупресорна	CAV2	міграція, інвазія, вогнищева адгезія	[282]
мікроРНК-584	клітинні лінії	онкосупресорна	ROCK-1	рухливість клітин	[244]
мікроРНК-708	пухлинна тканина	онкосупресорна	Survivin, ZEB2, BMI1	ріст клітин, клональність, інвазія, міграція, апоптоз	[217]
мікроРНК-1285	пухлинна тканина	онкосупресорна	TGM2	поширення, вторгнення, міграція	[129]
мікроРНК-1291	пухлинна тканина	онкосупресорна	SLC2A1/GLUT1	розмноження клітин, міграція, інвазія	[283]
мікроРНК-1826	пухлинна тканина	онкосупресорна	β -catenin, MEK1	проліферація, інвазія, міграція, апоптоз, клітинний цикл	[130]

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4	5	6
мікроРНК-7	пухлинна тканина	онкогенна	PDCD4, TPM1	міграція, розповсюдження, апоптоз	[288]
мікроРНК-21	пухлинна тканина, клітинні лінії	маркер пухлини	PTEN, FASL, TIMP3	зростання, апоптоз, клітинний цикл, інвазія, міграція	[176]
мікроРНК-23b- 3p	пухлинна тканина, клітинні лінії	онкогенна	PTEN, POX	клітинний цикл, апоптоз, інвазія, міграція	[291]
мікроРНК-155	пухлинна тканина, клітинні лінії	онкогенна	BACH1	поширення, міграція, апоптоз	[165]
мікроРНК-210	клітинні лінії	онкогенна	E2F3	клітинний цикл, міграція, інвазія	[199]
мікроРНК- 224/383	пухлинна тканина	онкогенна	DIO1	тканинний гіпотиреоз	[69]
мікроРНК-590- 5p	клітинні лінії	онкогенна	PBRM1	проліферація, інвазія, клітинний цикл	[278]

В одному з перших досліджень за допомогою ЗТ-ПЛР вдалося виявити, що експресія мікроРНК-16, -452, -224, -155 та -210 у зразках тканин НКР була збільшена в середньому в 2,7–23 рази порівняно зі зразками прилеглої нормальної тканини, водночас рівні мікроРНК-200b, -363, -429, -200c, -514 та -141 були знижені від 4,8 до 138 разів [142]. Gottardo et al. встановили, що рівні мікроРНК-28, -185, -27 та let-7f-2 були суттєво підвищеними в НКР порівняно з нормальною ниркою [115]. Результати іншого дослідження показали, що експресія мікроРНК-34a, -224 та -21 підвищена в пухлинах нирки, а рівні мікроРНК-141, -149 та -429 – знижені [80]. Faragalla et al. також виявили, що експресія мікроРНК-21 суттєво підвищена в тканині НКР порівняно зі здоровою ниркою [102]. Однак Silva-Santos et al. продемонстрували значно нижчі рівні експресії мікроРНК-21, -141 та -200b у пухлинній тканині порівняно з нормальними тканинами, а рівні експресії всіх мікроРНК суттєво відрізняються в злоякісних та доброякісних пухлинах нирки [230].

Експресію генів мікроРНК зазвичай оцінюють шляхом визначення рівнів зрілої мікроРНК, яка є дуже стабільною й, отже, перспективним біомаркером [112], оскільки мікроРНК відіграють ключову роль у патогенезі раку через вплив на багато клітинних процесів, зокрема клітинний цикл, ангіогенез, інвазію та метастазування [285].

Недавні дослідження виявили профілі мікроРНК, специфічні для кожного підтипу НКР, і на основі їх експресії можна розрізнити НКР та нормальну тканину нирки. МікроРНК-141 було визначено як потенційний біомаркер для диференційної діагностики НКР із нормальних тканин та супресор проліферації та метастазування НКР шляхом модуляції сигнального каскаду EphA2 / p-FAK / p-AKT / MMR [281]. Інше дослідження показало, що злоякісну та нормальну тканини можна чітко диференціювати за профілем мікроРНК, а визначення рівнів мікроРНК-141 та -155 підвищує точність до 97 % [120]. Разом із тим, на основі панелі мікроРНК-141 та -200b можна відрізнити НКР від нормальної тканини нирки, онкоцитому від НКР. Крім того, Faragalla et al. продемонстрували, що експресія мікроРНК-21 відрізняє НКР та онкоцитому із

90 % специфічністю та 83 % чутливістю [102]. Високий ступінь діагностичної точності свідчить про те, що мікроРНК у пацієнтів із НКР може слугувати біомаркером наступного покоління для виявлення захворювання. Однак для підтвердження результатів та перевірки доцільності рутинного клінічного використання необхідні широкомасштабні дослідження та додаткові вдосконалення [272]. Усе більше досліджень показують, що аномальна експресія мікроРНК пов'язана з 5-річною виживаністю, загальною виживаністю, ступенем та стадією захворювання, рецидивом та метастазуванням [132]. До мікроРНК, низька експресія яких пов'язана з несприятливим прогнозом, відносять мікроРНК-187 [295], -215 [151], -217 [163], -155 [226] та -1826 [130]. Крім того, рівні експресії мікроРНК-143, -26a, -145, -10b, -195 та -126 були нижчими в пухлинах пацієнтів із НКР, у яких розвинувся рецидив пухлини, водночас найнижчі рівні цих мікроРНК були виявлені в первинних метастатичних пухлинах. МікроРНК-127-3р, -145 та -126 суттєво корелюють із безрецидивною виживаністю пацієнтів із неметастатичним НКР [234]. З іншого боку, висока експресія мікроРНК-21 [102], -23b-3р [165], -100 [264] та -630 [294] пов'язана з нижчими показниками виживаності. МікроРНК-10b, -139-5р, -130b та -199b-5р асоційовані з метастазуванням та прогнозом НКР [275]. Крім того, рівні експресії мікроРНК-106b були значно нижчими в пухлинах пацієнтів, у яких розвинулися метастази, водночас мікроРНК-106b була потенційним прогностичним маркером ранніх метастазів після нефректомії у пацієнтів з НКР [233]. У плазмі крові більш високі рівні мікроРНК-221 були пов'язані з гіршою загальною виживаністю пацієнтів із НКР [170]. Проте для підтвердження цих результатів необхідні подальші дослідження на більших вибірках.

Таргетна терапія є одним із найефективніших підходів до лікування хворих на НКР, однак важливим питанням є прогнозування відповіді на протипухлинні препарати. Показано, що експресія мікроРНК-141 суттєво знижена при пухлинах із поганою відповіддю на сунітиніб порівняно з хорошою [61]. Інше дослідження показало, що рівень експресії мікроРНК-942 був найбільш точним предиктором ефективності сунітинібу для пацієнтів із НКР.

Висока експресія мікроРНК-942, -628-5p, -133a та -484 пов'язана зі зменшенням періоду до прогресування та показника загальної виживаності в пацієнтів із НКР, і ці мікроРНК також були гіперекспресованими в резистентній до сунітинібу клітинній лінії Sakі-2 порівняно з чутливою клітинною лінією [70].

Вищенаведені дані свідчать про те, що мікроРНК мають значний вплив на розвиток НКР. Більше того, мікроРНК представляють нові потенційні біомаркери пухлини, які можуть покращити діагностичні та прогностичні підходи, а отже, і стратегію лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР.

1.4. Критична оцінка чинних стандартів лікування хворих на місцево-поширений рак

Вибір хірургічного методу лікування за клінічно діагностованого місцево-поширеного раку нирки залишається дискусійним. Згідно з чинними рекомендаціями, на такій стадії захворювання варто виконувати радикальну нефректомію, а резекцію нирки – якщо є клінічні показання [96, 200]. За радикальної нефректомії можна ефективно видалити пухлину, однак існує вищий ризик виникнення післяопераційної ниркової недостатності, післяопераційної кровотечі, інфекції та інших подій. З іншого боку, резекція нирки пов'язана зі збереженням функції нирок і, отже, може бути корисною для прогнозу та загальної виживаності шляхом зниження ризику серцево-судинних та метаболічних ускладнень [114, 136, 148, 171].

В мета-аналізі, проведеному Huang et al. [135], було показано, що резекція нирки потребує більш тривалого часу операції і супроводжується більшою інтраопераційною крововтратою, ніж нефректомія, що є технічно складнішим хірургічним методом. Незважаючи на зазначені переваги нефректомії, з огляду на загальну виживаність та збереження функції нирок, вони є мінімальними, порівняно з перевагами резекції в лікуванні раку нирки. В дослідженні Bigot et al. [66] також було виявлено вищий відсоток ускладнень після резекції нирки проти нефректомії у частоті кровотечі (3,1 % проти 1,2 %), сечової нориці (4,4 %

проти 0 %) та частоті вторинних операцій (4,4 % проти 2,4 %), однак показники 5-річної безпрогресивної, канцер-специфічної та загальної виживаності після резекції нирки за селективними показаннями становили 85,7 %, 98 % та 93,9 % відповідно, які були значно вищими за показники у хворих після резекції нирки за імперативними показаннями (60,5 %, 78,5 % та 70,6 % відповідно).

Schwentner et al. провели дослідження із середнім періодом спостереження до 102 міс. [220] і підтвердили, що резекцію потрібно виконувати при раку нирки ≥ 70 мм за умови технічних можливостей та контрольованих ускладнень, оскільки відзначена нижча частота локальних рецидивів. Однак вони зауважили, що за умови виконання резекції пацієнти мають вищий ризик місцевого рецидиву; отже, пацієнтам із більш агресивним захворюванням, імовірно, була виконана нефректомія.

Щодо впливу виду хірургічного втручання на функцію нирок було проведено низку досліджень [93, 250]. Сукупний аналіз показав, що передопераційна сШКФ була вищою і вихідна функція нирок була кращою у пацієнтів, які перенесли резекцію нирки. Крім того, післяопераційна сШКФ у групі резекції була вищою, ніж у групі нефректомії. Зниження рівня сШКФ було значним в обох групах порівняння, але менше зниження – після резекції. Особливо це чітко було показано у хворих із нирковою недостатністю: Mariusdottir et al. [182] виявили, що розвиток нової хронічної хвороби нирок (ХХН) був значно нижчим після резекції, ніж після нефректомії. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що нефректомія є незалежним прогностичним фактором до виникнення нової ХХН, що вказує на те, що функцію нирок у пацієнтів із раком нирки потрібно оцінювати до початку хірургічного лікування. Якщо ХХН у пацієнта досягає стадії 2, особливо стадії 2b, якщо резекція нирки є можливою, варто розглянути органозберігаючу стратегію. Подібне дослідження було проведено Chung et al. [82] результати якого продемонстрували, що резекція нирки порівняно з нефректомією сприятливіше впливала на показник загальної виживаності пацієнтів із порушенням функції нирок (ХХН I та II стадії) до операції. Однак у пацієнтів із

XXH III стадії резекція нирки не показала помітного покращення післяопераційної функції нирок, без значного покращення показника 5-річної виживаності. Автори дійшли висновку, що завдяки перевагам у збереженні нефронів і функції нирок, використання резекції нирки для лікування місцево-поширених пухлин нирок є виправданим.

Роль лімфодисекції за місцево-поширеного НКР усе ще залишається суперечливою. В дослідженні Bhindi et al. [65] не змогли підтвердити будь-яку користь у плані виживаності у пацієнтів із високим ризиком прогресування, яким була проведена лімфодисекція. В недавньому систематичному огляді та мета-аналізі Luo et al. [174] повідомили про підвищення показника виживаності у пацієнтів, яким проводили лімфодисекцію.

У разі cN– імовірність виявлення патологічно підтверджених метастазів у лімфовузлах коливається від 0 до 25 %, що залежить переважно від розміру первинної пухлини та наявності віддалених метастазів [74]. У разі клінічно негативних лімфовузлів, за даними методів візуалізації, лімфодисекція не виправдана, лише якщо лімфовузли візуалізуються або пальпуються під час операції [243], принаймні з метою визначення стадії, прогнозу та подальших наслідків, хоча користі з огляду на контроль за захворюванням немає.

У випадку cN+ ймовірність виявити патологічно підтверджені метастази в лімфовузлах коливається від 10,3 % (пухлини cT1 стадії) до 54,5 % у разі місцево-поширеного захворювання. Видалення лімфовузлів, що візуалізуються і пальпуються, завжди виправдане [243], принаймні з метою визначення стадії, прогнозу та спостереження, хоча користь з огляду на контроль захворювання досі ще не підтверджена [65, 111].

Ще складнішим є вибір тактики лікування хворих із венозним пухлинним тромбозом. В одному з найбільш цитованих досліджень вищий рівень тромбу не був пов'язаний зі розповсюдженістю процесу в лімфовузли, паранефральну жирову клітковину або віддаленим метастазуванням [190]. Тому всім пацієнтам із неметастатичною хворобою та пухлинним тромбом і задовільним загальним станом може бути призначене хірургічне втручання, незалежно від

розповсюдження пухлинного тромбу. Хірургічну техніку та підхід до кожного випадку потрібно обирати, виходячи з розповсюдження пухлинного тромбу. Жоден хірургічний метод не був кращим для висічення пухлинного тромбу. Обраний хірургічний метод залежав від рівня пухлинного тромбу та ступеня оклюзії нижньої порожнистої вени (НПВ) [29, 158]. Відносні переваги та недоліки інших стратегій та підходів щодо доступу до НПВ та ролі фільтрів НПВ, а також обхідних анастомозів залишаються невизначеними.

Також невизначеним є питання ад'ювантної терапії місцево-поширеного НКР. Вплив ад'ювантної пухлинної вакцинації на показник загальної виживаності в окремих пацієнтів, яким була виконана нефректомія з приводу пухлини T3 стадії, залишається непідтвердженим [56, 140]. Сьогодні немає даних щодо покращення показника загальної виживаності від ад'ювантного застосування VEGFR чи mTOR-інгібіторів, лише опубліковано кілька досліджень, що порівнювали VEGFR – TKI та плацебо.

ASSURE – одне з найбільших досліджень порівняння ефективності ад'ювантної терапії сунітинібом проти терапії сорафенібом та проти плацебо, проміжні результати якого були опубліковані в 2015 р. [122], не продемонстрували жодних істотних відмінностей у показнику безрецидивної та загальної виживаності між експериментальними групами та плацебо. Дослідження опублікувало оновлений аналіз підгрупи пацієнтів із високим ризиком у 2017 р. [121], який продемонстрував показник 5-річної безрецидивної виживаності у 47,7 %, 49,9 % та 50,0 %, а показник 5-річної загальної виживаності – 75,2 %, 80,2 % та 76,5 % відповідно для сунітинібу, сорафенібу та плацебо. Результати показали, що не варто призначати ад'ювантну терапію сунітинібом або сорафенібом.

Інше дослідження (PROTECT), у якому пацієнти отримували пазопаніб 800 мг, у редукованій дозі 600 мг проти плацебо [195], показало, що терапія повними дозами асоціюється з покращенням показника безрецидивної виживаності, однак не встановлено позитивного впливу на показник загальної виживаності хворих після нефректомії.

В дослідженні ATLAS пацієнти отримувати перорально двічі на день акситиніб 5 мг або плацебо протягом ≤ 3 років, якщо не мали рецидиву, другої первинної злоякісної пухлини, значної токсичності або відкликали згоду, але приймали щонайменше один рік [118]. Не було виявлено значної різниці в показнику безрецидивної виживаності, однак у хворих високого ризику спостерігалось зменшення ризику події на 27–36 %. Дані показника загальної виживаності не відрізнялися.

А от дослідження S-TRAC [208] показало перевагу сунітинібу над плацебо в показнику безрецидивної виживаності. Токсичність 3–4 ступеня у дослідженні складала 60,5 % для пацієнтів, які отримували сунітиніб, що призвело до значних відмінностей у якості життя через втрату апетиту та діарею. Дослідження опублікувало оновлені результати у 2018 р. [197], в якому показники безрецидивної виживаності істотно не змінилися, а медіана загальної виживаності не була досягнута в жодній групі.

В опублікованому мета-аналізі рандомізованих клінічних досліджень III фази щодо використання ТКІ в ад'ювантному режимі в разі світлоклітинного НКР [183] було показано, що вони не дають статистично значущої переваги в показнику загальної виживаності. Разом із тим користь для безпрогресивної виживаності відзначена в загальній популяції та групах ризику, що свідчить про те, що кращий відбір пацієнтів може бути важливим для оцінки ад'ювантної терапії за НКР, хоча водночас варто враховувати токсичність лікування.

Підсумовуючи, зазначимо, що сьогодні відсутні доведені переваги ад'ювантної терапії за допомогою VEGFR–ТКІ для хворих на НКР. Низьку ефективність терапії в плані покращення показників безрецидивної, канцер-специфічної та загальної виживаності можна пояснити емпіричним призначенням досліджуваних препаратів чи плацебо після виконання нефректомії.

Всі дослідження не розглядали оцінку ефективності після виконання резекції нирки та визначення чутливості пухлини до тієї чи іншої терапії.

1.5. Сучасні тренди лікування хворих на метастатичний нирково-клітинний рак та оцінка їх ефективності

Лікування хворих на метастатичний нирково-клітинний рак є дуже складним і остаточно не усталеним. Незважаючи на прогрес у системній терапії, хірургічне лікування все ж має значення для покращення показника виживаності багатьох пацієнтів та виконується у вигляді циторедуктивної нефректомії – перед системною терапією або консолідаційної нефректомії – після системної терапії [57]. Досі тривають суперечки щодо необхідності хірургічного лікування таких хворих, оскільки більшість пацієнтів мають великі та складні пухлини і для них ефективнішим буде застосування системної терапії. З іншого боку – первинна пухлина зазвичай є джерелом метастазів, і її видалення в деяких пацієнтів може суттєво зменшити загальний тягар захворювання та підвищити ймовірність того, що метастази відповідатимуть на системну терапію, а поєднання її з повним видаленням метастазів покращує ефективність лікування [73, 105]. Схематичне зображення сучасної тактики лікування хворих на метастатичний НКР подано на рисунку 1.1.

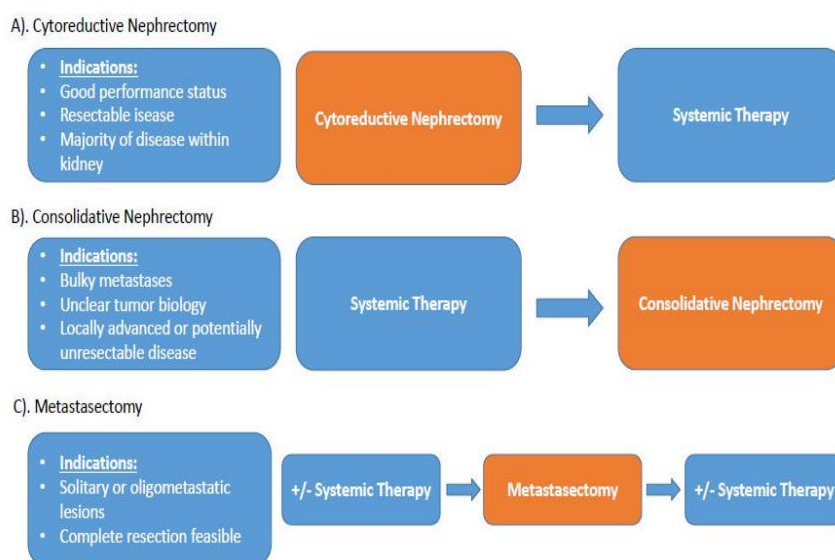


Рис. 1.1. Терміни хірургічного втручання та системної терапії за метастатичного нирково-клітинного раку. Циторедуктивна нефректомія (А) – це нефректомія перед системною терапією, тоді як консолідаційну нефректомію (В) проводять після системної терапії. Метастазектомія (С) належить до резекції метастатичних уражень

Кілька досліджень, проведених у минулому столітті, показали, що в деяких випадках нефректомія може викликати спонтанну регресію метастатичних уражень за відсутності будь-якого іншого лікування [76, 181, 235]. Згодом у дослідженнях ефективності інтерлейкін-2 для терапії мНКТ було показано, що попередня нефректомія покращувала відповідь на терапію, порівняно з пацієнтами без нефректомії [101, 214].

Два проспективних рандомізованих дослідження продемонстрували перевагу циторедуктивної нефректомії з інтерфероном альфа-2b порівняно з монотерапією і в показнику часу до прогресування, і в медіані загальної виживаності, а комбінований аналіз двох груп продемонстрував перевагу в показнику виживаності – 13,6 проти 7,8 міс. [107].

Враховуючи ефективність терапії на основі попередніх досліджень, у подальшому було проведено інші дослідження оцінки ефективності циторедуктивної нефректомії з іншими препаратами для системної терапії, які також показали покращення показника загальної виживаності з усіма запропонованими лікарськими речовинами. Мета-аналіз і систематичний огляд дванадцяти досліджень пацієнтів, які отримували циторедуктивну нефректомію та таргетну терапію, продемонстрували зниження ризику смерті порівняно з лише таргетною терапією (HR 0,46; 95 % ДІ 0,32–0,64, $p < 0,01$) [51, 53, 62, 84].

Іншим прогностичним фактором переваги циторедуктивної нефректомії є розмір первинного пухлинного навантаження на організм і пухлини, і метастатичних вогнищ. У дослідженні Fallick et al. [100] продемонстрували, що для того, щоб системна терапія приносила користь пацієнтам, необхідно зменшити тягар пухлини на 75 %. В епоху таргетної терапії деякі дослідження також продемонстрували кращу виживаність, коли більшу частину пухлинних мас разом із первинною пухлиною було видалено [105, 177].

У своєму дослідженні Culp et al. [90] визначили сім передопераційних факторів ризику, які впливали на добір пацієнтів до циторедуктивної нефректомії: альбумін нижчий за нижню межу норми, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) вищий за верхню межу норми, метастази в печінці, симптоми під час

появи, ураження заочеревинних лімфатичних вузлів, ураження наддіафрагмальних лімфатичних вузлів і клінічна стадія T3 або T4. Пацієнти з трьома або менше факторами ризику мали кращі показники виживаності від поєднаної терапії, порівняно з медикаментозною терапією (22,7 проти 9,6 міс.; $p < 0,001$), водночас пацієнти з чотирма або більше факторами ризику мали аналогічну виживаність у разі тільки медикаментозної терапії (12,2 проти 9,6 міс.; $p = 0,5$).

Також дві сучасні прогностичні моделі визначення ризиків прогресування захворювання після лікування хворих на мНКТ (MSKCC та IMDC) [127, 196] на основі кількох змінних, зокрема того, чи проводилась попередньо нефректомія, чи ні, поділяють пацієнтів на категорії низького, середнього та високого ризику, водночас сприятливішим є прогноз у хворих, яким вона була виконана.

Однак подальші дослідження з упровадження нових агентів для лікування мНКТ виявили кілька підгруп пацієнтів, які не отримали користі від циторедуктивної нефректомії, а саме хворі із загальним станом здоров'я за Карновським $< 80\%$, метастазами в головний мозок, віком > 75 років та пацієнти високого ризику згідно з IMDC [125]. Автори іншого дослідження оцінювали периопераційні ускладнення циторедуктивної нефректомії [110], негативними прогностичними чинниками яких були метастази в печінку (HR 3,7) та тромб НПВ (HR 3,0). Прогностичними ознаками збільшення періоду до початку системної терапії були: метастази в легені (HR 2,5), лапароскопічний доступ (HR 5,0), літній вік (HR 0,67) та стадія pN1 (HR 0,38).

Показники смертності були оцінені в інших дослідженнях і показали частоту в 5% [85, 224, 242]. У дослідженні вік пацієнтів > 75 років та збільшення кількості супутніх захворювань були пов'язані з вищими показниками смертності. Іншими факторами були гіпоальбумінемія та саркоматозний тип пухлини.

Нині клінічні рекомендації багатьох країн схвалюють циторедуктивну нефректомію і пропонують її як варіант лікування хворих на НКТ у IV стадії, коли первинна пухлина потенційно піддається хірургічному видаленню [23, 96,

200]. Більшість спеціалістів усе ще вірить у доцільність циторедуктивної парадигми при НКР, але в ретельно відібраних хворих за такими критеріями: задовільний загальний стан; пацієнти з хорошим або проміжним прогнозом згідно з IMDC; більша частина пухлинних тканин (>90 %) перебуває в межах іпсилатеральної нирки та заочеревинного простору, і її можна легко та безпечно видалити; метастатичні ділянки, як правило, не повинні бути в мозку або печінці [186].

У тих самих рекомендаціях не радять виконувати циторедуктивну нефректомію у хворих із поганим загальним станом, несприятливим прогнозом згідно з групами ризику, невеликими первинними пухлинами з генералізованим метастатичним ураженням, а також у випадках саркоматозної диференціації пухлини [62, 186].

Роль нефректомії в епоху таргетної терапії спробували визначити за результатами двох клінічних випробувань третьої фази: CARMENA (оцінювало важливість нефректомії у пацієнтів із метастатичною нирково-клітинною карциномою, які лікуються сунітинібом, на основі рандомізації хворих на 2 групи: циторедуктивна нефректомія + сунітиніб проти монотерапії сунітинібом) [187] та SURTIME (порівнювало ефективність негайної та відтермінованої нефректомії у хворих на мНКТ, рандомізація проводилась на групу нефректомії з подальшим прийомом сунітинібу проти групи сунітинібу з подальшим виконанням нефректомії) [63]. Виконавці дослідження припускають, що попередня нефректомія більше не показана, але ці дослідження були недостатніми або мали інші недоліки.

Відсутність суттєвої різниці в дослідженні SURTIME між послідовністю лікування спостерігалася в показнику безрецидивної виживаності, яка становила 42,0 % (95 %; ДІ 28,2–56,8) проти 42,9 % (95 %; ДІ 28,8–57,8) у групі негайної чи відтермінованої нефректомії ($p>0,99$). Однак показник загальної виживаності показав двократну перевагу відтермінованої нефректомії над негайною (32,4 (95 %; ДІ 14,5–65,3) проти 15,1 (95 %; ДІ 9,3–29,5) міс. відповідно). Крім того, хірургічних ускладнень було менше після відтермінованої, ніж після

негайної нефректомії (27,5 % проти 43,5 % відповідно). Швидкість прогресування до 16 тижнів складала 46 % у пацієнтів після негайної нефректомії, порівняно з 32,7 % – після відтермінованої.

На думку авторів, не рекомендовано проводити відтерміновану нефректомію у пацієнтів із прогресуванням. Також вони акцентували увагу на тому, що розмір вибірки перешкоджає остаточним висновкам з інших кінцевих точок, хоча циторедуктивна нефректомія після сунітинібу виявляється безпечним хірургічним методом лікування.

У дослідженні CARMENA аналіз проведено із залученням хворих помірного й високого ризику згідно з MSKCC risk group, і в жодній із досліджуваних груп не було хворих низького ризику. Також у групі нефректомія + сунітиніб значно переважали хворі з T3–T4 стадією захворювання (70,1 %) проти 51 % – у групі сунітиніб, тобто однозначно більша хірургічна травма у хворих першої групи могла вплинути на терміни початку системної терапії та, в підсумку, на онкологічні результати. Часткову регресію пухлини отримано в 28,1 % та 29,8 % випадків відповідно першої та другої групи, стабілізація процесу – у 36 % та 46,6 % відповідно, прогресія захворювання діагностована у 27,5 % та 19,2 % хворих. Загальна позитивна відповідь на лікування склала 27,4 % та 29,1 % відповідно в групі нефректомія + сунітиніб та тільки сунітиніб. Також відзначимо, що в одного (0,6 %) хворого після комбінованого лікування отримано повну відповідь на терапію.

Кількість будь-яких ускладнень терапії була вищою в групі сунітиніб і складала 42,7 % проти 32,8 % – у групі нефректомія + сунітиніб. Переважно зафіксовано долонно-підшовний синдром у 5,6 %, анемія – у 5,2 %, нейтропенія – у 4,7 % випадків, що були дещо вищими показниками, ніж у групі нефректомія + сунітиніб. Порушення функції сечовидільної системи були значно частіше в групі сунітиніб і складала 4,2 % випадків, що було пов'язано з нелікованістю первинної пухлини.

Загалом CARMENA – це перше рандомізоване дослідження, яке показало недоцільність виконання нефректомії у хворих на мНКТ, і необхідність

проведення тільки системної терапії. Однак воно залишило більше запитань, ніж відповідей, через некоректний дизайн дослідження.

Оцінку консолідаційної нефректомії було досліджено ще минулого століття [60, 264, 271] і доведено ризик затримки системної терапії після попередньої нефректомії через хірургічну травму, погіршення загального стану чи прогресування захворювання. Крім того, деякі пацієнти не є кандидатами на циторедуктивну нефректомію, якщо у них первинна пухлина вважається нерезектабельною. Для таких пацієнтів можлива попередня системна терапія з подальшою консолідаційною нефректомією [57, 63].

Потенційною перевагою цієї стратегії є виявлення пацієнтів із більш сприятливою біологією пухлини, яким буде корисним мультимодальний підхід. Наприклад, пацієнти, які швидко прогресують після системної терапії, можуть мати меншу ймовірність отримати користь від нефректомії [62, 177, 187].

Вперше передопераційна системна терапія була використана в лікуванні хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР, коли оперативне лікування було технічно неможливим.

Перший звіт про вплив сунітинібу на метастатичну пухлину нирки опублікували Van der Veldt et al. [245]. Часткову відповідь пухлини отримано в 23,5 %, стабілізацію процесу – в 70,6 %, а прогресію захворювання – лише у 5,9 % хворих. Вилучивши пацієнтів із прогресією, спостерігали зменшення розміру пухлини, яке в середньому досягало 31 % та збільшення медіани обсягу некрозу в пухлині на 39 %.

Thomas et al. [239, 240] оцінювали ефективність використання сунітинібу в пацієнтів, які не були кандидатами для проведення циторедуктивної нефректомії. Після призначеної терапії в 42 % первинна пухлина зменшилася, а в 21 % хворих уможливила виконання консолідаційної нефректомії.

У дослідженні Powles et al. [207] оцінювали роль використання пазопанібу перед консолідативною нефректомією, 61 % хворих була виконана нефректомія, в цьому випадку медіана безпрогресивної виживаності склала 7,1 міс., а загальної виживаності – 22,7 міс. Хірургічні ускладнення були зареєстровані

в 22 % пацієнтів, один – післяопераційний летальний випадок. Також автори відзначили, що пацієнти із несприятливим прогнозом або прогресуванням захворювання до виконання нефректомії мали нижчий показник виживаності, порівняно з іншими хворими.

В іншому дослідженні Karam et al. [147] оцінювали ефективність використання акситинібу для неoad'ювантного лікування місцево-поширених пухлин нирок та продемонстрували зменшення діаметра первинної пухлини нирки на 28,3 %.

Доцільність використання системної терапії перед тромбектомією НВП була оцінена Cost N.G. et al. [86]. Застосування передопераційно сунітинібу привело в 28 % до помітного збільшення, у 28 % – не було змін, а в 44 % випадків – спостерігалось зменшення висоти тромбу. Тільки в одному (4 %) випадку на хірургічний доступ потенційно вплинула регресія пухлинного тромбу.

Підсумовуючи, можна констатувати, що роль нефректомії в лікуванні метастатичного НКР залишається нез'ясованою. Дотепер недостатньо інформації про її вплив на раннє прогресування внаслідок затримки системної терапії, яка є критичною для цього контингенту хворих. Усі представлені дослідження базувалися на оцінці ефективності комбінованої системної терапії в поєднанні з циторедуктивною чи консолідаційною нефректомією.

Проте в жодному з досліджень не проведено порівняння ефективності комбінованого органозберігаючого лікування та системної терапії. Звичайно, аргументація на користь органозберігаючого лікування в разі метастатичного нирково-клітинного раку є складною, враховуючи низьку виживаність цього контингенту хворих, однак прогноз для пацієнтів із мНКР суттєво покращився за останні 5 років переважно завдяки поширенню різноманітних інгібіторів імунних контрольних точок у комбінації або разом з інгібіторами тирозинкінази (TKI) [54, 198, 248].

Деякі пацієнти можуть жити досить довго, тому майбутні системні терапії повинні покладатися на хорошу функцію нирок для їхнього безпечного

застосування. Навіть за поточних схем зниження дози та переривання терапії, вони часто трапляються у пацієнтів із хронічною хворобою нирок [223].

Резекція нирки в разі мНКТР може забезпечити надійний місцевий контроль у багатьох пацієнтів, навіть у деяких із великими або складними пухлинами, з відносно низьким ризиком післяопераційних ускладнень [28, 135]. Основною її перевагою є краща функція нирок у післяопераційному періоді [93].

Згідно з літературними даними, циторедуктивну резекцію можна було виконати в 1–2 % випадків циторедуктивної нефректомії [64]. У сучасну епоху, враховуючи прогрес у нирковій хірургії та кращу ефективність системної терапії, вкрай необхідно розробити нові алгоритми лікування хворих на мНКТР, які б передбачали органозберігаючу тактику, зокрема для пацієнтів з ізольованим або олігометастатичним захворюванням.

1.6. Роль неoad'ювантої таргетної терапії в лікуванні хворих на нирково-клітинний рак

Сьогодні все більшої актуальності набуває використання неoad'ювантої таргетної терапії (неоТТ) у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКТР у контексті підвищення вірогідності виконання органозберігаючих оперативних втручань [117, 154]. Незважаючи на те, що хірургічне видалення пухлини залишається найбільш ефективним методом лікування, у випадках великих місцево-поширених пухлин втручання супроводжується високим ризиком виконання нефректомії та появи післяопераційних ускладнень, особливо це критично у випадках імперативних показань до органозбереження [66]. Зменшення об'єму пухлинного процесу за допомогою неоТТ спрямоване на покращення функціональних результатів та збереження більшого відсотка функціонуючої паренхіми нирки, водночас ми можемо мати певні переваги використання таргетної терапії, а саме:

- зменшити розміри пухлини з метою проведення органозберігаючого лікування в разі пухлини єдиної нирки, в разі двобічних пухлин, патології протилежної нирки;

- зменшити розміри пухлини, зменшити розміри пухлинного тромбу нижньої порожнистої вени та збільшити можливість проведення радикального оперативного лікування у хворих на місцево-поширений рак;
- стати основним чинником відбору кандидатів до циторедуктивної хірургії або метастазектомії в разі метастатичного НКР;
- підвищити виживаність хворих НКР високого ризику за рахунок зменшення ризику мікрометастазування.

В основу принципу використання неoad'ювантної таргетної терапії в разі НКР закладено принцип підвищення безпеки лікування та покращення локорегіонарного контролю [67]. Потенційна перевага використання цього підходу полягає, в першу чергу, в циторедуктивному ефекті вказаної терапії а також можливості переведенні пацієнтів, котрі повинні були підлягати нефректомії, до групи виконаної резекції нирки. Ефективність зазначеного виду лікування була досліджена під час використання сунітинібу, сорафенібу, а пізніше – пазопанібу та аксітинібу [137].

Однак більш значущою є роль неoad'ювантної таргетної терапії у підвищенні вірогідності органозберігаючого лікування НКР. Silberstein et al. довели ефективність таргетної терапії на групі з 14 пухлин (12 пацієнтів), у котрих отримано середнє зменшення розміру утворень на 21,1 %. У всіх хворих отримано негативний хірургічний край та у всіх випадках після виконання резекції нирки була відсутня необхідність у гемодіалізі. Ця підтверджувало можливість підвищення вірогідності резекції нирки та доцільність використання обраної методики у вибраних пацієнтів [229].

Доцільність використання пазопанібу (800 мг) для збереження ниркової паренхіми при пухлині високої складності та у тих випадках, коли виконання нефректомії призвело б до зменшення рівня клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв/1,73 м² підтверджена дослідженням Rini et al. [210]. Загалом до дослідження було залучено 25 пацієнтів, серед яких у 71 % відзначено зменшення складності утворення, у 92 % – зменшення пухлинного об'єму.

Резекцію нирки в підсумку виконано у 80 % (20/25) хворих зі збільшенням функціонуючої паренхіми до 173 см³ ($p = 0,0015$).

Аналогічними дослідженням Karam et al. та Lane et al. було показано зменшення первинної пухлини на 28,3 % та 32 % із достовірно високим відсотком пацієнтів, які реагували на аксітиніб та сунітиніб відповідно, що в підсумку дало змогу використати органозберігаючу тактику [147, 157].

Основним зауваженням до проведення передопераційної терапії при НКР є стурбованість щодо виникнення інтра- та післяопераційних ускладнень, обумовлених специфічною дією препарату, що впливає на ангіогенез та може призвести до поганого загоєння рани. Зокрема, в дослідженні з використання бевацизумабу було показано значну кількість післяопераційних ускладнень хірургічної рани, які спричинили збільшення тривалості лікування [141]. В дослідженні, представленому авторами, 20,9 % пацієнтів мали уповільнене загоєння рани.

Проте Cowey et al. не виявили будь-якого уповільнення загоєння ран або надмірних крововиливів у їхньому проспективному дослідженні щодо застосування сорафенібу в 30 пацієнтів [87]. Автори не відзначали токсичності 4–5 ступеня або інших хірургічних ускладнень, незважаючи на припинення лікування в середньому за 3 дні до операції. Вважалося, що такі результати може пояснити коротший період напіввиведення сорафенібу порівняно з бевацизумабом. Однак Powles et al. [206], вивчаючи доопераційне використання сунітинібу в дослідженні фази II у пацієнтів з метастатичним НКР, у своїй праці повідомили про 13 % відтермінованих ускладнень післяопераційної рани.

Незважаючи на те, що призначення неоТТ має певні переваги у пацієнтів із метастатичним НКР, її роль у передопераційному лікуванні первинного місцево-поширеного раку нирки з кінцевим завданням зниження розміру пухлини й поліпшення хірургічної резектабельності, залишається невизначеною [179].

Cowey et al. повідомили про клінічне випробування фази II сорафенібу в неоад'ювантному режимі у хворих із НКР II стадії та вище [87]. Серед 30 пацієнтів, залучених до дослідження, 17 (44 %) мали метастази. Зменшення розмірів первинної пухлини у відповідь на сорафеніб було в 9,6 % хворих, тоді як більшість пацієнтів мали стабілізацію за RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 96 %, і тільки в двох випадках відзначено часткову відповідь. Не було пацієнтів із прогресією захворювання і не виявлено відмінності в діаметрах пухлин до та після лікування ($p < 0,0001$).

Silberstein et al. [229] повідомили про когорту з 12 пацієнтів (із ХНН), пухлиною єдиної нирки або двобічними пухлинами) з НКР. Пацієнти отримали два курси неоад'ювантної таргеної терапії сунітинібом. П'ять пацієнтів мали метастатичний НКР, а всі інші – локалізований НКР. Діаметр первинної пухлини зменшився в середньому на 1,5 см. Згідно з RECIST не відзначено прогресії захворювання, чотири пацієнти мали часткову відповідь і 10 – стабілізацію.

Hellenthal et al. [124] вивчали проспективно 20 пацієнтів із НКР, що була підтверджена біопсією, й отримували передопераційно сунітиніб протягом 3 міс. Загалом у 17 (85 %) пацієнтів відзначено зменшення розміру пухлини із середнім показником 11,8 %. На основі RECIST один пацієнт мав часткову відповідь, водночас у всіх інших констатовано стабілізацію процесу. Після курсу неоТТ 8 пацієнтам із T1b проведено лапароскопічну РН.

Rini et al. [210] повідомили про 25 хворих, які отримували щодня пазопаніб у межах дослідження фази II. Загалом 92 % пухлин зменшились із медіаною в 1,5 см і середньою регресією первинного вогнища в 26 %. Часткова відповідь відзначена в 32 % пацієнтів зі зниженням складності пухлини; за нефрометричною системою RENAL – у 36 % пацієнтів.

Однією з потенційних переваг передопераційної системної терапії є можливість перетворення неоперабельної пухлин нирки на хірургічно резектабельні. Існують численні дослідження, однак відзначається велика неоднорідність аналізованих груп (пухлини на різних стадіях) [95]. Проблема полягає у відсутності стандартизації щодо визначення можливості видалення

пухлини в різних медичних центрах, що залежить від багатьох факторів, з-поміж яких основними є вміння і досвід хірурга, а також наявність багатопрофільної хірургічної команди. Незважаючи на гетерогенні дані, початкові результати свідчать, що в разі нерезектабельних пухлин цей підхід може мати деякі переваги.

У ретроспективному дослідженні Lane et al. [157] 72 потенційних кандидати на операцію отримували сунітиніб до видалення первинної пухлини. Шістдесят відсотків були пацієнти з неметастатичним місцево-поширеним НКР. Наприкінці дослідження 62 (86 %) хворим проведено хірургічне лікування. Результати показали значне зменшення середнього розміру первинної пухлини від початкового – 72 мм до 53 мм після лікування. Загалом лікування привело до зменшення пухлини на 32 %, у 15 (19 %) пацієнтів відзначено часткову відповідь. Це дослідження також показало, що відсутність ураження лімфатичних вузлів, світлоклітинний тип та невисокий ступінь диференціації за Фурманом були статистично значущими предикторами відповіді за RECIST.

У ретроспективному дослідженні Tomas et al. [240] загалом у 19 пацієнтів із поширеним НКР, що вважався непридатним до операції через нерезектабельність пухлини або наявність двобічного ураження. Ці пацієнти в середньому отримали два курси сунітинібу, поки первинна пухлина не розглядалася хірургом як «резектабельна» або до виявлення прогресування захворювання. Пухлини спочатку називали нерезектабельними через громіздку лімфаденопатію (1 пацієнт), суміжно задіяні органи або судинну інвазію (3 пацієнти), через високий ризик травми життєво важливих судин (3 пацієнти) або через масивне метастатичне ураження. П'ятнадцять пацієнтів у цій групі мали метастатичну хворобу. Загалом 4 (21 %) пацієнти мали захворювання, що адекватно відповіло на терапію. Їм було проведено радикальну нефректомію.

Все більше доказів у літературних джерелах, що існує зв'язок між ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та хронічним захворюванням нирок. Органозберігаюче лікування дозволяє зберегти додаткові функціонуючі нефрони з референтними показниками онкологічної виживаності порівняно

з нефректомією [128, 139]. Наразі розширюються показання до проведення органозберігаючих оперативних втручань. Саме в такому випадку використання терапії, яка підвищуватиме імовірності проведення резекції нирки, є досить привабливим із позиції максимального збереження функціонуючої паренхіми нирки.

Сьогодні все більшого значення набуває використання імунотерапії в лікуванні раку нирки. Так, оглядом Ghali F. [99] відзначено велику кількість клінічних досліджень, що тривають, заснованих на використанні імунотерапії чи комбінації останньої з таргетною терапією в неоад'ювантному режимі лікування в разі хірургічно складних локалізованих чи місцево-поширених пухлин нирки (T1b–T4; N0–1; M0). Вже отримані обнадійливі первинні результати МК-3475-031, NCT02575222, MEDI 4736, NCT03055013 досліджень, що підтверджують валідність використання неоад'ювантного підходу в лікуванні хірургічно складного локалізованого чи місцево-поширеного НКР.

Аналізуючи представлені літературні дані стосовно використання неоТТ, варто відзначити, що вони були розрізненими та малочисленими, з невеликою кількістю залучених до дослідження пацієнтів. Усі опубліковані роботи мали ретроспективний характер. Тільки в 2021 р. Voylenko et al. [259] опублікували результати першого рандомізованого дослідження щодо вивчення ефективності неоад'ювантної ТТ у лікуванні локалізованого НКР. Основну групу склали пацієнти, яким проводили неоад'ювантну таргетну терапію препаратами першої лінії (пазопаніб або сунітиніб) у вигляді 2 блоків та оперативне лікування (нефректомія чи резекція нирки), в контрольну — хворі, яким проводили лише оперативне лікування. Автори доказали, що розроблений комбінований підхід лікування хворих на локалізований НКР із використанням неоад'ювантної ТТ привів до статистично значущої регресії пухлини в середньому на $(20,4 \pm 14,4)$ $(17,1–23,8)$ %, за умови розміру первинної пухлини $(61,3 \pm 19,5)$ $(56,5–65,7)$ мм, що дозволило провести органозберігаюче оперативного лікування в 90,3 % випадках порівняно з 48,8 % серед пацієнтів без проведення ТТ ($\chi^2 = 33,9$; $p < 0,001$). Оптимальною тривалістю неоТТ у хворих на локалізований НКР

є використання 2-х циклів. Збільшення кількості блоків терапії підвищувало тривалість та вартість лікування, частоту побічних проявів ТТ на 17 % за відсутності подальшої регресії НКР і не впливало на рівень інтраопераційної крововтрати, тривалість операції та госпіталізації та, саме головне, вибір типу хірургічного втручання, ($p > 0,05$). Неоад'ювантна ТТ загалом не призводить до збільшення тривалості операції (Mann-Whitney U-test; $p = 0,62$), кількості периопераційних ускладнень ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,77$) та післяопераційного ліжка-дня (Mann-Whitney U-test; $p = 0,47$), однак статистично значно підвищує об'єм кровотрати до (407 ± 224) мл під час проведення резекції нирки (Mann-Whitney U Test; $p = 0,013$). Загалом у хворих на локалізований НКР проведення неоад'ювантної ТТ безпосередньо не вплинуло на показник канцер-специфічної та загальної виживаності (Kaplan-Meier Test: $p = 0,18$). Упровадження комбінованого підходу з використанням неоад'ювантної ТТ дає змогу опосередковано підвищити рівень 5-річної загальної виживаності (81 % для резекції нирки проти 71,6 % для нефректомії (Kaplan-Meier Test: $p = 0,044$) за рахунок збільшення до 90,3 % кількості проведених резекцій нирки.

Підсумовуючи все вищесказане, зазначимо, що проведення неоТТ у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР – це розумна тактика, яка дасть змогу зменшити розміри і пухлини, і метастатичних вогнищ, оцінити ефективність самої системної терапії та відібрати хворих, які отримають перевагу від комбінованого лікування, а найголовніше – уможливить проведення органозберігаючого лікування в значної частини хворих, покращить показники загальної виживаності та якості життя цього контингенту хворих.

Результати розділу викладені в наукових публікаціях [2, 29, 260, 261]:

– Вітрук Ю. В., Стаховський Е. О., Войленко О. А. та ін. Сучасні системи оцінки пухлинного ураження нирки (огляд літератури). Клин. онкология. 2013. №3 (11). С. 98–103.

- 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.
- Voylenko O., Stakhovskyi O., Kononenko O. et al. 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.
- Voylenko O., Stakhovskyi O., Kononenko O. et al. The use of neo adjuvant targeted therapy in patients with localized RCC. 10th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancer, 8–11 November 2018, Amsterdam, The Netherlands. Pub. Urol. Suppl. 2018. Vol. 17, № 14. P. e. 2939.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Робота побудована на двох ретроспективних та чотирьох проспективних дослідженнях та містить аналіз результатів обстеження та лікування 422 хворих на нирково-клітинний рак:

- ретроспективне дослідження визначення молекулярно-генетичних маркерів чутливості пухлини нирки до таргетної терапії та факторів прогнозу перебігу захворювання;
- ретроспективне дослідження оцінки морфо-функціональних змін у нирках залежно від розміру, форми росту та локалізації пухлини;
- проспективне дослідження оцінки впливу таргетної терапії на вибір тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР;
- проспективне дослідження визначення відсотка функціонуючої паренхіми нирки та нефрометричних параметрів, які впливали на вибір хірургічної тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР;
- проспективне дослідження оцінки ефективності циторедуктивної резекції нирки у хворих на мНКР;
- проспективне дослідження оцінки ефективності резекції нирки за місцево-поширеного НКР.

Усі хворі, 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 при Національному інституті раку, дослідження проведені з дотриманням сучасних етичних норм та стандартів.

Дослідження 1. 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 проведено неоад'ювантну таргетну терапію та хірургічне видалення пухлини в Національному інституті раку впродовж 2015–2019 рр. Вік хворих коливався від 26 до 79 ($56,2 \pm 9,6$) років; чоловіків було 91 (72,2 %), жінок – 35 (27,8 %). Розмір пухлини – від 38 до 170 ($74,3 \pm 23,3$) мм. Залежно від ступеня клінічного ефекту неоад'ювантного лікування проведено розподіл пацієнтів на дві групи: пухлини 0–10 % та 11–20 % регресії за критерієм RECIST 1.1 ми відносили до резистентних; пухлини з повною або частковою регресією (> 20 %) – до чутливих (рис. 2.1).

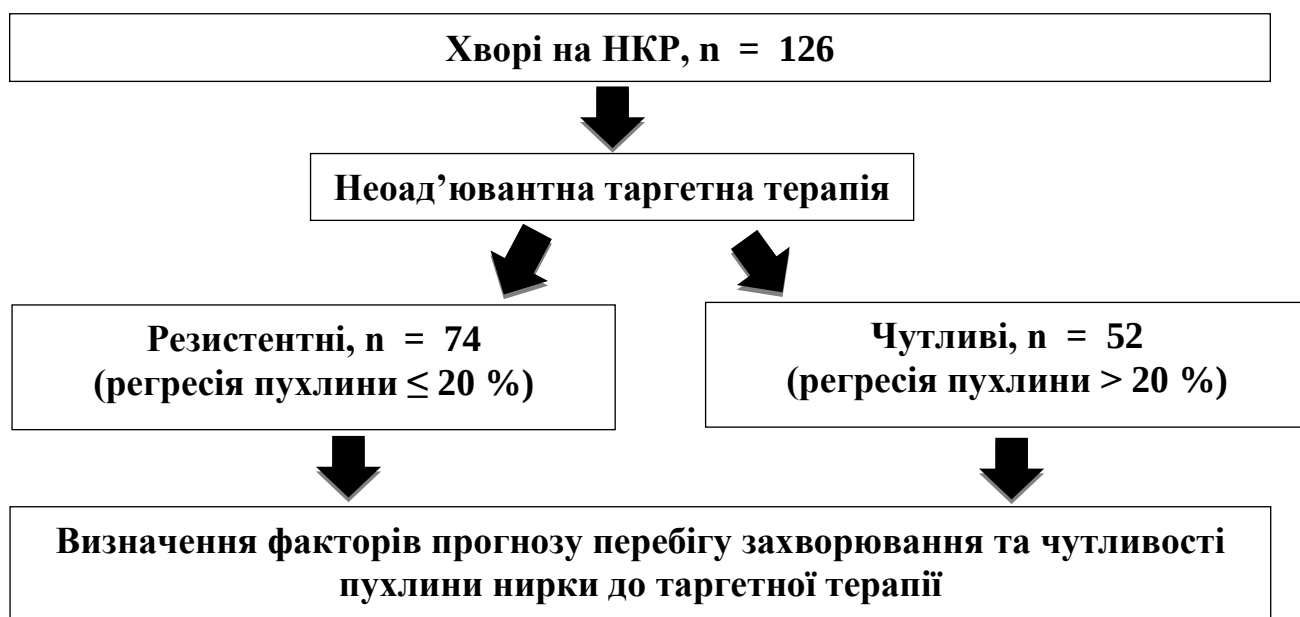


Рис. 2.1. Дизайн дослідження з визначення молекулярно-генетичних маркерів чутливості пухлини нирки до таргетної терапії та факторів прогнозу перебігу захворювання

Дослідження 2. Оцінка впливу пухлини на морфо-функціональні зміни в нирках. Ретроспективно проаналізовані результати обстеження та лікування 49 хворих на НКР, які впродовж 2015–2020 рр. перебували на лікуванні в Національному інституті раку. Критерієм залучення пацієнтів із НКР

у дослідження були пухлини T1a–T3a стадії, за будь-якого N, будь-якого M. Пацієнти з пухлиною єдиної нирки, двосторонніми пухлинами, супутньою онкопатологією не були залучені до цього дослідження. Для порівняльної оцінки морфо-функціональних змін у нирках залежно від розміру пухлини пацієнтів було розділено на три групи: до першої залучено 9 (31 %) хворих, у яких максимальний діаметр пухлини складав 40 мм і менше (T1a стадія); другу групу склали також 9 (31 %) пацієнтів із діаметром пухлини більше 40 мм, але менше 70 мм (T1b стадія); третю групу – 11 (37,9 %) хворих, у яких діаметр пухлини був 70 мм і більше (T2 стадія).

Для порівняльної оцінки залежності морфо-функціональних змін в нирках від поширеності первинної пухлини пацієнтів було розподілено на дві групи: до першої залучено 29 (59,2 %) хворих із гістологічно підтвердженим локалізованим раком (T1a–T2b стадія); до другої групи – 20 (40,8 %) пацієнтів із екстракапсулярним поширенням пухлини (T3a, T4 стадія) (рис. 2.2).

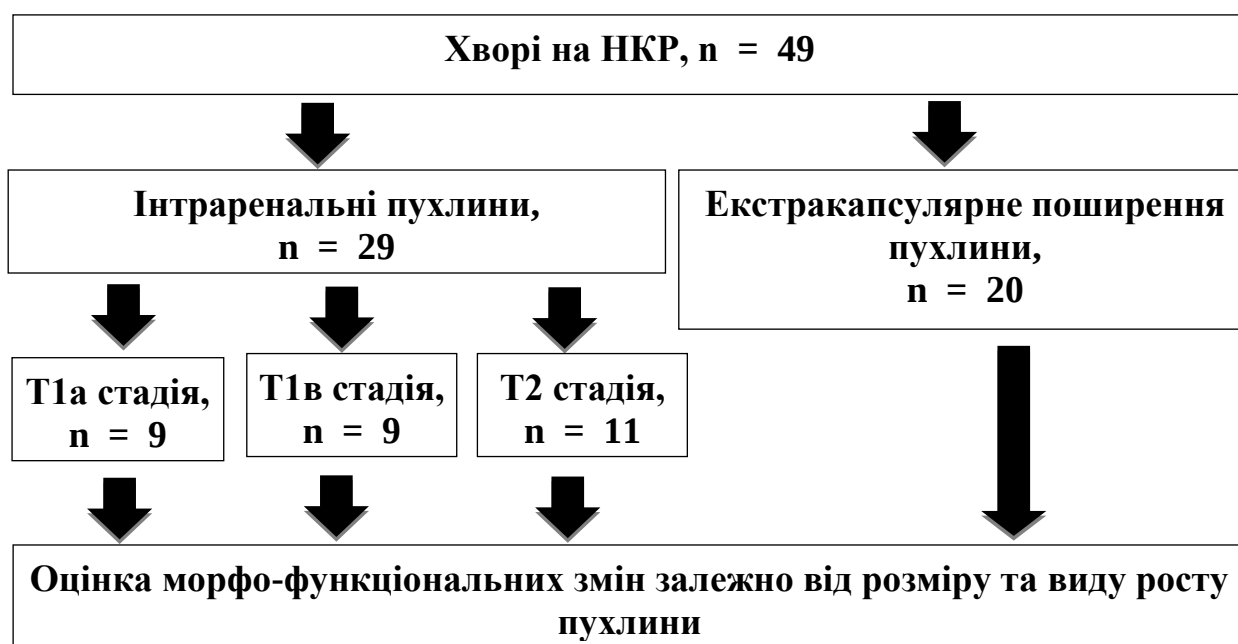


Рис. 2.2. Дизайн дослідження з оцінки впливу пухлини на морфо-функціональні зміни в нирках

Дослідження 3. Оцінка впливу таргетної терапії на вибір тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР. З метою вдосконалення органозберігаючої тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР шляхом розробки комплексного підходу з використанням неoad'ювантної таргетної терапії, спрямованої на зменшення розмірів пухлини нирки та можливого подальшого проведення органозберігаючого лікування, усім хворим, які були прийняті до клініки з ризиком виконання резекції нирки згідно з NCIU-нефрометрією 50 % / 50 %, проводили таргетну терапію за стандартною схемою у вигляді 2-х блоків: pazopanib 800 мг щоденно перорально протягом 2 міс.; sunitinib по 50 мг щоденно протягом 28 діб, з перервою в прийомі препарату протягом 14 діб та повторним 28-денним курсом терапії. До призначення терапії усім хворим була виконана біопсія пухлини нирки та морфологічно підтверджений світлоклітинний нирково-клітинний рак. Після проведення терапії виконували оцінку її ефективності на основі даних СКТ чи МРТ за критеріями RECIST 1.1 та з обов'язковим урахуванням відсотка регресії основного вогнища в нирці.

Оперативне лікування проводили в термін не менше 2 тижнів після припинення або закінчення курсу неoad'ювантної таргетної терапії задля повного виведення таргетного препарату з організму та кращої регенерації тканин після хірургічного втручання. Оцінку ефективності неoad'ювантної таргетної терапії проводили за кількістю виконаних операцій, особливо – органозберігаючих, кількістю та важкістю інтра- та післяопераційних ускладнень, тривалістю операції та післяопераційного ліжка-дня. Загалом неoad'ювантну таргетну терапію отримали 126 пацієнтів: 66 (52,4 %) хворих на місцево-поширений та 60 (47,6 %) – на метастатичний НКР (рис. 2.3).

Хворі на місцево-поширений та метастатичний НКР, n = 126

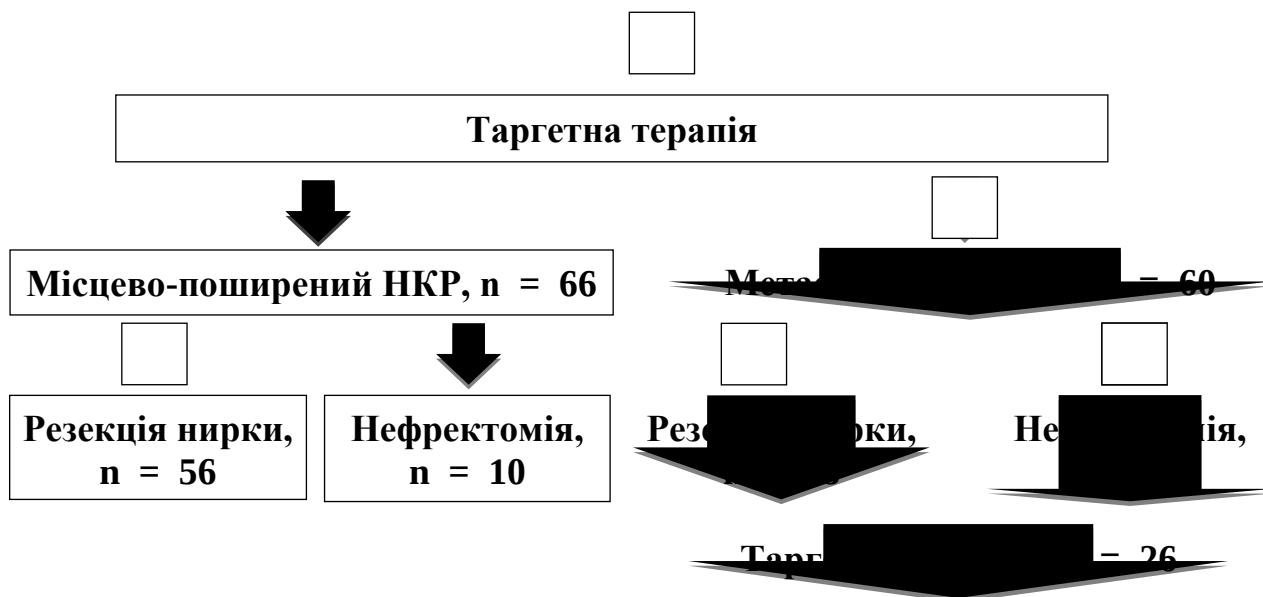


Рис. 2.3. Дизайн дослідження з оцінки впливу неоад'ювантної таргетної терапії на вибір тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР

Дослідження 4. Оцінка нефрометричних параметрів, які впливали на вибір хірургічної тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР. Згідно з критеріями залучення / вилучення до / з проспективних досліджень оцінки ефективності органозберігаючого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний рак, загалом у дослідження було рандомізовано 221 хворого. Незважаючи на те, що одним з основних критеріїв залучення була наявність відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження понад 50 %, у 106 (48 %) пацієнтів оперативне втручання закінчилось нефректомією, що спонукало до проведення ретроспективного аналізу нефрометричних параметрів (розміри, вид росту, розташування пухлини, її відношення до структур нирки, відсоток збереженої паренхіми нирки), що впливали на вибір тактики лікування у групах пацієнтів, яким була виконана резекція нирки чи нефректомія (рис. 2.4).

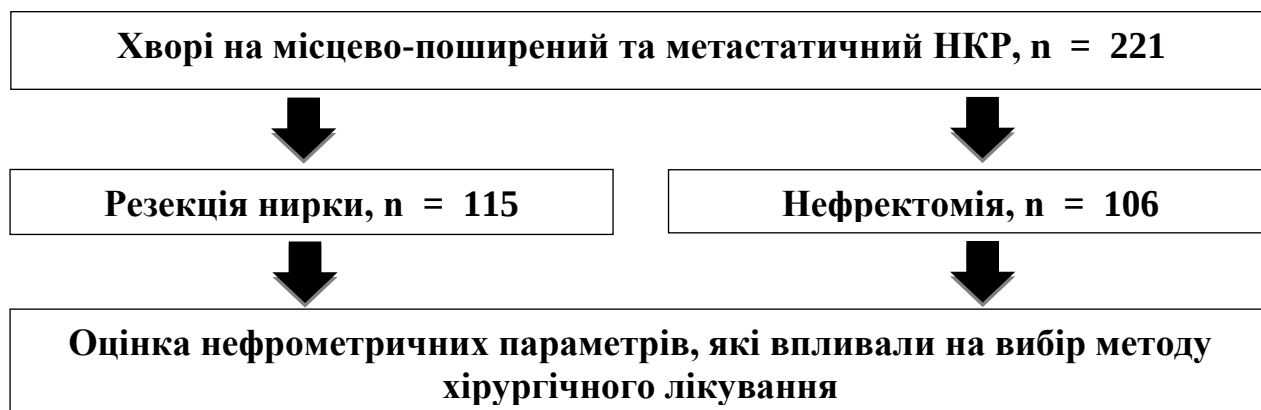


Рис. 2.4. Оцінка нефрометричних параметрів, які впливали на вибір хірургічної тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР

Дослідження 5. Оцінка ефективності циторедуктивної резекції нирки в лікуванні хворих на мНКР. У Національному інституті раку з 2008 р. триває проспективне нерандомізоване дослідження, яке має на меті перевірити клінічну ефективність циторедуктивної резекції нирки в лікуванні хворих на мНКР. У випадку виконання резекції нирки хворого рандомізували до групи циторедуктивної резекції (ЦР), якщо виконана нефректомія – до групи циторедуктивної нефректомії (ЦН). Проміжний аналіз було проведено в березні 2021 року. Критеріями залучення до проміжного аналізу дослідження були: вік хворих від 18 до 80 років; клінічно та гістологічно підтверджений метастатичний світлоклітинний нирково-клітинний рак (будь-яке Т / будь-яке N / M1); відсутність тромбозу ниркової чи нижньої порожнистої вени; відсоток функціонуючої паренхіми нирки на боці ураження понад 50 %. Пацієнтів із двобічними пухлинами нирки, вираженою хронічною хворобою нирок (сШКФ < 30 мл/хв), супутньою онкопатологією чи будь-якими іншими системними захворюваннями, не залучали до цього аналізу. Загалом до проміжного аналізу було залучено 109 хворих. Залежно від виду лікування, до першої групи увійшло 55 (40,7 %) пацієнтів, яким була виконана ЦР, до другої групи – 54 (40 %) хворих, яким виконана ЦН (рис. 2.5).

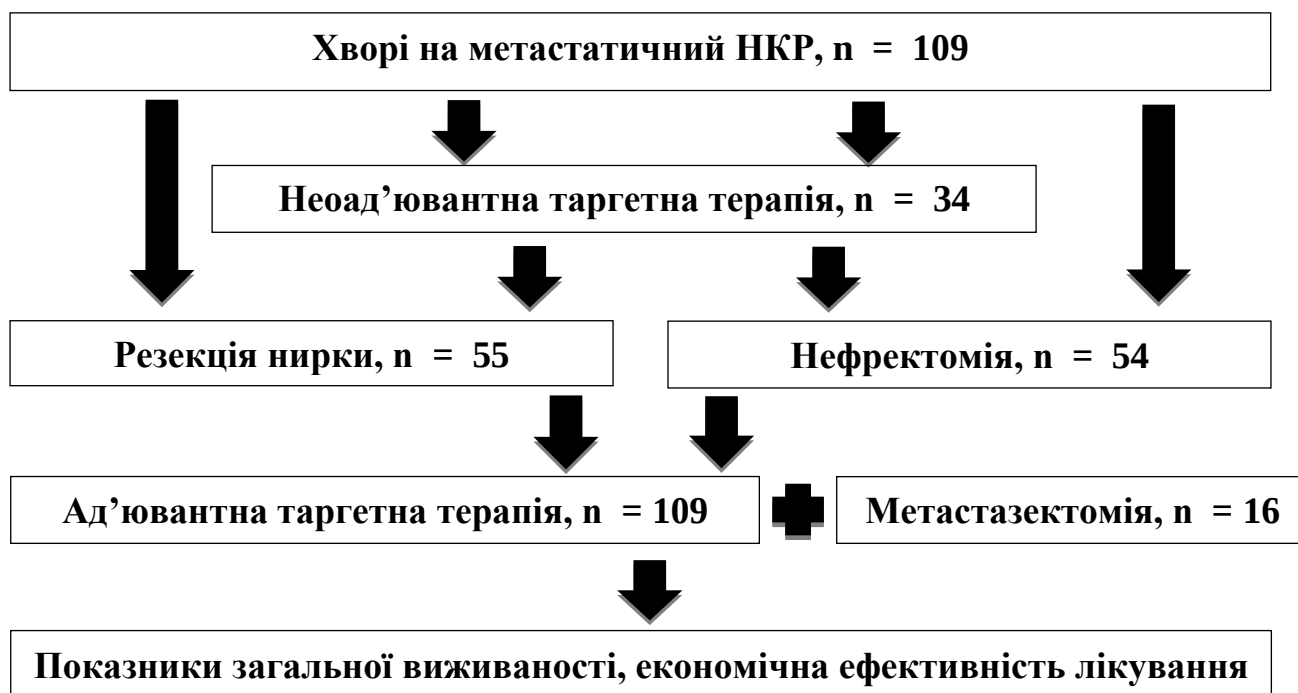


Рис. 2.5. Дизайн дослідження оцінки ефективності циторедуктивної резекції нирки в лікуванні хворих на мНКР

Дослідження 6. Оцінка онкологічних та функціональних результатів органозберігаючого лікування в разі місцево-поширеного НКР. Починаючи з квітня 2008 р., у Національному інституті раку триває проспективне нерандомізоване дослідження оцінки ефективності резекції нирки в разі місцево-поширеного НКР. У випадку виконання резекції нирки хворого рандомізували до групи резекції нирки, якщо виконана нефректомія – до групи нефректомії. Проміжний аналіз проведено в грудні 2021 р. Критерії залучення: вік хворих від 18 до 80 років; клінічно та гістологічно світлоклітинний нирково-клітинний рак (T3a, T4, N0, M0); відсутність тромбозу нижньої порожнистої вени, відсоток функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження понад 50 %. Пацієнтів із двобічними пухлинами нирки, вираженою хронічною хворобою нирок (сШКФ < 30 мл/хв), супутньою онкопатологією чи будь-якими іншими системними захворюваннями, не залучали до цього аналізу.

Загалом до проміжного аналізу було залучено 112 хворих: до першої групи увійшли 60 (53,6 %) пацієнтів, яким виконана резекція нирки; до другої групи – 52 (46,4 %) хворих, яким виконана нефректомія (рис. 2.6).

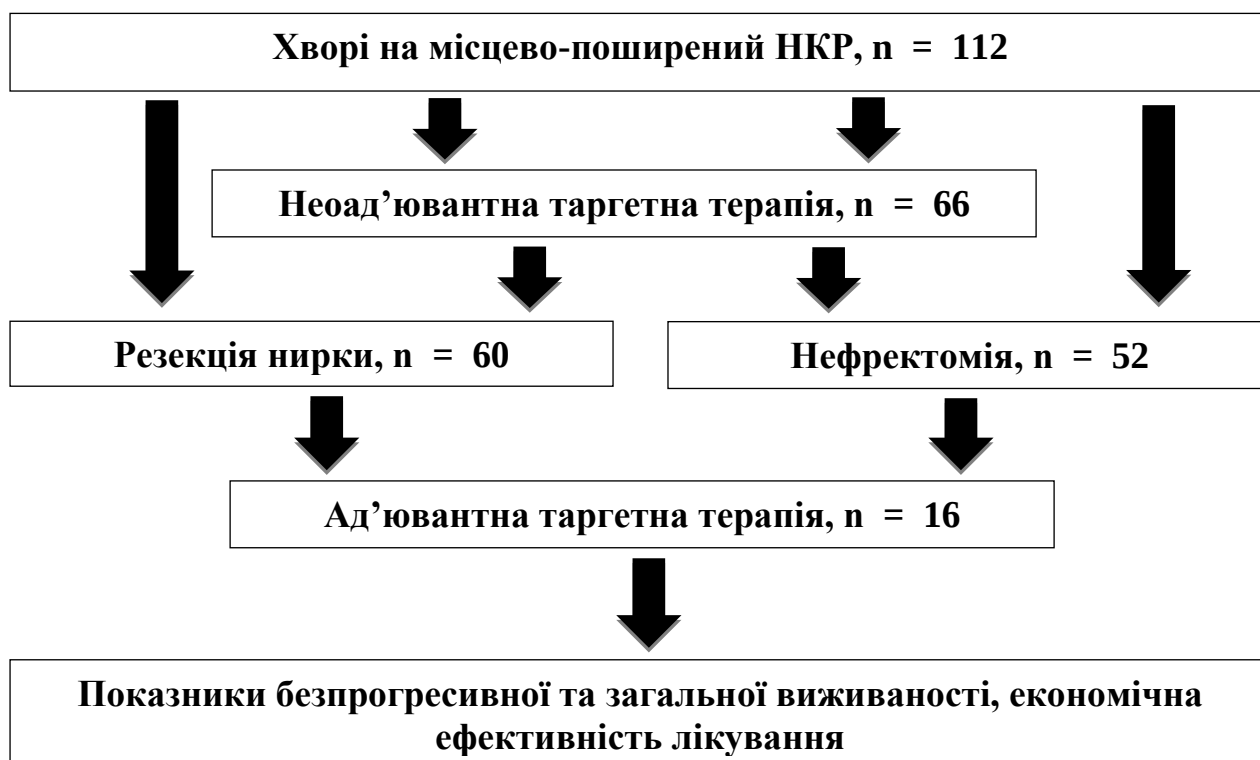


Рис. 2.6. Дизайн дослідження з оцінки ефективності резекції нирки в лікуванні хворих на місцево-поширений НКР

2.2. Методи дослідження

Клінічна картина НКР в останні десятиліття значно змінилась, водночас класична тріада клінічних симптомів (макрогематурія, біль, новоутворення, що пальпується) наразі трапляється рідко (6–12 %). Серед місцевих проявів найчастіше хворі скаржаться на біль в попереку та гематурію. Біль, як правило, виникає за інвазії або здавлення пухлиною навколишніх структур, а також у разі ниркової кольки, обумовленої обструкцією сечоводу згортками крові. «Пухлина, що пальпується» — третій симптом, який на момент встановлення діагнозу діагностується у 12–15 % випадків [43, 49, 249].

Артеріальна гіпертензія виявляється у 15 % пацієнтів. Підвищення артеріального тиску в разі РН може бути зумовлено різними причинами: здавлюванням сегментарних артерій, формуванням артеріовенозних шунтів,

оклюзією сечоводу, метастазами в головний мозок, а також підвищенням секреції реніну пухлиною [128, 136].

У 25–30 % випадках захворювання діагностують за симптомами метастатичної хвороби. Для ураження легень першим проявом є кашель та кровохаркання. Кісткові метастази можуть виявлятися больовим синдромом, компресією спинного мозку, розвитком патологічного перелому, появою пухлини, що пальпується. Поява та швидке наростання неврологічної симптоматики може бути ознакою ураження головного мозку. Виникнення безсимптомної жовтяниці може вказувати на наявність множинних метастазів у печінці [57, 103, 152, 247].

Розширення підшкірних вен живота, патологічне варикоцеле, набряк ніг та тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, протеїнурія, які розвиваються у 50 % пацієнтів у разі пухлинного тромбозу, є ознаками пухлинного тромбозу чи синдрому стиснення нижньої порожнистої вени збільшеними лімфатичними вузлами або пухлиною [123, 174, 190].

У нормі ниркова паренхіма продукує різні біологічно активні речовини (ренін, простагліцин, еритропоєтин, тромбосани, простагландини та активні форми вітаміну Д). Пухлина може призвести до підвищеної секреції даних речовин ниркою або до продукції інших гормонів, таких як інсулін, глюкагон, паратгормон, людський хоріонічний гонадотропін.

Гіпертонія, втрата маси тіла, кахексія, нейроміопатія, гіпертермія, амілоїдоз, підвищене ШОЕ, анемія, гіперкальціємія, поліцитемія, порушення функції печінки — ознаки паранеопластичного синдрому, який виникає в 30 % випадках і можуть бути єдиною ранньою ознакою щодо можливого пухлинного ураження нирки. Паранеопластичні прояви зазвичай зникають після видалення пухлини, але можуть виникнути знову в разі розвитку рецидиву або появи віддалених метастазів [46, 152, 215].

Враховуючи вищевикладене, особливості клінічних проявів місцево-поширеного та метастатичного НКР потребували спеціального комплексного обстеження, яке передбачало вивчення анамнестичних даних, оцінку загального

стану хворого за Карновським [149] та ECOG статусу [201], клініко-лабораторних, променевих та функціональних, а також патоморфологічних і молекулярно-генетичних методів дослідження. Виразність супутньої патології визначали на основі Charlson scoring system [78]. Відповідь пухлини на проведену таргетну терапію оцінювали відповідно до RECIST 1.1 [97]. Ускладнення хірургічного лікування оцінювали за бальною системою Clavien-Dindo [83], інтраопераційною крововтратою, тривалістю післяопераційного перебування, показниками лікарняної летальності та 30-денних повторних госпіталізацій.

До анамнестичних даних долучено вивчення скарг, факторів ризику виникнення раку нирки, анамнезу життя та захворювання з чітким визначенням супутньої патології, тривалості захворювання та попереднього лікування.

Найважливішими лабораторними параметрами, окрім загальноприйнятих, які обов'язково визначали у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР, були:

- гемоглобін, кількість нейтрофілів та тромбоцитів, рівень скоригованого сироваткового кальцію, ЛДГ – із метою визначення відношення хворого до групи ризику згідно з MSKCC та IMDC [126, 194];
- креатинін сироватки крові, який дозволяє оцінити функціональний стан нирок;
- лужна фосфатаза сироватки крові, підвищення рівня якої може свідчити про наявність метастазів у печінку та кістки скелета.

Спіральна комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія є основними методами променевої діагностики нирково-клітинного раку, які використовуються для визначення основних характеристик пухлини та розповсюдженості процесу з метою чіткого стадіювання захворювання згідно з сучасною TNM класифікацією [236], а також для порівняльного аналізу та оцінки ефективності проведеного лікування.

СКТ надає повну інформацію про: функцію контралатеральної нирки; первинне поширення пухлини; ураження вен; стан локорегіонарних лімфовузлів;

стан надниркових залоз та інших органів і систем [104]. МРТ може надати додаткову інформацію про ураження вен, якщо рівень пухлинного тромбу НВП погано визначається на СКТ. Також вона показана пацієнтам з алергією на контрастну речовину, під час вагітності та у хворих із нирковою недостатністю, оскільки оцінює динамічне посилення без опромінення [203].

За допомогою цих двох променевих методів діагностики, згідно з R.E.N.A.L. nephrometry score [157], визначали такі нефрометричні параметри: розміри пухлини (≤ 40 мм > 40 мм, але < 70 мм ; ≥ 70 мм), вид росту (екзофітний чи ендофітний), відстань до порожнинної системи нирки (≤ 4 мм; < 7 мм, але > 4 мм ; ≥ 7 мм), її розміщення (верхній, середній чи нижній сегмент; передня чи задня поверхня). Окрім описаних параметрів, усім хворим обов'язково обчислювали відсоток збереженої паренхіми нирки на боці ураження за розробленою в клініці методикою [40, 30]. У сукупності ці параметри стали одними з основних критеріїв у виборі тактики лікування хворих на НКР.

Основним і вкрай важливим методом оцінки функціонального стану здорової та ураженої пухлиною нирки у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР була динамічна реносцинтиграфія, яка дала змогу за допомогою гамма-камер одночасно визначати положення, форму та розміри нирок, а головне – їхню роздільну функцію. Визначення швидкості клубочкової фільтрації ураженої та здорової нирки, особливо у хворих із супутньою патологією, допомагали вибрати оптимальну тактику лікування з огляду на можливість виникнення ниркової недостатності в майбутньому [18].

Наступним методом діагностики, з метою верифікації діагнозу та визначення подальшої тактики лікування, була біопсія пухлини нирки. Суть методу полягає в тому, що під місцевим знеболенням та контролем УЗД чи СКТ за допомогою біопсійної голки проводили забір матеріалу з декількох ділянок пухлини: один із центральної, інший – із периферичної зони за розміру пухлини менше 40 мм, а більше двох стовпчиків із периферичної зони – у разі пухлини, розмір якої становив більше 40 мм (розірвані стовпчики тканини та коротші 10 мм уважали непридатними для дослідження). Всі стовпчики тканини

вміщували в промаркований контейнер із 10 % розчином нейтрального формаліну та передавали до патоморфологічної та молекулярно-генетичної лабораторії.

Патоморфологічне дослідження матеріалу проводили у відділенні патологічної анатомії Національного інституту раку за такою методикою: макропрепарат фіксували в 10 % водному нейтральному розчині формаліну. Для виготовлення гістологічних препаратів з різних ділянок вирізали шматочки розмірами до 0,5 x 0,5 x 0,5 см. Фарбування зразків виконували за допомогою гематоксилін-еозину. Визначали ступінь гістопатологічної атипії ядер пухлини нирки за Фурманом [108], а також оцінювали морфологічні зміни в паренхімі нирки поблизу пухлини та на ділянці, яка максимально віддалена від неї, вимірюювали середній діаметр канальця, товщину його стінки, міжканальцеву відстань.

Для дослідження біомаркерів на клінічному матеріалі хворих (парафінові блоки пухлини) було застосовано у реальному часі метод ПЛР, який проводився в клініці персоналізованого дизайну діагностики та терапії «Онкотераностика». З парафінових блоків із пухлинною тканиною виділяли тотальну РНК за допомогою комерційного набору «RNeasy FFPE Kit» (QIAGEN, Німеччина). На спектрофотометрі «NanoDrop 2000c Spectrophotometer» (ThermoScientific, США) визначали кількість виділеної РНК. Чистоту виділеної РНК контролювали за співвідношенням величин оптичного поглинання за умови довжини хвиль 260 та 280 нм.

До проведення ПЛР розчиняли РНК у tris-EDTA буфері та зберігали за температури 20 °С. Зворотно-транскриптазну полімеразно-ланцюгову реакцію (ЗТ-ПЛР) проводили на системі виявлення QuantStudio 5 Dx Real-Time PCR System (ThermoScientific, США) з використанням комерційного набору для (ЗТ-ПЛР) Maxima™ SYBR Green/ROX Master Mix (2X) (ThermoScientific, США) за протоколом виробника.

Для визначення мікроРНК використовували окремий stem-loop праймер для синтезу комплементарної дезоксирибонуклеїнової кислоти (кДНК) та

універсальний reverse primer 5'- GTGCAGGGTCCGAGGT-3', за методикою stem-loop miRNA RT-PCR [284]. Послідовності праймерів для виявлення мікроРНК були отримані за допомогою ресурсу <http://genomics.dote.hu:8080/mirnadesigntool> та синтезовані компанією Metabion, Німеччина (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Послідовності праймерів для оцінки експресії мікроРНК в пухлинній тканині хворих на НКР

мікро РНК	Stem-loop-праймер	Forward-праймер
hsa-miR-99b	5' – GACCCACAGACACGAGCTTGTG TGCGGCGAAGGCCCCGCAAGGTCGGTT CTACGGGTGGGTGCC - 3'	5' – TTGTGGCA CCCACCCGTA - 3'
hsa-miR-144	5' – GCCCGGACTAGTACATCATCTATA CTGTAGTGTCTCATCGCAAACCTTACAGT ATATGATGATATCCCAGCCAGGGCCCC A - 3'	5' - TTGTTTGGG GCCCTGGCT - 3'
hsa-miR-155	5' – ATGCTAATATGTAGGAGTCAGTTG GAGGCAAAAACCCCTATCACGATTAGC ATTAACAG - 3'	5' - GTGGGTTA ATGCTAATCGT GAT - 3'
hsa-miR-210	5' – CGCTGCCCAGGCACAGATCAGCCG CTGTCACACGCACAGTGGGTCTGGGGC AGCGCAGTGTGCGGTGGGCAGGGGCTG CCCTGCGCCTGGAGGCACTGCCGGGT - 3'	5' – GTTTCTGT GCGTGTGACA G - 3'
hsa-miR-222	5' – AAGATGCCATCAGAGACCCAGTAG CCAGATGTAGCTGCTGATTACGAAAGA CAGGATCTACACTGGCTACTGAGCCAT TGAGGGTACCTACACCTTCCAGCAGC - 3'	5' – GTTGCTGC TGGAAGGTGT A - 3'
hsa-miR-302a	5' – CCAAAACATGGAAGCACTTACTTCT TTAGTTTCAAAGCAAGTACATCCACGTT TAAGTGGTGG - 3'	5' – GTCCACCA CTTAAACGTGG - 3'
hsa-miR-377	5' – AAAGTTGCCTTTGTGTGATTCAACA TAAATAAAGCGAATTCACCAAGGGCAA CCTCTGCTCAA - 3'	5' – GTTTTGAG CAGAGGTTGCC - 3'

По закінченню ЗТ-ПЛР до продукту реакції додавали суміш реагентів (табл. 2.2) і проводили ПЛР у реальному часі за заданими умовами (табл. 2.3).

Таблиця 2.2

Склад реакційної суміші для ПЛР

Компонент реакційної суміші	Кількість на 20 мкл реакційної суміші
2-універсальна суміш Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X), ThermoScientific, USA	10,00
Вода, очищена від нуклеаз	4,00
20 x суміш forward та reverse праймерів для мікроРНК	1,00
кДНК	5,00
Усього	20,00

Таблиця 2.3

Умови проведення ПЛР (кількість зразка – 20 мкл)

Крок	Активация білка AmpliTaqGold	Полімеразна ланцюгова реакція	
	HOLD	цикл (40 циклів)	
		денатурація	подовження ланцюга
Час	10 хв	15 с	60 с
Температура (°C)	95	95	60

Для ендогенного контролю використовували мікроРНК RNU48. Послідовності праймерів взяті з ресурсу <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> та синтезовані компанією Metabion, Німеччина: RT-праймер: 5'-CTCTGACC-3', forward 5'-AGTGATGATGACCCCAGGTAAC TC-3', reverse 5' - CTGCGGTGATGGCATCAG-3'. Відносну експресію мікроРНК було визначено порівняльним dCT методом (у. о.) [273].

Середнє для триплікатів граничне значення циклу (Ct) досліджуваної мікроРНК нормалізували відносно Ct ендогенного контролю (далі – у.о.). Зміну

експресії мікроРНК в обчислювали за формулами $2^{-\Delta C_t}$. Результати обробляли в програмі Microsoft Excel і представляли у графічному вигляді.

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) [145]. 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 оцінювали за показником відношення ризиків (HR), розраховано 95 % вірогідний інтервал (95 % VI) показника. При відборі значущих незалежних ознак у межах багатфакторних моделей логістичної регресії використано метод покрокового залучення / вилучення ознак (критичний поріг залучення ознаки $p < 0,1$, а для вилучення $p > 0,2$) [11]. У проведенні аналізу за критичний рівень значущості прийнято 0,05.

2.2.1. Методика визначення об'єму збереженої паренхіми нирки. Для визначення відсотка збереженої функціонуючої паренхіми нирки необхідно мати результати СКТ чи МРТ нирок в аксіальній, коронарній та сагітальній проєкціях. Оцінюємо такі параметри (в мм):

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

Оскільки в більшості випадків пухлина нирки, нирка та уражена пухлиною її ділянка мають вигляд трьохосового еліпсоїда, у нашій моделі розрахунків використовуємо формулу обчислення об'єму еліпсоїда для визначення об'єму нирки та пухлинного її ураження.

Розглянемо трьохосьовий еліпсоїд з півсями a, b, c .

Його об'єм становить [47]:

$$V = \frac{4\pi}{3} abc, \quad (2.1)$$

де V – об'єм еліпсоїда;

π – стала величина, яка дорівнює 3,14;

a, b, c – півосі трьохосьового еліпсоїда (рис. 2.7).

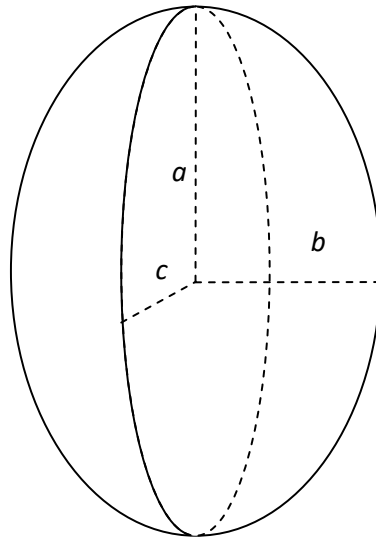


Рис. 2.7. Типовий трьохосьовий еліпсоїд, де a, b, c – три півосі

Пухлина нирки може мати й екзофітний, і ендофітний характер росту. За екзофітного характеру росту пухлини верхньою точкою відліку визначення пухлинного ураження нирки слугує початок пухлинного вrostання в нирку, нижньою – закінчення, медіальним краєм – медіальний край пухлини, латеральним краєм – уявний край самої нирки. За умови ендофітного характеру росту пухлини краєм пухлинного ураження нирки є край самої пухлини (рис. 2.8).

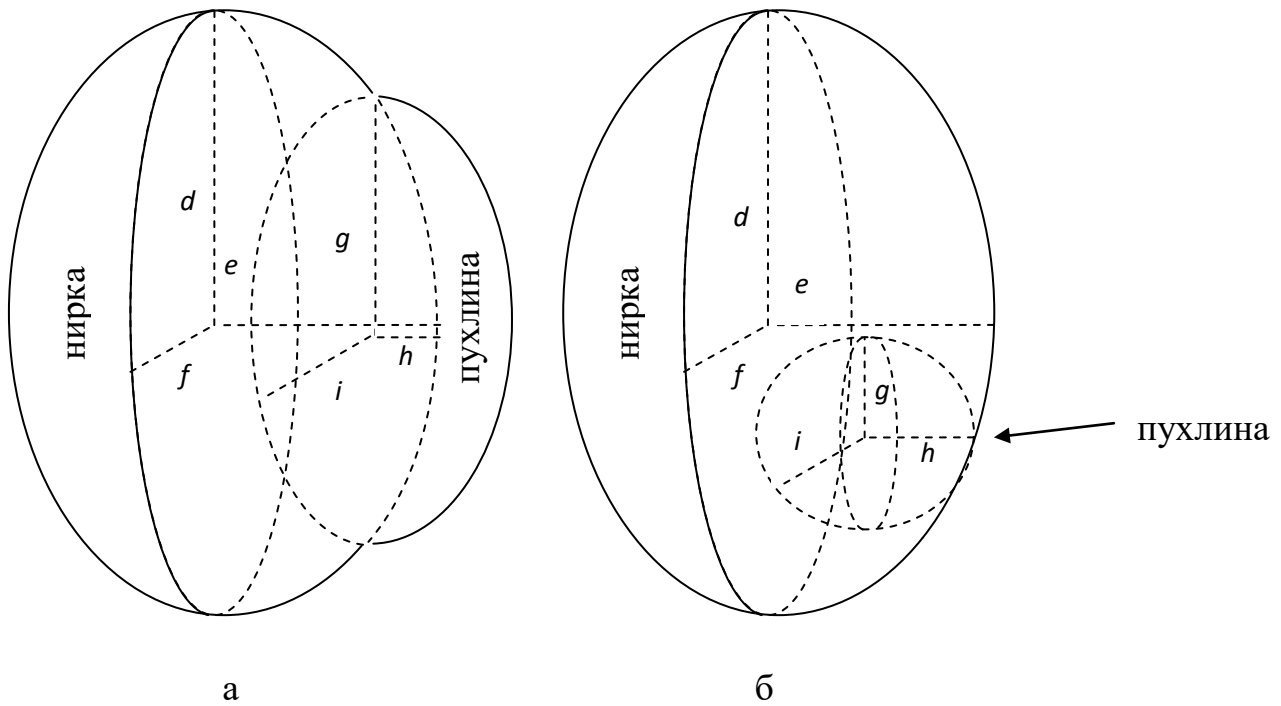


Рис. 2.8. Модель пухлинного ураження нирки за екзофітного (а) та ендофітного (б) росту пухлини, де d, e, f – півосі модельного еліпсоїда нирки; g, h, i – півосі модельного еліпсоїда пухлинного ураження нирки

Використавши формулу (2.1), проводимо розрахунок об'єму нирки – V_k та об'єму пухлинного ураження нирки – V_t :

$$V_k = \frac{4\pi}{3} def . \quad (2.2)$$

$$V_t = \frac{4\pi}{3} ghi . \quad (2.3)$$

У разі множинних пухлин нирки загальним об'ємом пухлинного ураження нирки буде сума всіх окремих пухлинних уражень.

Об'єм здорової паренхіми нирки обчислюється за такою формулою:

$$RFPV = [1 - (V_t / V_k)] \times 100 \% . \quad (2.4)$$

Підставляючи формули (2.2) та (2.3) у формулу (2.4), отримуємо показник $RFPV$ у такому вигляді:

$$RFPV = \left(1 - \frac{ghi}{def} \right) \times 100 \% \quad (2.5)$$

Для нормального функціонування нирки після резекції необхідна наявність щонайменше 50 % функціонуючої паренхіми, менша кількість призведе до погіршення функції та, в кінцевому результаті, до її загибелі. З іншого боку, виконуючи резекцію нирки, необхідно дотримуватись усіх правил онкології, необхідно видаляти пухлину в межах здорових тканин, тому мінімальна кількість функціонуючої паренхіми нирки повинна бути не менше 55 % [33].

2.2.2. Методика резекції нирки залежно від розміру, виду росту та локалізації пухлини. Резекція нирки може бути виконана і відкритим, і лапароскопічним способом. Відкрита методика найчастіше передбачає люмботомічний, торакофрено-лапаротомний, екстраплевральний в XI та X міжребер'ї чи трансабдомінальний доступи, однак, незалежно від цього, найважливішими його технічними аспектами є:

- раціональний хірургічний доступ;
- ранній контроль над нирковими судинами;
- оптимальний тимчасовий гемостаз;
- мінімальний час основного етапу та захист оперованої нирки від ішемії;
- видалення пухлини в межах здорових тканин;
- герметичність ушивання чашково-мискового сегменту (ЧМС) нирки під час її розкриття;
- надійний кінцевий гемостаз.

Найбільш оптимальним доступом, який забезпечує адекватний контроль над магістральними нирковими судинами, сечоводом, повноцінну мобілізацію нирки з пухлиною та візуалізацію регіонарних лімфатичних вузлів, є трансабдомінальний *підреберний* доступ. Суть його виконання полягає в такому: пацієнта в положенні на спині з перерозгинанням операційного стола в поперековій ділянці. Відступивши 2–2,5 см від реберної дуги, повторюючи контур останньої, виконуємо лапаротомію в напрямку до XI міжребер'я.

У випадку місцево-розповсюджених пухлин, наявності тромбу ниркової або нижньої порожнистої вени, лімфаденопатії, здійснюємо *серединно-латеральний доступ*, який передбачає розріз від мечоподібного відростка вниз за білою лінією живота до рівня верхньої сухожилкової перегородки прямого м'яза живота й латерально у напрямку до XI міжребер'я. Водночас забезпечується максимально зручна маніпуляція на магістральних судинах (рис. 2.9).

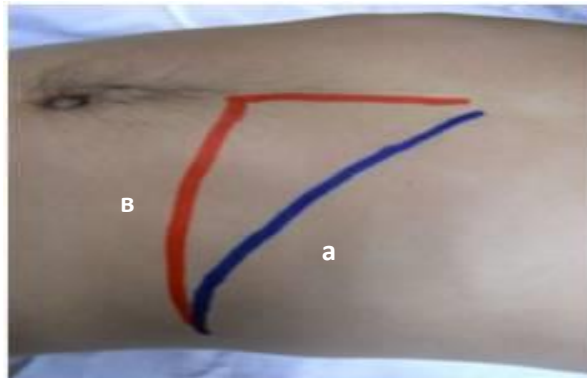


Рис. 2.9. Трансабдомінальний доступ: а) підреберний, б) серединно-латеральний

Трансабдомінальний підреберний та серединно-латеральний доступи забезпечують:

- фізіологічне положення хворого на операційному столі;
- швидку обробку ниркових судин без маніпуляцій із пухлиною;
- можливість повного огляду та симультанних оперативних втручань на органах черевної порожнини та заочеревинного простору за місцево-розповсюджених пухлин;
- можливість проведення лімфаденектомії;
- проведення симультанних оперативних втручань на органах черевної порожнини та заочеревинного простору;
- добру візуалізацію магістральних судин за наявності пухлинного тромбозу ниркової чи нижньої порожнистої вен.

Після здійснення доступу в черевну порожнину задній листок очеревини, за умови операцій справа, розсікали паралельно низхідній частині 12-палої кишки та печінковому куту ободової кишки. В разі операцій зліва – розсічення

проводили паралельно селезінковому куту та низхідній частині ободової кишки. Мобілізовану ділянку товстої кишки разом із параколоном відводили медіально. Проводили мобілізацію магістральних ниркових судин уздовж верхньої третини сечоводу та ниркової лоханки. Нирку виділяли єдиним блоком із паранефральною клітковиною та фасціями й виводили на поверхню рани (рис. 2.10).



Рис. 2.10. Місцево-поширена пухлина лівої нирки T3a стадії

Висічення пухлини здійснювали разом із прилеглими тканинами в межах здорової паренхіми нирки. Умовною лінією, що оточує видимий край пухлини, проводили коагуляцію моноактивним електродом капсули та здорової паренхіми нирки. Потім ножицями виконували резекцію пухлини, доходячи до її основи, відступивши від краю пухлини на 1–2 см так, щоб максимально більше зберегти паренхіму нирки та водночас повністю видалити пухлину (рис. 2.11).



Рис. 2.11. Розсічення фіброзної капсули, надсічення паренхіми нирки з подальшим відділенням її від пухлини в межах здорових тканин

На паренхіму нирки, що міститься під пухлиною, накладали затискач Федорова, пухлину видаляли. Проводили вшивання порожнинної системи нирки шляхом накладання безперервно-вузлового вікрілового шва під затискачем (рис. 2.12).

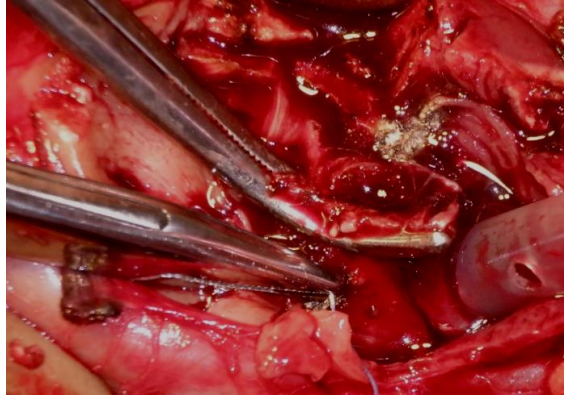


Рис. 2.12. Видалення пухлини та вшивання порожнинної системи нирки

Гемостаз здійснювали шляхом коагуляції дрібних судин, окремим прошиванням більш товстих судин та, насамкінець, накладанням окремих вузлових вікрілових швів із застосуванням гемостатичної сітки, яку вводили в ложе видаленої пухлини, над якою зв'язували кінці ниток (рис. 2.13).

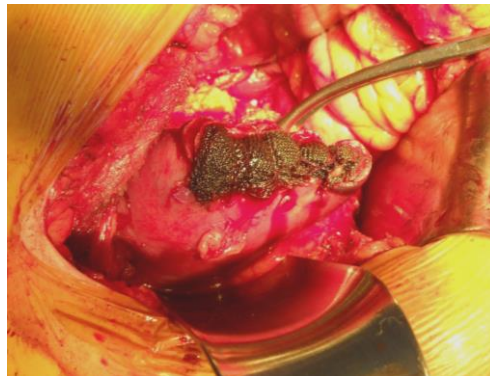


Рис. 2.13. Накладання вузлових вікрілових швів на паренхіму нирки з використанням гемостатичної сітки

Якщо пухлина розташовувалась на латеральному краю нирки та була виконана поздовжня резекція, гемостаз здійснювали шляхом зшивання переднього та заднього країв паренхіми ложа видаленої пухлини (рис. 2.14).

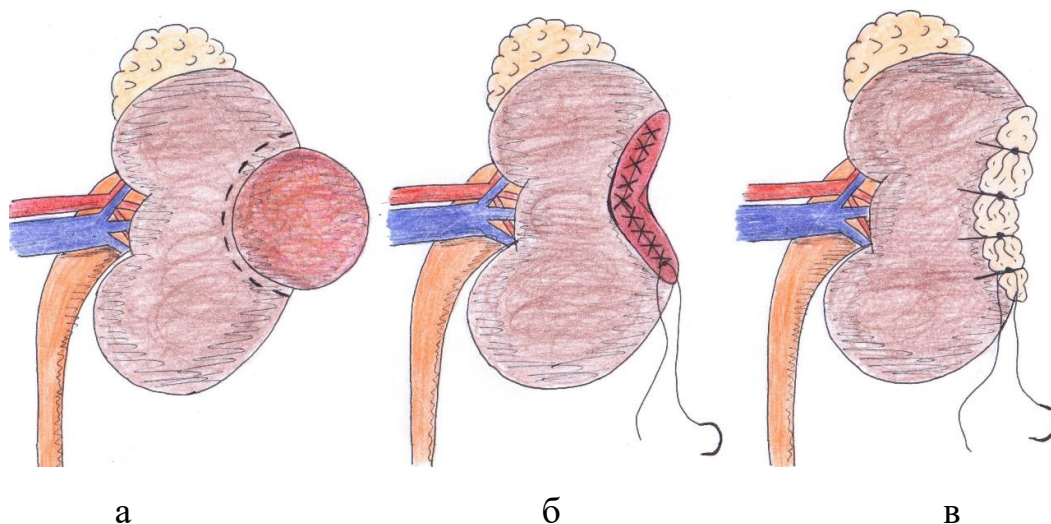


Рис. 2.14. Схематичне зображення резекції місцево-поширеної пухлини на латеральному краю нирки: а) лінія розрізу; б) вшивання порожнинної системи; в) кінцевий гемостаз із використанням гемостатичної сітки

Якщо виконана глибока резекція в полюсі нирки – зшивались латеральний та медіальний краї (рис. 2.15). У разі локалізації пухлини у верхньому полюсі обов'язково виконувалась адреналектомія.

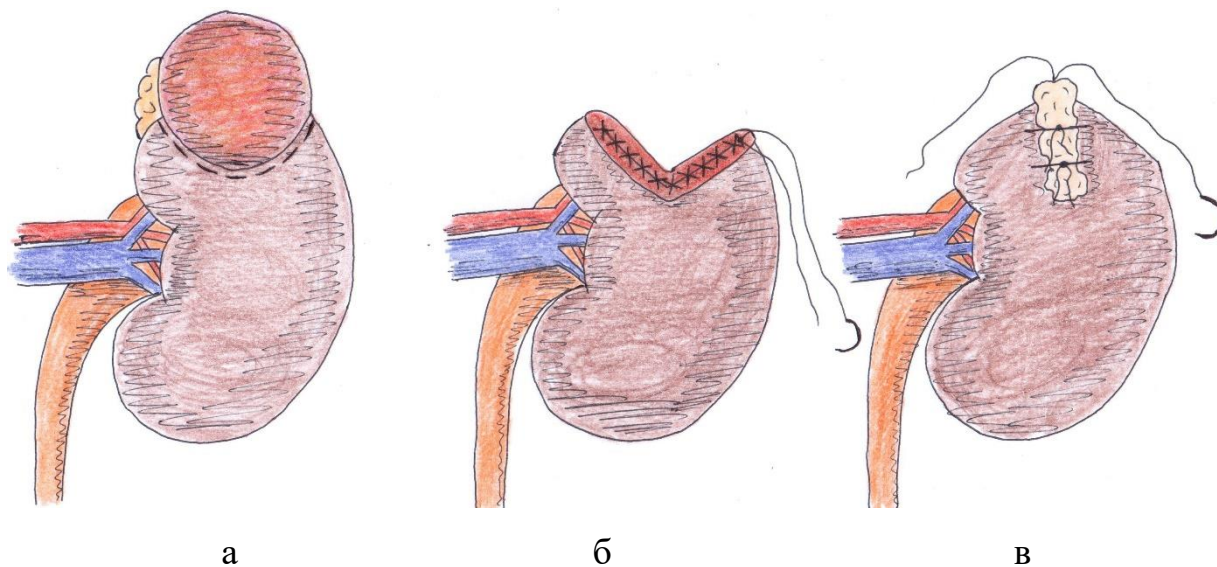
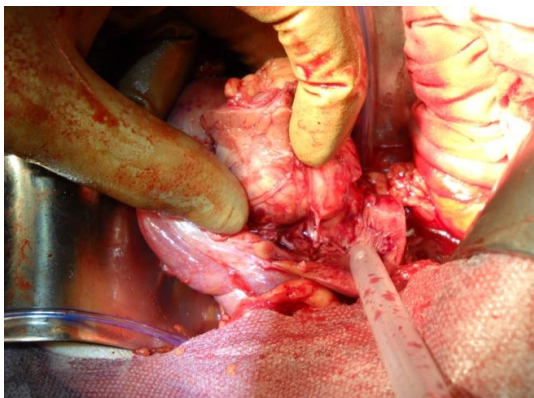


Рис. 2.15. Схематичне зображення резекції місцево-поширеної пухлини верхнього полюсу нирки: а) лінія розрізу; б) вшивання порожнинної системи; в) кінцевий гемостаз із використанням гемостатичної сітки

Особливої уваги потребують хірургічні втручання в разі інтратренальних пухлин. Для орієнтації в локалізації пухлини, яка деформує чи не деформує фіброзну капсулу, в ході обстеження обов'язково визначали відстань від меж пухлини до видимих під час операції структур: ниркових судин, лоханки, фіброзної капсули нирки, а також взаємовідношення з важливими внутрішньонирковими елементами: ЧМС та великими сегментарними судинами.

Якщо пухлина локалізувалась попереду від лоханки нирки, то після виділення та мобілізації нирки нефротомію виконували в поперечному напрямку на передній поверхні над пухлиною, після чого видаляли пухлину (рис. 2.16). Якщо пухлина розміщувалась позаду – повертали нирку відносно судинної ніжки на 180^0 так, щоб верхній полюс був донизу, та виконували нефротомію з подальшим видаленням пухлини. Дефект паренхіми вшивали вузловими вікріловими нитками із застосуванням гемостатичної губки (рис. 2.17). Обов'язковою умовою виконання таких операцій є ішемія нирки шляхом тимчасового перетискання ниркової артерії [35].



а



б

Рис. 2.16. Енуклеорезекція інтратренальної метастатичної пухлини: а) видалення пухлини; б) ушивання та реконструкція порожнинної системи нирки

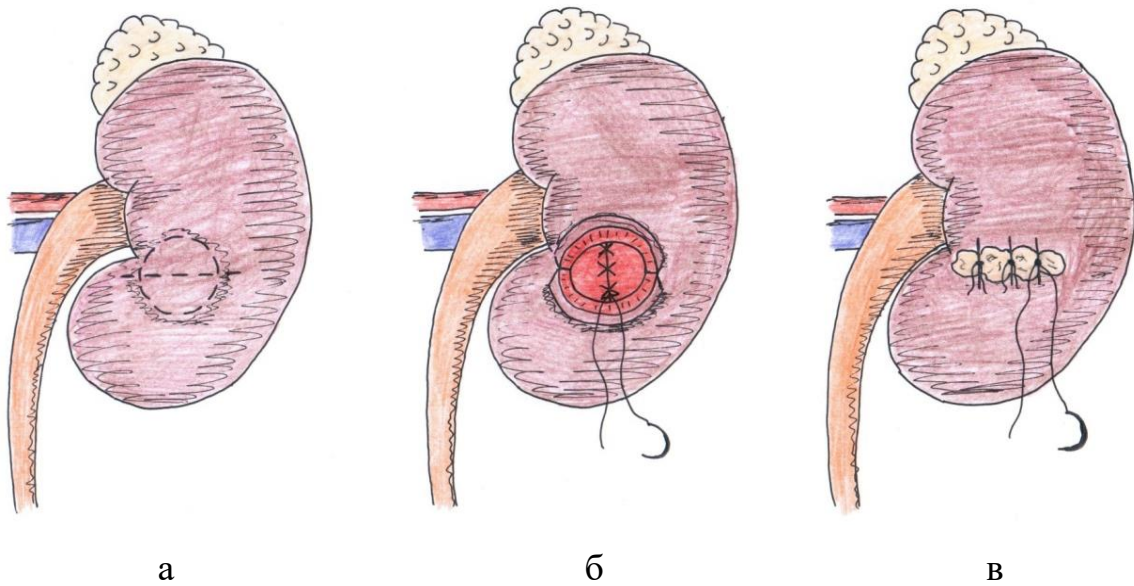


Рис. 2.17. Метод хірургічного видалення метастатичної інтрауренальної пухлини: а) лінія розрізу; б) вшивання порожнинної системи; в) кінцевий гемостаз із використанням гемостатичної сітки

Дренування рани здійснювали заочеревинно через контрапертуру. Вшивали задній листок очеревини. Рану пошарово зашивали. Дренажі видаляли на 2–3 добу після операції.

Дотримання хірургічної техніки резекції нирки у вигляді: ретельного ушивання порожнинної системи нирки сучасним шовним матеріалом; дворядного ушивання паренхіми нирки, що забезпечує зупинку кровотечі з окремо взятих сегментарних і дугоподібних судин та діapedезного підтікання крові з паренхіми нирки; використання гемостатичних матеріалів дає можливість максимально швидко та ефективно затампонувати паренхіму нирки; оперативне лікування на фоні антибіотикотерапії (перше введення препарату за 30 хв до операції); економного прошивання паренхіми нирки під час проведення гемостазу забезпечує зменшення зони ішемії нирки як вогнища потенційного розвитку інфекції, уможливили значне зменшення частоти післяопераційних ускладнень із дотриманням усіх правил онкології.

2.2.3. Центральна теплова та локальна ішемія нирки під час резекції місцево-поширеного та метастатичного НКР та особливості їх використання.

Під час проведення резекції нирки у більшості випадків хірурги використовують припинення ниркового кровотоку шляхом тимчасового затискання ниркових судин, особливо за місцево-поширених чи метастатичних пухлин у воротах нирки з глибокою інвазією в її паренхіму. Такий хірургічний прийом дозволяє проводити резекцію в безкровному оперативному полі, що значно знижує об'єм крововтрати, покращує візуалізацію та диференціацію порожнинної системи, полегшує проведення резекції та закриття дефекту нирки. Однак тимчасове припинення кровотоку нирки може призвести до ішемічного пошкодження здорової паренхіми, що залишилась. Тому центральна теплова ішемія використовувалась тільки за умови абсолютних показань: R.E.N.A.L. score 11–12 балів, розміщення пухлини у воротах нирки. В інших випадках використовували різні види локальної ішемії: стиснення прилеглої до пухлини ділянки паренхіми нирки за допомогою «руки асистента», за допомогою двох гемостатичних зйомних лігатур, перетиснення чи перев'язування сегментарних артерій другого-третього порядку.

Суть локальної ішемії полягала в інтраопераційному стисненні прилеглої до пухлини ділянки паренхіми нирки за допомогою «руки асистента» (рис. 2.18).

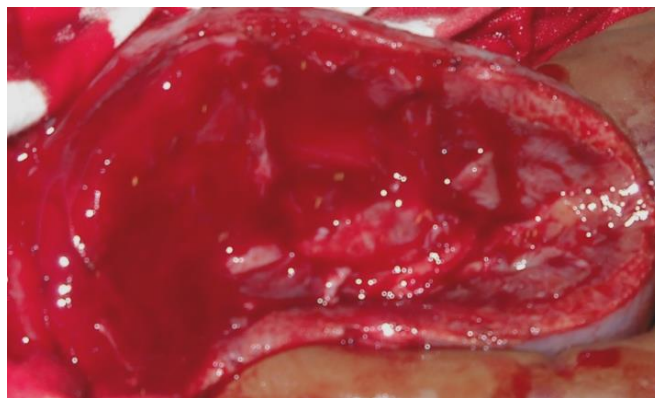
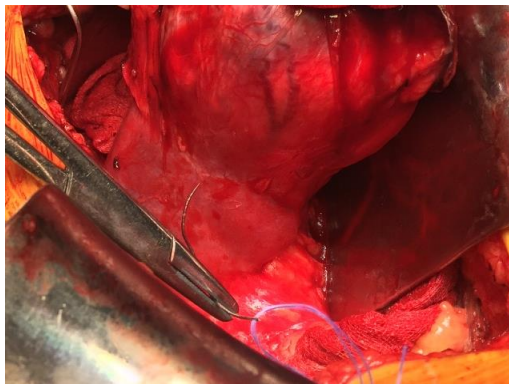


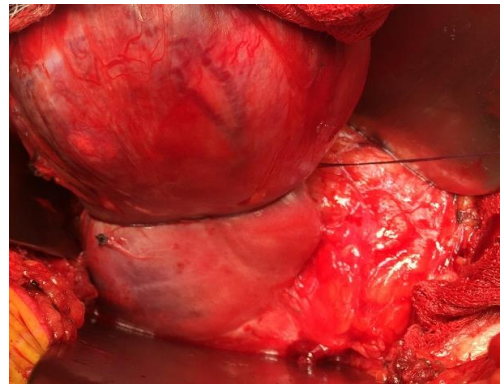
Рис. 2.18. Спосіб проведення локальної ішемії за допомогою «руки асистента» під час резекції місцево-поширеної пухлини нирки

Цей вид ішемії використовували при поздовжній резекції та локалізації пухлини чітко на передній чи задній поверхні нирки, коли неможливо провести гемостатичні нитки під пухлиною.

Інший спосіб локальної ішемії, спрямований на створення тимчасового локального гемостазу за допомогою двох гемостатичних зйомних лігатур, проведених через здоровий край паренхіми під основою об'ємного процесу вздовж двох протилежних півкіл прилеглої паренхіми, до її краю, де кінці ниток зв'язують між собою та стискають здорову паренхіму нирки, що дає можливість забезпечити гемостаз, усунути ішемію нирки та запобігти погіршенню її функції в майбутньому (рис. 2.19) [39].



а



б

Рис. 2.19. Резекція місцево-поширеної пухлини з використанням локальної ішемії: а) проведення двох гемостатичних зйомних лігатур через нирку на здоровий край паренхіми, що прилягає до об'ємного процесу; б) стискання прилеглої паренхіми нирки до об'ємного процесу

Суть методики полягала в такому: на здоровий край паренхіми під основою об'ємного процесу за допомогою прямої голки, проколюючи наскрізь нирку, проводять дві нитки (рис. 2.20а). Наступним кроком, якщо об'ємний процес розташований у полюсі нирки, ці нитки, протягуючи медіальним та латеральним півколом прилеглої паренхіми нирки, виводять на її край, де зв'язують між собою (рис. 2.20б). Якщо об'ємний процес розташований на латеральному краю нирки, ці нитки протягують верхнім та нижнім півколом прилеглої паренхіми

нирки (рис. 2.20в). Таким чином стискається прилегла до пухлини паренхіма та здійснюється короточасний гемостаз. Наступним кроком виконують резекцію нирки, відновлюють цілісність порожнинної системи нирки шляхом накладання дворядного вікрілового шва та здійснюють гемостаз за допомогою гемостатичного матеріалу. Локальну ішемію ліквідують шляхом пересічення та видалення гемостатичних лігатур. Виконують дренавання післяопераційної рани та пошарово зашивають.

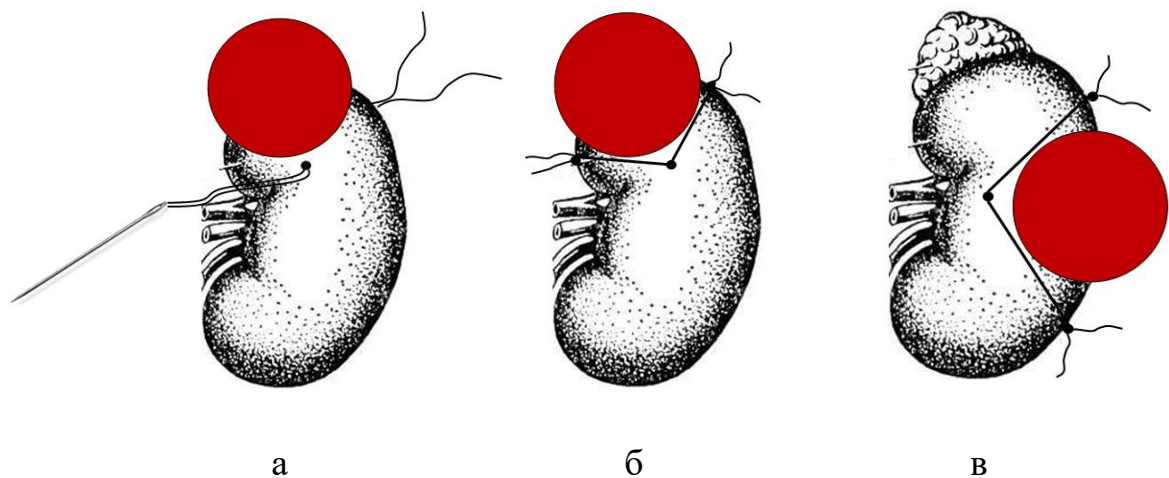


Рис. 2.20. Схематичне зображення способу локальної ішемії під час резекції нирки: а) проведення двох гемостатичних зйомних лігатур через нирку на здоровий край паренхіми, що прилягає до об'ємного процесу; б) стискання прилеглої паренхіми нирки до об'ємного процесу, який локалізований у верхньому чи нижньому сегменті; в) стискання прилеглої паренхіми нирки до об'ємного процесу, який локалізований на латеральному краю [цит. за 38]

Методика використання центральної теплової ішемії полягала в такому: ретельно виділялась ниркова ніжка та верхня третина сечоводу, проводилась візуалізація центральної ниркової артерії та виділення сегментарних артерій. Виявивши артерію, що кровопостачає пухлину, виконували її короточасне перетискання шляхом накладання турнікета (рис. 2.21). Після чіткої візуалізації демаркаційної лінії на нирці в ділянці локалізації пухлини проводили резекцію нирки. Методику резекції нирки та доцільність виконання ішемії нирки хірург

обирає під час операції, базуючись на даних доопераційного обстеження, складності пухлини, наявності супутньої патології та візуальної оцінки хірургічної ситуації, щоб докласти максимальних зусиль для збереження нирки та її функціональної спроможності в майбутньому.

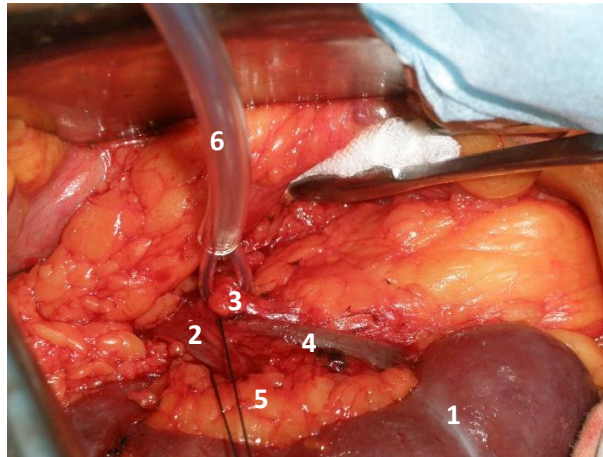


Рис. 2.21. Спосіб проведення загальної ішемії нирки: 1 – нирка; 2 – ниркова вена; 3 – центральна ниркова артерія; 4–5 – сегментарні артерії другого порядку; 6 – турнікет на центральній артерії

2.2.4. Підбір мікроРНК для досліджень *in silico*. Підбір мікроРНК для досліджень ґрунтувався на інформації щодо їх задіяння в регуляції генів, асоційованих із виникненням, прогресією пухлинного процесу та розвитком медикаментозної резистентності.

Фундаментальні дослідження ролі мікроРНК у біологічних процесах та їх значення в розвитку патологій дали змогу сформувати бази даних, у яких зібрано інформацію про наявні та експериментально підтверджені визначені гени-мішені більшості мікроРНК, а також сигнальні шляхи, у яких вони задіяні. Крім того, є чимало ресурсів, у яких *in silico* на основі вже відомих даних щодо регуляторної ролі мікроРНК, передбачено потенційні таргетні мРНК (www.mirdb.org, www.microrna.org, www.microrna.gr/tarbase, www.targetscan.org/vert_72, Diana Tools et al.). Також є ресурси, де зібрано експериментально підтверджені дані щодо ролі мікроРНК у пухлинному рості (<http://www.mirbase.org/>, <http://www.oncomir.org/>).

З використанням ресурсу <http://www.mir2disease.org> на першому етапі відібрано 200 мікроРНК, для яких експериментально доведено зв'язок із канцерогенезом у тканині нирки. Ґрунтуючись на даних літератури, патентів та клінічних випробувань, на другому етапі серед відібраного переліку мікроРНК, ми сформували список із 40 мікроРНК, що беруть участь у регуляції проліферації, апоптозі та інактивації ксенобіотиків, .

З використанням ресурсу ncbi.nlm.nih.gov (BLAST TOOL), у подальшому проаналізовано послідовності обраних мікроРНК та визначено їх можливі точки зв'язування не лише в геномі людини, а й у доступних послідовностях низки збудників інфекційних захворювань (гепатити, вірус папіломи людини, *Helicobacter pilori*, SARS-CoV-2 та ін.) із метою виявити можливі перекривання цих послідовностей, які знижують цінність мікроРНК як прогностичних та предиктивних маркерів НКР. У відборі мікроРНК безпосередньо для досліджень ми також урахували інформацію щодо частоти SNP-поліморфізмів їхніх послідовностей. Зазначений аналіз дозволив сформувати панель із 7 мікроРНК: онкогенних мікроРНК-144, -155, -222 та онкосупресорних мікроРНК-99b, -210, -302a, -377 [175, 185, 237, 267, 280].

Для мікроРНК-99b низкою досліджень показано прямий кореляційний зв'язок із чутливістю до терапії таргетними препаратами, зокрема пазопанібом та сунітинібом [173]. Вважають, що мікроРНК-99b може реалізувати свої онкосупресорні функції шляхом інгібування експресії FGFR3 [146]. Варто також зазначити, що мікроРНК-99b-5p може зв'язуватись із FZD8 і, як наслідок, інгібувати інвазію пухлинних клітин [169].

Користуючись онлайн-базою даних miRTargetLink Human (Release 6.0: Sept. 15, 2015) (<https://ccb-web.cs.uni-saarland.de/mirtargetlink/>), проаналізовано цільові мішені мікроРНК -99b. Установлено, що сьогодні відомо 57 можливих генів, до експресії яких залучена hsa-miR-99b-5p, водночас лише 2 (*MTOR* та *RAVER2*) визначаються як мішені із сильним доказовим зв'язком.

Результати аналізу представлені на рисунку 2.22, де зеленим кольором подано цільові мішені із сильною доведеною взаємодією, а синім – зі слабкою.

Водночас на представлений карті взаємодій не відображали можливі передбачувані мішені.

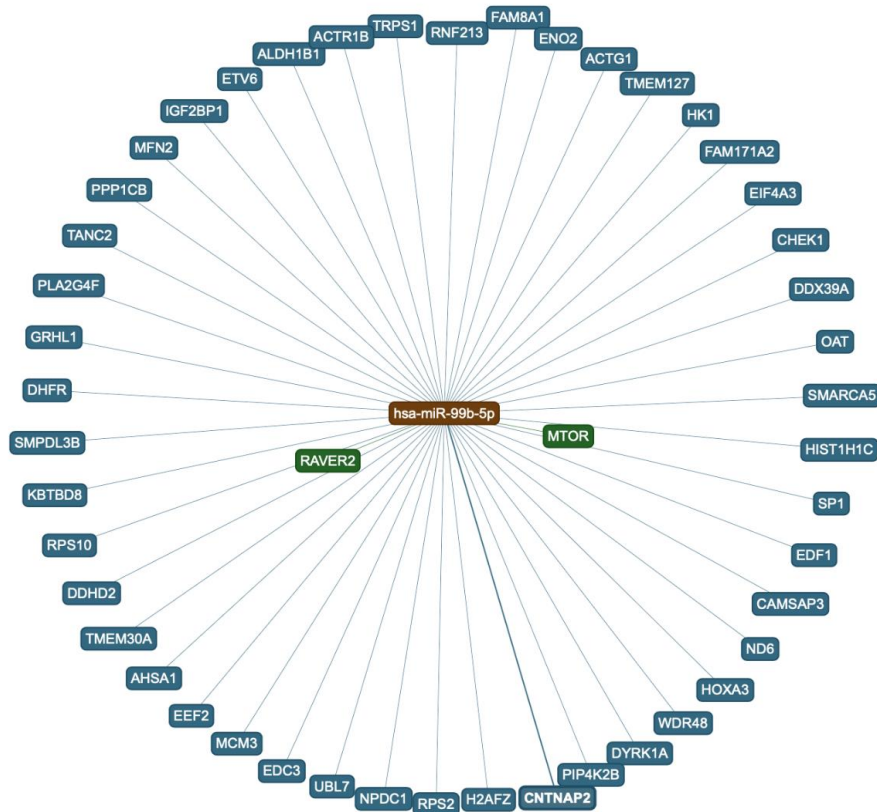


Рис. 2.22. Схематичне зображення генів-мішеней, у регуляції експресії яких задіяна hsa-miR-99b-5p

Для мікроРНК-144 не показано однозначно онкосупресорних чи онкогенних властивостей у разі НКР: низкою досліджень встановлено, що вона інгібує інвазію та метастазування через пригнічення MAP3K8 [168]. Крім того, виявлено, що ця мікроРНК може інгібувати проліферативну активність клітин НКР [276], оскільки її мішенню є MTOR. Інші дослідники повідомляють про її онкогенні властивості, і демонструють прямий зв'язок із проліферацією та метастазуванням, а також розвитком резистентності до сунітинібу [277]. Загалом, згідно з даними ресурсу miRTargetLink Human, ця мікроРНК залучена в регуляції 200 генів, для 14 з яких встановлені сильні взаємодії. До генів, які задіяні в механізмах злоякісної трансформації, належать *TGFB1*, *NOTCH1*, *PTEN*, *MTOR*, *EZH2* (рис. 2.23).

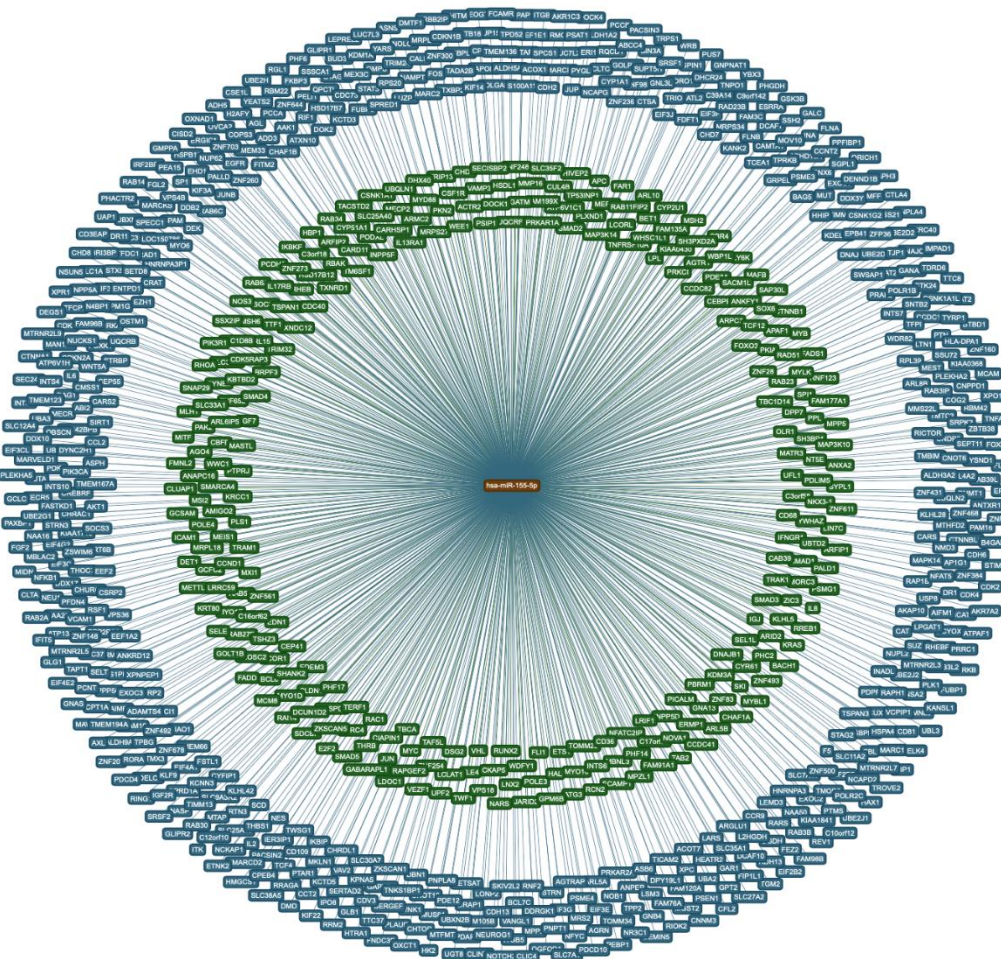


Рис. 2.24. Схематичне зображення генів-мішеней hsa-miR-155-5p

Згідно з даними Merhautova et al., існує зв'язок між рівнем експресії мікроРНК-155 та прогресуванням захворювання у пацієнтів із НКР, які отримували сунітиніб, і наголошують на її онкогенних властивостях. За їхніми даними, пацієнти з вищою експресією мікроРНК-155 у пухлинній тканині мають коротший термін прогресування захворювання після лікування сунітинібом і, отже, обмежену ефективність терапії [188].

Відомо, що під контролем мікроРНК-210 перебуває 109 генів, а ще 41 розглядають як потенційні мішені (рис. 2.25). Зокрема, мікроРНК-210 шляхом регуляції експресії *FOXP3*, *HIF1A*, *E2F3*, *TP53I11*, *IGFBP3* та ін., які залучені в такі процеси, як метаболізм мітохондрій, виживання стовбурових клітин, регуляція клітинного циклу, ангіогенез, клітинна адгезія.

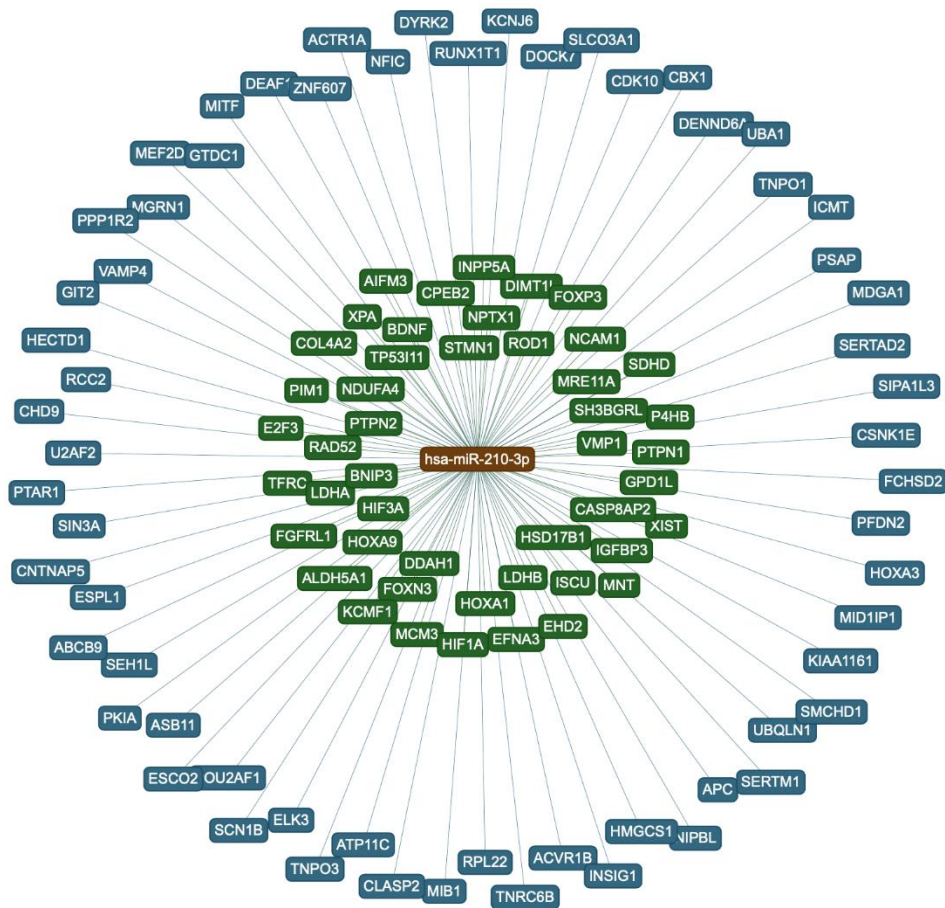


Рис. 2.25. Схематичне зображення генів-мішеней hsa-miR-210-3p

Samaan et al. провели аналіз мішеней мікроРНК-210 у разі НКР за кількома алгоритмами, зокрема пошуку білків та сигнальних каскадів, які потенційно можуть бути залучені до канцерогенезу, що мікроРНК-210 може викликати гіпоксію та впливає на експресію низки генів, пов'язаних із гіпоксією, зокрема судинний фактор росту ендотелію (VEGFA), CA9, EGFR та HIF2A (EPAS1). Автори зазначають, що мікроРНК-210 є незалежним прогностичним фактором без кореляції з клінічними параметрами, такими як стадія або розмір пухлини [218].

МікроРНК-222 за своєю функціональною участю в механізмах злоякісної трансформації та пухлинного росту належить до онкогенних. Зокрема, ця мікроРНК здатна інгібувати експресію таких циклін-залежних кіназ, як CDKN1B і CDKN1C та, як наслідок, стимулювати проліферативну та інвазивну активність клітин. Крім того, під контролем мікроРНК-222 перебувають такі гени, як *TP53*,

PTEN, *DICER*, *ICAM1*, *MMP1*, *STATA5*, порушення експресії яких асоціюється із злоякісним ростом. Установлено, що мішенями мікроРНК-222 є 376 генів людини, а ще 52 розглядають як можливі (рис. 2.26).

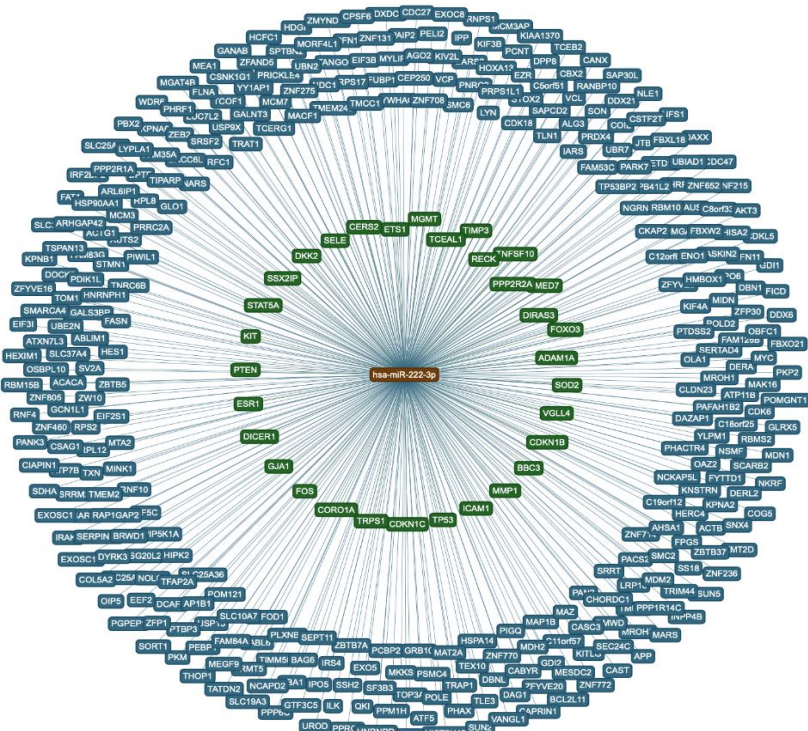


Рис. 2.26. Схематичне зображення генів-мішеней hsa-miR-222-3p

Zhao et al. повідомляють про підвищення рівнів мікроРНК-222 у тканинах НКР та клітинах ліній порівняно з сусідніми нормальними тканинами та лінією НК-2. Високі рівні експресії мікроРНК-222-3p сприяли міграції та інвазії клітин та пригнічували апоптоз у клітинах ліній РНК. Аналіз виживаності продемонстрував, що більш висока експресія мікроРНК-222-3p корелювала з поганим прогнозом у пацієнтів із НКР. Також вони показали, що мікроРНК-222-3p є онкогенною при НКР і її висока експресія пов'язана з несприятливим прогнозом [296].

МікроРНК-302 бере участь у регуляції численних фізіологічних та патологічних процесів. Загалом, згідно з даними ресурсу miRTargetLink Human, ця мікроРНК залучена до регуляції 549 генів, для 16 з яких установлені сильні взаємодії. До генів, які задіяні в механізмах злоякісної трансформації, належать AKT1, CDK1, CDK2, CDK4 та NANOG (рис. 2.27).

Також виконано підбір праймерів для проведення ПЛР у реальному часі. Як відомо, послідовності мікроРНК дуже короткі, і для них неможливо сконструювати праймери для ПЛР звичайної довжини. Враховуючи це, було використано технологію синтезу кДНК за допомогою Stem-Loop праймера.

Найважливішим на цьому етапі є знання точної послідовності мікроРНК, для якої розробляють праймери. Зазначена інформація досяжна у вільному доступі в базах даних <http://www.mirbase.org> та <https://www.sanger.ac.uk/science/tools>. За допомогою онлайн-калькулятора <http://genomics.dote.hu:8080/mirnadesigntool> було підбрано Forward-праймери. Stem-Loop-праймер було дібрано так, щоб для всіх досліджуваних мікроРНК був один спільний Reverse-праймер.

Цей підхід є основою для аналізу мікроРНК за допомогою ПЛР у реальному часі, існують його комерційні аналоги (Applied Biosystems, Inc.). Перевагою цих праймерів є стандарти абсолютного кількісного визначення для конкретних зразків, а також зменшення витрат на проведення великої кількості аналізів.

Результати розділу викладені в наукових публікаціях [12, 16, 30, 34, 36, 38, 40, 41, 257, 258]:

– 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.

– 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.

- 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. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28619.
- 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](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17883).
- 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.
- 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.
- Дєдков А. Г., Стаховський Е. О., Бойчук С. І. та ін. Рання діагностика та профілактика кісткових метастазів у хворих на нирково-клітинний рак : метод. рекомендації. Київ, 2015. 15 с.
- Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Стаховський О. Е. Спосіб хірургічного лікування інтратренальної пухлини : пат. на корисну модель 77911 Україна : МПК (2013. 01) А 61 В 17/00. № u 201212262 ; заявл. 26.10.2012 ; опубл. 25.02.2013. Бюл. № 4.
- Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Войленко О.А., Стаховський О.Е. Спосіб визначення функціонуючої паренхіми нирки при нирково-клітинному раку : пат. на корисну модель 86311 Україна : МПК (2013.01) А 61 В 6/00. № u201308155 ; заявл. 27.06.2013 ; опубл. 25.12.2013. Бюл. № 24.

— 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.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВО- ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК

3.1. Клініко-лабораторні показники у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак

Аналізуючи результати обстеження та лікування 247 хворих, ми виявили, що вони істотно відрізнялися у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР: скарги на момент звернення були в 49 (42,8 %) хворих на місцево-поширений та 98 (72,6 %) – на мНКР. Найчастіші скарги пацієнтів і їх розподіл представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Скарги у хворих на нирково-клітинний рак

Показник	Нирково-клітинний рак, n (%)		
	місцево-поширений, n = 112 (45,3)	метастатичний, n = 135 (54,7)	всього, n = 247 (100)
Загальна слабкість	24 (21,4)	58 (42,9)	82 (33,2)
Больовий синдром	28 (25,0)	44 (32,6)	72 (29,1)
Гематурія	15 (13,4)	18 (13,3)	33 (13,4)
Гіпертермія	5 (4,5)	11 (8,1)	16 (6,5)

Дані таблиці 3.1 свідчать, що найчастішими проявами захворювання були: загальна слабкість (33,2 %), больовий синдром (29,1 %), гематурія (13,4 %) та гіпертермія (6,5 %). Класична тріада клінічних симптомів (біль, макрогематурія та пальпаторні ознаки пухлинного ураження нирки) трапляється однаково часто у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР – 13,4 % та 13,3 % відповідно, та дещо вища за літературні дані.

Окрім оцінки загального стану хворого, з анамнестичних даних укрій важливим було визначення факторів ризику виникнення раку нирки, наявності супутньої патології та часу від встановлення діагнозу до початку спеціалізованого лікування захворювання (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Фактори ризику, тривалість захворювання, об'єктивний статус та супутня патологія у хворих на НКР, n = 247

Показник	Нирково-клітинний рак, n (%)		Рівень значущості відмінності, p
	місцево-поширений, n = 112 (45,3)	метастатичний, n = 135 (54,7)	
Паління тютюну, n (%)	30 (26,8)	34 (25,2)	0,99
Ожиріння, ІМТ > 35, n (%)	16 (14,3)	18 (13,3)	0,99
Артеріальна гіпертензія, n (%)	34 (30,4)	38 (28,1)	0,98
Травма в анамнезі, n (%)	12 (10,7)	13 (9,6)	0,99
Спадковість, n (%)	24 (21,4)	28 (20,7)	0,99
Тривалість захворювання, міс.	5,7 ± 4,4	11,2 ± 6,5	< 0,04
Супутня патологія, n (%)	88 (78,6)	118 (87,4)	0,32
Е.С.О.Г. статус, бали	0,67 ± 0,52	0,65 ± 0,51	0,98
Індекс Карновського, %	93,4 ± 6,9	91,4 ± 5,7	0,98
Індекс Чарльсона, бали	6,6 ± 2,1	9,9 ± 1,5	0,11

Як видно з таблиці 3.2, дані хворих статистично не відрізнялись, за виключенням тривалості захворювання ($p < 0,04$), що вказує на пряму залежність появи метастатичної хвороби від часу встановлення діагнозу раку нирки до його лікування.

Визначення лабораторних показників допомагало виявити зміни гомеостазу у хворих на НКР та визначити групу ризику згідно з MSKCC та IMDC – у хворих на метастатичний НКР. Результати лабораторного дослідження крові представлено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Результати дослідження крові у хворих на НКР, n = 247

Показник	Нирково-клітинний рак, n (%)		Рівень значущості відмінності, p
	місцево-поширений, n = 112 (45,3)	метастатичний, n = 135 (54,7)	
Гемоглобін < нижньої межі норми	23 (20,5)	28 (20,7)	0,98
Кількість лейкоцитів > верхньої межі норми	21 (18,7)	25 (18,5)	0,99
Кількість нейтрофілів > верхньої межі норми ($> 7 \times 10^9/\text{л}$)	не оцінювали	19 (14,1)	не порівнювали
Кількість тромбоцитів > верхньої межі норми ($> 400 \times 10^{12}/\text{л}$)	4 (3,6)	21 (15,5)	0,02
ШОЕ > 15 мм/год	29 (25,9)	44 (32,6)	0,72
Рівень скоригованого сироваткового кальцію > 2,5 ммоль/л	не оцінювали	32 (23,7)	не порівнювали
Креатинін > 123 ммоль/л	8 (7,1)	5 (3,7)	0,69
Лактатдегідрогеназа > 1,5 рази верхньої межі норми	не оцінювали	40 (29,6)	не порівнювали

Лабораторні дослідження, представлені в таблиці 3.3, показали, що анемія до операції була відзначена приблизно в 51 (20,6 %) випадків, лейкоцитоз – у 46 (18,6 %), підвищена ШОЕ – в 73 (29,5 %), ниркова недостатність – в 11 (4,4 %) випадках, але вони достовірно не відрізнялися в групах порівняння.

Паранеопластичний синдром, який лабораторно виявлявся анемією, лейкоцитозом, тромбоцитозом, підвищеною ШОЕ, гіперкальціємією, був діагностований у 3,6 % хворих на місцево-поширений та в 15,5 % – на метастатичний НКР, та статистично відрізнявся і вказував на знижені компенсаторні механізми організму та поширеність процесу у хворих на мНКР.

На основі отриманих даних усіх хворих на метастатичний нирково-клітинний рак було розподілено на групи ризику згідно з IMDC risk group (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл хворих на метастатичний нирково-клітинний рак згідно з IMDC risk group, n = 135

Показник	Прогноз, n (%)		
	добрий (0 факторів) n = 31 (23)	помірний (1-2 фактори) n = 87 (64,4)	поганий (3-6 факторів) n = 17 (12,6)
Індекс Карновського < 80 %	-	3 (3,4)	3 (17,6)
Тривалість захворювання < 12 міс.	-	15 (17,2)	8 (47,1)
Гемоглобін < нижньої межі норми	-	24 (27,6)	4 (23,5)
Рівень скоригованого сироваткового кальцію > 2,5 ммоль/л	-	27 (31,0)	5 (29,4)
Кількість нейтрофілів > верхньої межі норми ($> 7 \times 10^9/\text{л}$)	-	14 (16,1)	5 (29,4)
Кількість тромбоцитів > верхньої межі норми ($> 400 \times 10^{12}/\text{л}$)	-	17 (19,5)	4 (23,5)

Як видно з таблиці 3.4, пацієнти з добрим прогнозом склали 31 (23 %), помірним – 87 (64,4 %) та поганим прогнозом згідно з IMDC risk group – 17 (12,6 %). Варто відзначити, що в 23 (17 %) пацієнтів від встановлення діагнозу до початку лікування минув понад рік, причому в пацієнтів із поганим прогнозом він був у 8 (47,1 %) випадках.

У підсумку зазначимо, що вищенаведені зміни лабораторних показників та загального стану хворих впливали на вибір подальшої тактики лікування.

3.2. Молекулярно-генетичні маркери чутливості пухлини до таргетної терапії та фактори прогнозу перебігу захворювання

Дослідження містило результати ретроспективного аналізу 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.

Усі пацієнти мали високий доопераційний ризик (згідно з R.E.N.A.L. score – 10–12 балів) виконання нефректомії, тому з метою підвищення можливості проведення органозберігаючого лікування хворим була виконана біопсія пухлини нирки, морфологічно підтверджено світлоклітинний нирково-клітинний рак та призначено неоад'ювантну таргетну терапію препаратами I лінії терапії – сунітиніб чи пазопаніб. У підсумку 97 (77 %) пацієнтів приймали 2 міс. щоденно пазопаніб 800 мг, 29 (23,02 %) 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 (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Клініко-патогістологічна характеристика хворих на НКР

Показник		Кількість хворих (n = 126)	
		n	%
Середній вік, роки		56,2 ± 9,6 (26–79)	
Стать, жінки / чоловіки		35 / 91	27,8 / 72,2
Середній розмір пухлини, мм		74,3 ± 23,3 (38–170)	
Т категорія	T1	63	50
	T2	51	40,5
	T3	7	5,5
	T4	5	4
N категорія	N0	121	96
	N1	4	3,2
	N2	1	0,8
M категорія	M0	92	73
	M1	34	27
Локалізація віддалених метастазів	Легені	14	11,1
	Кістки	6	4,8
	Множинні метастази	12	9,5
	Печінка	1	0,8
	Підшлункова залоза	1	0,8
Fuhrman score	Grade I	3	2,38
	Grade II	78	61,90
	Grade III	39	30,95
	Grade IV	6	4,76
RECIST 1.1, %	≤ 20	74	58,73
	> 20	52	41,27

3.2.1. Зв'язок експресії мікроРНК із клініко-патологічними характеристиками хворих на НКР. Результати дослідження експресії мікроРНК в пухлинній тканині 126 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 нами 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. 3.1).

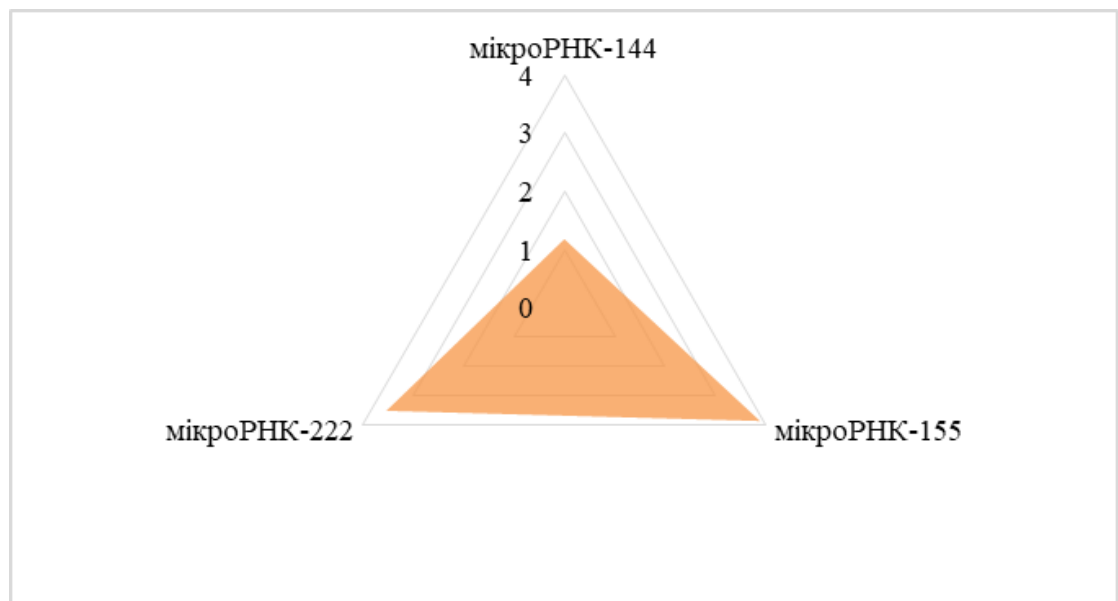


Рис. 3.1. Профіль експресії онкогенних мікроРНК у пухлинній тканині хворих на НКР, у.о.

Щодо онкосупресорних мікроРНК, то показники їхньої експресії в пухлинній тканині хворих на НКР були доволі низькими й не перевищували 1 у.о (рис. 3.2.). Найнижчі рівні експресії були властивими для мікроРНК-302а – $(0,20 \pm 0,28)$ у.о., з індивідуальними коливання 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.).

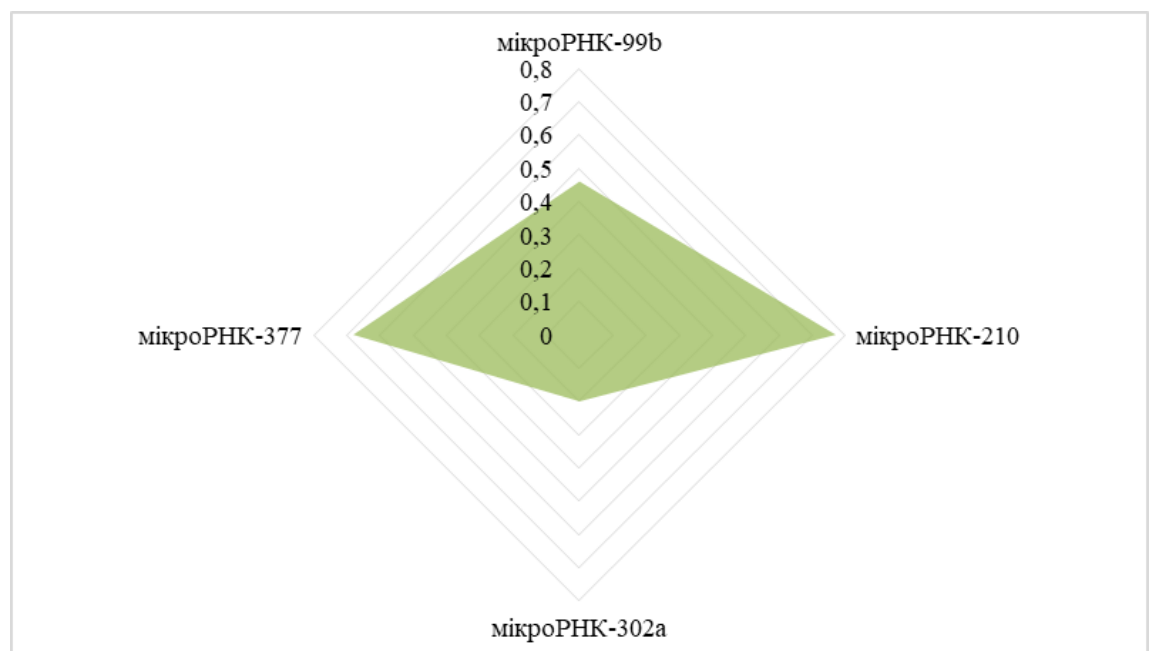


Рис. 3.2. Профіль експресії онкосупресорних мікроРНК у пухлинній тканині хворих на НКР, у.о.

Отримані дані свідчать, 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.

З огляду на отримані результати, наступним етапом став аналіз показників експресії досліджуваних онкогенних мікроРНК залежно від основних клініко-патологічних характеристик хворих на НКР (табл. 3.6).

**Показники експресії онкогенних мікроРНК
залежно від клініко-патогістологічних характеристик хворих на НКР**

Показник		Рівень експресії мікроРНК, у.о.		
		мікроРНК-144	мікроРНК-155	мікроРНК-222
Загальний рівень		1,18 ± 2,44	3,88 ± 2,97	3,53 ± 2,87
Індивідуальні коливання		0,03–11,48	0,096–14,57	0,003–11,59
Вік, років	> 50	1,10 ± 0,61	3,49 ± 0,67	3,21 ± 0,74
	< 50	1,09 ± 0,54	3,55 ± 0,38	3,11 ± 0,61
Стать	Жінки	1,09 ± 0,51	3,69 ± 0,92	3,62 ± 0,46
	Чоловіки	1,19 ± 0,91	3,92 ± 0,55	3,50 ± 0,38
Т категорія	T1	0,65 ± 0,18	2,16 ± 0,41	2,20 ± 0,48
	T2	0,80 ± 0,27 ^{T1}	3,47 ± 0,20	2,85 ± 0,87
	T3	1,41 ± 0,07 ^{T1}	4,49 ± 0,36 ^{T1,T2}	3,86 ± 0,60 ^{T2}
	T4	2,64 ± 0,37 ^{T1,T2,T3}	4,60 ± 0,95 ^{T2,T3}	8,29 ± 0,37 ^{T1,T2,T3}
N категорія	N0	0,32 ± 0,07	2,74 ± 0,49	3,35 ± 0,477
	N1	0,36 ± 0,05	3,21 ± 0,29	7,89 ± 2,15 ^{N0}
	N2	0,38 ± 0,08	3,70 ± 0,26 ^{N0}	10,50 ± 2,87 ^{N0}
M категорія	M0	1,02 ± 0,36	3,21 ± 0,25	3,25 ± 0,56
	M1	1,22 ± 0,85	5,00 ± 0,55 ^{M0}	4,09 ± 0,45
Fuhrman score	Grade I	1,28 ± 0,58	2,49 ± 0,57	2,79 ± 0,50
	Grade II	1,49 ± 0,43	3,80 ± 0,80	3,59 ± 0,60
	Grade III	0,72 ± 0,31	4,20 ± 0,69 ^{F1}	3,60 ± 0,23
	Grade IV	0,43 ± 0,15 ^{F1, F2}	4,86 ± 0,50 ^{F1}	4,05 ± 0,59 ^{F1}

Примітки: ^{T1}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів із T1 стадією; ^{T2}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів із T2 стадією; ^{T3}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів із T3 стадією; ^{N0}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів N0 стадії; ^{M0}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів без віддалених метастазів; ^{F1}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів із новоутвореннями Grade I за Фурманом; ^{F2}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів із Grade II за Фурманом.

Як видно з таблиці 3.6, відмінностей експресії досліджуваних онкогенних мікроРНК залежно від віку не виявлено. Зокрема, рівень мікроРНК-144, -155 та -222 у хворих на НКР віком до 50 років складав $(1,1 \pm 0,61)$, $(3,49 \pm 0,67)$ та $(3,21 \pm 0,74)$ у.о. відповідно й не відрізнявся від аналогічних показників у пацієнтів віком понад 50 років.

Не виявлено також достовірної різниці показників досліджених нами онкогенних мікроРНК від статі. Зокрема, рівень експресії мікроРНК-144, -155 та -222 у пухлинній тканині хворих на НКР чоловіків становив $(1,19 \pm 0,91)$, $(3,92 \pm 0,55)$ та $(3,50 \pm 0,38)$ у.о. відповідно й не відрізнявся від аналогічних показників у жінок із злоякісними новоутвореннями цієї локалізації – $(1,09 \pm 0,51)$, $(3,69 \pm 0,92)$ та $(3,62 \pm 0,46)$ у.о. відповідно.

Встановлено, що найвищі рівні всіх трьох онкогенних мікроРНК були в пацієнтів із новоутвореннями, що характеризувались інвазією за межі фасції Героти. Зокрема, рівень експресії мікроРНК-144 у пухлинній тканині НКР пацієнтів із Т4 стадією складав $(2,64 \pm 0,37)$ у.о. і був у 1,8 ($p < 0,05$), 3,3 ($p < 0,05$) та 4,0 ($p < 0,05$) рази вищим порівняно з показниками хворих із Т1, Т2 та Т3 стадією відповідно. Зазначимо, що рівні експресії цієї мікроРНК у пацієнтів із пухлинами Т1 та Т2 стадії були достовірно нижчими в 1,8 ($p < 0,05$) та 2,2 ($p < 0,05$) рази порівняно з аналогічним показником у пацієнтів із екстракапсулярними пухлинами.

Найвищі рівні експресії мікроРНК-155 визначали у пацієнтів із новоутвореннями Т3 та Т4 стадії, а саме – $(4,6 \pm 0,95)$ та $(4,49 \pm 0,36)$ у.о. Встановлено, що показники експресії мікроРНК-155 у тканині новоутворень із інвазією за межі фасції Героти були в 1,2 ($p < 0,05$) і 2,0 ($p < 0,05$) рази вищими порівняно зі значеннями в пацієнтів із пухлинами Т1 та Т2 стадії відповідно.

Найвищий рівень експресії пухлинної мікроРНК-222 виявлено у хворих на НКР із Т4 стадією $(8,29 \pm 0,37)$ у.о., який був у 2,9 ($p < 0,05$), 2,1 ($p < 0,05$) та 3,8 ($p < 0,05$) разів вищими порівняно з аналогічними показниками пацієнтів із Т1, Т2 та Т3 стадією відповідно. Варто зазначити, що достовірної розбіжності між показниками експресії цієї мікроРНК у хворих із новоутвореннями Т1 та Т2

стадії не виявлено. Найнижчий рівень мікроРНК-222, а саме $(2,20 \pm 0,48)$ у.о. виявлено у пацієнтів із НКР, пухлини яких були невеликих розмірів.

У подальшому проаналізовано рівні досліджуваних мікроРНК залежно від наявності метастазів. Не виявлено зв'язку між показниками мікроРНК-144 та метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли. Натомість установлено, що наявність 2 чи більше уражених метастазами лімфатичних вузлів асоціювалась із високими показниками експресії мікроРНК-155 та мікроРНК-222. Зокрема, рівень мікроРНК-155 у хворих із N2 категорією становив $(3,70 \pm 0,26)$ у.о., а мікроРНК-222 – $(10,50 \pm 2,87)$ у.о., і був у 1,4 ($p < 0,05$) та 3,1 ($p < 0,05$) рази вищим порівняно з аналогічними показниками хворих без метастазів у регіонарні лімфовузли відповідно.

Достовірної розбіжності в показниках експресії мікроРНК-144 та мікроРНК-222 залежно від наявності віддалених метастазів не виявлено. Встановлено, що рівень експресії мікроРНК-155 у хворих на НКР із віддаленими метастазами становив $(5,00 \pm 0,55)$ у.о. і був в 1,6 ($p < 0,05$) рази вищим порівняно з пацієнтами без метастазів $(3,21 \pm 0,25)$ у.о.

У подальшому проаналізовано показники експресії онкогенних мікроРНК у пухлинній тканині хворих на НКР залежно від ступеня диференціювання за Фурманом. Визначено, що найвищими рівнями експресії мікроРНК-155 $(4,86 \pm 0,50)$ у.о. та мікроРНК-222 $(4,05 \pm 0,59)$ у.о. характеризувались показники у хворих із новоутвореннями низького ступеня диференціювання (IV ступеня за Фурманом), водночас у пацієнтів із високодиференційованими пухлинами (I ступеня за Фурманом) їхні рівні були в 2,0 ($p < 0,05$) та 1,5 ($p < 0,05$) рази нижчими.

Щодо експресії мікроРНК-144, то її рівень у пухлинній тканині був в 1,3 ($p < 0,05$) рази нижчим у новоутвореннях низького ступеня диференціювання – $(0,43 \pm 0,15)$ у.о. порівняно з показниками в пацієнтів із високодиференційованими новоутвореннями – $(1,28 \pm 0,58)$ у.о.

Наступним етапом роботи став аналіз експресії онкосупресорних мікроРНК-99b, -210, -302a та -377 з урахуванням клініко-патологічних характеристик хворих на НКР (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Показники експресії онкосупресорних мікроРНК
залежно від клініко-патогістологічних характеристик хворих на НКР**

Показник		Рівень експресії мікроРНК, у.о.			
		мікроРНК-99b	мікроРНК-210	мікроРНК-302a	мікроРНК-377
Загальний рівень		0,46 ± 0,61	0,77 ± 1,21	0,20 ± 0,28	0,68 ± 0,92
Індивідуальні коливання		0,002–2,79	0,0068–5,91	0,008–1,23	0,019–4,0
Вік, років	> 50	0,41 ± 0,76	0,72 ± 0,15	0,19 ± 0,23	0,62 ± 0,84
	< 50	0,51 ± 0,55	0,70 ± 0,35	0,17 ± 0,31	0,69 ± 0,75
Стать	жінки	0,31 ± 0,87	0,76 ± 0,16	0,13 ± 0,51	0,79 ± 0,23
	чоловіки	0,50 ± 0,89	0,77 ± 0,11	0,22 ± 0,1	0,64 ± 0,35
Т категорія	T1	0,23 ± 0,143	0,63 ± 0,17	0,10 ± 0,08	0,41 ± 0,18
	T2	0,38 ± 0,17	0,63 ± 0,10	0,13 ± 0,54	0,89 ± 0,17
	T3	0,60 ± 0,08 ^{T1}	0,52 ± 0,15	0,12 ± 0,48	0,39 ± 0,17
	T4	0,66 ± 0,37 ^{T1,T2}	0,62 ± 0,37	0,56 ± 0,37 ^{T1,T2,T3}	0,66 ± 0,37
N категорія	N0	0,31 ± 0,06	0,76 ± 0,06	0,11 ± 0,097	0,63 ± 0,23
	N1	0,68 ± 0,05 ^{N0}	1,11 ± 0,10 ^{N0}	0,06 ± 0,06 ^{N0}	0,55 ± 0,19
	N2	1,13 ± 0,28 ^{N0,N1}	1,6 ± 0,08 ^{N0,N1}	0,04 ± 0,01 ^{N0}	0,40 ± 0,76
M категорія	M0	0,25 ± 0,50	0,79 ± 0,13	0,08 ± 0,07	0,36 ± 0,97
	M1	0,57 ± 0,08 ^{M0}	0,81 ± 0,29	0,19 ± 0,91	1,29 ± 0,34
Fuhrman score	Grade I	0,37 ± 0,20	0,65 ± 0,19	0,17 ± 0,09	0,52 ± 0,12
	Grade II	0,42 ± 0,07	0,99 ± 0,70	0,20 ± 0,05	0,59 ± 0,13
	Grade III	0,53 ± 0,26	0,87 ± 0,74	0,21 ± 0,04	0,70 ± 0,19
	Grade IV	0,42 ± 0,28	0,89 ± 0,59	0,19 ± 0,04	1,24 ± 0,19 ^{F1,F2,F3}

Примітки: ^{T1}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів із T1 стадією; ^{T2}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів із T2 стадією; ^{T3}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів із T3 стадією; ^{N0}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів з N0 стадією; ^{M0}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів з M0 стадії; ^{F1}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів із новоутвореннями Grade I за Фурманом; ^{F2}p < 0,05 порівняно з показниками пацієнтів із Grade II за Фурманом.

Не виявлено зв'язку між показниками досліджуваних онкосупресорних мікроРНК у пухлинній тканині з віком чи статтю пацієнтів. Також не виявлено достовірної розбіжності показників експресії мікроРНК-210 та – мікроРНК-377 у хворих на НКР залежно від поширення первинної пухлини. Встановлено, що рівень експресії мікроРНК-99b та -302a у хворих на НКР із пухлинами, які поширювались за межі фасції Герота, становив $(0,66 \pm 0,367)$ у.о. та $(0,56 \pm 0,367)$ у.о. і був достовірно вищим порівняно з показниками у пацієнтів із T1, T2 та T3 стадією захворювання.

Показано, що наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах асоціювалась із підвищенням експресії мікроРНК-99b, мікроРНК-210, мікроРНК-302a та мікроРНК-377. Зокрема, рівень мікроРНК-99b, мікроРНК-210 та мікроРНК-377 у хворих із N0 стадією становив $(0,31 \pm 0,06)$, $(0,76 \pm 0,06)$, $(0,11 \pm 0,097)$ та $(0,63 \pm 0,23)$ у.о. відповідно. В пухлинах N2 стадії ці показники були у 3,6 ($p < 0,05$) та 2,1 ($p < 0,05$) рази вищими для мікроРНК-99b та мікроРНК-210 та у 2,75 ($p < 0,05$) та 1,57 ($p < 0,05$) рази нижчими для мікроРНК-302a та мікроРНК-377.

Наступним кроком став аналіз рівнів досліджених онкосупресорних мікроРНК за наявності віддалених метастазів. Установлено, що високі рівні пухлинної мікроРНК-99b були достовірно вищі в 2,28 ($p < 0,05$) рази у хворих із наявністю віддалених метастазів порівняно з відповідними показниками хворих без метастазів, у яких середні значення цієї мікроРНК складали $(0,57 \pm 0,08)$ у.о. Не виявлено достовірної розбіжності показників експресії мікроРНК-210 та мікроРНК-302a у хворих із НКР залежно від наявності віддалених метастазів.

Далі проаналізовано залежність експресії мікроРНК від ступеня диференціювання НКР за Фурманом. Відтак характерною ознакою новоутворень НКР низького ступеня диференціюванням за Фурманом був високий рівень експресії мікроРНК-377. Зокрема, показник експресії цієї мікроРНК у пухлинній тканині пацієнтів із новоутвореннями з IV ступенем за Фурманом становив $(1,24 \pm 0,19)$ у.о. і був в 2,4 ($p < 0,05$), 2,1 ($p < 0,05$) та 1,8 ($p < 0,05$) разів вищим

порівняно з аналогічними показниками пацієнтів із новоутвореннями, що належать до категорій I, II, та III ступенем за Фурманом.

Аналіз зв'язку показників пухлино-асоційованих мікроРНК із клініко-патологічними характеристиками НКР дав змогу визначити деякі достовірні залежності (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Кореляційний аналіз між показниками експресії пухлино-асоційованих мікроРНК та клініко-патологічними характеристиками НКР

Характеристика	Онкогенні мікроРНК			Онкосупресорні мікроРНК			
	-144	-155	-222	-99b	-210	-302a	-377
Т категорія	0,11	-0,12	0,25	0,11	0,23	0,16	0,21
N категорія	0,17	0,60*	0,45*	0,67*	0,72*	-0,55*	0,06
M категорія	0,08	0,48*	0,14	0,52*	0,13	0,10	0,48
Градація за Фурманом	-0,47*	0,62*	-0,18	0,06	0,27	-0,15	0,55*

Примітка. * $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз за Пірсоном продемонстрував наявність прямих кореляційних зв'язків між експресією 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 ($r = 0,55$).

Отримані дані стосовно зв'язку підвищення показників мікроРНК, визначених як онкосупресорні, з менш сприятливим перебігом НКР можуть бути пов'язані з кількома факторами: нечітко визначеною роллю мікроРНК в онкогенезі НКР (одні й ті самі мікроРНК можуть виступати й онкогенними, й онкосупресорними; реакцією організму у відповідь на розвиток пухлини (наприклад, відомо, що за нефропатій у хворих на діабет рівні мікроРНК-377 значно підвищуються, а також асоціюються з порушенням нормальної роботи нирок через зміни метаболізму органа; популяційними особливостями вибірки пацієнтів, залучених у дослідження).

Отже, встановлено, що 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. Отже, аналіз мікроРНК у первинній пухлині може бути важливим інструментом для індивідуального прогнозу.

3.2.2. Оцінка значення експресії мікроРНК для прогнозування чутливості до неоад'ювантної таргетної терапії у хворих на НКР.

Залежно від ступеня виразності клінічного ефекту неоад'ювантного лікування, проведено розподіл пацієнтів згідно з критеріями RECIST 1.1 (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Розподіл хворих на НКР з урахуванням клінічного ефекту неоТТ

Клінічна оцінка неоТТ (RECIST 1.1, %)		Кількість хворих, n = 126					
		загальна група		пазопаніб		сунітиніб	
		п	%	п	%	п	%
Резистентні пухлини	≤ 10	36	28,57	24	24,7	12	41,4
	11–20	38	30,16	32	33	6	20,7
Чутливі пухлини	21–30	36	28,57	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 за критеріями RECIST 1.1 складала 1–10 %, рівні онкогенної мікроРНК-144 та онкосупресорних мікроРНК-99b та -377 були у 5,05 ($p < 0,05$), та 2,61 ($p < 0,05$) разів нижчі, ніж у пацієнтів із регресією понад 30 % за критеріями RECIST 1.1 (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Показники експресії мікроРНК залежно від клінічного ефекту таргетної терапії пазопанібом

мікроРНК		RECIST 1.1, %			
		0–10	11–20	21–30	> 30
онкогенні	мікроРНК-144	0,52 ± 0,10	1,09 ± 0,42	0,81 ± 0,13	2,63 ± 0,91*
	мікроРНК-155	2,86 ± 0,90	3,88 ± 0,86	3,41 ± 0,97	3,70 ± 1,28
	мікроРНК-222	4,20 ± 0,93	3,90 ± 0,25	2,33 ± 0,70	5,40 ± 1,36
онкосупресорні	мікроРНК-99b	0,39 ± 0,27	0,32 ± 0,19	0,48 ± 0,23	1,02 ± 0,32*
	мікроРНК-210	0,44 ± 0,54	0,86 ± 0,30	0,65 ± 0,26	0,85 ± 0,65
	мікроРНК-302a	0,16 ± 0,29	0,18 ± 0,12	0,17 ± 0,12	0,18 ± 0,14
	мікроРНК-377	0,57 ± 0,16	0,59 ± 0,75	0,60 ± 0,63	1,49 ± 0,28*

Примітка: * $p < 0,05$ щодо хворих із 0–10 % регресією пухлини.

У хворих, у яких спостерігалось понад 30 % регресії пухлин після терапії сунітинібом, показники онкосупресорних мікроРНК-210 та мікроРНК-377 були у 5,4 ($p < 0,05$) та 2,17 ($p < 0,05$) разів нижчі, ніж у хворих із 1–10 % регресією (табл. 3.11).

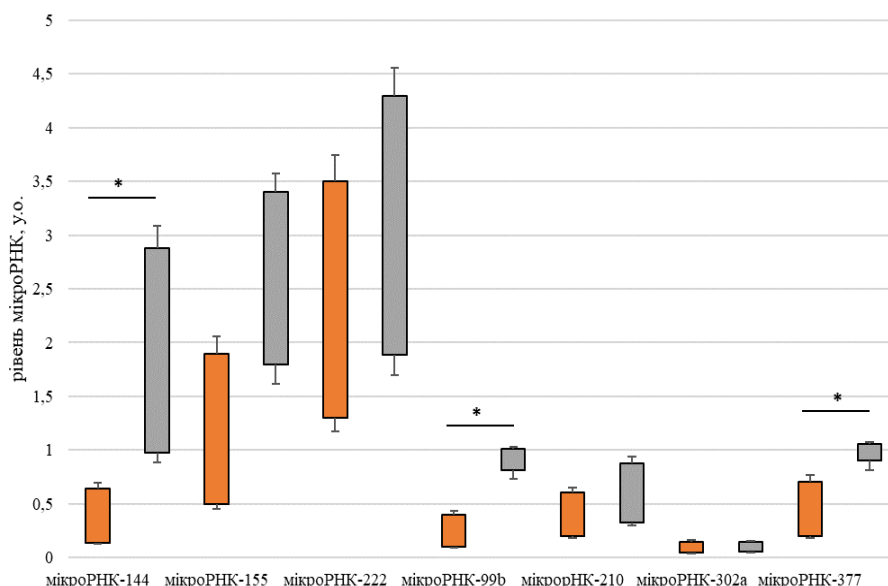
Таблиця 3.11

Показники експресії мікроРНК залежно від клінічного ефекту таргетної терапії сунітинібом

мікроРНК		RECIST 1.1, %			
		0–10	11–20	21–30	> 30
Онкогенні	мікроРНК-144	$2,99 \pm 0,22$	$0,37 \pm 0,67$	$0,26 \pm 0,22$	$0,39 \pm 0,36$
	мікроРНК-155	$4,40 \pm 0,68$	$1,38 \pm 0,16$	$2,78 \pm 0,20$	$3,12 \pm 0,55$
	мікроРНК-222	$3,55 \pm 0,93$	$3,48 \pm 0,38$	$4,64 \pm 0,21$	$4,59 \pm 0,89$
Онкосупресорні	мікроРНК-99b	$0,44 \pm 0,22$	$0,29 \pm 0,46$	$0,32 \pm 0,58$	$0,25 \pm 0,24$
	мікроРНК-210	$1,74 \pm 0,18$	$0,82 \pm 0,25$	$0,75 \pm 0,42^*$	$0,32 \pm 0,16^*$
	мікроРНК-302a	$0,50 \pm 0,33$	$0,06 \pm 0,19$	$0,05 \pm 0,17$	$1,28 \pm 0,87$
	мікроРНК-377	$0,76 \pm 0,27$	$0,52 \pm 0,13$	$0,42 \pm 0,55$	$0,35 \pm 0,13^*$

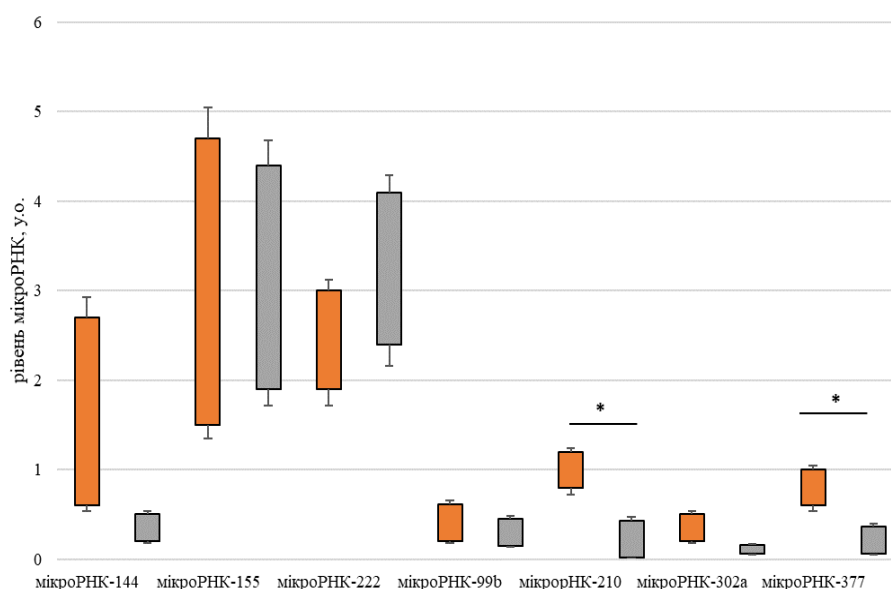
Примітка: * $p < 0,05$ щодо хворих із 0–10 % регресією пухлини.

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 (рис. 3.3, 3.4).



■ – хворі з 0–20 % регресії пухлини, ■ – хворі з > 20 % регресії пухлини. Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з показниками хворих, у яких визначалась регресія новоутворення на 0–20 % за RECIST 1.1.

Рис. 3.3. Експресія мікроРНК у пухлинній тканині хворих на НКР залежно від відповіді на терапію пазопанібом



■ – хворі з 0–20 % регресії пухлини, ■ – хворі з > 20 % регресії пухлини
Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з показниками хворих, у яких визначалась регресія новоутворення на 0–20 % за RECIST 1.1.

Рис. 3.4. Експресія мікроРНК у пухлинній тканині хворих на НКР залежно від відповіді на терапію сунітинібом

Для визначення точніших показників мікроРНК, які б дали змогу з високою точністю прогнозувати чутливість пухлин до пазопанібу та сунітинібу, було проаналізовано суміжну експресію мікроРНК, для яких встановлено достовірні відмінності в досліджуваних когортах хворих (рис. 3.5, 3.6).

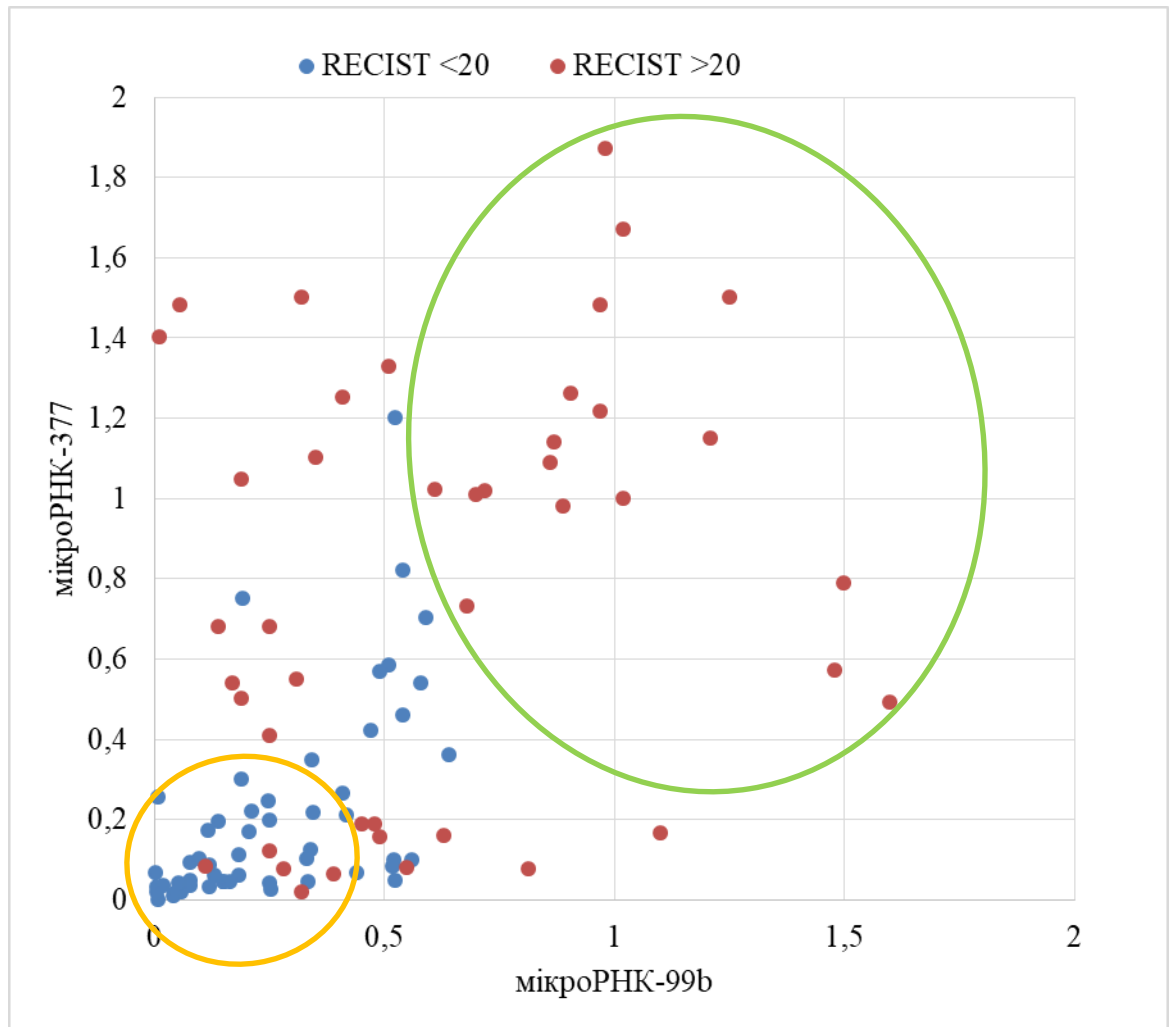


Рис. 3.5. Суміжна експресія мікроРНК-99b та -377 залежно від відповіді на терапію пазопанібом, у.о.

Як видно з рисунка 3.5, 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 %.

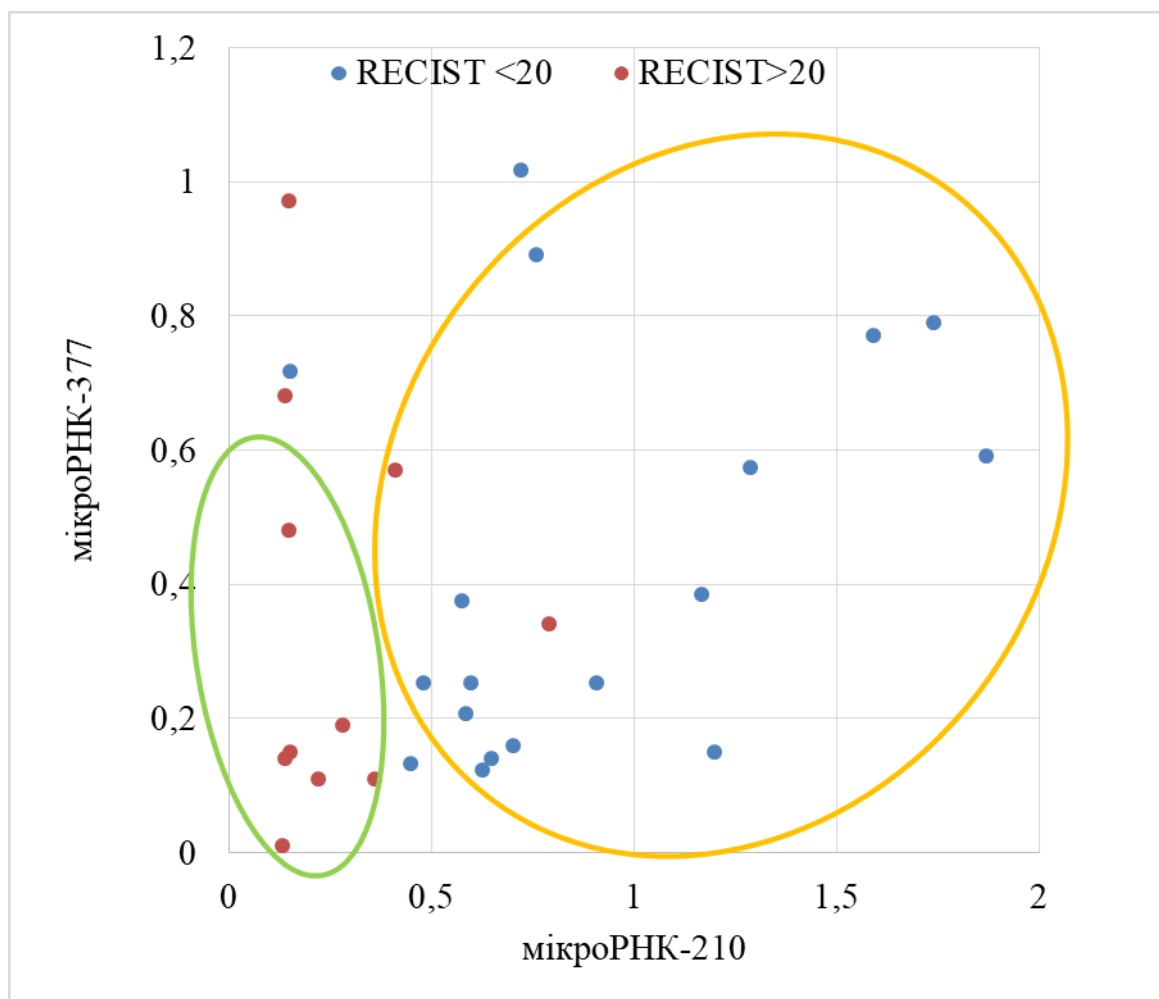


Рис. 3.6. Суміжна експресія мікроРНК-99b та -377 залежно від відповіді на терапію сунітинібом, у.о.

Аналогічно на рисунку 3.6. 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. 3.12).

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

Отже, характерною ознакою чутливих до пазопанібів пухлин є високі показники експресії онкосупресорних мікроРНК-99b та -377, водночас із чутливістю до сунітинібів 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.

Підсумовуючи, можна констатувати, що існує зв'язок експресії мікроРНК-99b, -144, -155, -210, -222, -302a, -377 у пухлинній тканині хворих на НКР із клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу. Експресія мікроРНК-99b, -155, -210, -222, -302a корелює з наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, а високі рівні мікроРНК-155, -210, -302a та -377 – із віддаленими метастазами. Рівні вищі в 1,56, 1,61, 1,68 та 2,65 разів відповідно – порівняно з хворими без метастазів.

Доведеним є зв'язок суміжної експресії мікроРНК-99b та -377 із чутливістю до пазопанібів, а мікроРНК-210 та -377 – до сунітинібів, який із високою точністю (від 72,1 % до 90 %) дозволяє спрогнозувати ефективність таргетної терапії та призначати науково підтверджений ефективніший препарат для персоналізованого лікування хворих на НКР.

3.3. Функціональні зміни в нирках залежно від розміру та ендоефітного чи екстракапсулярного виду росту пухлини

Ретроспективно проаналізовані результати обстеження та лікування 29 хворих, яким упродовж 2015–2020 р. було виконано хірургічне видалення НКР: нефректомія – у 19 (65,5 %), резекція нирки – в 10 (34,5 %) випадках. Вік хворих коливався від 25 до 66 років, Ме = 56 років, міжквартильний інтервал (41,5 року – 59,3 року). Чоловіків було 14 (48,3 %), жінок – 15 (51,7 %). Варто зазначити, що 19 (65,5 %) хворих мали супутню патологію з боку інших органів та систем, що впливало на функцію нирок у доопераційному періоді: гіпертонічна хвороба діагностована у 10 (34,5 %), атеросклероз – у 6 (20,7 %), цукровий діабет – у 3 (10,3 %) випадках (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Клінічні та морфо-функціональні параметри хворих, n = 29

Показник		Середнє значення
Fuhrman score, n (%)	Grade 2	21 (72,4)
	Grade 3	8 (27,6)
R.E.N.A.L. score		11 (10–11,25)
Макс. діаметр пухлини, мм		57 (38,8–93,3)
Відсоток функціонуючої паренхіми нирки, %		73 (44,5–87)
Сумарна ШКФ, мл/хв		90 (81–110,5)
ШКФ здорової нирки, мл/хв		52,8 ± 8,6
ШКФ на боці ураження, мл/хв		41,5 ± 12,8

Необхідно відзначити статистично значуще ($p < 0,001$ за критерієм Стьюдента для пов'язаних вибірок) зниження показника ШКФ на боці ураження порівняно зі здоровою ниркою (в середньому на 11,2 мл/хв (95 % ДІ 6,8–15,6 мл/хв), що підтверджувало погіршення функції нирки від наявності пухлини.

Для порівняльної оцінки функціональних змін у паренхімі нирки залежно від розміру пухлини, пацієнтів було розподілено на три групи: до першої увійшло 9 (31 %) хворих, у яких максимальний діаметр пухлини складав 40 мм і менше (T1a стадія); другу групу склали також 9 (31 %) пацієнтів із діаметром пухлини понад 40 мм, але менше 70 мм (T1b стадія); третю групу склали 11 (37,9 %) хворих, у яких діаметр пухлини був 70 мм і більше (T2 стадія). Групи порівняні за основними критеріями, що аналізувалися (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Клінічні та морфо-функціональні параметри досліджуваних груп

Показник		Група хворих			Рівень значущості відмінності, p
		перша (T1a стадія) n = 9	друга (T1b стадія) n = 9	третя (T2 стадія) n = 11	
Вік, років		47,9 ± 14,2	49,7 ± 12,4	55,5 ± 8,8	p > 0,07
Супутня патологія, n (%)		5 (55,5)	5 (55,5)	9 (81,8)	p > 0,85
Fuhrman score, n (%)	Grade 2	7 (77,8)	7 (77,8)	7 (63,6)	p > 0,96
	Grade 3	2 (22,2)	2 (22,2)	4 (36,4)	
R.E.N.A.L. score		9,1 ± 0,9	10,4 ± 0,7	11,5 ± 0,5	p < 0,002
Макс. діаметр пухлини, мм		32,7 ± 5,9	52,7 ± 7,7	96 ± 14,2	p < 0,001
Відсоток функціонуючої паренхіми нирки, %		91,3 ± 5,1	74 ± 8,4	37,5 ± 10,5	p < 0,001
Сумарна ШКФ, мл/хв		109,7 ± 16,5	95,1 ± 17	81,3 ± 10	p < 0,04
ШКФ здорової нирки, мл/хв		57,9 ± 7,5*	52,4 ± 9,9*	49,4 ± 6,3	p < 0,01
ШКФ на боці ураження, мл/хв		51,9 ± 9,8	42,7 ± 10,6	32,4 ± 9,7	p < 0,05

Примітка. * p > 0,11 при порівнянні першої з другою та другою з третьою групами хворих.

Як видно з таблиці 3.14, достовірно групи порівняння відрізнялися за максимальним діаметром пухлини, RFPV, R.E.N.A.L. score, показником сумарної швидкості клубочкової фільтрації та ШКФ на боці ураження. Проте ШКФ здорової нирки достовірно не відрізнялась у першій порівняно з другою та у другій порівняно з третьою групами, що вказувало на вплив інших факторів на функціональний стан нирок.

Було проведено однофакторний аналіз для виявлення зв'язку ознак із ризиком низької ШКФ із використанням методу побудови моделей логістичної регресії. У проведенні аналізу низьке значення враховано за умови ШКФ на боці ураження < 45 мл/хв (19 випадків). Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику низької ШКФ наведено в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Однофакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику низької ШКФ

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m_b$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95 % ДІ)
Стать (чол. проти жін.)	$-0,11 \pm 0,78$	0,892	—
Вік, років	$0,11 \pm 0,04$	0,010	1,12 (1,03–1,22)
Супутня патологія Так проти Ні	$1,73 \pm 0,86$	0,044	5,63 (1,05–30,1)
R.E.N.A.L. score, бали	$1,22 \pm 0,47$	0,010	3,37 (1,34–8,52)
Макс. діаметр пухлини, мм	$0,088 \pm 0,037$	0,017	1,09 (1,02–1,18)
Відсоток функціонуючої паренхіми нирки, %	$0,098 \pm 0,039$	0,013	0,91 (0,84–0,98)
Fuhrman grade, бали	$0,61 \pm 0,93$	0,511	—

Отже, під час проведення однофакторного аналізу виявлено зростання ($p = 0,010$) ризику низької ШКФ із віком пацієнта, ВШ = 1,12 (95 % ДІ 1,03–1,22) на кожен рік пацієнта. За наявності супутньої патології ризик низької ШКФ також зростає ($p = 0,044$), ВШ = 5,63 (95 % ДІ 1,05–30,1) порівняно з пацієнтом без патології. Підвищується ($p = 0,017$) ризик низької ШКФ і за умови зростання максимального діаметра пухлини, ВШ = 1,09 (95 % ДІ 1,02–1,18) на кожен міліметр діаметра пухлини. Також і за зростання R.E.N.A.L. score ризик низької ШКФ відповідно зростає ($p = 0,010$), ВШ = 3,37 (95 % ДІ 1,34–8,52) на кожен бал показника. А от за зростання RFPV ризик низької ШКФ знижується ($p = 0,013$), ВШ = 0,91 (95 % ДІ 0,84–0,98) на кожен відсоток.

На рисунку 3.7 наведено криву операційних характеристик однофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ за віком. Площа під кривою операційних характеристик $AUC = 0,84$ (95 % ДІ 0,66–0,95), що свідчить про сильний зв'язок віку з ризиком низької ШКФ.

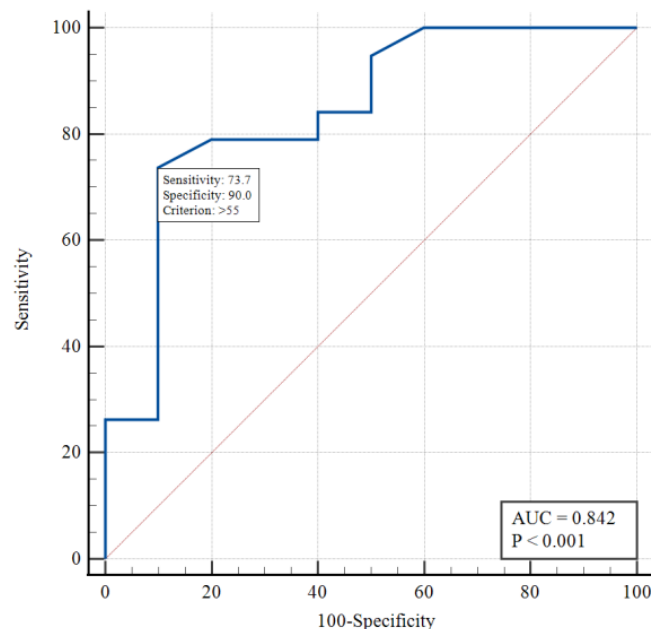


Рис. 3.7. ROC-крива однофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ за віком

За вибору оптимального (за Youden Index) порога > 55 років чутливість цієї моделі складає 73,7 %, специфічність – 90 %.

Площа під кривою операційних характеристик моделі прогнозування ризику низької ШКФ за максимальним діаметром пухлини $AUC = 0,88$ (95 % ДІ 0,71–0,97), що свідчить також про сильний зв'язок діаметра з ризиком низького ШКФ (рис. 3.8). За вибору оптимального (за Youden Index) порога > 48 мм чутливість цієї моделі складає 73,7 %, специфічність – 90 %.

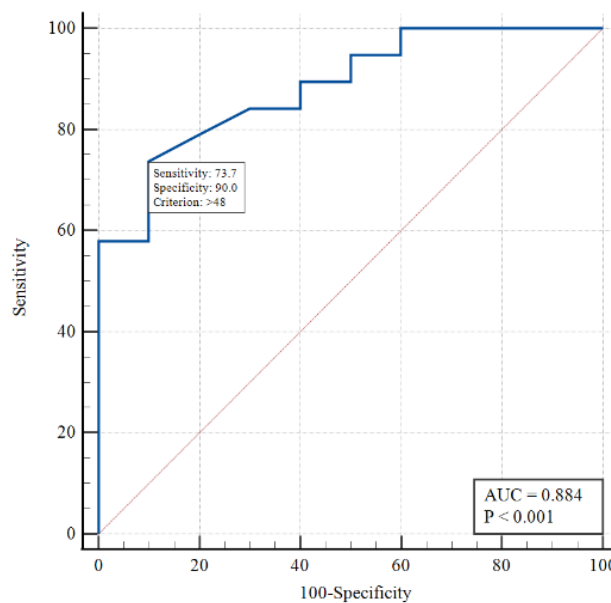


Рис. 3.8. ROC-крива однофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ за максимальним діаметром пухлини

Площа під кривою операційних характеристик моделі прогнозування ризику низької ШКФ за наявністю супутньої патології $AUC = 0,70$ (95 % ДІ 0,50–0,85), що є свідченням посереднього її зв'язку з ризиком низького ШКФ (рис. 3.9). У прогнозуванні ризику низького ШКФ за наявності супутньої патології чутливість моделі складає 79 %, специфічність – 60 %.

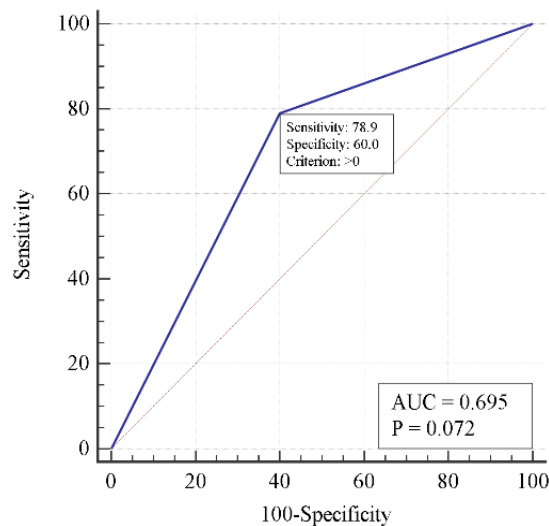


Рис. 3.9. ROC-крива однофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ за наявності супутньої патології

Площа під кривою операційних характеристик моделі прогнозування ризику низької ШКФ за показником відсотка функціонуючої паренхіми нирки AUC = 0,87 (95 % ДІ 0,69–0,97), що також є свідченням сильного зв'язку відсотка функціонуючої паренхіми нирки з ризиком низької ШКФ (рис. 3.10). У виборі оптимального (за Youden Index) порога ≤ 62 % чутливість цієї моделі складає 68,4 %, специфічність – 100 %.

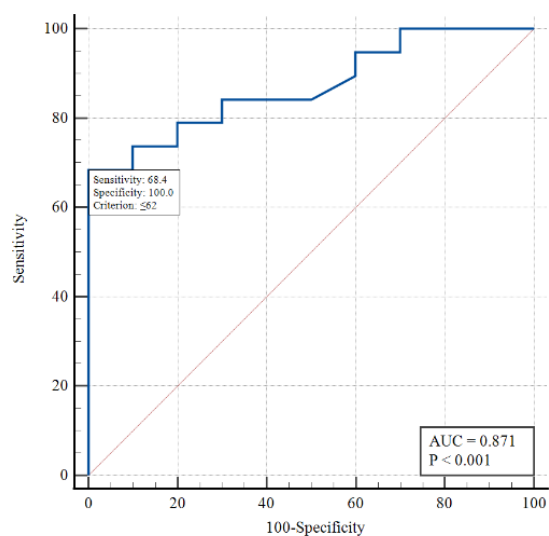


Рис. 3.10. ROC-крива однофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ за показником відсотка функціонуючої паренхіми нирки

У відборі сукупності незалежних ознак прогнозування ризику низької ШКФ у межах багатofакторної моделі було виокремлено дві ознаки: вік пацієнта та максимальний діаметр пухлини. Результати аналізу двофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику низької ШКФ представлено в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

Двофакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику низької ШКФ

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m_b$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95 % ДІ)
Вік, років	0,16 $\pm$ 0,08	0,045	1,18 (1,00–1,39)
Макс. діаметр пухлини, мм	0,13 $\pm$ 0,08	0,086	1,14 (0,98–1,33)

На рисунку 3.11 наведено криву операційних характеристик двофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ. Площа під кривою операційних характеристик AUC = 0,95 (95 % ДІ 0,80–1,00), що свідчить про дуже сильний зв'язок віку та максимального діаметра пухлини з ризиком низької ШКФ.

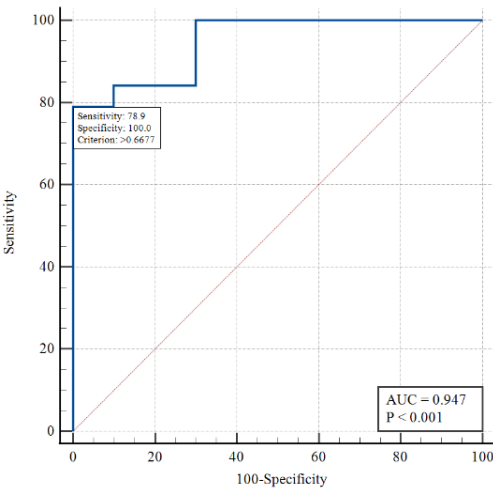


Рис. 3.11. ROC-крива двофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ

У виборі оптимального (за Youden Index) порога $> 0,6677$ чутливість двофакторної моделі прогнозування ризику низького ШКФ складає 78,9 % (95 % ДІ 54,4–93,9 %), специфічність – 100 % (95 % ДІ 69,2–100 %).

Аналізуючи отримані результати, можна констатувати обернено пропорційну залежність низької ШКФ із віком та збільшенням розміру пухлини. Наявність супутньої патології мала опосередкований вплив на ШКФ і не увійшла до моделі, тому що більше має значення вік, і власне вік уже передбачає врахування того, що в людини є вік-асоційовані супутні захворювання.

Не менш важливою була оцінка впливу ендофітного / екстракапсулярного виду росту пухлини на функцію нирки. Для цього було проведено ретроспективне дослідження із залученням 49 хворих, яким упродовж 2015–2020 рр. було виконано хірургічне видалення НКР: нефректомія — у 20 (40,8 %), резекція нирки — в 29 (59,2 %) випадках. Клінічні та демографічні параметри та функціональний стан нирок обох представлено в таблицях 3.17 та 3.18.

Таблиця 3.17

Демографічні та клінічні параметри досліджуваних груп, n = 49

Показник		Me ($Q_I - Q_{III}$)		Рівень значущості відмінності, p
		екстракапсулярні (n = 20)	інтраренальні (n = 29)	
1		2	3	4
Вік (років)		52,5 (45,5–58,5)	56 (41,5–59,25)	0,669
Стать, n (%)	жінки	10 (50)	15 (51)	0,766
	чоловіки	10 (50)	14 (48)	
Fuhrman score, бали		2 (2–3)	2 (2–3)	0,584
Макс. діаметр пухлини, мм		69 (52–85)	57 (38,75–93,25)	0,349

Продовження таблиці 3.17

1		2	3	4
R.E.N.A.L score, бали		9,5 (8–11)	11 (10–11,25)	0,011
Відсоток функціонуючої паренхіми нирки (RFPV), %		70,5 (58,5–83)	73 (44,5–87)	0,662
Пухлина, мм	≤ 40	3 (15)	9 (31)	0,436
	> 40 але < 70	8 (40)	9 (31)	
	≥ 70	9 (45)	11 (37)	
NCIU	центральні	9 (45)	16 (55)	0,567
	полярні чи латеральні	11 (55)	13 (44,8)	
Супутня патологія, n (%)	атеросклероз	4 (20)	6 (20)	0,492
	гіпертонія	7 (35)	10 (34)	
	діабет	0 (0)	3 (10)	
	ні	9 (45)	10 (34)	

Примітка: у порівнянні кількісних ознак використано критерій Манна-Уїтні, в порівнянні якісних ознак – точний критерій Фішера, або критерій хі-квадрат.

Таблиця 3.18

Показники загальної швидкості клубочкової фільтрації та на стороні ураження, n = 49

Показник	Me (Q _I – Q _{III})		Рівень значущості відмінності, p
	екстракапсулярні (n = 20)	інтраренальні (n = 29)	
ШКФ ураженої нирки, мл/хв	47 (43,5–54,5)	35 (29,25–40)	<0,001
Загальна ШКФ, мл/хв	102 (94–112)	81 (68,25–96,25)	<0,001

Примітка: у порівнянні використано критерій Манна-Уїтні.

Як видно з таблиці 3.17, статистично достовірно групи порівняння не відрізнялися за всіма дослідженими параметрами, за винятком R.E.N.A.L. score. Це можна пояснити тим, що інтратренальні – це пухлини, які повністю розташовані всередині нирки, відстань до порожнинної системи яких менша за 4 мм та 45 % яких розташовані в інтраполярній ділянці. Такі пухлини характеризуються високим балом R.E.N.A.L., високим ризиком виконання нефректомії та є складними з точки зору органозберігаючої хірургії, на відміну від місцево-поширених пухлин.

Як видно з таблиці 3.18, статистично достовірно групи відрізнялися і за рівнем загальної ШКФ, і на боці ураження ($p < 0,001$), що вказує на прямий негативний вплив інтратренальних пухлин на функцію ураженої нирки, і, як наслідок, загальної ШКФ.

Для виявлення факторів, які можуть бути пов'язані з ризиком зниження 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. Аналіз проводився для 9 факторних ознак: локалізована / місцево-поширена пухлина, вік, стать, Fuhrman score, максимальний діаметр пухлини, RFPV, NCIU та наявність супутньої патології. Для визначення набору значущих факторів ризику використано метод покрокового залучення / вилучення ознак (Stepwise, критерій залучення $p < 0,1$; вилучення – $p > 0,2$).

Було виявлено фактично два рівнозначних набори факторів ризику:

А) Виокремлено три значущих фактори ризику: локалізована / місцево-поширена пухлина, вік, максимальний діаметр пухлини. Модель, побудована на виділених факторних ознаках, адекватна. На рисунку 3.12 представлено криву операційних характеристик моделі. Площа під ROC-кривою $AUC = 0,6$ (95 ДІ 0,87–1,00), що свідчить про дуже сильний зв'язок ризику зниження ШКФ ураженої нирки з цими трьома факторними ознаками. В таблиці 3.19 представлено аналіз коефіцієнтів моделі.

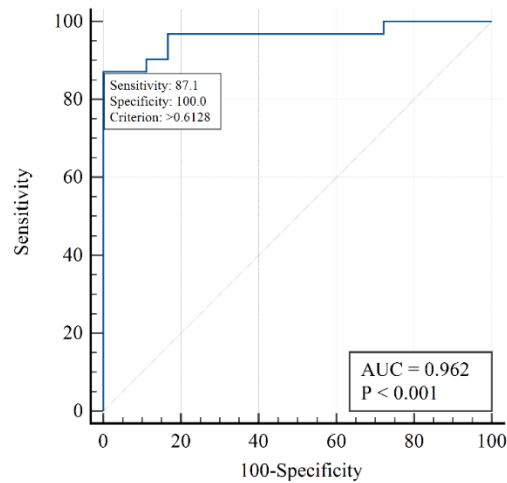


Рис. 3.12. ROC-крива моделі прогнозування ризику зниження ШКФ ураженої нирки за показниками: локалізована / місцево-поширена пухлина, вік, макс. діаметр пухлини

Таблиця 3.19

Перша багатфакторна 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 % ДІ)
Вік, років	≤ 52	Референтний		
	> 52	$3,04 \pm 1,41$	0,031	21,0 (1,3–334)
Максимальний діаметр пухлини, мм	≤ 40	Референтний		
	> 40 але < 70	$0,14 \pm 0,06$	0,011	1,15 (1,03–1,29)
	≥ 70			
Ендофітна / екзофітна	екстракапсулярна	Референтний		
	інтратренальна	$8,03 \pm 2,82$	0,004	3067 (12–7,7·10 ⁵)

Як видно з таблиці 3.19, виявлено зростання ($p = 0,031$) ризику низької ШКФ з віком, ВШ = 21,0 (95 % ДІ 1,3–334) на кожен рік пацієнта. Підвищується ($p = 0,011$) ризик низької ШКФ у разі зростання макс. діаметра пухлини, ВШ = 1,15 (95 % ДІ 1,03–1,29) на кожен міліметр діаметра пухлини. Варто відзначити значне зростання ризику низької ШКФ у локалізованій / місцево-поширеній пухлині ($p = 0,004$; ВШ = 3067 (95 % ДІ 12–7,7·10⁵).

На рисунках 3.13 та 3.14 представлено результати порівняння значення загальної ШКФ та на стороні ураження в групі інтратренальних та екстракапсулярних пухлин для двох вікових категорій.

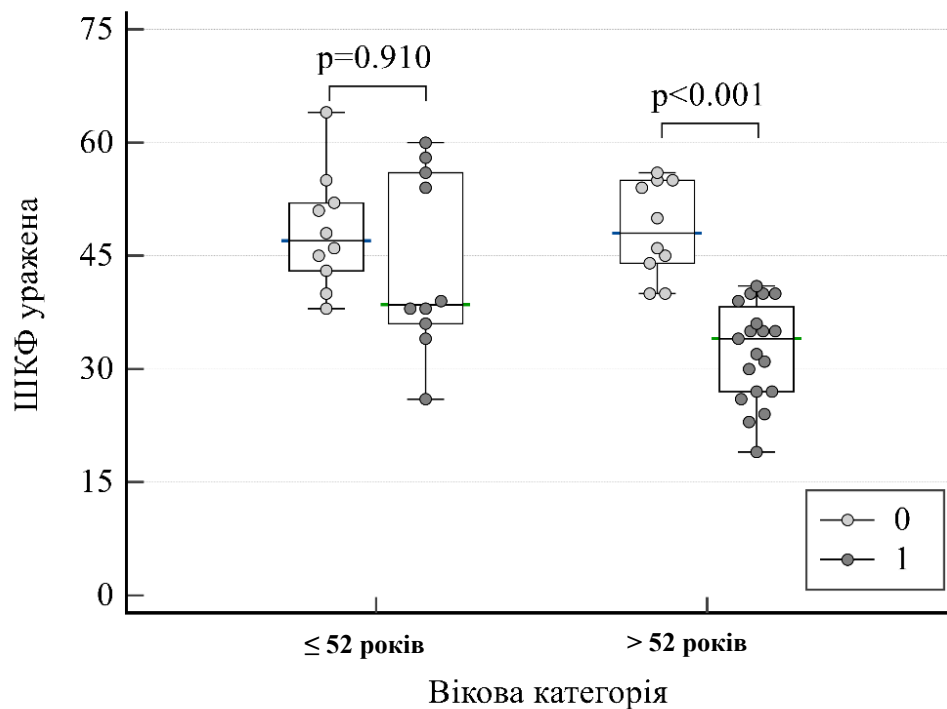


Рис. 3.13. Порівняння значення ШКФ ураженої нирки в групах місцево-поширена (0) та локалізована (1) пухлина для двох вікових категорій. Указано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

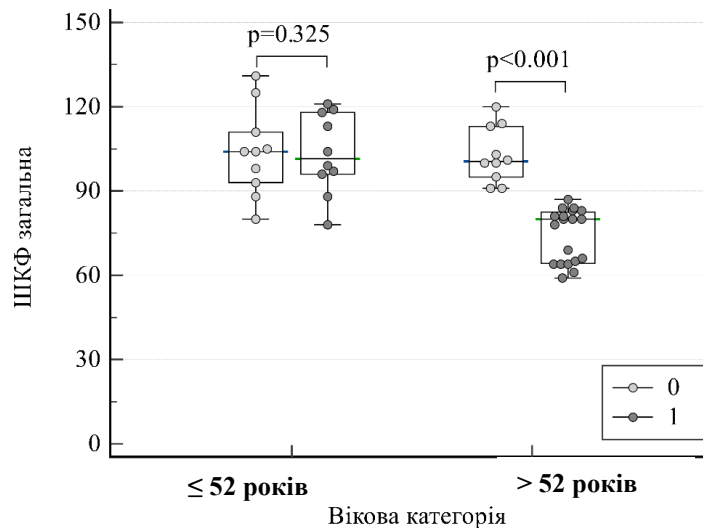


Рис. 3.14. Порівняння значення загальної ШКФ – загальна в групах місцево-поширена (0) та локалізована (1) пухлина для двох вікових категорій. Указано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

Порівнюючи показники загальної ШКФ та на боці ураження при місцево-поширених / інтратренальних пухлинах у пацієнтів віком до 52 років, що представлені на рисунках 3.13 та 3.14, відзначаємо, що вони статистично не відрізнялися ($p = 0,325$ та $p = 0,91$ відповідно). Проте зі зростанням віку показники загальної ШКФ та на боці ураження статистично достовірно знижуються, але тільки у хворих з інтратренальними пухлинами ($p < 0,001$), що підтверджує обернено-пропорційну залежність зниження ШКФ від збільшення віку, причому порогове значення, за якого зберігається задовільна функція нирки, складає 52 роки. У разі місцево-поширених пухлин, залежно від віку, функція нирки не змінюється, що вказує на відсутність впливу пухлини на функцію за умови такого виду росту.

Б) Може бути виділений також інший набір факторів ризику, що містить інші факторні ознаки: локалізована / місцево-поширена пухлина, супутня патологія, максимальний діаметр пухлини. Модель, побудована на цих факторних ознаках, адекватна. На рисунку 3.15 представлено криву операційних характеристик моделі. Площа під ROC-кривою $AUC = 0,96$ (95 % ДІ 0,87–1,00),

що також свідчить про дуже сильний зв'язок ризику зниження ШКФ ураженої нирки з цими трьома факторними ознаками. В таблиці 3.20 представлено аналіз коефіцієнтів моделі.

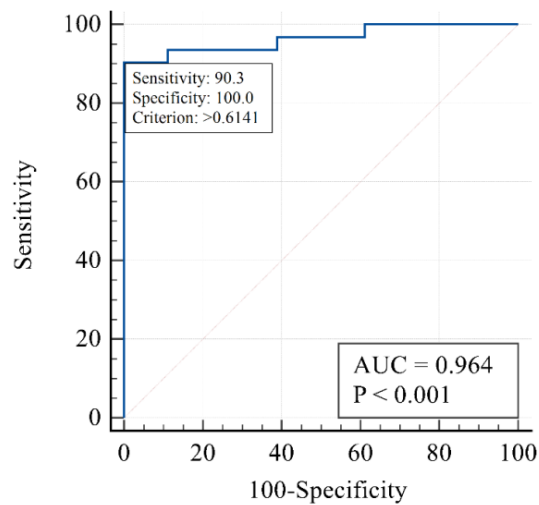


Рис. 3.15. ROC-крива моделі прогнозування ризику зниження ШКФ ураженої нирки за показниками: локалізована / місцево-поширена пухлина, супутня патологія, макс. діаметр пухлини

Таблиця 3.20

Друга 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 % ДІ)
Супутня патологія	ні	Референтний		
	так	$3,28 \pm 1,44$	0,023	26,5 (1,6–447)
Максимальний діаметр пухлини		0.13 ± 0.05	0,010	1,13 (1,03–1,25)
Ендофітна / екзофітна	екстракапсулярна	Референтний		
	інтрауренальна	$7,77 \pm 2,62$	0,003	3379 (14–4,0·10 ⁵)

Як видно з таблиці 3.20, за наявності супутньої патології ризик низької ШКФ зростає ($p = 0,023$), ВШ = 26,5 (95 % ДІ 1,6–447) порівняно з пацієнтами без патології. Підвищується ($p = 0,010$) ризик низької ШКФ в разі зростання максимального діаметра пухлини, ВШ = 1,13 (95 % ДІ 1,03–1,25) на кожен міліметр діаметра пухлини. Знову ж таки значно зростає ризик низької ШКФ за умови локалізованої / місцево-поширеної пухлини ($p = 0,003$, ВШ = 3379 (95 % ДІ 14 – $4,0 \cdot 10^5$)).

На рисунках 3.16 та 3.17 представлено результати порівняння значення загальної ШКФ та на боці ураження в групі локалізованих та місцево-поширених пухлин для двох категорій з / без супутньої патології.

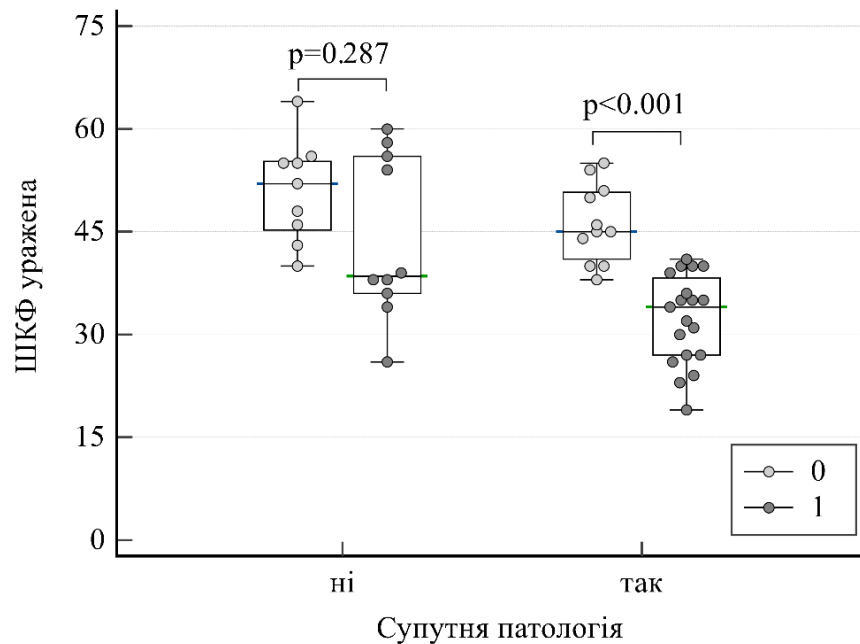


Рис. 3.16. Порівняння значення ШКФ ураженої нирки в групах місцево-поширених (0) та локалізованих (1) пухлин залежно від наявної супутньої патології. Вказано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

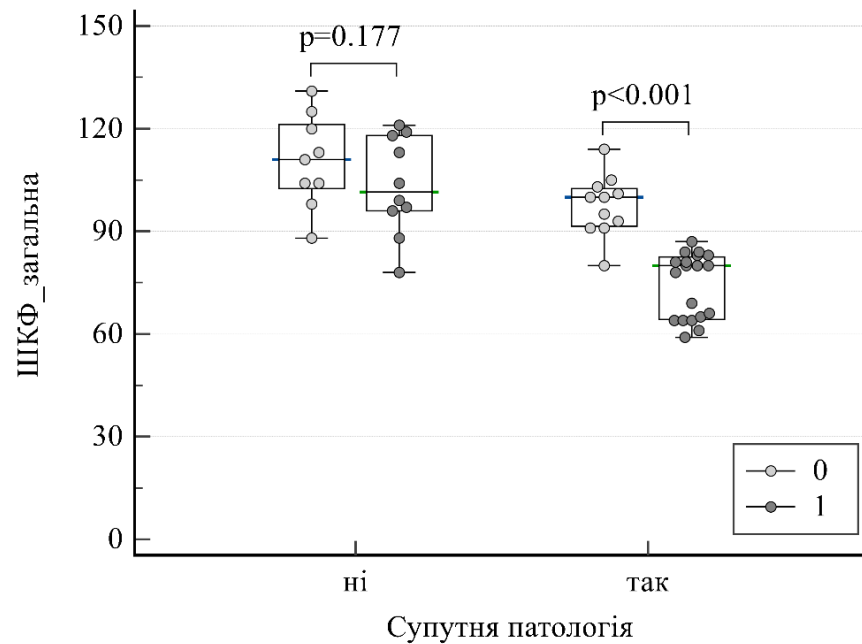


Рис. 3.17. Порівняння значення загальної ШКФ у групах місцево-поширених (0) та локалізованих (1) пухлин залежно від наявної супутньої патології. Вказано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

Аналізуючи дані, представлені на рисунках 3.16 та 3.17, бачимо, що загальна ШКФ та на боці ураження у хворих з інтрауренальною / екстракапсулярною 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.

3.4. Морфологічні зміни в нирковій паренхімі залежно від розміру, виду росту та локалізації пухлини

Вплив розміру пухлини на зміни в паренхімі нирки було оцінено на прикладі інтрауренальних пухлин. Для цього ретроспективно проведено порівняльну оцінку морфологічних змін залежно від розміру пухлини

в 29 хворих, яких було розподілено на три групи: до першої увійшло 9 (31 %) хворих із T1a стадією захворювання, до другої – 9 (31 %) пацієнтів із T1b стадією, до третьої – 11 (37,9 %) хворих із T2 стадією.

Під час морфологічного дослідження операційного матеріалу у всіх хворих був діагностований світлоклітинний нирково-клітинний рак, II ступінь ядерної атипії за Фурманом виявлено у 21 (72,4 %), III ступінь – у 8 (27,6 %) випадках. Статистичної розбіжності в групах порівняння за ступенем атипії не виявлено ($p > 0,96$).

Під час світлооптичного дослідження зразків паренхіми в пацієнтів першої групи було відзначено, що пухлина відмежована від паренхіми нирки за рахунок лімфоїдноклітинної інфільтрації, серед якої визначалась незначна проліферація судин, скупчення склерозованих каналців. Поза зоною відмежування і далі – середній діаметр каналців складав у межах $(40,33 \pm 6,51)$ мкм, середня міжканалцева відстань – $(12,73 \pm 6,3)$ мкм, середня товщина стінки каналця – $(10,17 \pm 1,88)$ мкм (рис. 3.18).

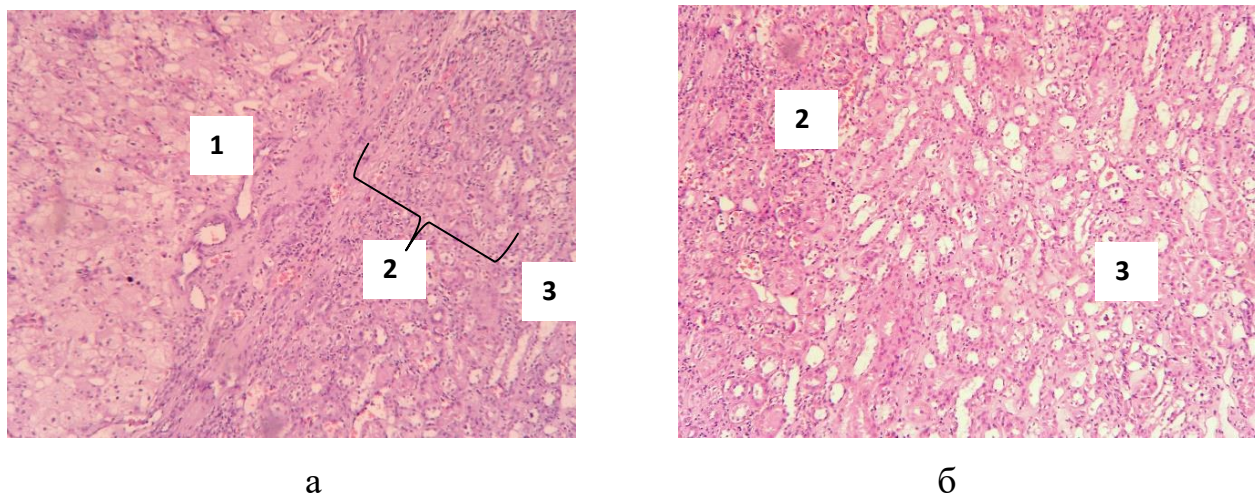


Рис. 3.18. Паренхіма нирки з пухлиною (гематоксилін-еозин, х 100): а – перитуморозна зона; б – склерозовані каналці поза зоною відмежування. 1 – світлоклітинний нирковоклітинний рак; 2 – зона відмежування у вигляді лімфоїдноклітинної інфільтрації; 3 – ниркові каналці

Окрім цього, гістологічні зміни паренхіми нирки у хворих із супутньою патологією відповідали змінам, притаманним гіпертонічній хворобі (рис. 3.19),

цукровому діабету (рис. 3.20) та атеросклерозу (рис. 3.21). У хворих без супутньої патології — морфологічна картина відповідала нормі, що підтверджувало факт відсутності впливу малих пухлин нирки на її паренхіму.

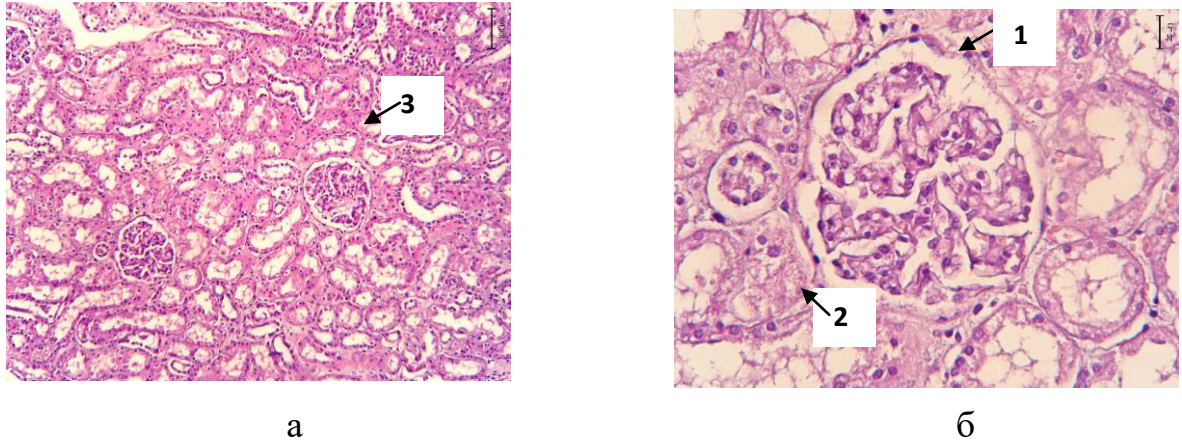


Рис. 3.19. Ниркова паренхіма у хворого на рак нирки із супутньою гіпертонічною хворобою (гематоксилін-еозин, а (х 100); б (х 400): 1 – зморщування базальної мембрани; 2 – інтерстиційний набряк; 3 – гіпертрофія міоінтими

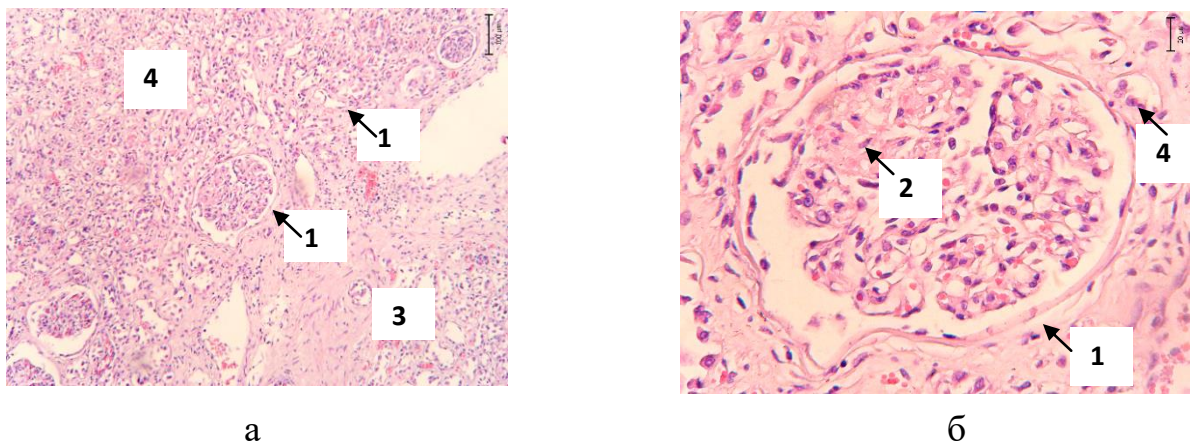


Рис. 3.20. Ниркова паренхіма у хворого на рак нирки із супутнім цукровим діабетом (гематоксилін-еозин, а (х 100); б (х 400): 1 – дифузне потовщення базальної мембрани клубочків та каналців; 2 – мезенгіальне розширення; 3 – клубочковий склероз; 4 – каналцевий склероз

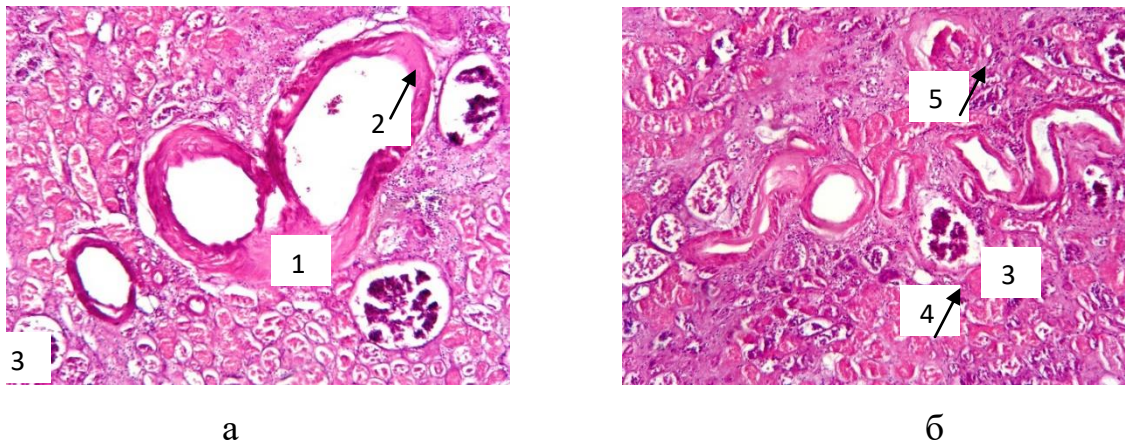
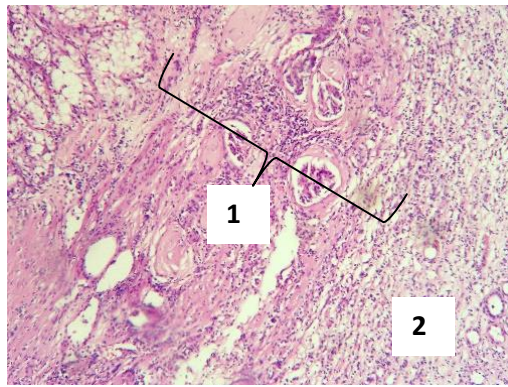
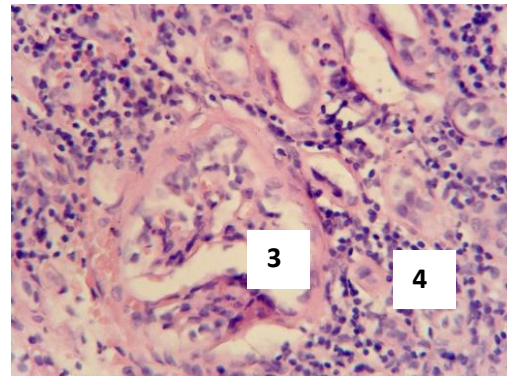


Рис. 3.21. Ниркова паренхіма у хворого на рак нирки із супутнім атеросклерозом (гематоксилін-еозин, а – б (х 100): 1 – потовщення стінки судини артеріол; 2 – формування атеросклеротичної бляшки; 3 – гіпоплазія клубочка; 4 – потовщення капсули клубочків; 5 – гломерулосклероз; 6 – вогнищевий склероз строми

У пацієнтів другої групи – пухлина відмежована від паренхіми нирки сформованою капсулою з вираженою лімфоїдноклітинною інфільтрацією. В товщі капсули визначаються поодинокі клубочки з явищами склерозу капсули. Поза ділянкою відмежування – строма нирки з вогнищевим міксоматозом. Епітелій клубочків витончений, просвіт вогнищево заповнений колоїдним вмістом. Клубочки з явищами склерозу, повністю виповнюють Боуменівський простір. Середній діаметр каналців складав у межах $(45,55 \pm 10,47)$ мкм, середня міжканальцева відстань – $(21,35 \pm 5,55)$ мкм, середня товщина стінки каналця – $(11,68 \pm 2,29)$ мкм (рис. 3.22). Необхідно відзначити, що у хворих цієї групи із супутньою патологією в морфологічному дослідженні визначались ознаки наростання ішемії та склерозу.



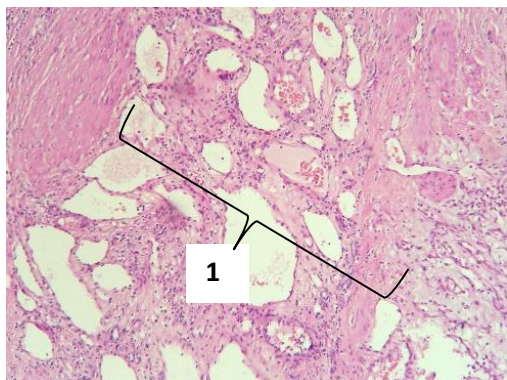
а



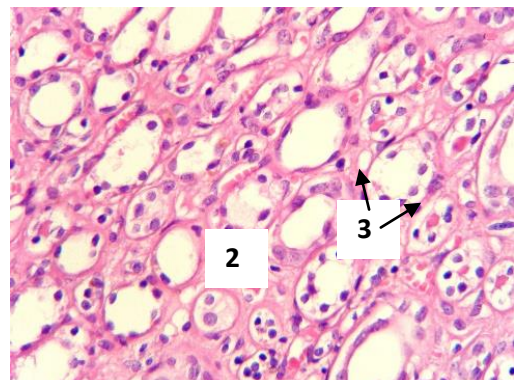
б

Рис. 3.22. Паренхіма нирки з пухлиною (гематоксилін-еозин, а (х 100); б (х 400): 1 – сформована капсула з вираженою лімфоїдноклітинною інфільтрацією; 2 – строма нирки з вогнищами міксоматозу; 3 – поодинокі клубочки з явищами склерозу; 4 – поодинокі каналці, заповнені колоїдом

Для хворих третьої групи – межа між пухлиною та паренхімою нирки була представлена масивною ділянкою склерозу за типом капсули з вираженою проліферацією судин різного калібру. Канальці поза зоною відмежування з поширеним склерозом, епітелій каналців витончений, відстань між каналцями прогресивно збільшується залежно від виразності склеротичних змін. Діаметр каналців склав $(45 \pm 14,72)$ мкм, міжканалцева відстань збільшувалась до $(15,6 \pm 3,12)$ мкм, товщина стінки каналця зменшувалась до $(12,33 \pm 3,45)$ мкм (рис. 3.23).



а



б

Рис. 3.23. Паренхіма нирки з пухлиною (гематоксилін-еозин, а (х 100); б (х 400): 1 – капсула відмежування з вираженою проліферацією судин різного калібру; 2 – поширений склероз каналців; 3 – стоншення епітелію каналців

Морфологічний стан нирок залежно від ендоефітного / екстракапсулярного росту пухлини оцінено на основі ретроспективного аналізу 49 хворих на НКР. Для 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. 3.21).

Таблиця 3.21

Морфометричні показники груп ендоефітного / екстракапсулярного росту пухлини, n = 49

Показник	Морфометричний показник пухлини			Рівень значущості відмінності, p
	розмір, мм	екстра-капсулярна (n = 20)	інтратренальна (n = 29)	
Перитуморозна ділянка, мм	≤ 40	$3,6 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,9$	< 0,02
	> 40 але < 70	$4,5 \pm 0,4$	$11,3 \pm 0,7$	
	≥ 70	$5,5 \pm 0,6$	$15,4 \pm 0,6$	
Рівень значущості відмінності, p		< 0,007	< 0,0001	
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	$58,6 \pm 3,7$	$43,4 \pm 6,3$	
Рівень значущості відмінності, p		> 0,3	> 0,3	
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	$23,2 \pm 3$	$15,7 \pm 2,7$	
Рівень значущості відмінності, p		> 0,1	> 0,1	
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	$18,7 \pm 1$	$10,8 \pm 0,7$	
Рівень значущості відмінності, p		< 0,05	> 0,1	

Аналізуючи дані таблиці 3.21, доходимо висновку про те, що зі збільшенням максимального діаметра пухлини товщина перитуморозної ділянки за місцево-поширених та локалізованих інтратуренальних пухлин статистично збільшується із $(3,6 \pm 0,6)$ до $(5,5 \pm 0,6)$ мм ($p < 0,007$) та із $(5,8 \pm 0,9)$ до $(15,4 \pm 0,6)$ мм ($p < 0,0001$) відповідно. Потрібно відзначити, що в разі інтратуренальних пухлин зі збільшенням розміру пухлини перитуморозна ділянка значно потовщується (рис. 3.24).

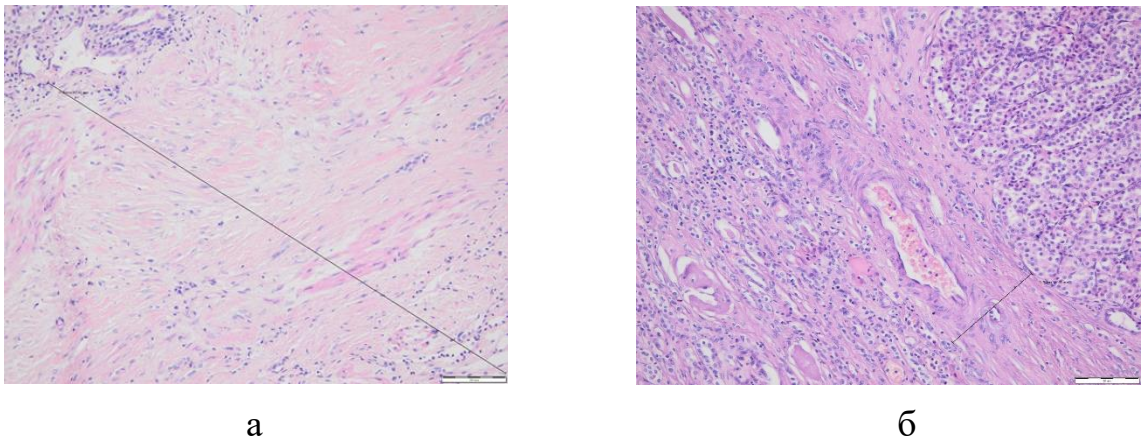
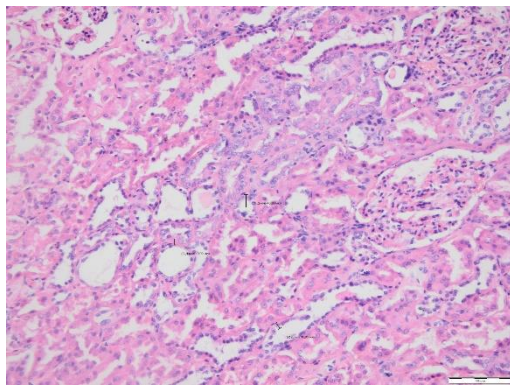
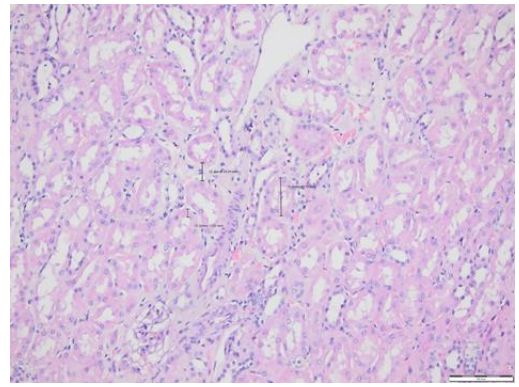


Рис. 3.24. Перитуморозна ділянка в разі пухлини нирки понад 70 мм (гематоксилін-еозин, х 200): а – інтратуренальна пухлина; б – місцево-поширена екстракапсулярна пухлина

Порівняння діаметра каналця нирки показує, що зі збільшенням максимального діаметра пухлини діаметр каналця статистично не змінюється в обох досліджуваних групах ($p > 0,3$), однак порівняння з локалізованою / місцево-поширеною пухлиною показує, що його діаметр статистично більший в разі місцево-поширеної пухлини ($p < 0,02$). Також статистично достовірно збільшується товщина стінки каналця за умови місцево-поширених пухлин ($p < 0,05$), проте за умови локалізованих інтратуренальних пухлин він зменшується, але статистично не достовірно ($p > 0,1$). Загалом товщина каналця достовірно менша в разі інтратуренальної пухлини ($p < 0,04$) (рис. 3.25).



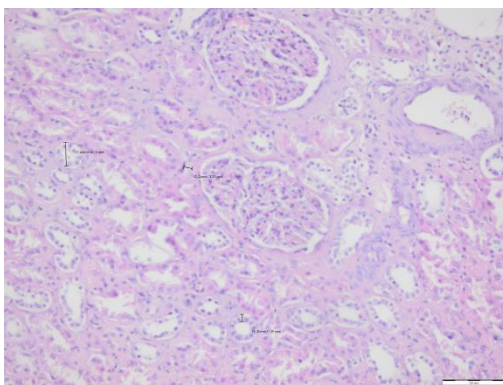
а



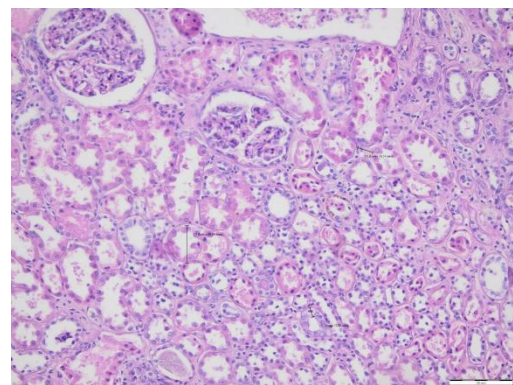
б

Рис. 3.25. Ниркові каналці та міжканальцевий проміжок в разі пухлини до 40 мм (гематоксилін-еозин, х 200): а – локалізована інтраренальна пухлина; б – місцево-поширена пухлина

Проводячи аналіз міжканальцевої відстані в разі місцево-поширених пухлин зі збільшенням максимального діаметра пухлини, відзначаємо, що вона поступово зменшується – з $(26 \pm 4,2)$ до $(23,2 \pm 3)$ мкм, а в разі локалізованих інтраренальних пухлин збільшується з $(2,4 \pm 4,7)$ до $(15,7 \pm 2,7)$ мкм, але статистично не достовірно в обох групах порівняння ($p > 0,1$). Сама ж міжканальцева відстань статистично достовірно більша в разі місцево-поширених пухлин ($p < 0,03$) (рис. 3.26).



а



б

Рис. 3.26. Міжканальцева відстань в разі пухлини нирки 40–70 мм (гематоксилін-еозин, х 200): а – локалізована інтраренальна пухлина; б – місцево-поширена пухлина

Вказані морфологічні відмінності залежно від розміру пухлини та локального поширення процесу можна пояснити тим, що за місцево-поширених пухлин пошкоджується капсула нирки, а за локалізованих інтратренальних – ні.

За умови інтратренальних пухлин, зі збільшенням розміру пухлини, збільшується внутрішньонирковий тиск, і, як наслідок, збільшується зона компресії пухлини на паренхіму нирки та потовщується перитуморозна ділянка. Водночас порушується гемо- та лімфодинаміка, особливо на рівні капілярів та венул, що призводить до набряку та збільшення міжканальцевого простору із ростом пухлини. На нашу думку, компенсаторні механізми організму мали б призвести 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.

У разі місцево-поширених пухлин, унаслідок пошкодженої капсули нирки, внутрішньонирковий тиск значно менший, ніж у разі інтратренальних пухлин, або він узагалі може бути в нормі, тому й зміни в паренхімі нирки не так виражені. Зі збільшенням розміру пухлини товщина перитуморозної ділянки статистично достовірно збільшується, але значно менша, ніж у разі інтратренальних пухлин. Також немає статистичної розбіжності залежності діаметра каналця та товщини міжканальцевого простору від розміру пухлини, що вказує на відсутність порушення гемо / лімфодинаміки в паренхімі нирки в разі екстратренальних пухлин. А от товщина стінки каналця статистично достовірно збільшується з ростом пухлини, що вказує на можливе долучення компенсаторних механізмів, що можуть бути підтверджені клітинними змінами, дослідженими на ультраструктурному рівні.

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. 3.27).

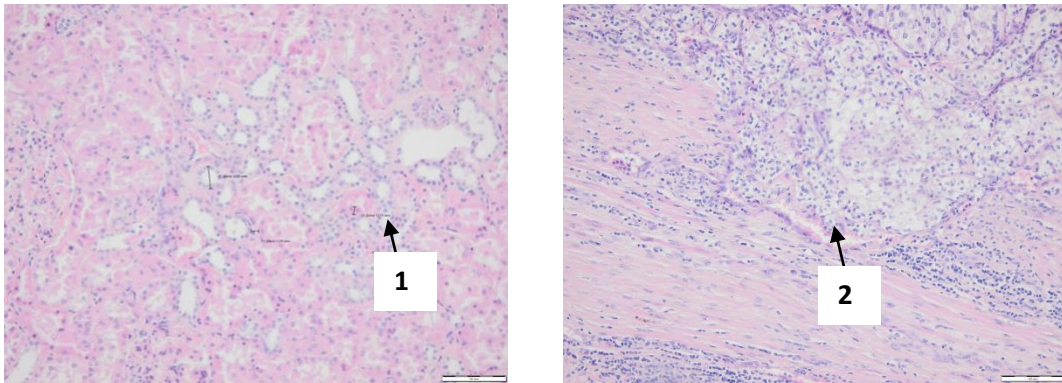


Рис. 3.27. Паренхіма нирки у пацієнта з метастатичною інтратренальною пухлиною (гематоксилін-еозин, х 200): поширені ділянки інвазивного росту безпосередньо в судини мікроциркуляторного русла пухлини (1) та псевдокапсули (2)

У разі інтратренальних пухлин відзначається висока схильність до метастазування, що можна пояснити високим внутрішньонирковим тиском, набряком паренхіми та ростом пухлини; це створює умови прямих взаємовідносин пухлина – судина, а високий внутрішньоорганний гемо- та лімфостатичний тиск у поєднанні з гіпоксією – до інвазії стінки судин. Виникає компенсована й відносно негативна лімфо- та гемодинаміка в тканині паренхіми нирки з компенсацією і відносною гіпероксигенацією клітин карциноми, що є передумовами стрибкоподібного росту пухлини периінвазивно та інвазивно, з ушкодженням судин та подальшим метастазуванням. Звісно, наведені припущення не можна розглядати без урахування біологічних властивостей пухлинної біомаси; вони потребують подальших досліджень.

Проведене нами дослідження вказує на прямий негативний вплив розміру пухлини, виду росту, віку та супутньої патології на морфологічні зміни паренхіми нирки, а їх вивчення дало змогу оптимізувати тактику лікування хворих на нирково-клітинний рак.

Результати розділу викладені в наукових публікаціях [1, 16, 27, 257, 258]:

– 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. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28619.

– 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.

– 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](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17883).

– Вітрук Ю. В., Семко С. Л., Стаховський Е. О. та ін. 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>.

– Стаховский А. Э., Стаховский Э. А., Витрук Ю. В. и др. Зависимость функции почки от размера опухоли при почечно-клеточном раке. Клин. онкология. 2013. №3 (11). С. 104–106.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВИБІР ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК

Вибір тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний рак повинен базуватися на комплексній оцінці загального стану здоров'я пацієнта, розповсюдженості пухлинного процесу, визначенні можливості виконання хірургічного видалення первинної пухлини та його методу (резекція нирки або нефректомія), подальшого лікування захворювання з метою зменшення ризику метастазування та власне лікування віддалених метастазів. Основне завдання – підвищити показники загальної та канцер-специфічної виживаності цього контингенту хворих, які безпосередньо залежать від функціонального стану нирок та ефективності послідовної терапії. Органозберігаюче лікування є пріоритетом у лікуванні таких хворих, тому потрібно використовувати весь можливий арсенал діагностично-лікувальних методів, спрямованих на оптимізацію показань та збільшення відсотка виконання резекцій нирки.

4.1. Неоад'ювантна таргетна терапія у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак

Натепер все більшої актуальності набуває використання неоад'ювантної таргетної терапії в лікуванні хворих на НКР, оскільки її проведення може зменшити розміри пухлинних тромбів нижньої порожнистої вени й розміри пухлини для зниження стадії та можливості проведення радикального оперативного лікування у хворих на місцево-поширений НКР, зменшити розміри пухлини з метою проведення органозберігаючого лікування у хворих на місцево-поширений та метастатичний рак нирки, бути лакмусовим тест-папірцем відбору кандидатів для циторедуктивної хірургії або метастазектомії

в разі метастатичного НКР, а також підвищити виживаність хворих на НКР високого ризику за рахунок зниження мікрометастазування.

В основу принципу використання неоад'ювантної таргетної терапії в разі НКР закладено стратегію покращення локорегіонарного контролю та безпеки процедури. Потенційна перевага використання передопераційної терапії полягає в циторедуктивному ефекті та переведенні неоперабельних пацієнтів в операбельних, а також з органовиносного – в органозберігаючий метод лікування.

Зміни уявлення про біологічну природу канцерогенезу дало змогу розширити спектр точок медикаментозного впливу на солідні пухлини. Враховуючи принцип дії таргетних препаратів, їх токсичність є значно нижчою порівняно з традиційними хіміотерапевтичними агентами. Оптимальним таргетним препаратом для лікування НКР є молекули-інгібітори TKI та mTOR.

Згідно з дослідженням, неоад'ювантну таргетну терапію отримали 126 пацієнтів: 66 (52,4 %) хворих на місцево-поширений та 60 (47,6 %) – на метастатичний НКР (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Порівняльна оцінка вихідних даних хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР, які отримали неоад'ювантну таргетну терапію

Показник		Нирково-клітинний рак		Рівень значущості відмінності, p
		місцево-поширений, n = 66	метастатичний, n = 60	
		2	3	
1				4
Вік, років		55,9 ± 10,3	56,7 ± 8,5	0,35
Стать	чоловіки	42 (63,6 %)	47 (78,3 %)	0,35
	жінки	24 (26,4 %)	13 (21,7 %)	
Індекс маси тіла		28,9 ± 5,4	29,4 ± 5,2	0,3
ECOG, бали		0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,17

Продовження таблиці 4.1

1		2	3	4
Супутня патологія, n (%)	є	55 (83,3)	57 (95)	0,23
	немає	11 (16,7)	3 (5)	
сШКФ, мл/хв/1,73м ²		95,1 ± 28,4	95,7 ± 27,4	0,46
Хворі з ХНН, n (%) (сШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ²)		8 (12,1)	5 (8,3)	0,92
Максимальний діаметр пухлини, мм		72,5 ± 23,9	75,1 ± 22,8	0,27
NCIU nephrometry, сегмент нирки, n (%)	полюс	37 (56,1)	29 (48,3)	0,41
	латерально	11 (16,7)	11 (18,3)	
	медіально	18 (27,2)	20 (33,4)	
R.E.N.A.L score, бали		10,5 ± 0,7	10,8 ± 0,7	0,017
Відсоток функціонуючої паренхіми нирки, %		76,3 ± 10,5	69 ± 13,2	0,005
Fuhrman score, Grade, n (%)	I	3 (4,6)	-	0,007
	II	48 (72,7)	18 (30)	
	III	13 (19,7)	24 (40)	
	IV	2 (3)	18 (30)	

Як видно з таблиці 4.1, статистичної різниці за віком, статтю та індексом маси тіла, ECOG статусу, наявності супутньої патології, показником сумарної швидкості клубочкової фільтрації, кількості хворих з ХНН, максимальному діаметром пухлини та її розміщенням згідно з NCIU нефрометрією між хворими на місцево-поширений та метастатичний НКР не виявлено ($p > 0,1$).

Пацієнти відрізнялися за сумою балів за R.E.N.A.L., відсотком функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження та агресивністю пухлини за Фурманом ($p < 0,017$). Варто відзначити, що у хворих на мНКР були

складніші з точки зору хірургії пухлини, третина (33,4 %) яких локалізувалася у воротах нирки, водночас відсоток функціонуючої паренхіми нирки складав у середньому 70 %. Також значно переважала кількість пухлин із III–IV ступенем за Фурманом (70 %) у хворих на мНКТ, що ще раз вказувало на агресивність такого виду пухлин та їх здатність до метастазування.

Таргетну терапію проводили за стандартною схемою у вигляді 2 блоків: пазопаніб 800 мг щоденно перорально протягом 2 міс.; сунітиніб по 50 мг щоденно протягом 28 діб, з перервою в прийомі препарату протягом 14 діб та повторним 28-денним курсом терапії. До призначення терапії усім хворим виконано біопсія пухлини нирки та морфологічно підтверджено світлоклітинний нирково-клітинний рак.

Побічні прояви таргетної терапії оцінювались згідно з класифікацією National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (версія четверта) та враховувались протягом усього періоду лікування, зокрема повне фізикальне обстеження і лабораторні аналізи. Побічним проявом уважалась подія, що була клінічно значущою та потребувала консультації профільного спеціаліста, корекції дози або скасування препарату.

Після проведення неoad'ювантної таргетної терапії оцінювали її ефективність на основі даних СКТ чи МРТ за критеріями RECIST 1.1 та з обов'язковим урахуванням відсотка регресії основного вогнища в нирці.

Оперативне лікування проводили в термін не менше 2 тижнів після припинення або закінчення курсу неoad'ювантної таргетної терапії задля повного виведення таргетного препарату з організму та кращої регенерації тканин після хірургічного втручання.

Оцінку ефективності неoad'ювантної таргетної терапії проводили за кількістю виконаних операцій, особливо – органозберігаючих, кількістю та важкістю інтра- та післяопераційних ускладнень, тривалістю операції та післяопераційного ліжко-дня.

4.1.1. Аналіз побічних проявів неоад'ювантної таргетної терапії. Незважаючи на високу ефективність таргетної терапії, вона супроводжується значною кількістю побічних проявів: гіпертонія, долонно-підшовний синдром, загальна слабкість, діарея, висипання, нудота та подразнення слизових оболонок, а тому вкрай важливим елементом терапії є адекватне динамічне спостереження за пацієнтом та запобігання ймовірним побічним реакціям.

Оскільки ангіогенез є необхідним у загоєнні глибоких післяопераційних ран, його погіршення внаслідок таргетної терапії може завадити репаративним процесам тканин, що призведе до виникнення периопераційних ускладнень.

У межах дослідження проведено порівняльний аналіз рівнів ускладнень у пацієнтів з місцево-поширеним та метастатичним НКР, які отримали неоад'ювантну таргетну терапію. Статистична оцінка частоти побічних проявів та побічних проявів високого ступеня представлена в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Частота побічних проявів у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР, які отримали неоад'ювантну таргетну терапію

Показник	Нирково-клітинний рак, n (%)		Рівень значущості відмінності, p
	місцево-поширений, n = 66	метастатичний, n = 60	
Не було побічних проявів	38 (57,3)	28 (46,7)	p = 0,82
Спостерігались будь-які побічні прояви	28 (42,7)	32 (53,3)	
зокрема побічні прояви Grade III-IV	11 (16,7)	14 (23,3)	

Як видно з таблиці 4.2, більшість хворих на місцево-поширений та метастатичний рак нирки нормально переносили таргетну терапію – без будь-яких побічних проявів (57,3 % та 46,7 % відповідно). У хворих на мНКР кількість побічних проявів терапії загалом, а також III–IV ступеня, була дещо вищою, однак вона статистично не відрізнялась від такої у хворих на місцево-

поширений рак. Такі результати можна пояснити тим, що у хворих із метастатичною хворобою компенсаторні механізми організму нижчі через наявність розповсюдженості процесу, тому вони важче переносять таргетну терапію.

Основними побічними проявами в обох групах були діарея, гіпертензія, зміна кольору волосся, астенія, нудота та головний біль. Ускладнення III–IV ступеня в обох групах здебільшого виявлялись у вигляді діареї, гіпертензії, астенії та блювоти, у зв'язку з чим проводилась корекція дози препарату. Скасування таргетної терапії (ТТ) через наявність побічних проявів III–IV ступеня, що не корегувались консервативно та залишались навіть після зниження дози препарату, відзначено у двох (3 %) пацієнтів із місцево-поширеним та чотирьох (6,7 %) хворих на мНКТ.

4.1.2. Оцінка ефективності неoad'ювантної таргетної терапії та фактори, які впливали на неї. Основними критеріями оцінки ефективності неoad'ювантної таргетної терапії були:

- відсоток регресії пухлини, метастатичних вогнищ та загальна оцінка пухлинної відповіді за RECIST 1.1;
- відсоток збільшення відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження;
- зміна стадії захворювання та визначення кількості хворих, яким виконано оперативне втручання;
- кількість відмов у проведенні хірургічного лікування;
- кількість виконаних нефректомій та резекцій нирки;
- кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, тривалість післяопераційного ліжка-дня.

Передусім оцінювали відсоток регресії первинної пухлини та віддалених метастазів за результатами проведеного повторного СКТ чи МРТ органів грудної, черевної порожнини та малого тазу після 2 блоків неoad'ювантної таргетної терапії. Як правило, обстеження виконували на тому самому

діагностичному апараті – з метою уникнення похибки. Загальний відсоток регресії пухлини у всіх пацієнтів, а також окремо у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР, представлено на рисунках 4.1–4.3.

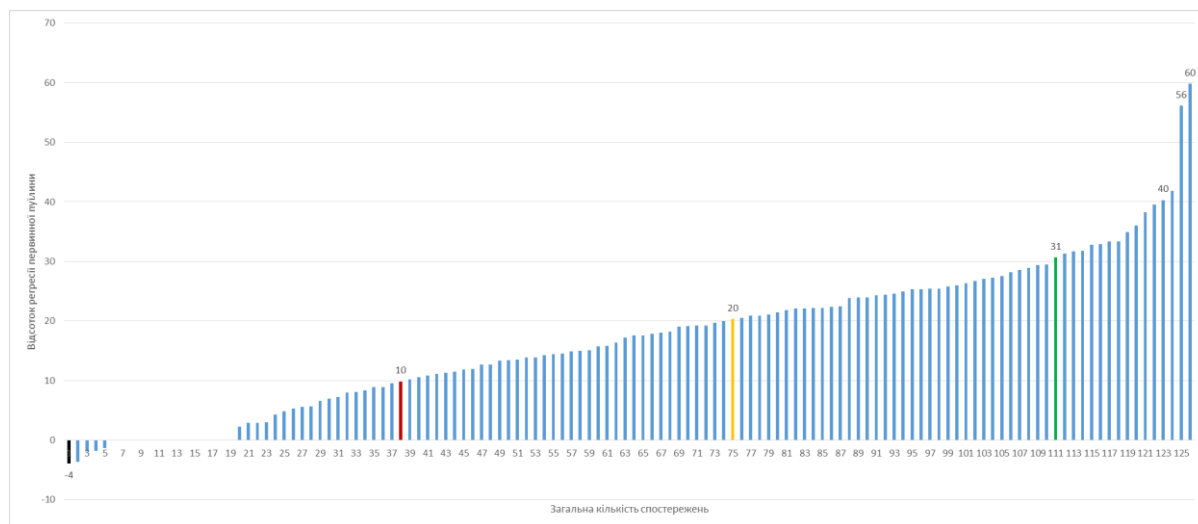


Рис. 4.1. Загальний відсоток регресії первинної пухлини нирки після неoad'ювантної таргетної терапії, n = 126

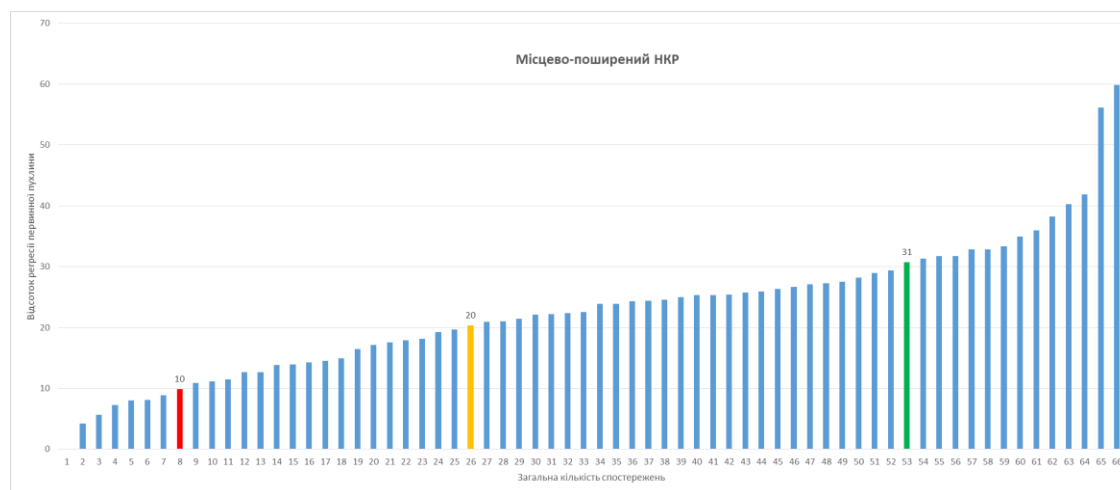


Рис. 4.2. Відсоток регресії первинної місцево-поширеної пухлини нирки після неoad'ювантної таргетної терапії, n = 66

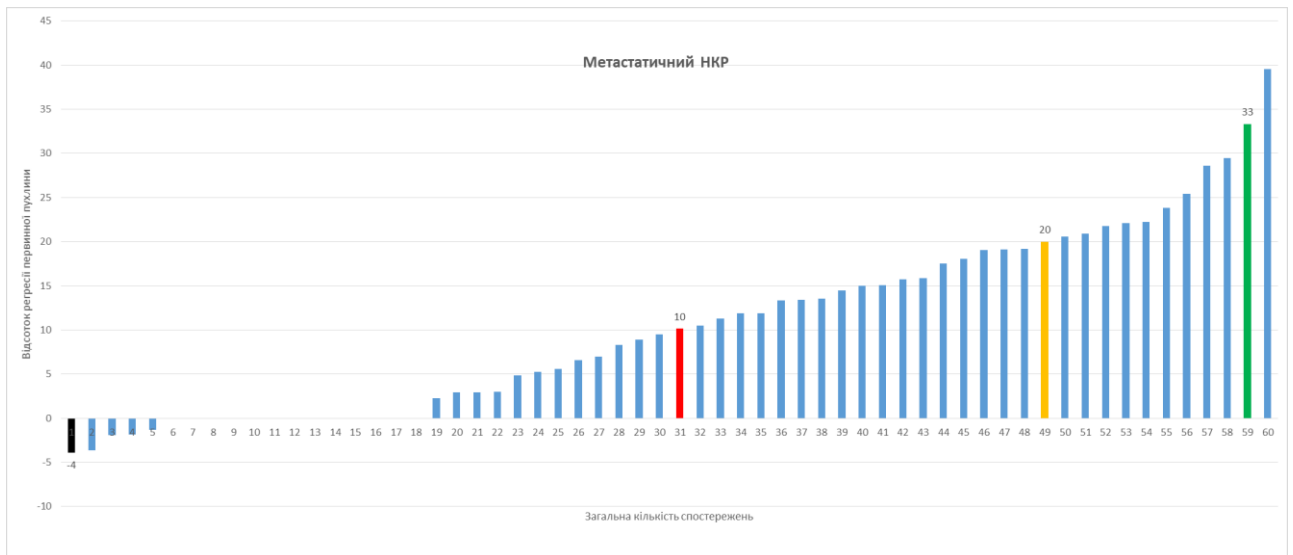


Рис. 4.3. Відсоток регресії первинної метастатичної пухлини нирки після неоад'ювантної таргетної терапії, $n = 60$

Представлені на рисунках 4.1–4.3 дані свідчать, що в 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 – розмір пухлини 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 (30 %) хворих. Результати оцінки регресії пухлини за RECIST 1.1 представлено в таблиці 4.3.

**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 4.3, за результатами неоад'ювантної таргетної терапії і прогресія захворювання, і повна відповідь на терапію не відзначена в жодному випадку. У переважної більшості пацієнтів (79,4 %) було отримано стабілізацію процесу (регресія від 1 % до 29 % чи прогресія не більше 20 %). Переважно це відзначалося у хворих на метастатичний НКР (96,7 %). Найбільша часткова регресія (зменшення пухлини на 30 % і більше) отримана у хворих на місцево-поширений рак – у 14 (21, 2 %) випадках, причому максимальна регресія складала 60 %.

Загалом проведення неоад'ювантної ТТ (неоТТ) дало змогу статистично значуще зменшити розмір пухлини в середньому на 12,8 мм – з $(73,7 \pm 23,3)$ мм до $(60,9 \pm 20,3)$ мм ($p < 0,003$). Найбільш виражена регресія спостерігалась у хворих на місцево-поширений рак – на 17 мм – з $(72,5 \pm 23,9)$ мм до $(55,5 \pm 18,5)$ мм ($p < 0,0001$). Менш виразно регресувала метастатична пухлина – на 8,3 мм – з $(75,1 \pm 22,8)$ мм до $(66,8 \pm 20,7)$ мм ($p < 0,02$) (рис. 4.4).

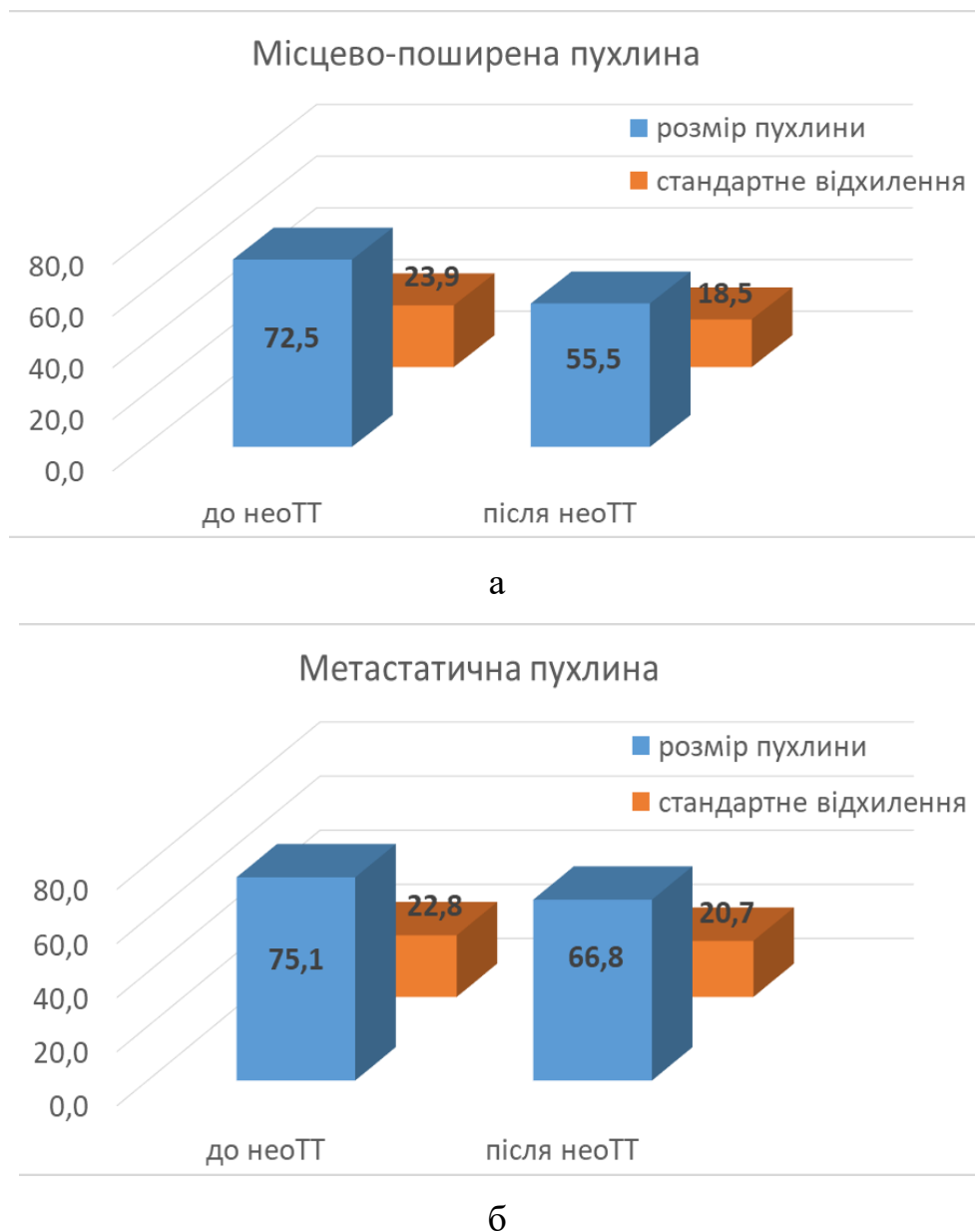
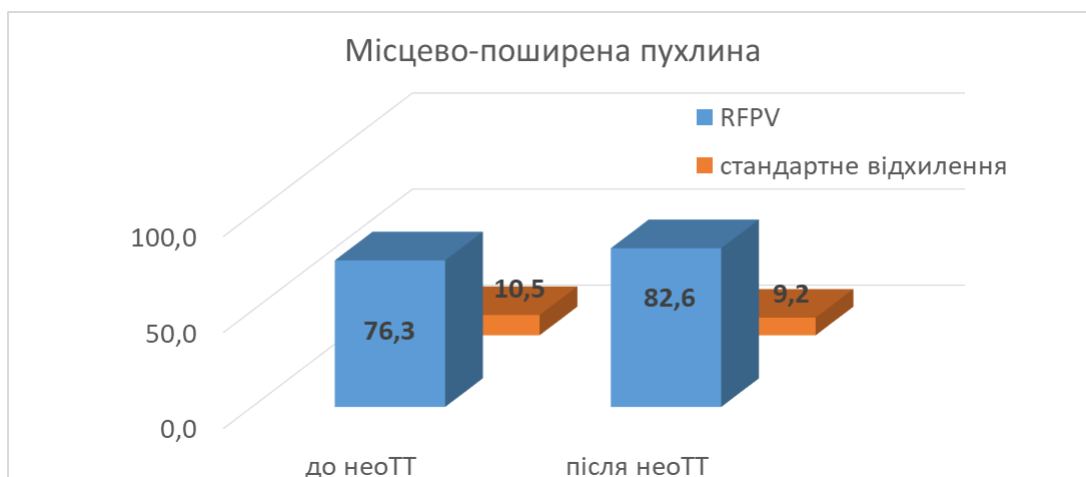
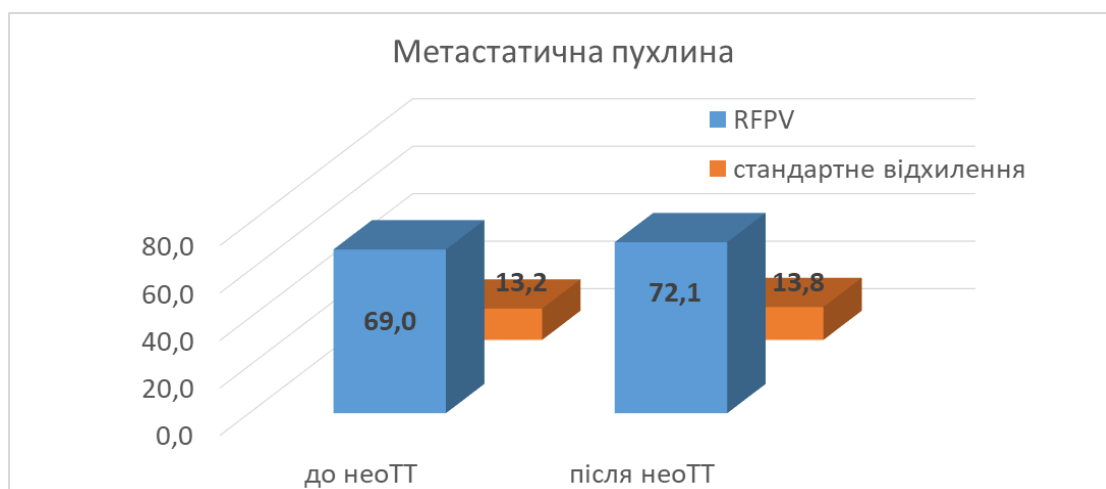


Рис. 4.4. Зміна розміру пухлини нирки після неoad'ювантної таргетної терапії: а) місцево-поширена пухлина; б) метастатичний НКР

Також проведення неoad'ювантної таргетної терапії дало змогу збільшити відсоток збереженої паренхіми нирки на стороні ураження, але не так виражено, як порівняно з розміром пухлини, і в середньому на 4,8 % – з $(72,8 \pm 12,4) \%$ до $(77,6 \pm 12,7) \%$ ($p < 0,003$). У хворих на місцево-поширений рак відсоток паренхіми збільшився на 6,3 % – з $(76,3 \pm 10,5) \%$ до $(82,6 \pm 9,2) \%$ ($p < 0,0001$). Проте в разі метастатичної пухлини статистично достовірно відсоток паренхіми не збільшився і зріс лише на 3,1 % – з $(69,0 \pm 13,2) \%$ до $(72,1 \pm 13,8) \%$ ($p > 0,1$) (рис. 4.5).



а



б

Рис. 4.5. Зміна відсотка функціонуючої паренхіми нирки після неoad'ювантної таргетної терапії: а) місцево-поширена пухлина; б) метастатичний НКР

Однак важливим питанням було визначення різних факторів, що впливали на рівень об'єктивної відповіді на лікування та, в подальшому, могли стати предикторами ефективності призначеної терапії. Для цього був проведений мультифакторний аналіз чинників, які впливали на ефективність неoad'ювантної таргетної терапії. Поріг ефективності: регресія пухлини $\leq 20\%$ – поганий, більше 20% – добрий результат. Ефект лікування було досягнуто для 52 (41,3 %) пацієнтів, а їх пухлини вважалися чутливими; не досягнуто ефекту – в 74 (59,7 %) хворих, у яких пухлини оцінювали резистентними до терапії (табл. 4.4).

**Аналіз ризику не досягнення ефекту лікування
в однофакторних моделях логістичної регресії**

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник ВШ (95 % ВІ)
Вік, на рік		$0,018 \pm 0,019$	0,341	—
Стать	жінки	Референтний		
	чоловіки	$0,16 \pm 0,40$	0,683	—
Індекс маси тіла, ОД		$0,035 \pm 0,035$	0,311	—
ECOG, на ОД		$-0,14 \pm 0,32$	0,664	—
Супутня патологія	ні	Референтний		
	так	$0,90 \pm 0,56$	0,109	—
сШКФ, на ОД		$0,001 \pm 0,007$	0,831	—
Розмір пухлини, на ОД		$-$ $0,0040 \pm 0,0078$	0,604	—
R.E.N.A.L. score, на ОД		$0,27 \pm 0,27$	0,303	—
NCIU nephometr	полюс нирки	Референтний		
	латерально	$0,77 \pm 0,55$	0,161	—
	медіально	$0,31 \pm 0,49$	0,536	—
RFPV, на ОД		$-0,046 \pm 0,016$	0,005	0,96 (0,93–0,99)
М стадія		$1,92 \pm 0,42$	<0,001	6,85 (3,02–15,6)
Fuhrman score, на ОД		$1,26 \pm 0,31$	<0,001	3,54 (1,92–6,51)
Препарат	пазопаніб	Референтний		
	сунітиніб	$-0,01 \pm 0,44$	0,975	—

Як видно з таблиці 4.4, більшість факторів статистично не впливали на ефективність проведення таргетної терапії. Справді, не виявлено залежності об'єктивної відповіді пухлини на проведену терапію від максимального діаметра пухлини ($p = 0,6$). Зокрема, в 5 хворих із пухлиною 40 мм і менше, регресія понад 20 % діагностована в 2 (40 %) випадках, так само як у 65 хворих з пухлиною понад 70 мм, рівень регресії понад 20 % виявлено у 29 (44,6 %) випадках. Аналогічні показники діагностовано під час порівняння залежності ефективності від віку ($p = 0,34$), статі ($p = 0,68$), індексу маси тіла ($p = 0,31$), ECOG статусу ($p = 0,66$), наявності супутньої патології ($p = 0,1$), сШКФ ($p = 83$),

R.E.N.A.L. score ($p = 0,3$) та NCIU нефрометрії ($p > 0,16$). Достовірний вплив на ефективність терапії мав початковий відсоток функціуючої паренхіми нирки на стороні ураження ($p = 0,005$), гістологічна градація пухлини за Фурманом та наявність чи відсутність метастатичних вогнищ ($p < 0,001$).

Для відбору сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком недосягнення ефекту лікування, використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей логістичної регресії. Для відбору значущих ознак використано метод покрокового долучення / вилучення (поріг долучення $p < 0,05$; поріг вилучення $p > 0,15$). Було виділено 3 основних фактори ризику: RFPV, M стадія та градація за Фурманом. Модель, побудована на виділених ознаках, адекватна (хі-квадрат = 43,9 при 5 ступенях свободи; $p < 0,001$). На рисунку 4.6 наведено криву операційних характеристик моделі.

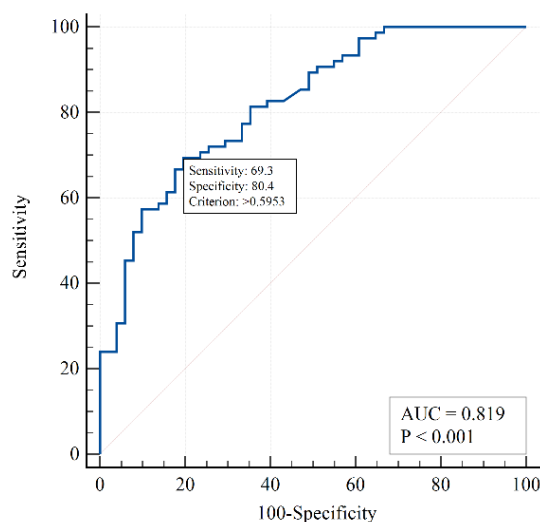


Рис. 4.6. ROC-крива моделі прогнозування ризику недосягнення ефекту неoad'ювантної таргетної терапії за трьома факторами

Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,82$ (95 % ВІ 0,74–0,88 %), що свідчить про добру узгодженість моделі та сильний зв'язок RFPV, M стадії та градації за Фурманом із ризиком недосягнення ефекту лікування. У виборі оптимального порога чутливість 3-факторної моделі складає 69,3 % (95 % ВІ 57,6 %–79,5 %), специфічність – 80,4 % (95 % ВІ 66,9 %–90,2 %).

На підтвердження отриманих даних після проведення аналізу результатів гістологічного дослідження біопсійного матеріалу було виявлено, що із 126 хворих на НКР, яким проведено неоТТ, переважна більшість хворих – 66 (52,4 %) мали II ступінь морфофункціональної атипії ядер за Фурманом. У меншій кількості (37 (29,4 %) випадків) було виявлено III ступінь за Фурманом. Невелика кількість хворих була з I ступенем – 3 (2,4 %) та IV ступенем за Фурманом – 20 (15,9 %). Була проведена оцінка відсотка регресії залежно від ступеня градації за Фурманом (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Оцінка впливу ступеня гістопатологічної градації раку нирки за Фурманом на відсоток регресії первинної пухлини нирки після неоад'ювантної таргетної терапії, n = 126

Ступінь гістопатологічної градації НКР за Фурманом		Регресія первинної пухлини, %
Grade I, n (%)	3 (2,4)	34,5 ± 18,8
Grade II, n (%)	66 (52,4)	21,7 ± 10,5
Grade III, n (%)	37 (29,4)	13,6 ± 9,5
Grade IV, n (%)	20 (15,8)	4,7 ± 10,3
Рівень значущості відмінності, p		< 0,001

Як видно з таблиці 4.5, найбільший рівень регресії (34,5 ± 18,8) був у разі пухлини з I ступенем градації за Фурманом зі значним його зниженням залежно від збільшення агресивності пухлини. Сумарна статистична оцінка виявила значний вплив гістопатологічної градації НКР за Фурманом на відсоток регресії пухлини ($p < 0,001$).

Представлені дані свідчать про значно більший онкологічний потенціал пухлин із IV ступенем гістопатологічної градації ядра НКР – IV за Фурманом та про низьку ефективність таргетної терапії в лікуванні цієї категорії пацієнтів, що може стати важливим прогностичним критерієм визначення показань до проведення неоТТ у хворих на НКР.

Іншим фактором, який впливав на ефективність неoad'ювантної таргетної терапії, був первинний відсоток функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Оцінка впливу відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження на відсоток регресії первинної пухлини нирки після неoad'ювантної таргетної терапії, n = 126

Відсоток функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження		Регресія первинної пухлини, %
≥ 85 %, n (%)	24 (19)	20,8 ± 13,7
(84–70) %, n (%)	52 (41,3)	18,2 ± 10,3
(69–55) %, n (%)	35 (27,8)	14,8 ± 9,6
< 55 %, n (%)	15 (11,9)	11,7 ± 6,1
Рівень значущості відмінності, p		0,005

Як видно з таблиці 4.6, таргетна терапія була ефективною у 76 (60,3 %) хворих із відсотком функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження 70 % і більше. За меншого відсотка збереженої паренхіми ефективність неоТТ була меншою.

Ще одним фактором, який достовірно впливав на ефективність неoad'ювантної таргетної терапії, була наявність чи відсутність метастатичних вогнищ. Мали метастази в різні органи та системи 60 (47,6 %) хворих. Оцінку відсотка регресії залежно від М стадії представлено в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Оцінка впливу метастатичної хвороби та її розповсюдженості на відсоток регресії первинної пухлини нирки після неоад'ювантної таргетної терапії, n = 126

Метастатичні вогнища		Регресія пухлини, %
Немає, n (%)	66 (52,4)	22,8 ± 11
Присутні, n (%)	60 (47,6)	10,5 ± 10,3
у т.ч. ураження однієї системи, n (%)	13 (29,4)	14,4 ± 10,3
ураження двох і більше систем, n (5)	47 (15,8)	9,4 ± 10,1
Рівень значущості відмінності, p		< 0,001

Як видно з таблиці 4.7, найбільший рівень регресії ($22,8 \pm 11$) % був у хворих без метастазів, водночас у разі їх наявності достовірно знижується ефективність терапії (регресія – $10,5 \pm 10,3$) % ($p < 0,001$). Щоправда, в разі метастатичного ураження однієї системи організму рівень регресії дещо вищий ($14,4 \pm 10,3$) %, ніж у хворих із ураженням двох і більше систем – ($9,4 \pm 10,1$) %. Так чи інакше, метастатичні пухлини погано реагували та неоТТ.

Низькі показники (3,3 %) часткової регресії метастатичної пухлини можна було б пояснити розповсюдженістю пухлинного процесу, однак було 11 (18,3 %) хворих на мНКТ, у яких рівень регресії понад 20 %. Поряд із цим, 18 (14,3 %) пацієнтів узагалі не зреагували на лікування та навіть відзначено у них ріст пухлини.

Подібна картина відзначалась у разі місцево-поширеного раку: у 16 (24,2 %) випадках отримано регресію пухлини понад 30 %, і тільки в одного (1,5 %) хворого – розмір пухлини після проведеної таргетної терапії не змінився. 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 ($p = 0,98$).

Проаналізовано випадки найкращого – 19 (15,1 %) та найгіршого – 19 (15,1 %) показника регресії пухлини, залежно від використаного препарату для таргетної терапії (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

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 4.8, 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, водночас регресія пухлини складала понад 30 %. 14 (11,1 %) хворих не були чутливими до терапії пазопанібом та 5 (4 %) пацієнтів – сунітинібом.

Аналізуючи результати обстежень хворих, представлені в таблиці 4.8, бачимо, що існує необхідність у персоналізованому, а не емпіричному призначенні таргетних препаратів на основі вивчення пухлинних маркерів чутливості, що дасть змогу значно покращити їх ефективність та результати лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР.

4.1.3. Персоналізована неоад'ювантна таргетна терапії хворих на НКР. 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. 4.7–4.10).



Рис. 4.7. Профіль експресії мікроРНК у пухлинній тканині, чутливій до терапії пазопанібом

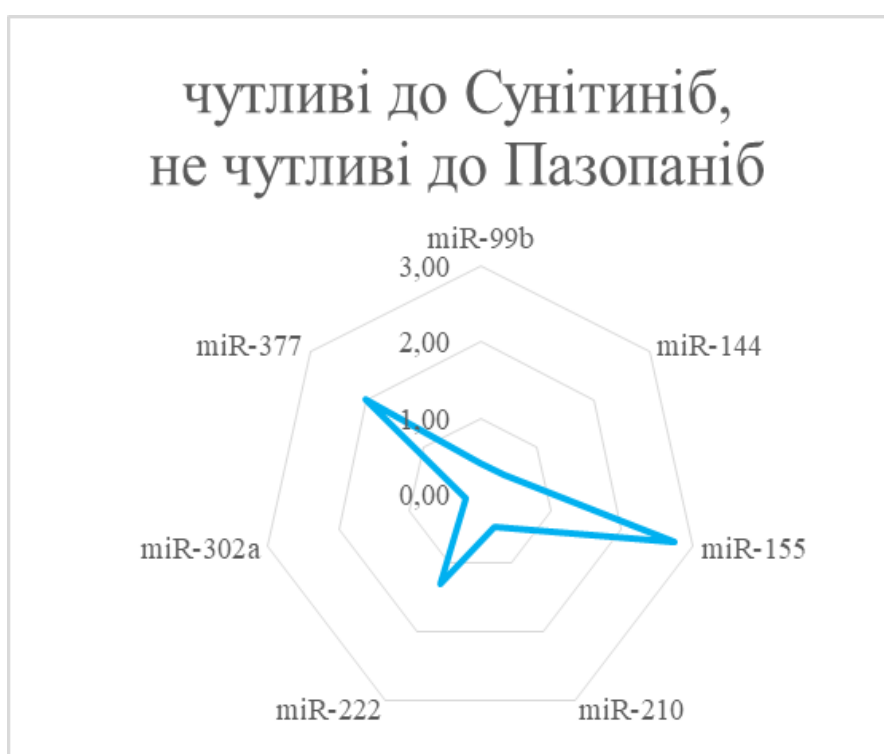


Рис. 4.8. Профіль експресії мікроРНК у пухлинній тканині, чутливій до терапії сунітинібом



Рис. 4.9. Профіль експресії мікроРНК у пухлинній тканині, однаково чутливий і до сунітинібу, і до пазопанібу

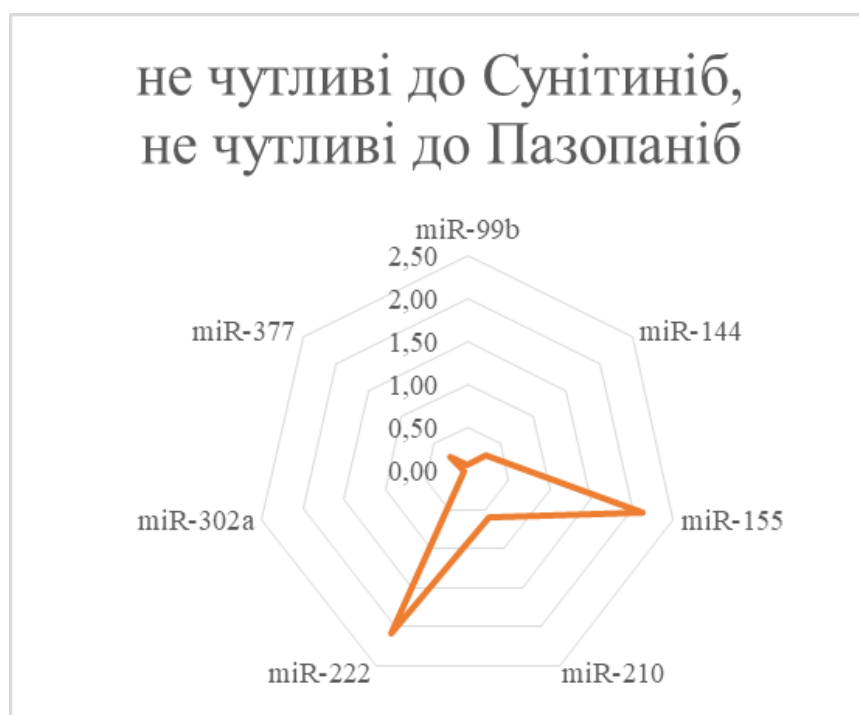


Рис. 4.10. Профіль експресії мікроРНК у пухлинній тканині, не чутливий до сунітинібу та пазопанібу

З огляду на вищесказане, в межах проспективного дослідження проведено клінічну апробацію та валідацію отриманих результатів ретроспективного дослідження «Визначення молекулярно-генетичних маркерів чутливості пухлини нирки до таргетної терапії та факторів прогнозу перебігу захворювання» у лікуванні хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, а також порівняно їх із результатами пацієнтів, у яких не визначались маркери, а було емпіричне призначення таргетного препарату.

Хворий М., 1980 р. н., госпіталізований у клініку з діагнозом: пухлина лівої нирки розміром 76 x 74 x 61 мм. З анамнезу відомо, що в 2016 р. була виконана резекція правої нирки з приводу світлоклітинного нирково-клітинного раку, II ступінь за Фурманом. Індекс маси тіла – 36,4 (ожиріння II ст.). R.E.N.A.L. score – 11a балів; NCIU nephrometry – CN 84 % (ймовірність резекції – 47 %) (рис. 4.11).



Рис. 4.11. Знімки СКТ хворого М., 1980 р. н., із місцево-поширеною пухлиною латерально-медіального сегмента нирки розміром 76 x 74 x 61 мм

У зв'язку з високим ризиком виконання нефректомії, що може спричинити появу післяопераційних ускладнень та погіршення якості життя хворого з ожирінням, із метою визначення подальшої тактики лікування та можливості проведення органозберігаючого лікування, була виконана біопсія пухлини нирки, діагностовано світлоклітинну нирково-клітинну карциному, потенційно чутливу до сунітинібу (рис. 4.12).

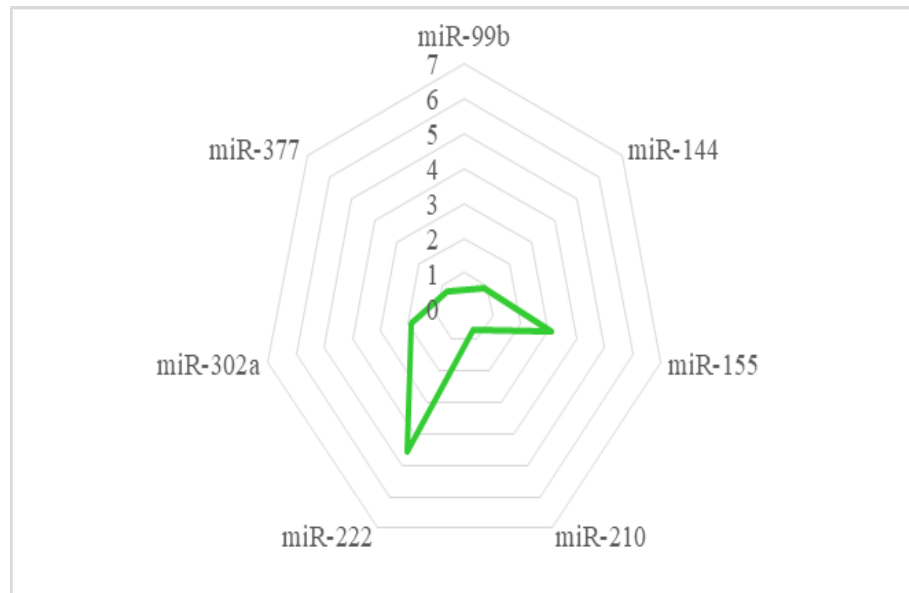


Рис. 4.12. Профіль експресії мікроРНК у пухлинній тканині пацієнта М. 1980 р. н.

Призначено два блоки неoad'ювантної таргетної терапії сунітинібом 50 мг, отримано регресію пухлини на 25 % та проведено оперативне втручання – резекція лівої нирки з пухлиною (рис. 4.13).

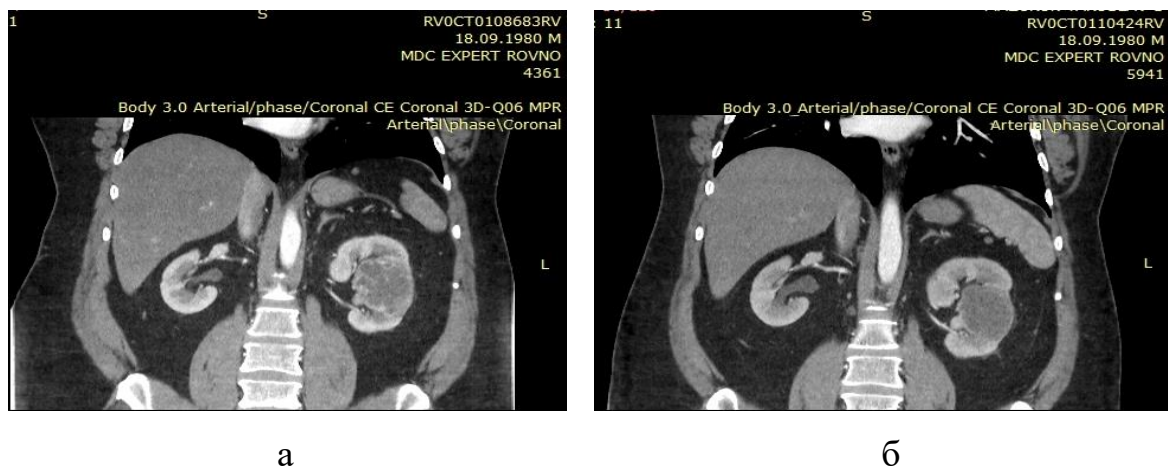


Рис. 4.13. Знімки СКТ хворого М., 1980 р. н., із місцево-поширеною пухлиною латерально-медіального сегмента нирки: а) до таргетної терапії пухлина розміром 76 x 74 x 61 мм; б) після таргетної терапії пухлина розміром 58 x 49 x 38 мм, на більшому протязі в стані некрозу (регресія пухлини – 25 %)

Хворий П., 1977 р. н., госпіталізований у клініку з діагнозом: пухлина правої нирки максимальним діаметром 84 мм, множинні Mts в органи й системи (легені, лімфовузли та лівий наднирник). IMDC risk group – 3 бали (помірний прогноз) (рис. 4.14).



Рис. 4.14. Знімки СКТ хворого П., 1977 р. н., із пухлиною правої нирки максимальним діаметром 84 мм, із метастазами в легені та лівий наднирник до проведення неoad'ювантної таргетної терапії

З метою визначення подальшої тактики лікування та призначення персоналізованого лікування, була виконана біопсія пухлини нирки, діагностовано світлоклітинну нирково-клітинну карциному, III ступінь за Фурманом, потенційно чутливу до пазопанібу, не чутливу до сунітинібу) (рис. 4.15).

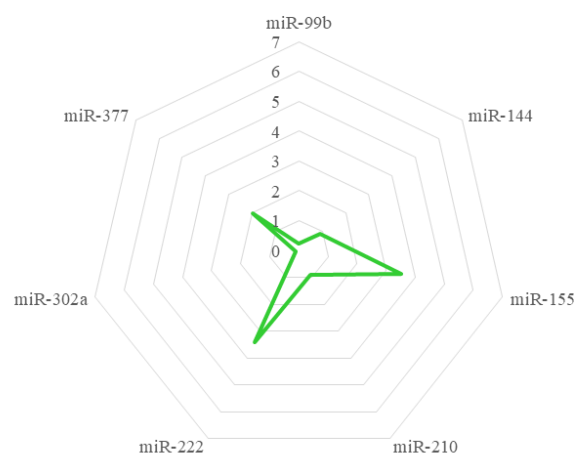


Рис. 4.15. Профіль експресії мікроРНК у пухлинній тканині хворого П., 1977 р. н.

Призначена таргетна терапія пазопанібом 800 мг – щоденно (3 міс.), отримано позитивну динаміку у вигляді зменшення основного вогнища в нирці (на 24 %), вторинного ураження заочеревинних та медіастинальних лімфовузлів, паренхіми легень, печінки, лівого наднирника, сальника та м'язів спини ліворуч, появи некрозу в цих вогнищах. Нових вогнищ немає (рис. 4.16). Пацієнт продовжив призначене лікування.



Рис. 4.16. Знімки СКТ хворого П., 1977 р. н., після проведення неoad'ювантної таргетної терапії: зменшення основного вогнища в нирці на 24 %, вторинного ураження паренхіми легень, лівого наднирника, появи некрозу в цих вогнищах

Третій випадок лікування метастатичного нирково-клітинного раку у хворого М., 1986 р. н., який був прийнятий у клініку з діагнозом: пухлина правої нирки максимальним діаметром 114 мм, Mts в легені. IMDC risk group – 3 бали (помірний прогноз) (рис. 4.17).

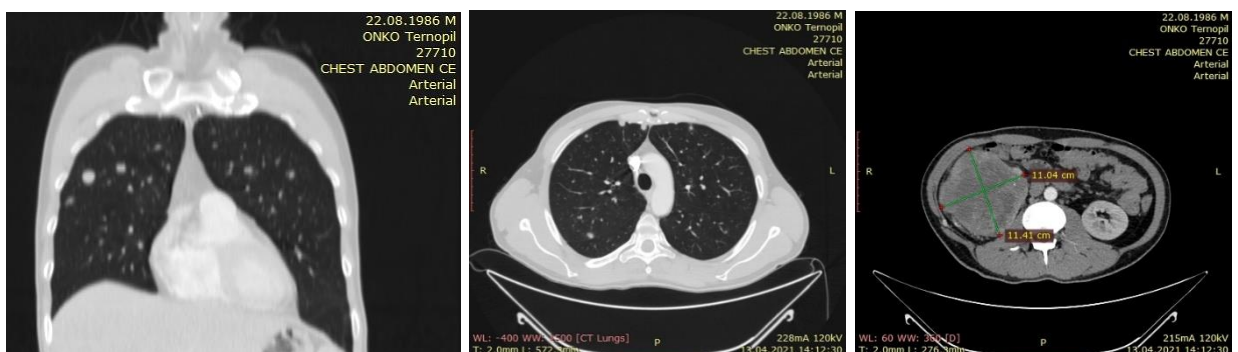


Рис. 4.17. Знімки СКТ хворого М., 1986 р. н., з пухлиною правої нирки максимальним діаметром 114 мм з множинними метастазами в легені, до проведення неoad'ювантної таргетної терапії

Проведено два блоки неoad'ювантної таргетної терапії сунітинібом 50 мг, отримано прогресію захворювання, Mts у легені, заочеревинні лімфовузли, кістки скелета. Асцит. Двобічний гідроторакс (рис. 4.18). Хворому призначена подальша імунотерапія.



Рис. 4.18. Знімки СКТ хворого М., 1986 р. н., із пухлиною правої нирки максимальним діаметром 118 мм, після проведення неoad'ювантної таргетної терапії: прогресування захворювання

Представлені клінічні випадки наочно вказують на необхідність визначення чутливості пухлини до таргетної терапії з метою отримання максимального медичного та економічного ефекту.

4.2. NCIU нефрометрія та онлайн-калькулятор – основний метод визначення показань до резекції нирки або нефректомії

Згідно з критеріями залучення та вилучення до / з проспективних досліджень оцінки ефективності органозберігаючого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний рак, загалом у дослідження було рандомізовано 221 хворого. Незважаючи на те, що одним з основних критеріїв залучення була наявність відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження понад 50 %, у 106 (48 %) пацієнтів оперативне втручання закінчилось нефректомією, що стало причиною до проведення аналізу нефрометричних показників та проаналізовані анатомічні параметри, що впливали на вибір методу хірургічного лікування у групах пацієнтів, яким була виконана резекція нирки чи нефректомія. Порівняльні дані обох груп представлені в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

**Порівняльна оцінка вихідних даних пацієнтів,
яким виконана резекція нирки або нефректомія**

Показник		Оперативне втручання		Рівень значущості відмінності, p
		резекція нирки, n = 115	нефректомія, n = 106	
Вік, років		54,9 ± 10,6	55,2 ± 10,1	0,9
Стать, n (%)	чоловіки	80 (69,6)	70 (66)	0,95
	жінки	35 (30,4)	36 (34)	
Е.С.О.Г. статус, бали		0,53 ± 0,5	0,52 ± 0,49	0,7
R.E.N.A.L. score		7,5 ± 2,1	8,3 ± 2,6	0,15
Відсоток функціонуючої паренхіми нирки, %		82,3 ± 11,1	70,1 ± 9,8	< 0,001
Макс. діаметр пухлини, мм		57,2 ± 23,7	74,7 ± 18,8	< 0,001

Представлені в таблиці 4.9 дані свідчать про відсутність статистично достовірної різниці в групах порівняння за статтю, віком, сумою балів за Е.С.О.Г. ($p > 0,05$), однак була виявлена достовірна різниця в показнику максимального діаметра пухлини та відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження ($p < 0,001$), хоча сума балів за R.E.N.A.L. nephrometry score у двох групах при цьому не відрізнялась ($p = 0,15$).

У зв'язку з цим окремо проаналізовані всі відомі на сьогодні нефрометричні параметри локалізації пухлини, які б могли вплинути на тактику лікування хворого на НКР в обох групах порівняння. Результати представлено в таблиці 4.10.

**Характеристика пухлинного ураження нирки згідно з R.E.N.A.L.
nephrometry score, n = 221**

Параметр, %		Оперативне втручання		Рівень значущості відмінності
		резекція нирки, n = 115 (%)	нефректомія, n = 106 (%)	
Вид росту:	≥ 50 % екзофітний	31 (27)	16 (15,1)	$\chi^2 = 6,5$; p = 0,09
	< 50 % екзофітний	57 (49,6)	64 (60,4)	
	ендофітний	27 (23,4)	26 (24,5)	
Відстань до ЧМС нирки	≥ 7 мм	29 (25,2)	14 (13,2)	$\chi^2 = 6$; p = 0,11
	< 7 мм, але > 4 мм	35 (30,4)	31 (29,2)	
	≤ 4 мм	51 (44,4)	61 (57,6)	
Локалізація пухлини:	передня поверхня	38 (33)	25 (23,6)	$\chi^2 = 3,7$; p = 0,29
	задня поверхня	27 (23,5)	30 (28,3)	
	інша локалізація	50 (43,5)	51 (48,1)	
Розміщення пухлини:	верхній чи нижній полюс нирки	40 (34,8)	16 (15,1)	$\chi^2 = 21,2$; p < 0,001
	частково середній сегмент	32 (27,8)	18 (17)	
	> 50 % середній сегмент	43 (37,4)	72 (67,9)	

Аналізуючи показники таблиці 4.10, встановили, що достовірного впливу виду росту пухлини (екзо / ендофітний), відношення її до порожнинної системи нирки та локалізації пухлини (передня, задня чи інша поверхня) на вибір хірургічної тактики лікування хворих на нирково-клітинний рак не виявлено.

Поряд із цим розміщення пухлини в інтерполярній ділянці достовірно впливало на вибір виконання резекції нирки чи нефректомії, оскільки близько 85 % нефректомій виконано за умови розміщення пухлини в воротах нирки або

за часткового її туди поширення, що вказувало на технічні складності виконання резекції в таких випадках. Також на вибір хірургічного методу лікування впливав відсоток функціонуючої паренхіми нирки (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Відсоток функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження, n = 221

Відсоток функціонуючої паренхіми нирки		Вид хірургічного втручання, n (%)		Достовірність
		резекція нирки n = 115 (52)	нефректомія n = 106 (48)	
≥ 85, n (%)	72 (32,6)	70 (63,2)	2 (1,0)	$\chi^2 = 78,1;$ $p < 0,00001$
84–70, n (%)	41 (18,6)	33 (28,5)	8 (3,2)	
69–55, n (%)	35 (15,8)	11 (7,9)	24 (22,1)	
< 55, n (%)	73 (33)	1 (0,5)	72 (73,7)	

З огляду на вищесказане та згідно з даними, наведеними в таблиці 4.1, доходимо висновку про те, що загальна сума балів за R.E.N.A.L. nephrometry score не впливає на вибір тактики лікування пухлини нирки, а існує залежність виконання резекції нирки чи нефректомії від максимального діаметра пухлини, її локалізації та відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження, була розроблена нова нефрометрична система NCIU (Національний інститут раку України) нефрометрія, за допомогою якої з великою точністю можна визначити показання до резекції нирки.

Сутність методики визначення полягала в тому, що після дослідження методом спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) із внутрішньовенним контрастним підсиленням на комп'ютерних знімках нирку розподіляють на інтерполярний (середній) та полярні сегменти (Upper) – верхній та (Inferior) – нижній) лініями, що проведені перпендикулярно до вертикальної осі нирки краями медіальної губи, де паренхіма нирки продовжується в нирковий жир синусів, судин чи порожнинної системи. Далі проводимо перпендикулярну лінію, яка відповідає вертикальній осі нирки і проходить від верхньої до

нижньої інтерполярної лінії. Отже, середній сегмент розподіляється ще на два сегменти (Nearness) – близький до судинної ніжки, чи медіальний, та (Collateral) – латеральний). Складені разом літери англійської абетки, що позначають сегменти нирки, утворюють акронім NCIU (рис. 4.19).

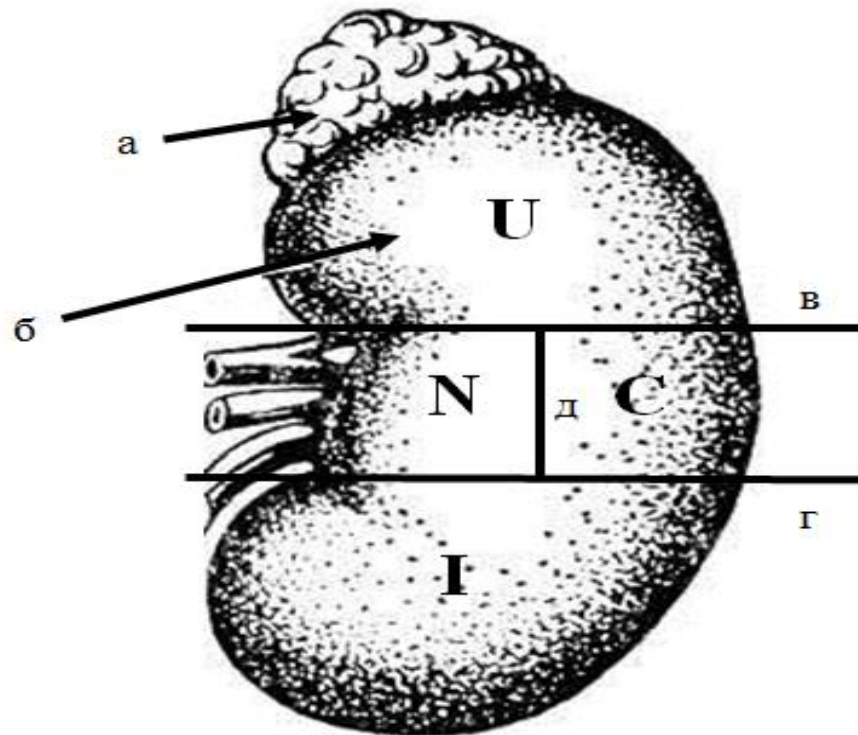


Рис. 4.19. Поділ нирки на (Nearness) – близький до судинної ніжки, чи медіальний, (Collateral) – латеральний, (Inferior) – нижній та (Upper) – верхній сегменти, де: а) наднирник, б) нирка, в) верхня інтерполярна лінія, г) нижня інтерполярна лінія, д) аксіальна лінія нирки [цит. по 39]

Якщо пухлина повністю знаходиться в одному з цих сегментів, а при цьому жодна з розподільних ліній її не перетинає, тоді їй присвоюється одна велика літера, що відповідає назві цього сегмента. Якщо пухлина знаходиться і в одному, і в іншому сегменті, але розміщення її в одному з них складає менше 15 % об'єму пухлини, їй також присвоюється одна велика літера, що відповідає назві більш ураженого сегмента (наприклад: U, N, C, I) (рис. 4.20).

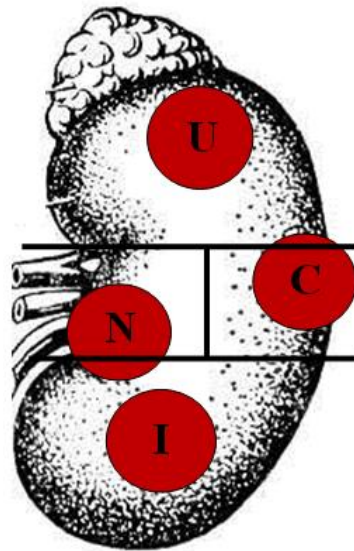


Рис. 4.20. Пухлина розташована: повністю в U (верхньому), I (нижньому), 90 % у N (медіальному), 95 % у C (латеральному) сегменті [цит. за 39]

Якщо пухлина знаходиться і в одному, і в іншому сегменті, а розміщення її в одному з них складає більше 15 % об'єму пухлини, їй присвоюється велика та мала літери, де велика літера відповідає сегментові, в якому розміщена більша, а мала – менша частина пухлини (наприклад: Un, Ic, Cn) (рис. 4.21).

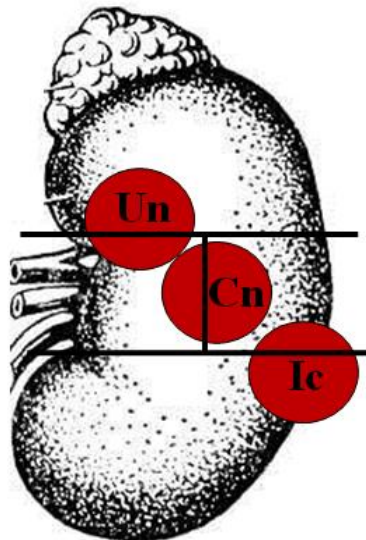


Рис. 4.21. Пухлина розташована: Un – більшою частиною (80 %) у верхньому, меншою (20 %) – медіальному сегменті; Ic – більшою частиною (75 %) у нижньому, меншою (25 %) – латеральному сегменті; Cn – більшою частиною (60 %) у латеральному, меншою (40 %) – медіальному сегменті [цит. по 39]

Якщо пухлина порівну знаходиться в тому чи іншому сегменті, їй присвоюють обидві великі літери, що відповідають сегментам розміщення. При цьому першою ставиться літера складнішого, з точки зору хірургії, сегмента (наприклад: NC, NI, CU) (рис. 4.22).

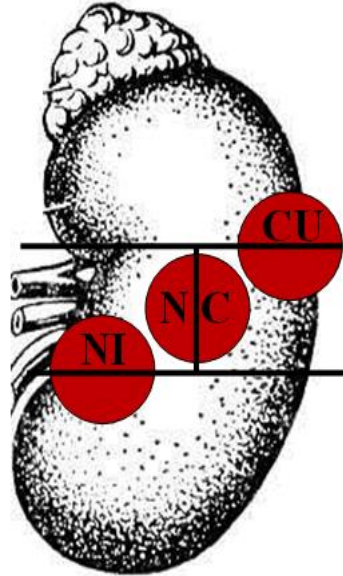


Рис. 4.22. Пухлина розташована: CU – порівну в латеральному та верхньому сегменті; NI – у медіальному та нижньому сегменті; NC – у медіальному та латеральному сегменті [цит. по 39]

Якщо пухлина одночасно знаходиться в трьох сегментах та є переважання розміщення її в одному з них, їй присвоюють дві літери відповідно першого та другого сегментів, у якому розміщення пухлини переважає (одна велика і одна мала (при ураженні другого сегмента понад 15 %, але менше 50 % об'єму пухлини) чи дві великі (за умови однакового об'єму ураження обох сегментів) (наприклад: Un, NC) рис. 4.23).

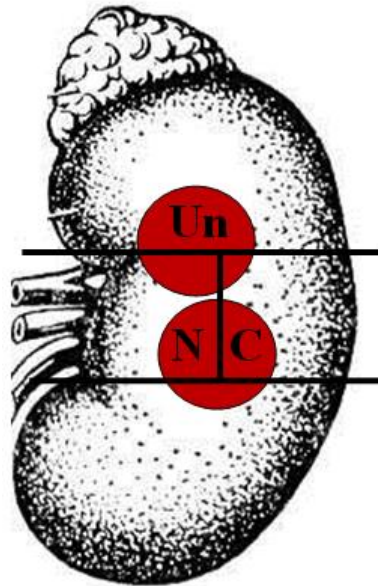


Рис. 4.23. Пухлина розташована в трьох сегментах одночасно: Un – більшою частиною (60 %) у верхньому, меншою (30 %) – в медіальному та 10 % – в латеральному сегменті; NC – порівну в медіальному (45 %) та латеральному (45 %) сегменті, а в нижньому – 10 % [цит. за 39]

Наступним етапом було визначення відсотка функціонуючої паренхіми нирки згідно з методикою, наведеною в підрозділі 2.2.1. У підсумку опис пухлини складається із двох показників: букв, що відповідають сегментам розташування пухлини та відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження (наприклад: U 80 %, Nu 65 %, CN 73 %) (рис. 4.24).

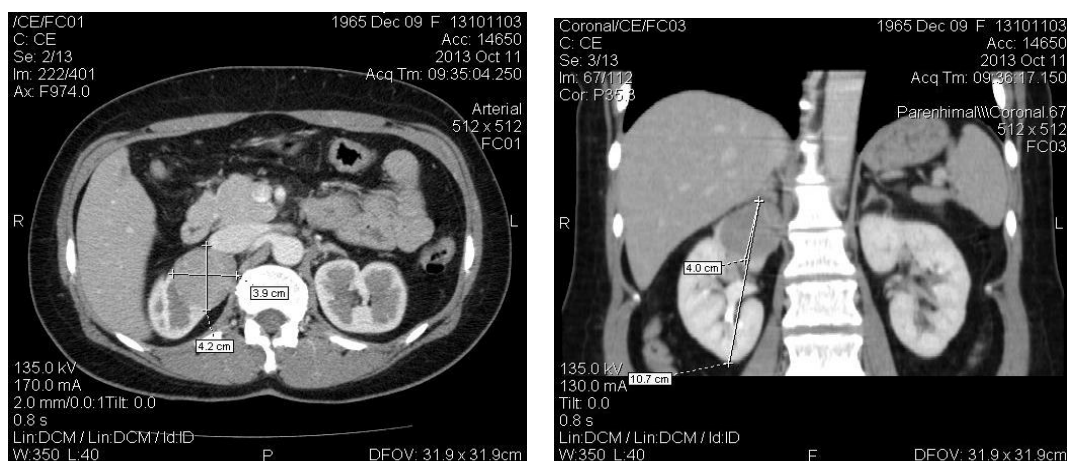


Рис. 4.24. Знімки СКТ хворої Ч., 1965 р. н., з інтраренальною пухлиною верхнього полюса нирки, де розміри нирки складають 107 x 57 x 56 мм, розмір пухлинного ураження – 42 x 40 x 39 мм, NCIU нефрометрія – U 80 %

Згідно з даними дослідження, полярне розташування пухлини діагностовано у 56 (25,3 %), латеральне – в 50 (22,6 %), медіальне – у 115 (52 %) випадках. У подальшому було визначено ефективність NCIU нефрометрії та її вплив на вибір хірургічного методу лікування.

Для оцінки найбільш оптимального порогового значення відсотка функціонуючої паренхіми, за якого доцільно виконувати резекцію нирки, проведено аналіз характеристик пухлин та виконаних оперативних втручань. Виявлено, що найбільш оптимальним пороговим значенням відсотка функціонуючої паренхіми нирки за полярної локалізації пухлин є величина в 57 %. Із таким значенням відсотка функціонуючої паренхіми нирки проведення органозберігаючих оперативних втручань проходить із чутливістю 94,4 % та високим показником специфічності – 85,7 % (рис. 4.25).

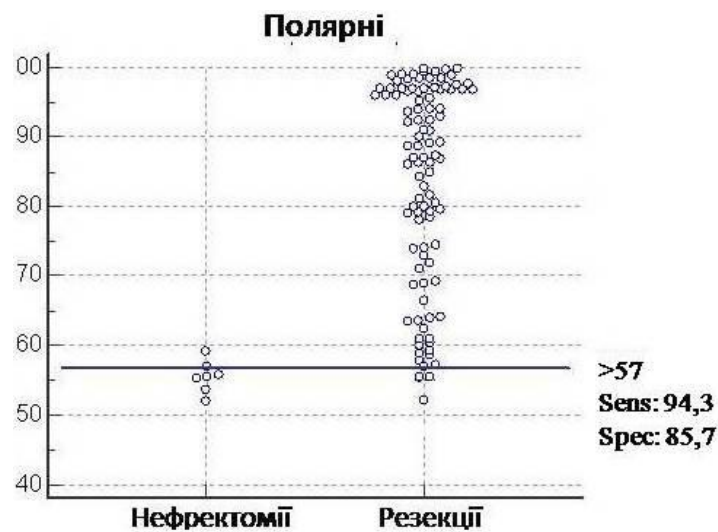


Рис. 4.25. Порогове значення відсотка функціонуючої паренхіми нирки для проведення резекції за полярного розташування пухлини, його чутливість та специфічність

Аналогічним чином були проаналізовані дані оперативних втручань у разі латеральних локалізацій пухлин (рис. 4.26).

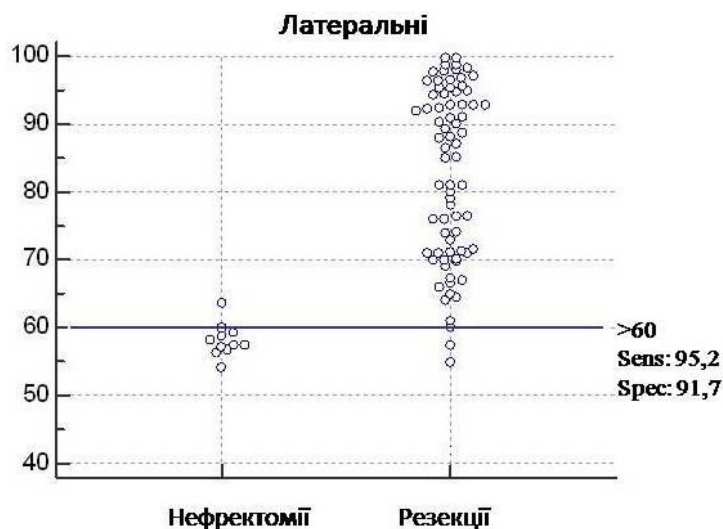


Рис. 4.26. Порогове значення відсотка функціонуючої паренхіми нирки для проведення резекції в разі латерального розташування пухлини, його чутливість 95,2 % та специфічність 91,7 %

Аналіз виявив, що найбільш оптимальним пороговим значення показника відсотка функціонуючої паренхіми нирки, за якого доцільно виконувати резекцію нирки, є значення 60 %, показники чутливості та специфічності проведення резекції склали 95,2 % та 91,7 % відповідно.

Найбільш високим порогом (75 %) стала величина відсотка функціонуючої паренхіми нирки для локалізації пухлини у воротах нирки (рис. 4.27).

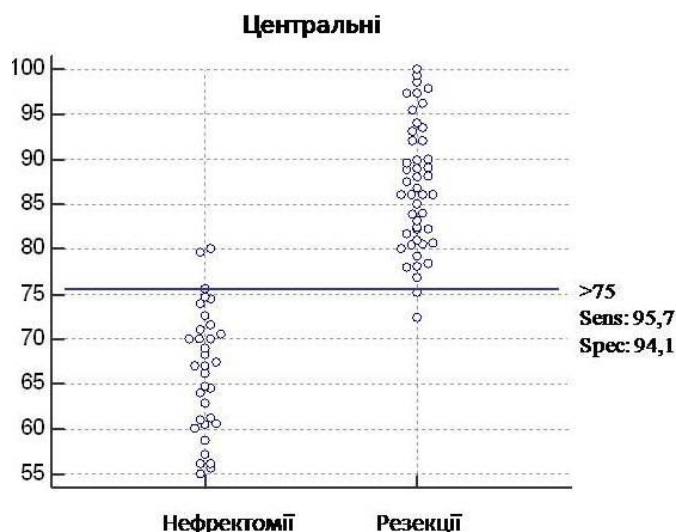


Рис. 4.27. Порогове значення відсотка функціонуючої паренхіми нирки для проведення резекції за розташування пухлини у воротах нирки, його чутливість 95,7 % та специфічність 94,1 %

Однак на розподіл оперативних втручань за медіального розташування пухлини достовірного впливу відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження не мав ($p = 0,07$). Основним показанням до проведення нефректомії в цій ситуації був максимальний розмір пухлини (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Порівняльний аналіз впливу розміру пухлини на вид хірургічного втручання за умови її медіального розташування, $n = 115$

Вид операції	Розмір пухлини, n (%)		Рівень значущості відмінності, p
	≤ 40 мм, $n = 50$	> 40 мм, $n = 65$	
Резекція нирки, $n = 46$	39 (84,8)	7 (15,2)	$\chi^2 = 61,4$; $p = 0,001$
Нефректомія, $n = 69$	11 (12,8)	58 (83,4)	

Як видно з таблиці 4.12, резекція нирки в разі медіально розміщеної пухлини виконана у 84,8 % випадках за умови розміру пухлини 40 мм і менше і тільки в 15,2 % – у разі діаметра пухлини понад 40 мм ($p < 0,001$).

Ці спостереження та результати підтверджують правильність підходу до вибору методу хірургічного втручання з огляду на максимальний діаметр пухлини, її локалізацію та наявність відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження. Розроблена нефрометрична система оцінки пухлинного ураження нирки дає змогу оптимізувати та деталізувати показання до резекції нирки. Зокрема, за умови розміру пухлини менше 40 мм, розміщення її в медіальному сегменті, а також у разі розміщення пухлини у верхньому, латеральному чи нижньому сегменті, водночас наявності відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження ≥ 55 %, незважаючи на розміри пухлини, варто виконувати резекцію нирки. В інших випадках потрібно проводити нефректомію. Для зручності визначення показань до резекції нирки чи нефректомії на основі NCIU нефрометрії та обчислення ймовірності їх виконання був розроблений онлайн-калькулятор. Методика полягає в такому: спочатку потрібно вибрати локалізацію пухлини згідно з запропонованими варіантами (рис. 4.28).

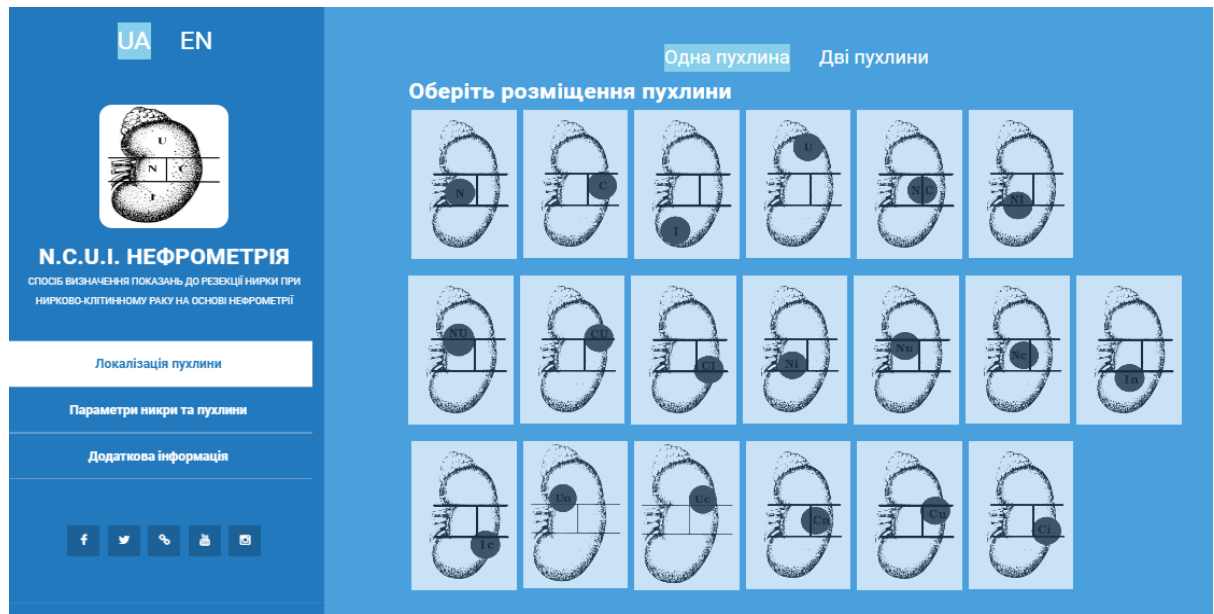


Рис. 4.28. Інтерфейс онлайн-калькулятора NCIU нефрометрії для визначення локалізації пухлини [<https://souu.org.ua/calculator>]

Наступним етапом вносяться три лінійних параметри довжини, ширини та товщини нирки, пухлини та пухлинного ураження нирки для обчислення відсотка функціонуючої паренхіми нирки (рис. 4.29).

Рис. 4.29. Інтерфейс онлайн-калькулятора NCIU нефрометрії для обчислення відсотка функціонуючої паренхіми нирки [<https://souu.org.ua/calculator>]

Після внесення всіх даних програма автоматично визначить характеристики пухлини згідно з NCIU нефрометрії та обчислить імовірність виконання резекції нирки чи нефректомії (рис. 4.30, 4.31).



N.C.U.I. НЕФРОМЕТРІЯ
СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗАНОЇ ДО РЕЗЕКЦІЇ НИРКИ ПРИ НИРКОВО-КЛІТИННОМУ РАКУ НА ОСНОВІ НЕФРОМЕТРІЇ

Локалізація пухлини

Параметри нирки та пухлини

Додаткова інформація



N.C.U.I. НЕФРОМЕТРІЯ
СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗАНОЇ ДО РЕЗЕКЦІЇ НИРКИ ПРИ НИРКОВО-КЛІТИННОМУ РАКУ НА ОСНОВІ НЕФРОМЕТРІЇ

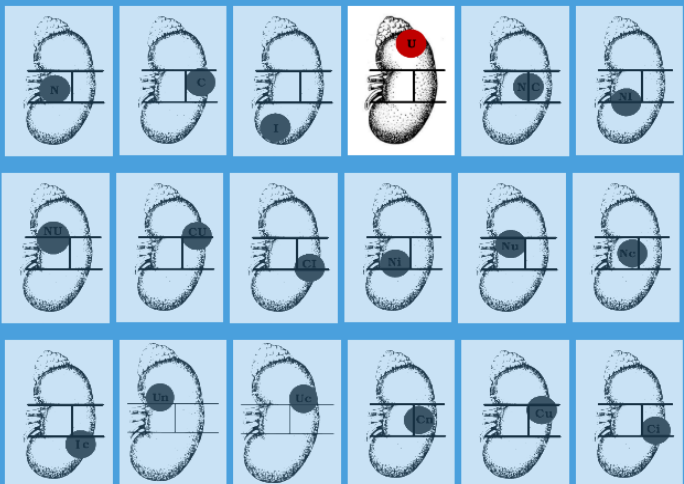
Локалізація пухлини

Параметри нирки та пухлини

Додаткова інформація

Одна пухлина
Дві пухлини

Оберіть розміщення пухлини



Для визначення відсотку функціонуючої паренхіми нирки уведіть параметри

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

ОБЧИСЛИТИ

Результат: U 80% ймовірність резекції: 76%

Рис. 4.30. Інтерфейс онлайн-калькулятора NCIU нефрометрії хворої Ч., 1965 р. н., із інтратренальною 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 % [<https://souu.org.ua/calculator>]

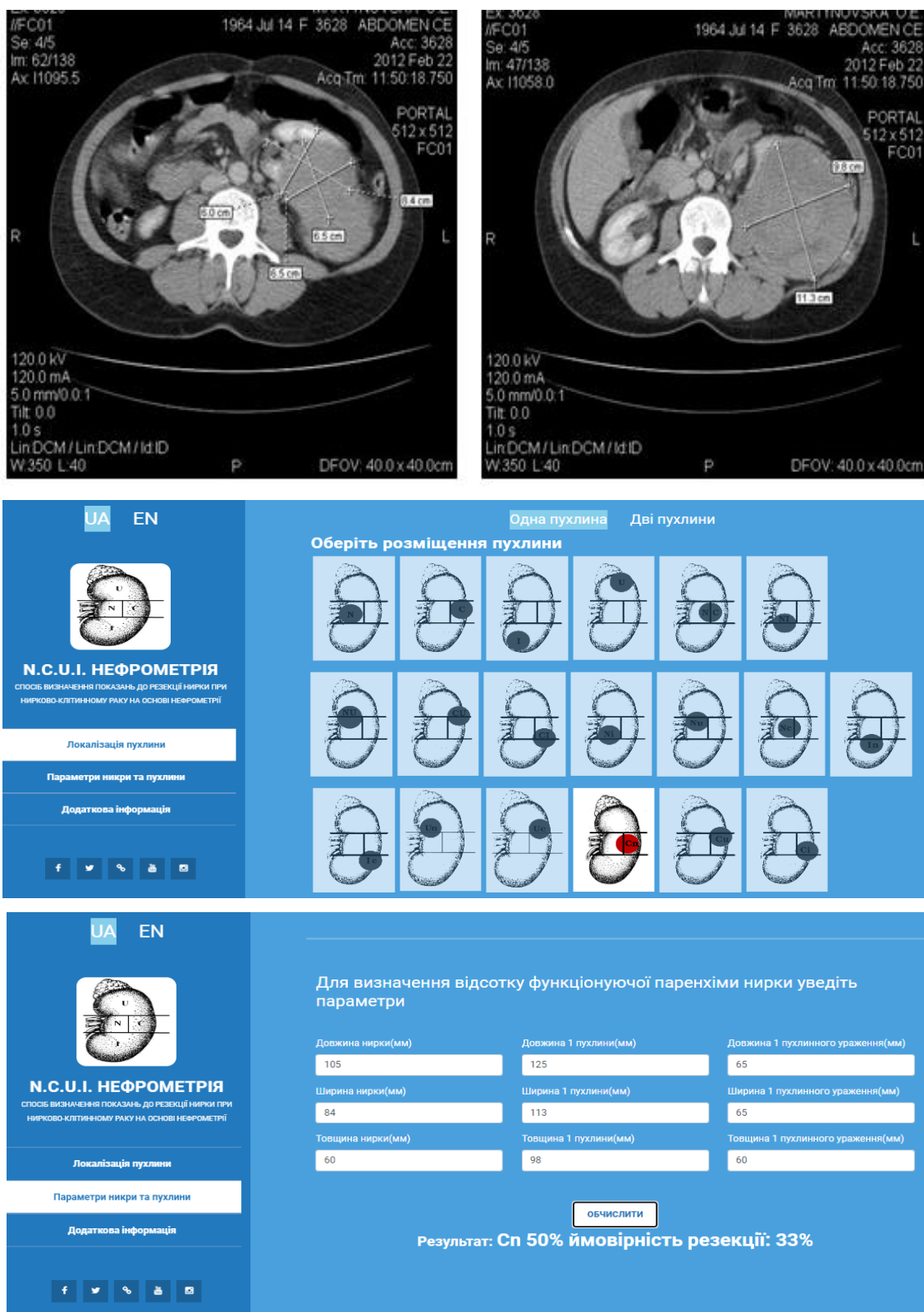


Рис. 4.31. Знімки СКТ та інтерфейс онлайн-калькулятора NCIU нефрометрії хворої М., 1964 р. н., із пухлиною латерально-медіального сегмента нирки нирки розміром 125 x 113 x 98 мм, NCIU нефрометрія – NC 50 %, показана – нефректомія, ймовірність резекції – 33 %
[<https://souu.org.ua/calculator>]

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>.

4.3. Циторедуктивна резекція в лікуванні хворих на метастатичний нирково-клітинний рак

Ера нових таргетних препаратів та check-point інгібіторів кардинально змінила тактику лікування хворих на мНКТ. Оскільки таргетна терапія та імунотерапія підвищили тривалість життя хворих на метастатичний рак нирки, хірургічне лікування повинно також зосереджуватися на збереженні ниркової функції, намагаючись зменшити серцево-судинну захворюваність та покращити здатність пацієнтів добре переносити системну терапію. Перевагою ж циторедуктивної хірургії є зменшення пухлинного навантаження на організм з метою покращення ефективності системної терапії, а також усунення джерела потенційно нових метастазів.

Зараз існує відносна обмеженість даних щодо впливу циторедуктивної резекції порівняно з циторедуктивною нефректомією на показник загальної виживаності. Проте, в окремих випадках, резекція нирки може відповідати радикальній нефректомії з точки зору безпеки, що надає шанс отримати хороші онкологічні та функціональні результати.

З огляду на вищесказане, у науково-дослідному відділенні пластичної та реконструктивної онкуралогії Національного інституту раку з 2008 р. проводиться проспективне нерандомізоване дослідження, яке має на меті перевірити клінічну ефективність циторедуктивної резекції нирки в лікуванні хворих на мНКТ. Дослідження схвалено етичною комісією Національного інституту раку та проводиться відповідно до Гельсінської декларації та Керівних принципів належної клінічної практики.

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. Проміжний аналіз було проведено в березні 2021 р. Із квітня 2008 до грудня 2020 р. у клініці прооперовано 2615 хворих на рак нирки, серед них мНКТ був діагностований у 413 (15,8 %) випадках. Циторедуктивна нефректомія (ЦН) виконана у 298 (72,1 %), циторедуктивна резекція (ЦР) – у 115 (27,9 %) хворих. Загалом до попереднього аналізу було залучено 109 хворих. До першої групи увійшло 55 (50,5 %) пацієнтів, яким була виконана циторедуктивна резекція нирки (ЦР), до другої групи – 54 (49,5 %) хворих, яким виконана циторедуктивна нефректомія (ЦН).

У 34 (31,2 %) випадках високого ризику виконання нефректомії (можливість виконання резекції нирки чи нефректомії за даними NCIU нефрометрії – 50 % / 50 %), з метою зменшення розміру пухлини та підвищення можливості виконання органозберігаючого лікування, після гістологічної верифікації діагнозу хворим проводили 2 цикли неoad'ювантної системної терапії препаратами сунітиніб 50 мг чи пазопаніб 800 мг. Використання такого підходу дало змогу зменшити розмір пухлини в середньому на $(10,5 \pm 10,3) \%$ та виконати резекцію нирки у 18 (52,9 %) випадках. У 16 (47,1 %) хворих все ж таки була проведена нефректомія.

Усі хворі після операції продовжували отримувати або розпочинали прийом системної терапії згідно з наявними стандартами лікування: терапію I лінії – пазопаніб 800 мг на добу (1 цикл дорівнює 4 тижням прийому) або сунітиніб 50 мг на день (1 цикл дорівнює 4 тижням прийому / 2 тижні перерва) до прогресування захворювання. За прогресії захворювання після I лінії терапії, переходили до II лінії акситинібом, сорафенібом, еверолімусом або пазопанібом / сунітинібом – залежно від того, що отримував у першій лінії. Клінічні параметри обох досліджуваних груп подані в таблиці 4.13.

Клінічні параметри досліджуваних груп

Показник		Циторедуктивне втручання		Рівень значущості відмінності, p
		нефректомія, n = 54	резекція, n = 55	
Вік, років		56 (50–63)	58 (50,25–65)	0,179
ч/ж, співвідношення		38/16	40/15	0,834
ІМТ (індекс маси тіла)		26,25 (24,1–31,3)	26,8 (23,85–32,4)	0,882
Індекс Карновського, бали		90 (90–90)	90 (90–97,5)	0,696
ECOG, бали n (%)	0	20 (37)	20 (36,4)	0,997
	1	33 (61,1)	34 (61,8)	
	2	1 (1,9)	1 (1,8)	
Індекс Чарльсона, бали		10 (9–11)	10 (9,25–11)	0,433
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л		86,5 (68–101)	82,0 (72,5–96,3)	0,790
Сумарна ШКФ мл/хв/1,73м ²		95 (77–115)	91 (76–112,25)	0,265
R.E.N.A.L score, бали		10 (9–11)	8 (7–10)	0,06
Максимальний діаметр пухлини, мм		77 (67–105)	54 (44–67,25)	< 0,003
RFPV, %		60,5 (52–69)	79 (67,5–85,75)	< 0,002
NCIU нефрометрія, n (%)	поліус нирки	5 (9,3)	38 (69,1)	< 0,0001
	латерально	19 (35,2)	9 (16,4)	
	медіально	30 (55,5)	8 (14,5)	
Системи з М ураженням, n (%)	одна	36 (66,7)	35 (63,6)	0,93
	дві	16 (29,6)	13 (23,6)	
	три і більше	2 (3,7)	7 (12,7)	
Fuhrman grade, n (%)	I	20 (37)	20 (36,4)	1
	II	21 (38,9)	21 (38,2)	
	IV	13 (24,1)	14 (25,4)	
IMDC risk group, n (%)	favourable	19 (35,2)	12 (21,8)	0,63
	intermediate	34 (63,0)	35 (63,6)	
	poor	1 (1,9)	8 (14,5)	

Як видно з таблиці 4.13, групи порівняні за віком, статтю, ІМТ, загальним станом, наявністю супутньої патології, функцією нирок, R.E.N.A.L score, кількістю уражених метастазами систем, групами ризику згідно з IMDC та Fuhrman grade. Групи відрізнялися за максимальним діаметром пухлини, RFPV та локалізацією пухлини згідно з NCIU нефрометрією.

Аналіз значущих умов, за яких проводились циторедуктивні втручання, подано в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

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 nephometry	полюс 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 4.14, 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 полюсі нирки чи латерально, у 8 (14,5 %) – у воротах нирки. Варто відзначити, що максимальний діаметр пухлини, за якого була виконана ЦР, складав 208 мм, водночас RFPV – 61 %, імовірність резекції згідно з NCIU нефрометрією – 65 %.

Циторедуктивна нефректомія в 41 (75,9 %) випадку виконана за відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження менше 70 %, водночас середні розміри пухлини складали $(93,4 \pm 17,5)$ мм. У переважній більшості (90,7 %) випадків пухлини локалізувались в інтерполярній лінії, близько до воріт нирки або туди поширювались. Тільки в 2 (3,7 %) випадках, за відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження понад 85 %, була виконана нефректомія, однак імовірність резекції нирки згідно з NCIU нефрометрією у цих випадках складала 45 % та 48 % відповідно.

Показники, що характеризують складність та безпеку хірургічного втручання, переважно були однаковими в обох групах: тривалість післяопераційного перебування (в середньому 8 (7–11) діб в групі ЦН проти 9 (7–11) діб у групі ЦР; $p = 0,414$); частота ускладнень під час операції (5,6 % у групі ЦН проти 7,3 % у групі ЦР; $p > 0,999$); частота ранніх ускладнень (3,7 % у групі ЦН проти 5,5 % у групі ЦР; $p > 0,999$), а також рівню крововтрати: середня крововтрата (374 ± 356) мл в групі ЦН проти (468 ± 372) мл в групі ЦР ($p = 0,09$). Післяопераційна сечова нориця після ЦР виникла у 3 (5,4 %) хворих, яку вдалося ліквідувати стентуванням нирки. Летальних випадків не було за жодного з хірургічних методів. Варто відзначити, що кількість ускладнень у хворих, які отримали неоад'ювантну системну терапію, статистично не відрізнялась в обох групах порівняння та у хворих без передопераційної терапії.

Усі ці значення показують, що органозберігаюча хірургія в цій ситуації мало чим відрізняється від нефректомії і залишається досить безпечною, щоб її можна було обговорити як варіант для пацієнта.

4.4. Органозберігаюче лікування хворих на місцево-поширений нирково-клітинний рак

Протягом останніх десятиліть змінились підходи до лікування нирково-клітинного раку. На зміну радикальній нефректомії рекомендується резекція нирки – як кращий хірургічний метод, який дозволяє максимально зберегти паренхіму нирок, не погіршуючи онкологічні результати. На жаль, її виконання залежить від декількох основних факторів: розмірів, локалізації, морфологічної структури пухлини, досвіду хірурга та ін. Поряд із цим відсутність чіткої стандартизації анатомічних змін у разі раку нирки утруднює правильність вибору оперативного лікування. Наприклад, за пухлини нирки діаметром понад 70 мм, яка поширюється в паранефральну клітковину, однак має екзофітний характер росту, розміщена у верхньому чи нижньому сегменті нирки, водночас відсоток функціонуючої паренхіми нирки понад 50 %, виконання нефректомії не є виправданим.

Тому з початку 2008 р. у Національному інституті раку проводиться проспективне нерандомізоване дослідження для оцінки ефективності резекції нирки в разі місцево-поширеного НКР. У разі виконання резекції нирки хворого рандомізують до групи резекції нирки, якщо виконана нефректомія – до групи нефректомії.

Проміжний аналіз було проведено в грудні 2021 р. Упродовж 2008–2020 рр. у клініці було прооперовано 934 хворих на місцево-поширений рак. Нефректомія виконана у 752 (80,5 %), резекція нирки – 182 (19,5 %). Левову частку органовиносних операцій проведено у пацієнтів із тромбозом ниркової чи нижньої порожнистої вени, коли органозберігаюче лікування вважається неможливим, і хворих, у яких відсоток функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження був меншим 50 % та ін.

З метою коректності проведення дослідження та оцінки ефективності органозберігаючого лікування, до попереднього аналізу було долучено 112 хворих, які були розподілені на дві групи згідно з проведеним оперативним втручанням: до першої групи увійшло 52 (46,4 %) пацієнти, яким була виконана нефректомія, до другої групи – 60 (53,6 %) хворих, яким виконана резекція нирки. Порівняльна характеристика обох груп хворих на місцево-поширений рак нирки подана в таблиці 4.15.

Таблиця 4.15

**Порівняльна оцінка хворих на місцево-поширений рак,
яким виконана резекція нирки чи нефректомія**

Показник		Хірургічне втручання		Рівень значущості відмінності, p
		резекція нирки, n = 60	радикальна нефректомія, n = 52	
Вік, років		54,6 ± 13,8	55,1 ± 11,4	0,82
Стать, n (%)	чоловіки	37 (61,7)	33 (63,5)	0,99
	жінки	23 (38,3)	19 (36,5)	
Е.С.О.Г. статус, бали		0,67 ± 0,52	0,62 ± 0,49	0,98
Супутня патологія, n (%)		55 (91,7)	46 (88,5)	0,96
Сумарна ШКФ мл/хв/1,73м ²		87,5 ± 21,5	82,4 ± 19,9	0,45
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 (%)	полюс 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 4.15, групи хворих не відрізнялися за віком, статтю, загальним станом, кількістю хворих із супутньою патологією та показником сумарної швидкості клубочкової фільтрації. Пацієнти відрізнялися за розміром пухлини, її локалізацією в нирці згідно з R.E.N.A.L. score та NCIU нефрометрією, а також відсотком функціонуючої паренхіми на стороні ураження.

У 66 (58,9 %) випадках високого ризику виконання нефректомії (можливість виконання резекції нирки за даними NCIU нефрометрії складала 50 %), з метою зменшення розміру пухлини та підвищення можливості виконання органозберігаючого лікування, після гістологічної верифікації діагнозу хворим проводили 2 цикли неоад'ювантної таргетної терапії препаратами сунітиніб 50 мг чи пазопаніб 800 мг. Її проведення привело до регресії пухлини від 4 % до 60 %, а в середньому на $(22,8 \pm 12) \%$. Тільки в одного (1,5 %) хворого розмір пухлини не змінився. Завдяки зменшенню розміру пухлини та збільшенню відсотка функціонуючої паренхіми нирки в середньому на 6,3 %, вдалося у 56 (84,8 %) випадках виконати резекцію нирки, у 10 (15,2 %) – нефректомію, причому в 7 (5,4 %) випадках перевести нерезектабельну форму раку нирки в резектабельну.

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 полюсі нирки чи латерально, що забезпечувало інтраопераційний контроль за судинами нирки та збільшувало відсоток можливого виконання органозберігаючого лікування. Нефректомія ж проведена тільки в 12 (20 %) хворих із пухлиною 70 мм і менше та в 28 (80 %) – за умови розміщення пухлини у воротах нирки.

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

дозволили виконати резекцію нирки. Але були випадки, коли вищезгадані умови неможливо було забезпечити, тому виконували нефректомію. Проаналізовано рівень і інтра-, і післяопераційних ускладнень залежно від виду хірургічного втручання та розроблено засоби їх профілактики.

У всіх випадках резекцію нирки чи нефректомію виконували відкритим методом через передньо-латеральний чи підреберний доступ. У 21 (35 %) випадку резекції нирки додатково була виконана іпсилатеральна адреналектомія унаслідок поширення пухлинного процесу на нього. У 13 (21,7 %) хворих, яким виконана резекція, через розміщення пухлини близько до воріт нирки та високого ризику інтраопераційної крововтрати, використовували центральну ішемію, яка тривала від 4 до 25 ($13,1 \pm 5,8$) хв, а в 47 (78,3 %) пацієнтів – ішемія не застосовувалась, гемостаз здійснювався за використання локальної ішемії, що забезпечувало максимальне збереження функціональної спроможності паренхіми. Основні ускладнення, що виникали під час проведення оперативного втручання, подано в таблиці 4.16.

Таблиця 4.16

**Інтраопераційні ускладнення в разі резекції нирки чи нефректомії
у хворих на місцево-поширений рак**

Показник	Оперативне втручання		Рівень значущості відмінності, p
	Резекція нирки, n = 60	Нефректомія, n = 52	
Крововтрата ≥ 1000 мл у хворих з ішемією, n (%)	2 (3,3)	3 (5,8)	0,75
Крововтрата ≥ 1000 мл у хворих без ішемії, n (%)	5 (8,3)		
Крововтрата у хворих з ішемією, мл	445 ± 290	301 ± 243	< 0,0001
Крововтрата у хворих без ішемії, мл	598 ± 503		
Гемотрансфузія, n (%)	5 (8,3)	2 (3,8)	0,81
Стентування нирки, n (%)	8 (13,3)	–	
Травма суміжних органів, n (%)	2 (3,3)	5 (9,6)	0,6
Тривалість операції, хв	102 ± 32	106 ± 25	0,54

Як видно з таблиці 4.16, загалом було діагностовано кровотечу понад 1000 мл у 10 (8,9 %) хворих, що потребувало переливання компонентів крові у 7 (6,3 %) випадках, причому статистичної різниці між видами оперативного втручання не виявлено ($p > 0,75$). Враховуючи велику частку (81,7 %) пацієнтів із розмірами пухлини понад 40 мм та локалізацією її в інтраполярній ділянці у 30 %, із метою профілактики утворення нориць, у 8 (13,3 %) випадках проведено антеградне стентування ЧМК нирки. Травматичне пошкодження селезінки мало місце в двох випадках застосування кожного хірургічного методу: 3,3 % – у разі резекції нирки та 3,8 % – у разі нефректомії, що закінчилося виконанням спленектомії. У двох (3,8 %) випадках під час виконання нефректомії була травмована капсула печінки: в одному випадку вдалося припинити кровотечу шляхом монополярної коагуляції паренхіми печінки та використання гемостатичного матеріалу; в іншому – виконати сегментарну резекцію печінки. Ще в одному (1,9 %) випадку під час нефректомії була виконана резекція хвоста підшлункової залози. Інтраопераційної летальності не було зафіксовано в жодному випадку.

Незважаючи на те, що 66 (58,9 %) пацієнтів отримали неоад'ювантну таргетну терапію, в післяопераційному періоді виникло 16 (14,3 %) післяопераційних ускладнень у 12 (9,9 %) хворих, такі низькі показники ускладнень були забезпечені завдяки використанню локальної ішемії та ефективної хірургічної техніки, нових гемостатичних засобів, якісного шовного матеріалу, сучасних антибактеріальних препаратів та ранньою активізацією хворих за методикою *fast-track*. Причому призначення таргетної терапії не впливало на показники ускладнень у групі резекції нирки та нефректомії. Аналіз ускладнень післяопераційного періоду представлено в таблиці 4.17.

**Післяопераційні ускладнення за резекції нирки чи нефректомії
у хворих на місцево-поширений рак**

Показник	Оперативне втручання		Рівень значущості відмінності, p
	резекція нирки, n = 60	нефректомія, n = 52	
Кровотеча, n (%)	3 (5,0)	1 (1,9)	0,86
Сечова норича, n (%)	3 (5,0)	–	
Загострення пієлонефриту чи супутньої патології, n (%)	4 (6,7)	1 (1,9)	0,69
Нагноєння післяопераційної рани, n (%)	2 (3,3)	2 (3,8)	0,99

Згідно з даними, представленими в таблиці 4.17, у післяопераційному періоді виникло 16 (14,3 %) ускладнень, дещо більше після резекції нирки, ніж після нефректомії (20 % проти 7,7 % відповідно).

Після резекції нирки у 3 (5 %) хворих була діагностована кровотеча, яку в одному (1,7 %) випадку вдалося припинити консервативно, ще в 2 (3,3 %) – змусило виконати ревізію післяопераційної рани та повторне прошивання дефекту паренхіми нирки. Кровотеча після нефректомії в одного (1,9 %) хворого була викликана повторною кровотечею з паренхіми печінки, яку було ліквідовано тампонуванням рани з використанням гемостатичного матеріалу. Низьких показників післяопераційних кровотеч удалося досягти завдяки профілактичним засобам щодо їх виникнення, серед яких:

- дворядне ушивання паренхіми нирки, що забезпечувало припинення кровотечі з окремо взятих сегментарних та дугоподібних судин і діapedезного підтікання крові з паренхіми нирки;
- використання гемостатичних матеріалів дозволяє максимально ефективно тампонувати та герметизувати паренхіму нирки;
- ретельний контроль гемостазу.

Сечова нориця, яка розцінювалась нами як ускладнення в разі підтікання сечі в рану більше 3 діб і траплялась у 3 (3,3 %) випадках протягом 7–11 діб, була ліквідована за допомогою стентування нирки. Низький рівень виникнення сечових нориць під час проведення резекції нирки обумовлений, передусім, розробленими заходами їх профілактики, які передбачали:

- ретельне ушивання порожнинної системи нирки сучасним шовним матеріалом;
- інтраопераційне дренивання порожнинної системи нирки в разі її масивних дефектів;
- проведення оперативного лікування на фоні антибіотикотерапії.

Гнійно-септичні ускладнення траплялись доволі рідко: пієлонефрит із гіпертермією понад 5 діб після резекції нирки діагностований лише в 3 (5 %) пацієнтів, а нагноєння післяопераційної рани – по два пацієнти після резекції нирки та нефректомії (3,3 % та 3,8 % відповідно). Ці ускладнення були куповані тривалою антибактеріальною та антипіретичною терапією. Розроблені заходи профілактики гнійно-септичних ускладнень містили:

- проведення оперативного лікування на фоні антибіотикотерапії (перше введення препарату за 30 хв до проведення операції);
- економне прошивання паренхіми нирки під час проведення гемостазу забезпечує зменшення зони ішемії нирки як вогнища потенційного розвитку інфекції.

По одному (1,7 % та 1,9 % відповідно) хворому після резекції нирки та нефректомії мали загострення супутньої патології у вигляді гіпертонічного кризу, який був усунений призначенням гіпотензивних препаратів.

Отже, рівень повторних оперативних втручань після резекції нирки та нефректомії становив лише 3,3 % та 1,9 %. Післяопераційний ліжко-день був достовірно більшим ($p < 0,001$) у хворих після резекції нирки, ніж після нефректомії – $(10,4 \pm 4,2)$ проти $(6,9 \pm 3,7)$ відповідно та був пов'язаний, переважно, з лікуванням післяопераційних ускладнень.

Ускладнення, що виникли під час резекції нирки та в післяопераційному періоді, були узагальнені та класифіковані за Clavien-Dindo (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Інтра- та післяопераційні ускладнення за Clavien-Dindo під час резекції нирки чи нефректомії у хворих на місцево-поширений рак

Ускладнення за Clavien-Dindo	Хірургічне втручання, n (%)		Усього n = 112
	резекція нирки, n = 60	нефректомія, n = 52	
Grade – I	1 (1,7)	1 (1,9)	2 (1,8)
Grade – II	8 (13,3)	2 (3,8)	10 (8,9)
Grade – III	15 (25,0)	6 (11,5)	21 (18,5)
Усього	24 (40,0)	9 (17,3)	33 (29,5)
Рівень значущості відмінності, p	0,17		

Як видно з таблиці 4.18, у 2 (1,8 %) випадках ускладнення у вигляді загострення пієлонефриту не потребували додаткових призначень і були класифіковані як ускладнення I ступеня.

До ускладнень II ступеня за Clavien-Dindo були віднесені 7 (6,2 %) випадків переливання компонентів крові за інтраопераційної крововтрати понад 1000 мл та 3 (2,7 %) випадки лікування загострення супутньої патології та пієлонефриту, які вимагали медикаментозної корекції.

До ускладнень III ступеня віднесено 11 (9,8 %) випадків стентування сечоводу для ліквідації сечової нориці та 10 (8,5 %) випадків виконання додаткових та невідкладних оперативних втручань.

Ускладнень IV та V ступеня за класифікацією Clavien-Dindo в дослідженні не було діагностовано, що, передусім, обумовлено високою ефективністю розробленої методики резекції нирки на фоні заходів профілактики ускладнень.

Загальна кількість ускладнень після резекції нирки є дещо вищою, ніж після нефректомії, однак відмінність є незначною, що дозволяє рекомендувати резекцію нирки у хворих на місцево-поширений рак.

4.5. Фактори, що впливали на вибір тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак

Використання неoad'ювантної таргетної терапії дозволило в 100 (79,3 %) хворих зменшити розмір первинної пухлини та збільшити відсоток функціонуючої паренхіми нирки, серед них: у 49 (38,9 %) пацієнтів – знизити Т стадію захворювання, в 9 (7,1 %) випадках неоперабельної пухлини виконати її хірургічне видалення. У підсумку використання передопераційної таргетної терапії дозволило у 74 (58,7 %) випадках виконати резекцію нирки, в 26 (20,6 %) – все ж таки нефректомію, при тому що первинно усі пацієнти були високого ризику щодо її виконання.

Не отримано очікуваної ефективності від таргетної терапії у 26 (21,4 %) випадках. Це були хворі на мНКТ, у яких діагностовано стабілізацію процесу, тому таким пацієнтам було продовжено медикаментозне лікування без хірургічного втручання.

Аналіз чинників, які впливали на вибір тактики лікування після неoad'ювантної таргетної терапії, наведено в таблиці 4.19.

**Аналіз показників, які впливали на вибір методу лікування
після проведення неоад'ювантної таргетної терапії,
в однофакторних моделях логістичної регресії**

Показник		Оперативне втручання, n (%)			Рівень значущості відмінності, p
		резекція нирки, n = 74	нефректомія, n = 26	не проводилось, n = 26	
RENAL		10 (10–11)	10 (10–11)	11 (10–12)	< 0,001
Розмір пухлини		51 (42–62)	74 (62–93)	67 (60–91)	< 0,001
RFPV		85 (76–90)	63 (56–71,75)	62 (54–76)	< 0,001
GFR total		92 (76–110)	94 (77–110)	94,5 (72–112)	0,725
Fuhrman grade		2 (2–3)	2 (2–3)	4 (3–4)	< 0,001
M стадія	ні	59 (51,8)	53 (49,5)	0 (0,0)	< 0,001
	так	55 (48,2)	54 (50,5)	26 (100,0)	
NCIU нефрометрія	полюс нирки	75 (65,8)	36 (33,6)	13 (50,0)	< 0,001
	латерально	21 (18,4)	33 (30,8)	2 (7,7)	< 0,001
	медіально	18 (15,8)	38 (35,5)	11 (42,3)	< 0,001
неоТТ	ні	40 (35,1)	81 (75,7)	0 (0,0)	< 0,001
	так	74 (64,9)	26 (24,3)	26 (100,0)	

Як видно з таблиці 4.19, пацієнти, яким не було проведено хірургічне лікування, відрізнялися від хворих інших груп за всіма аналізованими показниками.

У відборі значущих ознак, пов'язаних із ризиком відмови від операції, використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії. Було відібрано 2 ознаки, що визначають цей ризик: показник RENAL та градація за Фурманом. Виходячи з проведеного аналізу, може бути запропоновано індекс Y , що визначає вибір не оперувати хворого, який може бути розрахований за формулою (4.1):

$$Y = \text{RENAL} + 3 \times \text{Fuhrman grade} \quad (4.1)$$

На рисунку 4.32 представлено криву операційних характеристик прогнозування ризику відмови від операції за цим індексом.

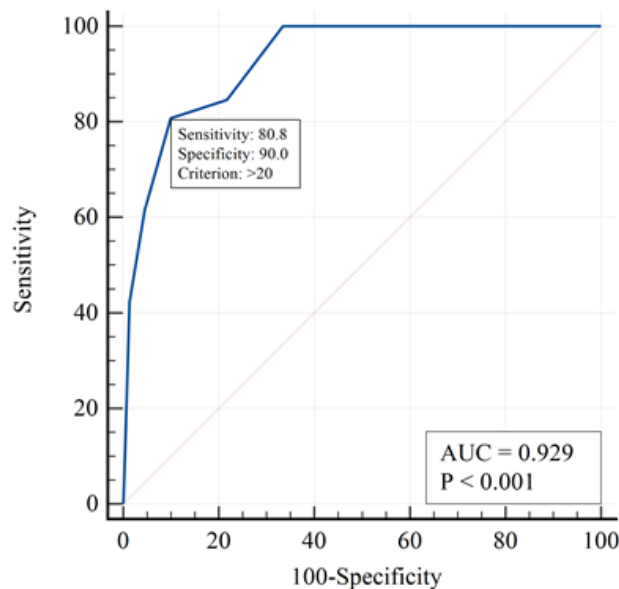


Рис. 4.32. ROC-крива прогнозування ризику відмови від операції за індексом Y

Площа під кривою операційних характеристик для Y , $AUC = 0,93$ (95 % ВІ 0,89 %–0,96 %), що свідчить про дуже сильний зв'язок ризику відмови від операції з цим індексом. У виборі критичної межі прогнозування (за Youden Index) встановлено $Y_{crit} = 20$ (за $RENAL + 3 \times \text{Фурман} = \text{понад } 20$ – прогнозується відмова від операції). При цьому чутливість моделі становить 80,8 % (95 % ВІ 60,6 %–93,4 %), специфічність – 90,0 % (95 % ВІ 85,3 %–93,7 %), прогностична

значущість позитивної величини – 48,8 % (95 % ВІ 38,1 %–59, %), прогностична значущість негативної величини – 97,5 % (95 % ВІ 94,8 %–98,9 %).

У подальшому проаналізовано, коли і які оперативні втручання виконувались. Отримані результати значно відрізнялися у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР, тому окремо проведений аналіз для різних контингентів хворих.

Загальна кількість хворих без метастазів – 112, нефректомія виконана в 52 (46,4 %) випадках. У відборі значущих ознак, пов'язаних із ризиком нефректомії, використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей логістичної регресії. Було відібрано 4 ознаки, що визначають цей ризик: локалізація пухлини та RFPV – згідно з NCIU нефрометрією, градація пухлини за Фурманом та проведення неoad'юватної таргетної терапії (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

**Аналіз ризику нефректомії для хворих на місцево-поширений рак нирки
у 4-факторній моделі логістичної регресії**

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник ВШ (95 % ВІ)
НеоТТ	ні	Референтний		
	так	$-4,20 \pm 1,07$	<0,001	0,02 (0,01–0,12)
NCIU нефрометрія	латерально	Референтний		
	медіально	$-0,31 \pm 0,95$	0,746	–
	полюс нирки	$-3,44 \pm 1,14$	0,003	0.03 (0,01–0,30)
RFPV, на ОД		$-0,1 \pm 0,05$	0,006	0,89 (0,82–0,97)
Fuhrman grade, на ОД		$1,79 \pm 0,77$	0,020	6,01 (1,33–27,2)
Const		$8,69 \pm 3,01$	0,004	–

Як видно з таблиці 4.20, ризик виконання нефректомії підвищувався із збільшенням агресивності пухлини за Фурманом, зі зменшенням відсотка функціонуючої паренхіми нирки, у хворих, яким не було проведено таргетну терапію, та в яких пухлина локалізувалась у медіальному сегменті нирки. На рисунку 4.33 наведено криву операційних характеристик моделі.

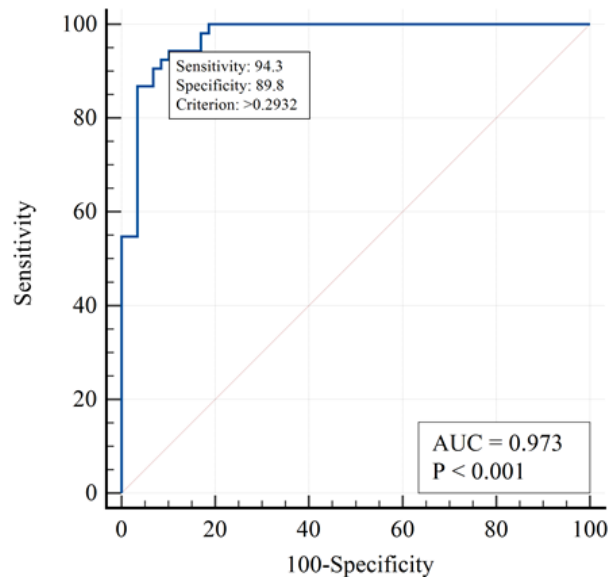


Рис. 4.33. ROC-крива 4-факторної моделі прогнозування ризику нефректомії у хворих на місцево-поширений рак, яким зроблено операцію

Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,97$ (95 % ВІ 0,92 %–0,99 %), що свідчить про сильний зв'язок локалізації пухлини та RFPV – згідно з NCIU нефрометрії, градації пухлини за Фурманом та проведення неoad'юватної таргетної терапії з ризиком нефректомії. У виборі оптимального порогу чутливість 4-факторної моделі складає 94,3 % (95 % ВІ 84,3 %–98,8 %), специфічність – 89, % (95 % ВІ 79,2 %–96,2 %).

Загальна кількість хворих на метастатичний нирково-клітинний рак – 109, нефректомія виконана в 54 (49,5 %) випадках. У відборі значущих ознак, пов'язаних із ризиком нефректомії, було використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей логістичної регресії. Було відібрано 3 ознаки, що визначають цей ризик: RENAL, сумарна швидкість клубочкової фільтрації та RFPV.

Як видно з таблиці 4.21, ризик виконання нефректомії у хворих на мНKP підвищувався зі збільшенням RENAL score, а також зі зменшенням відсотка функціонуючої паренхіми нирки та сШКФ. На рисунку 4.34 наведено криву операційних характеристик моделі.

Таблиця 4.21

Аналіз ризику нефректомії для хворих на мНKP у трифакторній моделі логістичної регресії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник ВШ (95 % ВІ)
RENAL, на ОД	$0,49 \pm 0,20$	0,012	1,63 (1,11–2,39)
RFPV, на ОД	$-0,14 \pm 0,03$	<0,001	0,87 (0,82–0,91)
сШКФ, на ОД	$-0,28 \pm 0,12$	0,016	0,93 (0,9–0,97)
Const	$2,72 \pm 2,36$	0,248	—

Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,91$ (95 % ВІ 0,84 %–0,96 %), що свідчить про сильний зв'язок RENAL, сШКФ, RFPV із ризиком нефректомії. У виборі оптимального порогу чутливість 3-факторної моделі складає 90,7 % (95 % ВІ 79,3 %–96,9 %), специфічність – 81,8 % (95 % ВІ 69,1 %–90,9 %) (рис. 4.34).

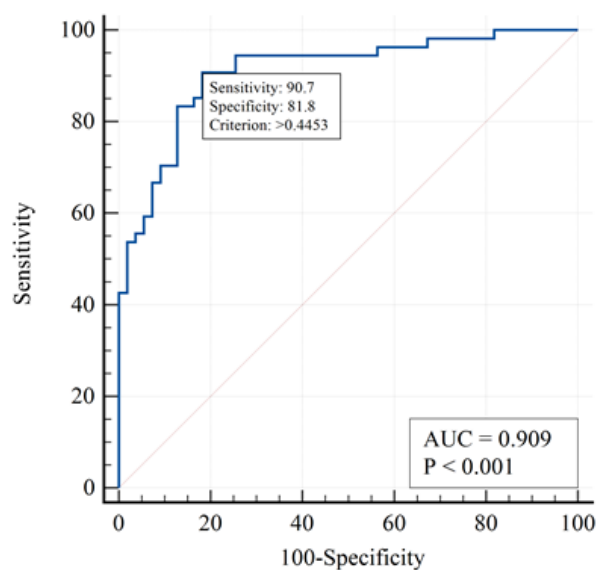


Рис. 4.34. ROC-крива 3-факторної моделі прогнозування ризику нефректомії для пацієнтів із М1, яким зроблено операцію

Підсумовуючи вищесказане, зазначимо, що з метою покращення ефективності лікування усім хворим на місцево-поширений та метастатичний НКР необхідно призначати персоналізовану нео'адювантну таргетну терапію згідно з маркерами чутливості, що підвищить відсоток регресії пухлини, зменшить її розмір, збільшить відсоток функціонуючої паренхіми нирки, що підвищить можливість виконання органозберігаючого лікування, а також дозволить відібрати хворих, яким хірургічне видалення пухлини принесе користь у майбутньому.

Результати розділу викладені в наукових публікаціях [1, 7, 9, 30, 35, 40, 41, 42, 252, 257–259]:

– Стаховський Е. О., Войленко О. А., Стаховський О. Е., Вітрук Ю. В., Вукалович П. С., Кононенко О. А. Неоад'ювантна таргетна терапія при нирковоклітинному раку. Клін. хірургія. 2015. № 12. С. 41–43.

– 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.

– 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.

– 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.

– 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.

– 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.

– 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.

– 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.

– Вітрук Ю. В., Семко С. Л., Стаховський Е. О. та ін. 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://nir100rokiiv.org>.

– Войленко О. А., Стаховський О. Е., Вітрук Ю. В. та ін. 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.

– 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.

– 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.

РОЗДІЛ 5

ОНКОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК, ОСОБЛИВОСТІ ДИСПАНСЕРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Найважливішим завданням лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний рак нирки залишається попередження виникнення прогресування захворювання та продовження тривалості життя. У розділі проаналізована частота виникнення місцевих рецидивів та здійснена порівняльна оцінка показника безпрогресивної, загальної та канцер-специфічної виживаності хворих, а також функціональні результати резекції нирки та нефректомії, акцентовано увагу на особливостях диспансерного спостереження за цим контингентом хворих. Канцер-специфічна виживаність хворих на НКР, ураховуючи високий рівень специфічної смерті від раку, не оцінювалась, основний акцент ставився на показник загальної виживаності.

5.1. Безрецидивна та канцер-специфічна виживаність хворих на місцево-поширений НКР

Максимальний період спостереження за хворими на місцево-поширений рак склав 97 міс., що в середньому – $(43,9 \pm 22,6)$ міс. Прогресування захворювання діагностовано в 16 (14,3 %) випадках, серед них метастатична хвороба – в 13 (11,6 %), місцевий рецидив – у 3 (2,7 %) випадках. Місцевий рецидив виник у хворих після резекції нирки, що в одного (0,9 %) пацієнта призвело до виконання нефректомії, ще в одного (0,9 %) – до 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. Аналіз факторів, що впливали на показник безпрогресивної виживаності, подано в таблиці 5.1.

**Аналіз безпрогресивної виживаності хворих на місцево-поширений рак
в однофакторних моделях пропорційних інтенсивностей Кокса**

Показник		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник HR (95 % BI)
Вік		$0,039 \pm 0,028$	0,176	—
Стать	жінки	Референтний		
	чоловіки	$0,13 \pm 0,52$	0,797	—
Індекс маси тіла		$-0,085 \pm 0,054$	0,116	—
ECOG		$0,33 \pm 0,44$	0,459	—
Супутня патологія	ні	Референтний		
	так	$1,56 \pm 1,03$	0,130	—
NCIU	латерально	Референтний		
	медіально	$0,43 \pm 0,80$	0,589	—
	поліус нирки	$0,05 \pm 0,80$	0,954	—
RENAL		$-0,17 \pm 0,25$	0,502	—
Fuhrman grade		$0,60 \pm 0,36$	0,098	—
сШКФ		$-0,005 \pm 0,010$	0,618	—
неоТТ	ні	Референтний		
	так	$-0,01 \pm 0,52$	0,984	—
Макс. розмір пухлини		$0,011 \pm 0,009$	0,223	—
RFPV		$0,002 \pm 0,020$	0,902	—
RECIST 1.1		$0,033 \pm 0,024$	0,164	—
Метод лікування	нефректомія	Референтний		
	резекція	$-0,47 \pm 0,50$	0,346	—

Як видно з таблиці 5.1, в однофакторних моделях зв'язку виникнення рецидиву захворювання з представленими факторами не виявлено ($p > 0,09$). Варто відзначити пограничне значення залежності виникнення рецидиву від агресивності пухлини за Фурманом (рис. 5.1).

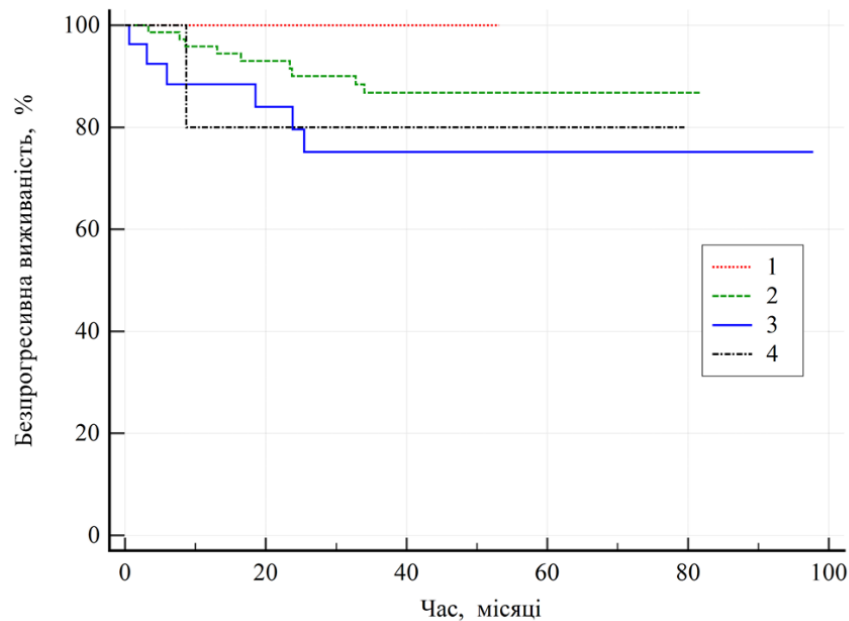


Рис. 5.1. Криві безпрогресивної виживаності хворих на місцево-поширений рак залежно від градації пухлини за Фурманом: 1 – Grade I, 2 – Grade II, 3 – Grade III, 4 – Grade IV)

Як видно з рисунка 5.1, усі криві перекриваються (95 % BI), тому отримані результати є недостовірними та не мають наукового значення. Однак варто звернути увагу на те, що все ж таки показник 5-річної виживаності за I ступеня агресивності за Фурманом склав 100 %, за II ступеня – $(86,8 \pm 4,1) \%$, за III ступеня – $(75,2 \pm 8,9) \%$, за IV ступеня – $(80 \pm 17,9) \%$.

Загалом показники безпрогресивної виживаності залежно від методу хірургічного лікування представлено на рисунку 5.2.

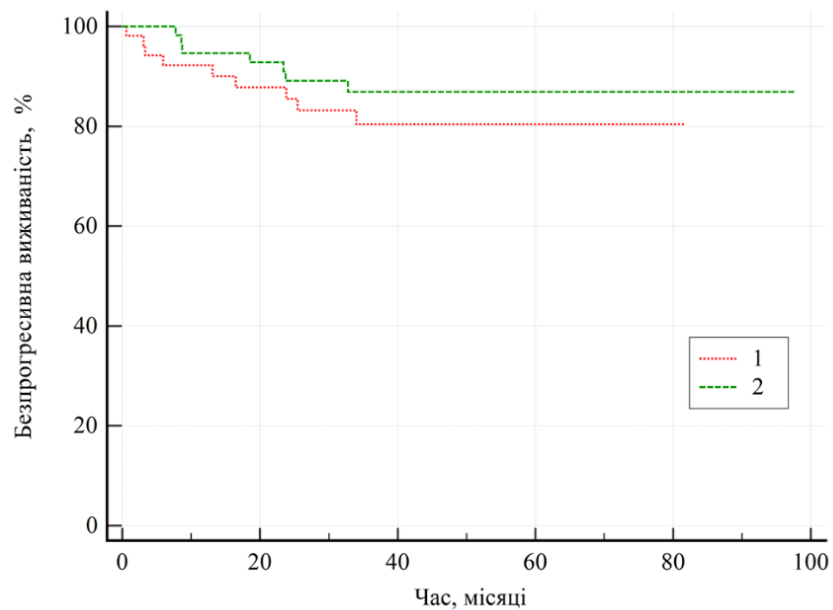


Рис. 5.2. Криві безпрогресивної виживаності хворих на місцево-поширений рак залежно від методу хірургічного лікування: 1 – нефректомія; 2 – резекція нирки

Як видно з рисунка 5.2, медіана безпрогресивної виживаності за обох методів лікування не досягнута, однак показник 5-річної безпрогресивної виживаності хворих після резекції нирки склав $(86,9 \pm 4,7) \%$, тоді як після нефректомії – $(80,4 \pm 5,9) \%$. Також варто відзначити, що 13 (81,2 %) хворих, у яких було виявлено прогресування захворювання, померли в термін від 3 до 49 міс. (у середньому $(16,3 \pm 14,2)$).

У подальшому проведений аналіз факторів, що впливали на показник загальної виживаності хворих на місцево-поширений рак (табл. 5.2).

**Аналіз загальної виживаності хворих на місцево-поширений рак
в однофакторних моделях пропорційних інтенсивностей Кокса**

Показник		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник HR (95 % BI)
Вік		$0,032 \pm 0,032$	0,313	—
Стать	жінки	Референтний		
	чоловіки	$0,09 \pm 0,57$	0,870	—
Індекс маси тіла		$-0,08 \pm 0,060$	0,141	—
ECOG		$0,70 \pm 0,47$	0,154	—
Супутня патологія	ні	Референтний		
	так	$1,39 \pm 1,04$	0,182	—
NCIU	латерально	Референтний		
	медіально	$0,33 \pm 0,80$	0,642	—
	поліус нирки	$-0,58 \pm 0,87$	0,505	—
RENAL		$-0,29 \pm 0,24$	0,240	—
Fuhrman grade		$0,71 \pm 0,40$	0,077	—
сШКФ		$-0,009 \pm 0,013$	0,439	—
неоТТ	ні	Референтний		
	так	$-0,41 \pm 0,56$	0,41	—
Макс. розмір пухлини		$0,017 \pm 0,009$	0,062	—
RFPV		$-0,016 \pm 0,022$	0,461	—
RECIST 1.1		$0,031 \pm 0,030$	0,294	—
Метод лікування	нефректомія	Референтний		
	резекція	$-1,05 \pm 1,60$	0,081	—

Як видно з таблиці 5.2, в однофакторних моделях зв'язку показника загальної виживаності від представлених факторів не виявлено ($p > 0,06$). Варто відзначити пограничне значення залежності загальної виживаності від ступеня агресивності пухлини за Фурманом ($p = 0,077$) та її розміру ($p = 0,062$) (рис. 5.3, 5.4).

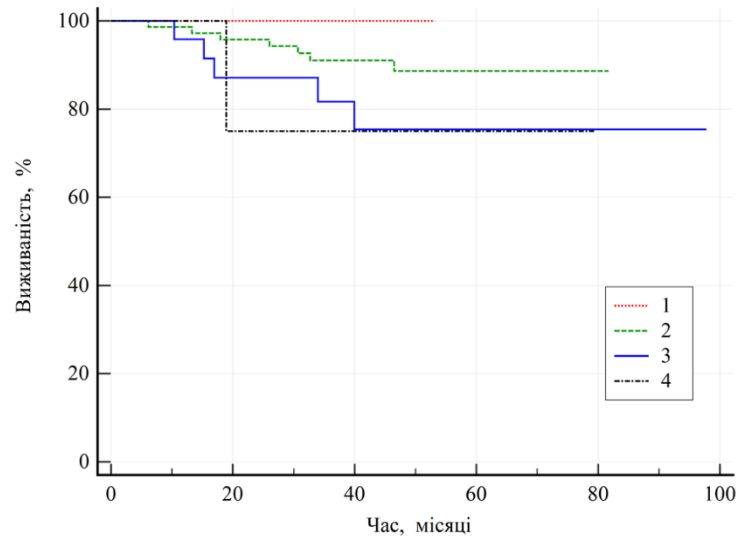


Рис. 5.3. Криві загальної виживаності хворих на місцево-поширений рак залежно від градації пухлини за Фурманом: 1 – I ступінь за Фурманом; 2 – II ступінь за Фурманом; 3 – III ступінь за Фурманом; 4 – IV ступінь за Фурманом.

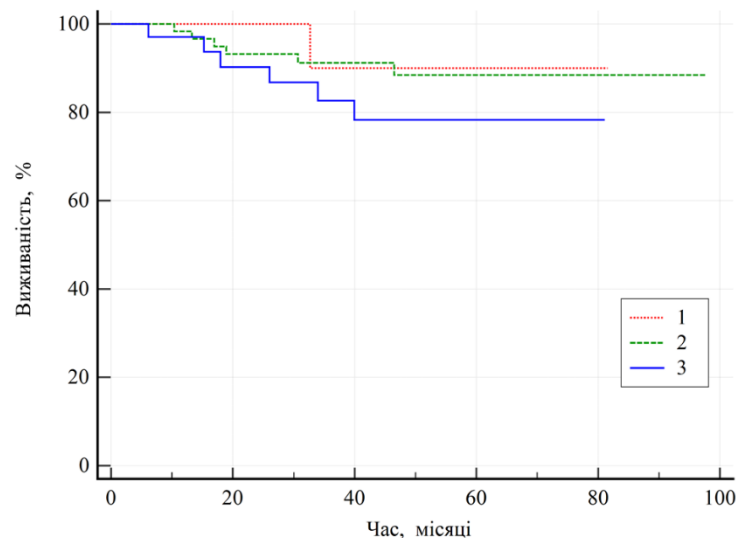


Рис. 5.4. Криві загальної виживаності хворих на місцево-поширений рак залежно від розміру пухлини: 1 – пухлина ≤ 40 мм; 2 – пухлина > 40 але ≤ 70 мм; 3 – пухлина > 70 мм у найбільшому діаметрі

Як видно з рисунка 5.3, усі криві перекриваються (95 % ВІ), тому отримані результати є недостовірними та не мають наукового значення. Однак варто звернути увагу на те, що показник 5-річної виживаності за I ступеня агресивності пухлини за Фурманом склав 100 %, II ступеня – $(88,7 \pm 4,2) \%$, III ступеня. – $(75,4 \pm 9,8) \%$, IV ступеня – $(75 \pm 21,7) \%$.

Як видно з рисунка 5.4, всі криві перекриваються (95 % ВІ) і результати є недостовірними, однак варто звернути увагу на те, що показник 5-річної виживаності за умови розміру пухлини ≤ 40 мм склав $(90 \pm 9,5) \%$, > 40 але ≤ 70 мм – $(88,4 \pm 4,6) \%$, > 70 мм – $(78,3 \pm 8) \%$.

Показники загальної виживаності залежно від методу хірургічного лікування хворих на місцево-поширений рак представлено на рисунку 5.5.

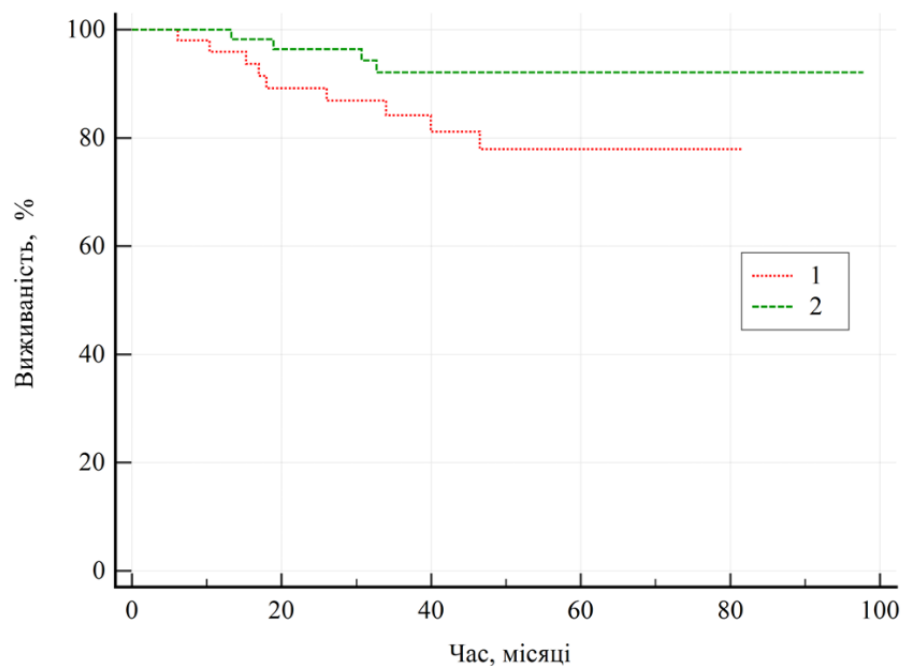


Рис. 5.5. Криві загальної виживаності хворих на місцево-поширений рак залежно від методу хірургічного лікування: 1 – нефректомія; 2 – резекція нирки

Як видно (рис. 5.5), медіана загальної виживаності за обох методів лікування не була досягнута, однак показник 5-річної загальної виживаності хворих після резекції нирки склав $(92,1 \pm 3,8) \%$, а після нефректомії – $(77,9 \pm 6,7) \%$.

Аналізуючи результати лікування хворих на місцево-поширений рак та зважаючи на те, що кількість випадків прогресування захворювання після резекції нирки – 7 (11,7 %) статистично не відрізнялася від нефректомії – 9 (17,3 %) ($p = 0,87$), а також рівнозначні показники загальної виживаності хворих, із незначною перевагою на користь резекції нирки, можна констатувати високу ефективність та доцільність органозберігаючого лікування у хворих на місцево-поширений рак нирки.

5.2. Оцінка показників виживаності у хворих на метастатичний НКР

Максимальний період спостереження за хворими на метастатичний НКР склав 10 років (120 міс.). Протягом цього часу померло унаслідок 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. Аналіз факторів, що впливали на показник безпрогресивної виживаності, подано в таблиці 5.3.

Аналіз загальної виживаності хворих на метастатичний нирково-клітинний рак в однофакторних моделях пропорційних інтенсивностей Кокса

Показник		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник HR (95 % BI)
Вік		-0,017 $\pm$ 0,011	0,108	—
Стать	жінки	Референтний		
	чоловіки	0,48 $\pm$ 0,23	0,041	1,61 (1,02 – 2,55)
Індекс маси тіла		-0,028 $\pm$ 0,018	0,124	—
ECOG		0,44 $\pm$ 0,20	0,031	1,55 (1,04 – 2,30)
IMDC		0,38 $\pm$ 0,10	<0,001	1,46 (1,20 – 1,78)
Супутня патологія	ні	Референтний		
	так	0,30 $\pm$ 0,31	0,328	—
NCIU	латерально	Референтний		
	медіально	-0,24 $\pm$ 0,27	0,219	—
	полюс нирки	-0,62 $\pm$ 0,22	0,005	0,54 (0,35 – 0,83)
RENAL		0,062 $\pm$ 0,051	0,226	—
Fuhrman grade		0,07 $\pm$ 0,12	0,568	—
сШКФ		0,001 $\pm$ 0,004	0,840	—
неоТТ	ні	Референтний		
	так	0,00 $\pm$ 0,20	0,996	—
Макс. розмір пухлини		0,007 $\pm$ 0,003	0,016	1,01 (1,00 – 1,01)
RFPV		-0,018 $\pm$ 0,007	0,014	0,98 (0,97 – 0,99)
RECIST 1.1		-0,014 $\pm$ 0,015	0,363	—
Метод лікування	нефректомія	Референтний		
	без операції	0,15 $\pm$ 0,27	0,590	—
	резекція	-0,49 $\pm$ 0,21	0,022	0,61 (0,40 – 0,93)

Як видно з таблиці 5.3, в однофакторних моделях виявлено достовірну різницю показника загальної виживаності хворих на мНКТ залежно від статі, загального стану хворого згідно з ECOG, ризику згідно з IMDC risk group, локалізації в нирці згідно з NCIU нефрометрією та максимального діаметра пухлини, відсотка функціонуючої паренхіми нирки та виду лікування ($p < 0,05$). Криві загальної виживаності хворих на мНКТ залежно від означених параметрів подано на рисунках 5.6–5.10.

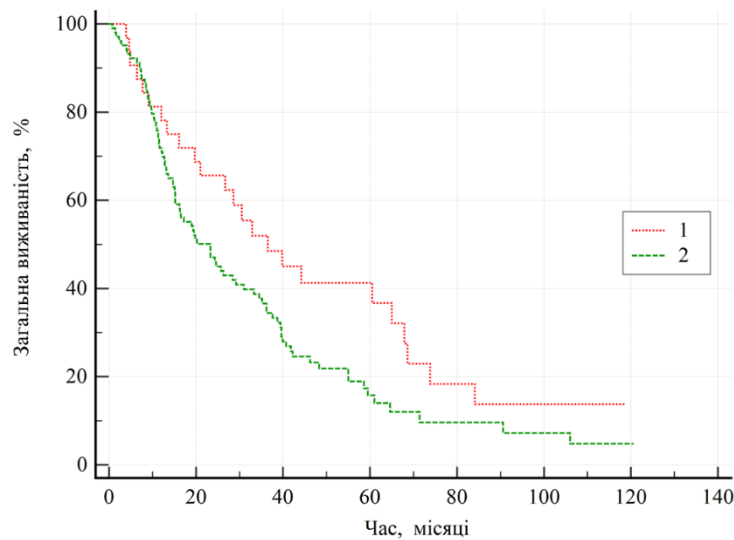


Рис. 5.6. Криві загальної виживаності хворих на метастатичний НКР залежно від статі: 1 – жінки; 2 – чоловіки

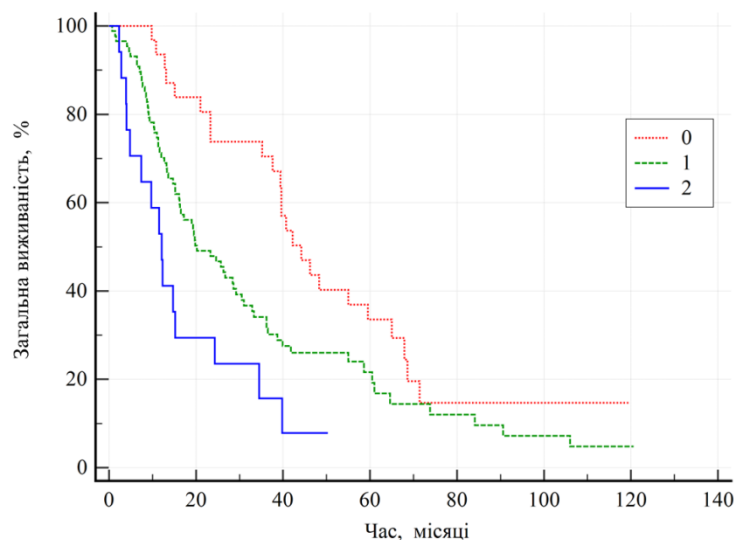


Рис. 5.7. Криві загальної виживаності хворих на метастатичний НКР залежно від груп ризику згідно з IMDC risk group: 0 – низький; 1 – помірний; 2 – високий ризик

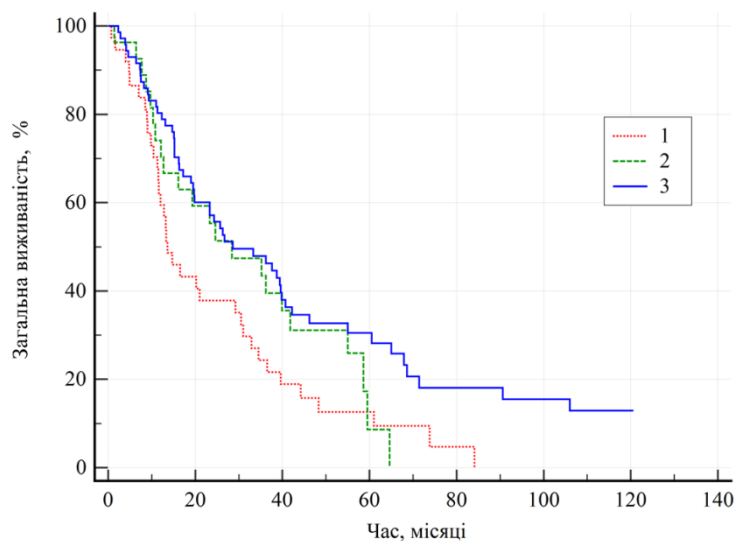


Рис. 5.8. Криві загальної виживаності хворих на метастатичний НКР залежно від локалізації пухлини в нирці: 1 – латеральне; 2 – медіальне; 3 – полюсне розміщення.

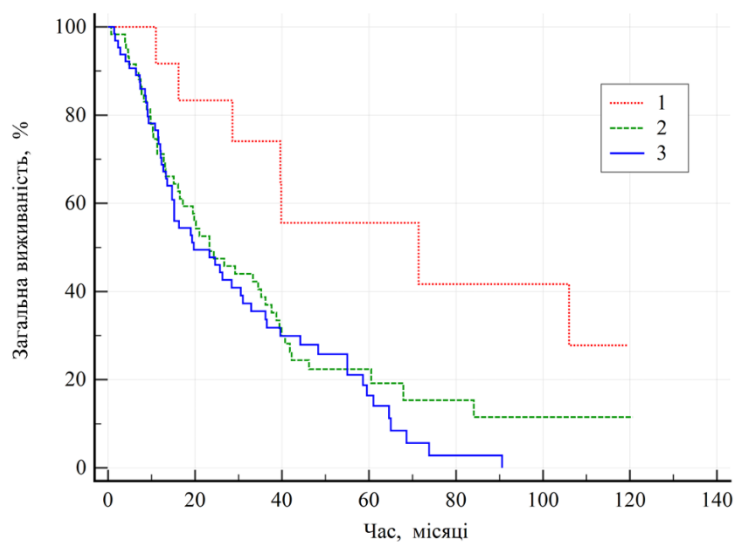


Рис. 5.9. Криві загальної виживаності хворих на метастатичний НКР залежно від розміру пухлини: 1 – пухлина ≤ 40 мм; 2 – пухлина > 40 але ≤ 70 мм; 3 – пухлина > 70 мм у найбільшому діаметрі

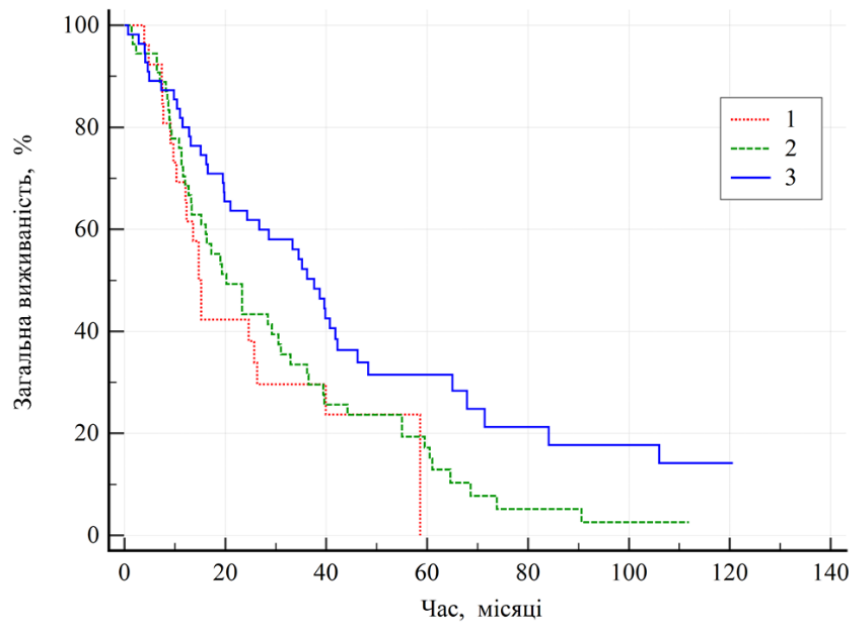


Рис. 5.10. Криві загальної виживаності хворих на метастатичний НКР залежно від методу лікування: 1 – хворих не оперували; 2 – нефректомія; 3 – резекція нирки

Як видно (рис. 5.6), медіана загальної виживаності у пацієток жіночої статі склала 36,5 міс. (95 % ДІ 19,7 – 60), водночас у чоловіків – 23,3 міс. (95 % ДІ 15,2 – 31). Показник 5-річної загальної виживаності склав $(41,3 \pm 9) \%$ та $(15,8 \pm 4,1)$ відповідно для жінок та чоловіків.

Як видно (рис. 5.7), медіана загальної виживаності за низького ризику склала 44,2 міс. (95 % СІ 37,6 – 65), помірного ризику – 20,2 міс. (95 % ДІ 16,1–29,2) та високого ризику – 12,1 міс. (95 % ДІ 4–24,3). Показник 5-річної загальної виживаності склав $(33,5 \pm 8,6) \%$, $(21,6 \pm 5) \%$ та $(7,8 \pm 7,3)$ відповідно за низького, помірного та високого ризику.

Як видно (рис. 5.8), медіана загальної виживаності за латерального розміщення пухлини в нирці склала 13,6 міс. (95 % ДІ 11,5 – 30,5), за медіального – 28,4 міс. (95 % ДІ 12,1 – 41,8), а в полюсі нирки – 28,6 міс. (95 % ДІ 19,7 – 39,8). Показник 5-річної загальної виживаності за латерального, медіального та полюсного розміщення пухлини склав $(12,6 \pm 5,6) \%$, $(8,6 \pm 7,7) \%$ та $(30,5 \pm 5,9) \%$ відповідно.

Як видно (рис. 5.9), медіана загальної виживаності за розміру пухлини ≤ 40 мм складала 71,4 міс. (95 % ДІ 16,2–106), за пухлини > 40 але ≤ 70 мм – 23,3 міс. (95 % ДІ 16,1–36,2), а в разі пухлини > 70 мм – 19,7 міс. (95 % ДІ 14,7–31). Показник 5-річної загальної виживаності за умови розміру пухлини ≤ 40 мм, > 40 , але ≤ 70 мм та > 70 мм склав $(55,6 \pm 14,9) \%$, $(22,4 \pm 5,6) \%$ та $(16,4 \pm 5,3) \%$ відповідно.

Як видно (рис. 5.10), медіана загальної виживаності в разі резекції нирки складала 37,6 міс. (95 % СІ 21–42,2), в разі нефректомії – 20,2 міс. (95 % СІ 13,3–31), а у хворих, яких не оперували, – 14,7 міс. (95 % СІ 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. Жоден пацієнт, якого не оперували, не прожив 5 років!

Варто відзначити, що проведення неоад'ювантної терапії не впливало на показники виживаності в усіх хворих (рис. 5.11).

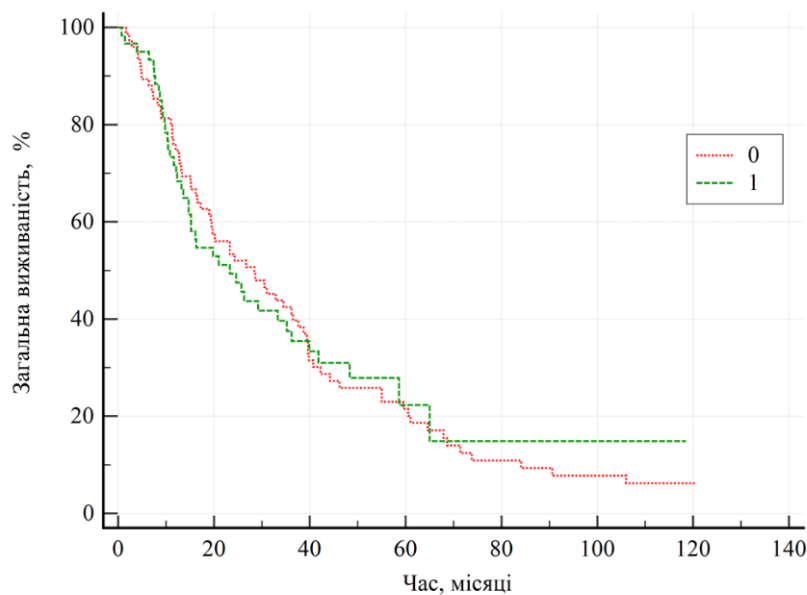


Рис. 5.11. Криві загальної виживаності хворих на метастатичний НКР залежно від проведення неоТТ: 0 – таргетна терапія не проводилась; 1 – проводилась

Як видно (рис. 5.11), медіана загальної виживаності в разі використання неoad'ювантної таргетної терапії склала 23,3 міс. (95 % CI 14,7 – 36,2), без її застосування – 28,4 міс. (95 % CI 19–37,6). Показник 5-річної загальної виживаності складав $(22,3 \pm 7,62) \%$ та $(21,5 \pm 4,8) \%$ відповідно без та із використанням неоТТ.

Беручи до уваги різницю між групами за статтю, загальним станом хворого згідно з ECOG, ризику згідно з IMDC risk group, локалізацією в нирці згідно з NCIU нефрометрією та максимальним діаметром пухлини, відсотком функціонуючої паренхіми нирки та виду лікування, було вирішено перейти до Сох-пропорційної моделі ризиків для з'ясування основних факторів, що впливають на показник виживаності у вибраних групах пацієнтів. Виділено 3 факторні ознаки: стать, IMDC risk group та метод лікування. Трифакторна модель, побудована на вибраному наборі ознак, адекватна: C-index = 0,57 (95 % BI 0,52–0,62), що свідчить про наявність слабого зв'язку ризику летального випадку з статтю, показником IMDC та методом лікування. В таблиці 5.4 наведено результати проведеного аналізу.

Таблиця 5.4

Сох-пропорційна модель ризиків основних факторів, що впливають на показник виживаності хворих на мНКТ

Показник		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник HR (95 % BI)
Стать	Жінки	Референтний		
	чоловіки	$0,48 \pm 0,24$	0,041	1,62 (1,02 – 2,58)
IMDC risk group		$0,42 \pm 0,11$	<0,001	1,52 (1,23 – 1,89)
Метод лікування	нефректомія	Референтний		
	без операції	$-0,22 \pm 0,29$	0,430	—
	резекція	$-0,66 \pm 0,22$	0,003	0,52 (0,34 – 0,80)

Під час проведення стандартизації за клінічною складністю випадку (див. табл. 5.4) виявлено, що циторедуктивна резекція нирки достовірно знижує ризик смерті порівняно з циторедуктивною нефректомією ($p = 0,003$), $HR = 0,52$ (95 % ДІ 0,34–0,80). Потенційно слабким місцем дослідження була різниця в чутливості до подальшої системної терапії, хоча потрібно враховувати, що групи складалися з пацієнтів із хорошим та проміжним прогнозом згідно з IMDC risk group, що означає їх добру потенційну реакцію на системні агенти.

Важливою була оцінка виникнення локального рецидиву, особливо у хворих після резекції нирки. Загалом виникло 18 (16,5 %) рецидивів: 10 (18,5 %) – після нефректомії та 8 (14,5 %) – після резекції нирки, що є дещо вищим за літературні дані. Переважно час виникнення був у проміжку від 3 до 78 міс., що в 4 (22,2 %) випадках змусило виконати нефректомію та продовжити системну терапію, у 14 (77,8 %) випадках – призначити терапію II лінії. Аналіз місцевих рецидивів у хворих на мНКТ після хірургічного лікування подано в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Аналіз місцевих рецидивів у хворих на мНКТ після резекції нирки чи нефректомії, $n = 14$

Показник	Оперативне втручання		Рівень значущості відмінності, p
	резекція нирки, $n = 8$	нефректомія, $n = 10$	
Вік, роки	$61,3 \pm 12,3$	$55,4 \pm 5,8$	0,12
Стать, ч/ж	4/2	6/2	0,99
Розмір пухлини, мм	$63 \pm 36,2$	$86,6 \pm 22,1$	0,07
Fuhrman grade	$2,5 \pm 1$	$2,1 \pm 0,4$	0,17
IMDC risk group	$1,2 \pm 1$	$0,9 \pm 0,9$	0,33
Час виникнення, міс.	$19,4 \pm 11,5$	$15,2 \pm 10$	0,24

Як видно (табл. 5.5), достовірної різниці залежності появи рецидивів після резекції нирки чи нефректомії від віку, статі, розміру первинної пухлини, її агресивності за Фурманом, приналежністю пацієнта до груп ризику згідно з IMDC risk group та часом його виникнення не виявлено. Чіткої статистичної різниці не виявлено: найшвидше, рецидив виник у термін 3 міс. у хворої з первинно великим розміром пухлини та її агресивною формою за Фурманом (IV ступінь); найпізніше рецидив був у хворого з розміром первинної пухлини 30 мм та II ступенем агресивності за Фурманом. Однак зауважимо, що рецидиви виникли тільки у хворих, які не отримували неoad'ювантну таргетну терапію. На рисунках 5.12, 5.13 наведено приклад лікування рецидиву у хворого Ч. 1970 р.н., на метастатичний нирково-клітинний рак.

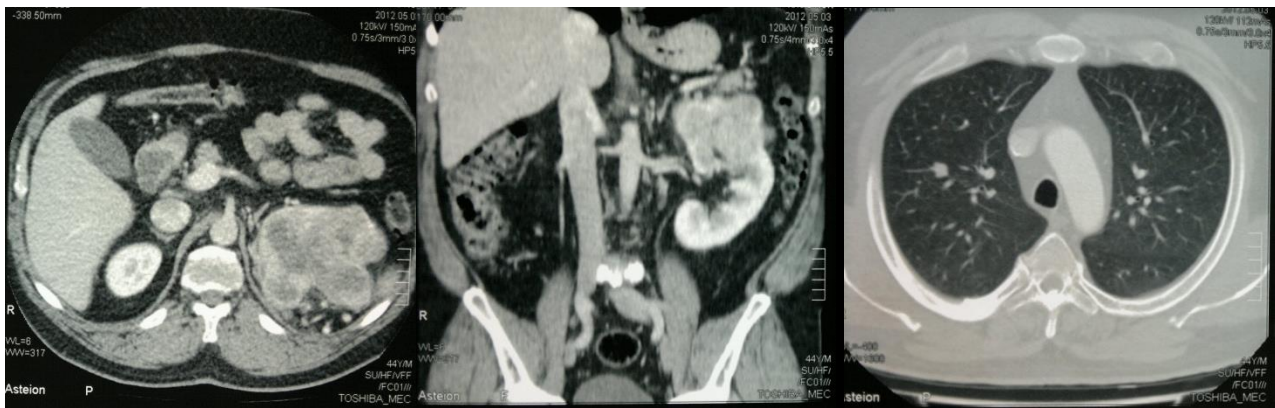


Рис. 5.12. Первинні КТ знімки хворого Ч., 1970 р.н., із пухлиною верхнього полюса лівої нирки максимальним діаметром 65 мм, вторинним ураженням легень, ожирінням IV ст. (ІМТ – 40)

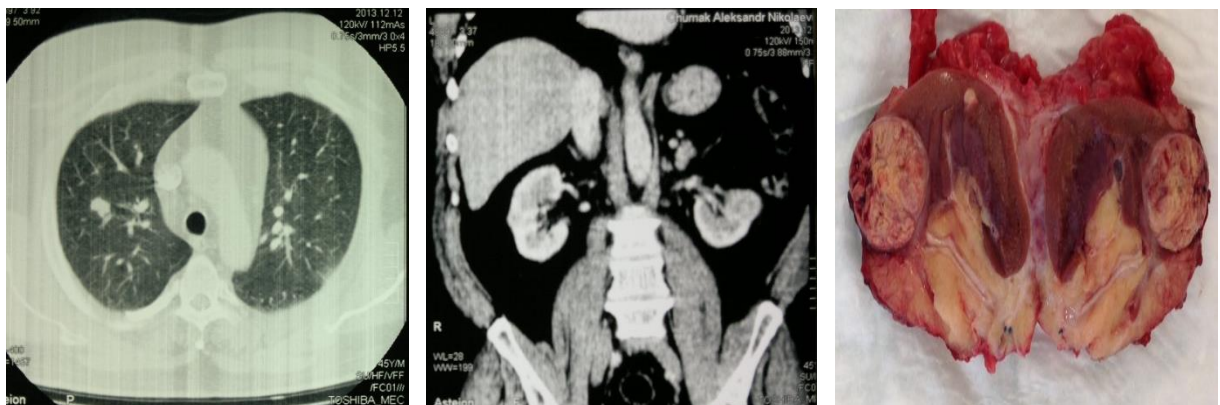


Рис. 5.13. КТ знімки та макропрепарат видаленої нирки з пухлиною хворого Ч., 1970 р.н., через 21 міс. після резекції нирки та системної терапії

Підсумовуючи вищесказане, зазначимо, що онкологічні результати циторедуктивної резекції кращі, ніж після нефректомії чи у хворих без операції. Циторедуктивна резекція нирки є безпечним хірургічним методом лікування хворих на мНКТ, яка дозволяє 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.

5.3. Функція нирок у віддаленому післяопераційному періоді та її значення в ефективності лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак

Важливим етапом дослідження є очікувана функціональна перевага резекції нирки над нефректомією. Пацієнти, які відповідали вимогам хірургічного втручання, мали хороші показники сШКФ. Це означало, що обидві групи, переважно, мали хороші параметри функції нирок. З іншого боку, було зрозуміло, що видалення однієї нирки, ймовірно, погіршить сумарну ШКФ, особливо у хворих із супутньою патологією, що призведе до вищого рівня серцево-судинних захворювань та несприятливих подій за системної терапії, що може суттєво обмежити чи відтермінувати їх застосування та призвести до зниження показника виживаності. Врешті-решт, потрібно пам'ятати, що стандартизація основних параметрів також виявила, що резекція нирки зменшує ризик смерті порівняно з нефректомією.

У межах дослідження було вивчено функціональний стан нирок і до операції, і на кожному контрольному обстеженні за допомогою динамічної реносцинтиграфії. Це дозволило визначити не лише загальний рівень клубочкової фільтрації загалом, але й функцію кожної нирки окремо, особливо у хворих після резекції нирки в термін до одного року. Проведений детальний порівняльний аналіз отриманих результатів може достовірно свідчити про різний вплив хірургічних методів лікування на функціональний стан нирок.

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 поширеність пухлинного процесу не впливала на функціональний стан нирок. Порівняльний аналіз рівня сумарної ШКФ поданий в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

**Вплив хірургічного втручання на сШКФ
у віддаленому післяопераційному періоді**

Сумарна ШКФ	Оперативне втручання		Рівень значущості відмінності, p
	резекція нирки, n = 53	нефректомія, n = 39	
До операції, мл/хв/1,73 м ²	96,7 ± 20,1	93 ± 17,4	0,26
Після операції, мл/хв/1,73 м ²	83,2 ± 15,2	62,7 ± 15,1	< 0,0001
Рівень значимості відмінності, p	< 0,002	< 0,00001	

Аналізуючи дані, представлені в таблиці 5.6, необхідно відзначити статистично значущу різницю між даними сШКФ у хворих після операції ($p < 0,0001$), що підтверджує негативний вплив виконання нефректомії на загальну очисну функцію організму в післяопераційному періоді (рис. 5.14).

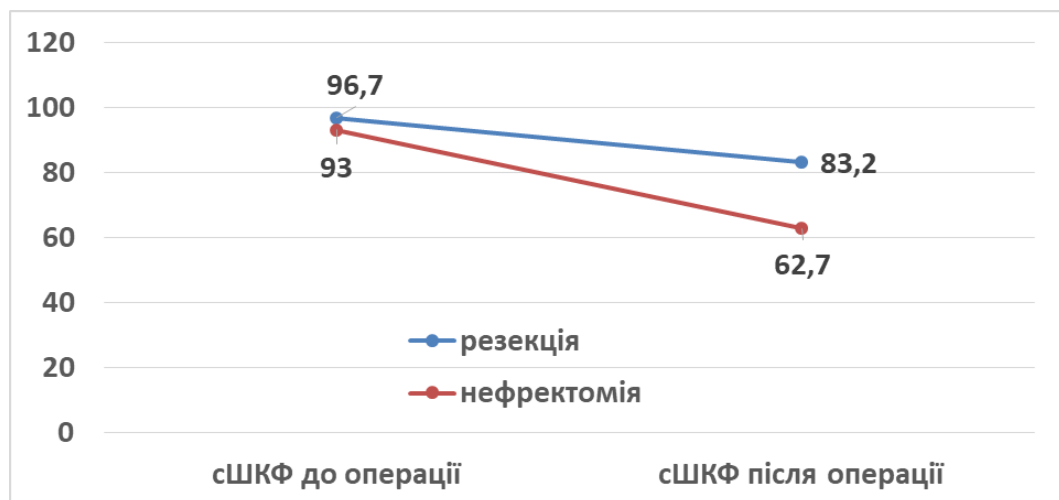


Рис. 5.14. Криві сумарної швидкості клубочкової фільтрації у хворих після резекції нирки та нефректомії до операції та через рік після їх виконання

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. Порівняльний аналіз рівня ШКФ ураженої пухлиною та здорової нирки в динаміці поданий в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

**Вплив хірургічного лікування на роздільну ШКФ у віддаленому
післяопераційному періоді**

Показник ШКФ	Оперативне втручання		Рівень значущості відмінності, p
	резекція нирки, n = 53	нефректомія, n = 39	
Здорової нирки до операції, мл/хв/1,73 м ²	53,4 ± 14,6	52,1 ± 10,6	0,47
Здорової нирки після операції, мл/хв/1,73 м ²	45,3 ± 9,5	62,7 ± 15,1	< 0,0001
Рівень значущості відмінності, p	< 0,011	< 0,013	
Ураженої нирки до операції, мл/хв/1,73 м ²	44,7 ± 10,2	39,4 ± 15	< 0,009
Ураженої нирки після операції, мл/хв/1,73 м ²	37,9 ± 9,8	-	-
Рівень значущості відмінності, p	< 0,005	-	

Представлені в таблиці 5.7 дані засвідчують відсутність різниці вихідних даних рівня ШКФ 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) (рис. 5.15).

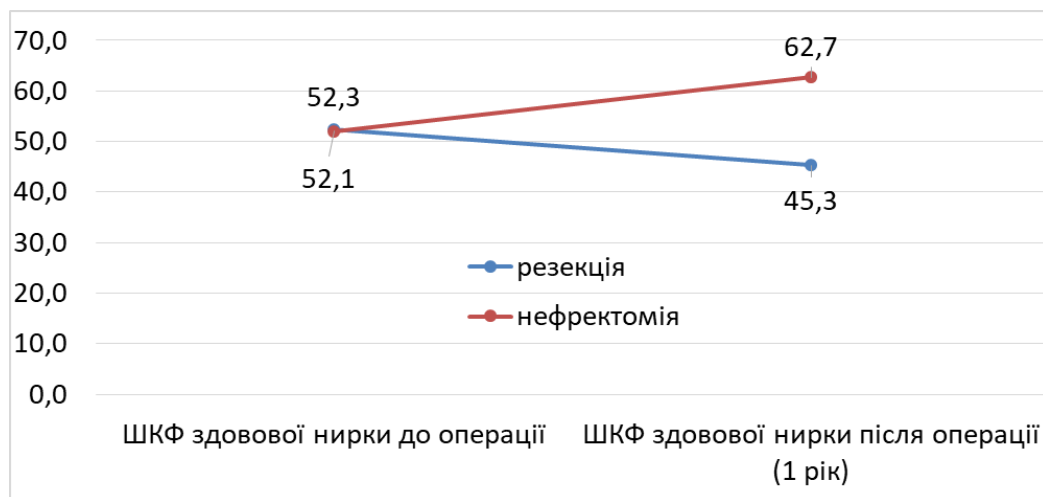


Рис. 5.15. Криві швидкості клубочкової фільтрації здорової нирки у хворих після резекції та нефректомії до операції та через рік після їх виконання

Щодо функції ураженої нирки до операції, вона була достовірно нижчою у хворих, яким виконана нефректомія ($p < 0,009$), що можна пояснити меншим відсотком функціонуючої паренхіми нирки внаслідок більшого пухлинного ураження. Після резекції нирки ШКФ нирки на стороні ураження достовірно знижувалась ($p < 0,006$), що було пов'язано з об'ємом первинної резекції, впливом самої хірургічної травми на нирку та проведенням центральної ішемії (рис. 5.16).

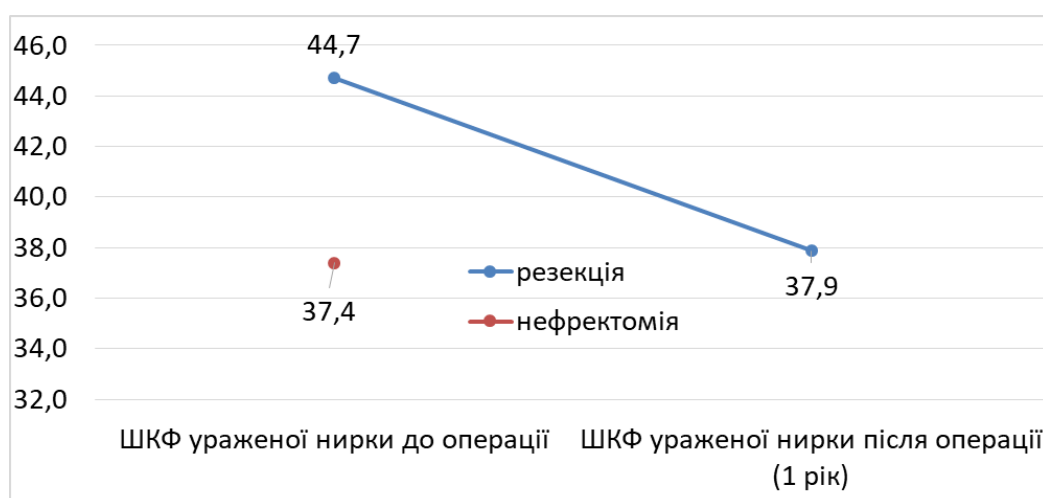


Рис. 5.16. Криві швидкості клубочкової фільтрації на стороні ураження у хворих після резекції та нефректомії до операції та через рік після їх виконання

Аналіз даних ШКФ 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 (рис. 5.17).

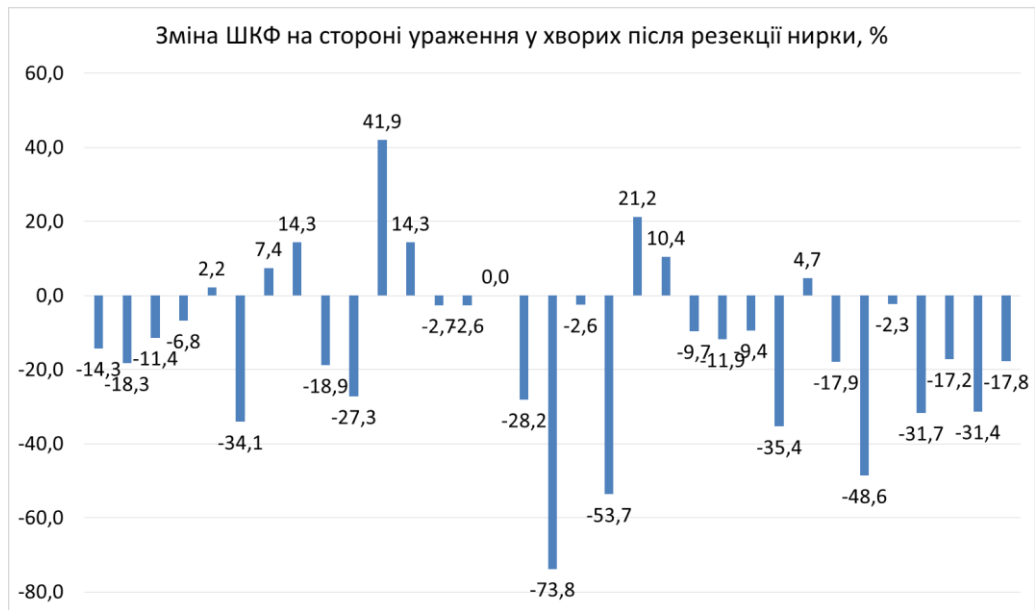


Рис. 5.17. Зміна швидкості клубочкової фільтрації на стороні ураження у хворих після резекції нирки

У хворих, яким була виконана нефректомія, ШКФ здорової нирки зростала за рахунок компенсаторних механізмів (максимальне збільшення 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), що вказувало на вплив інших чинників на функцію єдиної нирки (рис. 5.18).



Рис. 5.18. Зміна швидкості клубочкової фільтрації здорової нирки у хворих після нефректомії

Аналіз даних (рис. 5.18) не дав відповіді на запитання, чому не збільшується функція єдиної нирки після нефректомії. Відповідь була отримана завдяки аналізу супутньої патології у хворих, водночас за віком, статтю пацієнти статистично не відрізнялися ($p = 0,96$) (рис. 5.19).

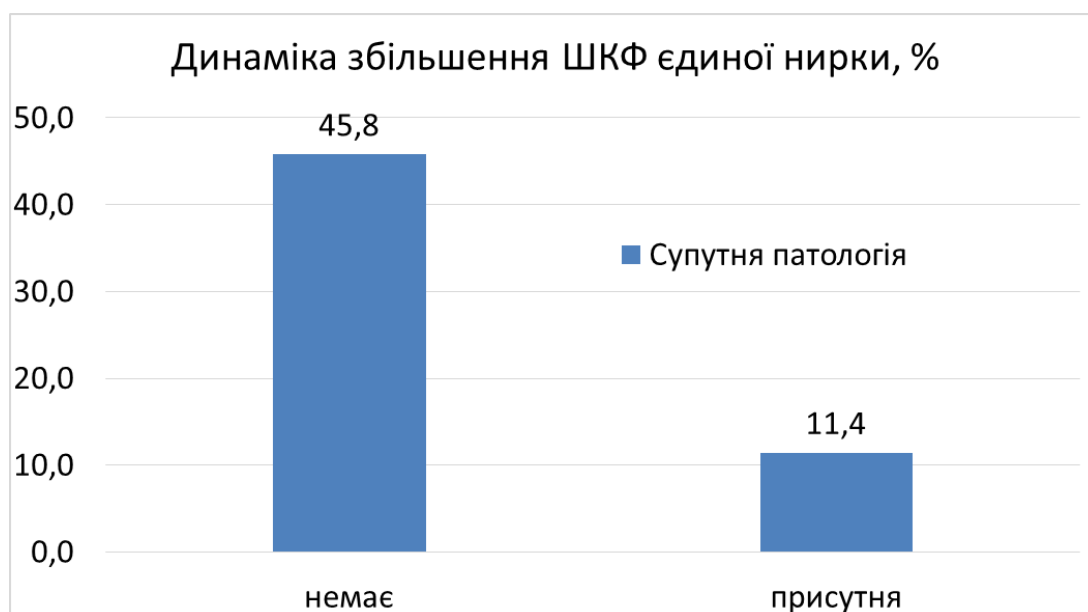


Рис. 5.19. Зміна швидкості клубочкової фільтрації єдиної нирки через рік після операції залежно від наявності чи відсутності супутньої патології

Враховуючи вищесказане, проведено аналіз випадків виникнення ХХН у хворих після резекції нирки та нефректомії, дані якого представлені в таблиці 5.8. Варто зазначити, що в жодній з груп до операції таких пацієнтів не було.

Таблиця 5.8

**Вплив хірургічного втручання на кількість пацієнтів з ХХН III ступеня
(сумарна ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²)**

Кількість хворих з ХХН (сШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ²)	Оперативне втручання		Рівень значущості відмінності, p
	резекція нирки, n = 53	нефректомія, n = 39	
До операції, n (%)	0	0	0,16
Після операції, n (%)	2 (3,8)	7 (17,9)	

Як видно з таблиці 5.8, відзначено виникнення після операції у 21,7 % пацієнтів ХНН III ступеня. Кількість хворих із ХХН після нефректомії була значно вищою, ніж після резекції нирки (17,9 % та 3,8 % відповідно), однак статистично ці дані не відрізнялися (p = 0,16). Вочевидь, це було пов'язано з незначною кількістю проаналізованих хворих, а в 38 (15,5 %) пацієнтів, які померли протягом першого року спостереження від прогресування захворювання, які могли б увійти в цей аналіз, основною причиною смерті могла бути печінково-ниркова недостатність, викликана пухлинною інтоксикацією.

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.

5.4. Особливості диспансерного спостереження за хворими на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак

Диспансерне спостереження за хворими після хірургічного лікування передбачає моніторинг чи виявлення:

- післяопераційних ускладнень;
- функції нирки;
- місцевого рецидиву після резекції;
- прогресування захворювання в протилежній нирці;
- розвитку метастазів.

Оптимальний режим спостереження за хворими дотепер не визначено. Оцінка виживаності, можливого виникнення місцевого рецидиву чи прогресування захворювання після лікування нирково-клітинного раку повинна базуватись на групах ризику, до яких віднесено пацієнтів, та виду лікування.

За останні роки розроблені та перевірені багаточисленні післяопераційні номограми, що комбінують незалежні прогностичні фактори ризику виникнення рецидивування та прогресування захворювання [43, 96]. Ці системи є точнішими в прогностичному відношенні, ніж класифікація TNM чи градація за Фурманом для розрахунку виживаності в разі НКР. Номограми дають можливість підрахунку точності прогнозу, що дає об'єктивну інформацію за всіма представленими параметрами. Зараз розроблено декілька доопераційних номограм, які мають високу точність прогнозу, однак не рекомендуються як стандарт.

Американськими та європейськими науковцями розроблені системи підрахунку та алгоритми для розподілу пацієнтів на групи низького, середнього та високого ризику щодо розвитку місцевого рецидиву або метастазів після оперативного втручання. Частота й тип обстеження для кожного пацієнта відрізняється залежно від приналежності до тієї чи іншої групи ризику.

Американською асоціацією клінічних онкологів (ASCO) запропоновано номограму, точність якої складає 86,3 %. Суть визначення виживаності полягає в тому, що на номограмі проводиться перпендикулярна лінія від показника за

кожним пунктом (Т, N, М і т.ін.) до відповідного показника балів. Перпендикулярна лінія, проведена від загальної суми балів, набраних за кожному пунктом, до показника виживаності буде відповідати показнику виживаності в кожного конкретного хворого (рис. 5.20).

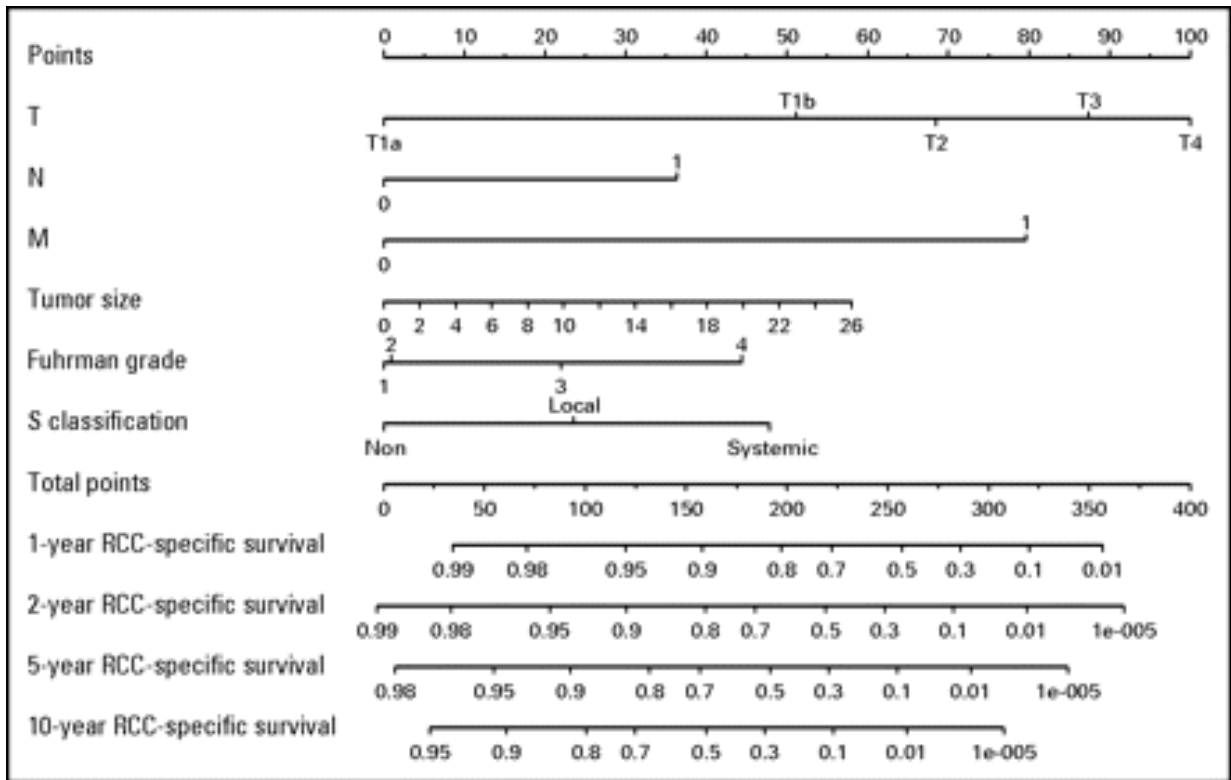


Рис. 5.20. Номограма визначення 1-, 2-, 5- та 10-річної виживаності хворих на НКР: Т – первинна пухлина; N – метастази у регіонарні лімфатичні вузли; М – віддалені метастази; Tumor size – розміри пухлини; Furman grade – градація ядра пухлинної клітини за Фурманом; S classification – клінічні симптоми [цит. за 96]

Європейською асоціацією урологів (ЄАУ) запропоновані номограми, які подані в таблицях 5.9, 5.10.

Таблиця 5.9

**Прогностичний алгоритм розвитку метастазів після нефректомії у хворих
на світлоклітинний нирково-клітинний рак нирки згідно з ЄАУ**

Параметр	Бали
<i>Розподіл згідно з первинною пухлиною – категорія T</i>	
T1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3–pT4	4
<i>Розмір пухлини</i>	
Менше 10 см	0
Понад 10 см	1
<i>Статус регіонарних лімфатичних вузлів</i>	
pNx/pNo	0
pN1–pN2	2
<i>Ступінь ядерної атипії</i>	
1–2	0
3	1
4	3
<i>Некрози пухлини</i>	
Немає	0
Є	1

Розрізняють групи ризику виникнення рецидиву: низького – 0 – 2 бали; помірного – 3 – 5 балів; високого – понад 6 балів.

**Загальний ризик виникнення метастазів після нефректомії у хворих на
світлоклітинний нирково-клітинний рак згідно з ЄАУ, %**

Ризик	1 рік	3 роки	5 років	10 років
Низький	0,5	2,1	2,9	7,5
Середній	9,6	20,2	26,2	35,7
Високий	42,3	62,9	68,8	76,4

Порівняльний аналіз не виявив статистично достовірної різниці у хворих на місцево-поширений чи метастатичний НКР щодо виживаності та виникнення місцевого рецидиву чи метастазування. Зокрема, показник номограми ASCO в обох групах був у межах 200 балів, що вказувало на вкрай високий відсоток виникнення місцевого рецидиву і віддалених метастазів та низький відсоток виживаності в перші 5 років спостереження.

Дослідженням встановлено, що серед усіх випадків рецидиву та прогресування захворювання вони виникають у перші 2 роки після хірургічного лікування, що диктує необхідність ретельнішого диспансерного спостереження за хворими на місцево-поширений рак: кожні 3 міс. у перші два роки спостереження, кожні 6 міс. – на третій рік, а в подальшому – щороку. Диспансерне спостереження за хворими повинно проводитись кожні 3 міс. аж до смерті хворого.

Обстеження хворого має передбачати проведення загальноклінічних обстежень та СКТ органів грудної, черевної порожнини та малого тазу з обов'язковим контрастним підсиленням, з метою чіткої верифікації можливих локальних рецидивів та метастазування захворювання. Вивчення функціонального стану нирок за допомогою динамічної нефросцинтиграфії доцільно проводити лише протягом першого року диспансерного спостереження, оскільки в подальшому показники ШКФ достовірно не змінюються, а контроль загальної очисної функції організму можна виконувати за лабораторними показниками рівнів креатиніну та сечовини крові.

Оцінка результатів контрольного обстеження хворих повинна проводитись у спеціалізованих урологічних центрах.

Виконання контролю методом УЗД є недоцільним через низьку чутливість методу щодо раннього виявлення і місцевого рецидиву, і локальних та віддалених метастазів. Рентгенографія органів грудної порожнини малоефективна у виявленні метастазів діаметром до 1 см, тому використання замінено на СКТ із контрастним підсиленням.

Сканування кісток скелета доцільно проводити лише за наявності специфічної симптоматики та підвищення рівня лужної фосфатази. МРТ головного мозку необхідно проводити за наявності неврологічної симптоматики.

Отже, розроблена нами схема диспансерного спостереження дозволила мінімізувати кількість методів обстеження за максимальної їх ефективності.

Результати розділу викладені в наукових публікаціях [8–10, 20, 28, 31, 37, 221, 222, 253, 254, 255, 256]:

– 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. Клин. онкология. 2012. № 8 (4). С. 94–97.

– 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.

– Войленко О. А., Стаховский А. Э., Витрук Ю. В., Стаховский 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.

– Войленко О. А., Стаховський О. Е., Котов В. А. та ін. Вплив резекції на функціональний стан нирки при нирково-клітинному раку. Клин. онкология. 2014. №2 (14). С. 18–21.

- Войленко О. А., Стаховський О. Е., Вітрук Ю. В. та ін. 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
- Лесной И. И., Стаховский Э. А., Климчук Л. В. та ін. Управляемая гипотония урапидилом (эбрантилом) при резекции почки в онкоурологии. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2014. №1. С. 14–25.
- Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А. та ін. 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.
- Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А. та ін. 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.
- Semko S., Pikul M., Voylenko O. et al. 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.
- Semko S., Pikul M., Voylenko O. et al. 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.
- Vitruk I., Semko S., Voylenko O. et al. 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.
- Vitruk I., Voylenko O., Stakhovsky O. et al. Oncological and functional results of nephron-sparing surgery in large tumors. 10 years experience of a high volume center. 39th Congress of the Societe Internation. d'Urologie, 17–20 October 2019, Athens, Greece. World J. Urol. 2019. Vol. 17, № 12. P. 181.

РОЗДІЛ 6

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ ТА МЕТАСТАТИЧНИЙ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК

Здоров'я населення, як визначальний результат державної політики, соціально-економічного розвитку країни, є складною багатофакторною проблемою та характеризується комплексом різних за своєю спрямованістю показників, які надзвичайно різноманітно переплітаються між собою і створюють єдину систему всебічної його оцінки. На сучасному етапі розвитку суспільства, коли під впливом науково-технічних, соціальних, економічних, політичних процесів швидко змінюються умови життя, зберігається тривала демографічна криза, важливо володіти основними причинно-наслідковими взаємозв'язками і на цій основі розробляти пропозиції щодо покращення та збереження здоров'я нації. За умов постаріння населення, низьких показників народжуваності, зростання загальної захворюваності, смертності, повільного зростання середньої очікуваної тривалості життя все чіткіше формується вимога до збереження трудового потенціалу заради подальшого розвитку країни, її безпеки. Аналіз стану здоров'я населення із зазначеної точки зору обґрунтовує важливість визначення причин, що призводять до несприятливих наслідків захворювань із втратою працездатності. Прогрес медичного забезпечення передбачає, передусім, покращення профілактики, діагностики та лікування хвороб, що мають медико-соціальне значення, поширеність яких зростає з роками, і які обумовлюють високий рівень інвалідності. Структура її причин, динаміка рівня вважається провідним показником якості організації охорони здоров'я, ефективності медичного забезпечення, розвитку науки, а також розкриває найбільш актуальні клінічні, соціальні невирішені питання. Адже, крім негативного впливу на фізичний, моральний стан, інвалідність спричиняє погіршення матеріального становища та призводить до соціальної дезадаптації, а також збільшує витрати суспільства на соціальне забезпечення та медичне обслуговування інвалідів.

Основними причинами виходу на інвалідність, внаслідок хвороб сечостатевої системи, можуть бути такі стани з відповідною до них групою:

- група інвалідності ІА встановлюється в разі злоякісних новоутворень з метастазами та рецидивами; тяжкого загального стану з вираженими проявами інтоксикації, кахексії і розпадом пухлини;
- група інвалідності ІІІ встановлюється за відсутності однієї нирки.

Однією з основних причин інвалідності в разі раку нирки є виконання нефректомії. За таких умов, коли кожна операція є причиною інвалідності, попередження виконання органовиносних операцій дозволить покращити здоров'я населення, збільшити виробничий потенціал країни, скоротити витрати на соціальне забезпечення та медичне обслуговування інвалідів.

Складнішою є ситуація у хворих на метастатичний нирково-клітинний рак. Звичайно, що такі пацієнти є інвалідами до закінчення життя та потребують постійної послідовної терапії. Однак емпіричне призначення таргетних препаратів може призвести до неефективності вибраної терапії, рецидивування та прогресування захворювання, необхідності переходу на більш затратні медичні засоби ІІ, ІІІ лінії терапії, що ще гірше вплине на бюджет пацієнта та держави загалом, викликаючи «економічну токсичність» призначеного лікування.

З огляду на зазначене, була проаналізована економічна ефективність лікування окремо для хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.

Щодо хворих на місцево-поширений рак, згідно з існуючими стандартами лікування, у всіх 112 (100 %) випадках повинна була проводитись радикальна нефректомія, однак, завдяки проведенню в 66 (58,9 %) хворих неoad'ювантної таргетної терапії та визначенню показань до резекції нирки чи нефректомії на основі NCIU нефрометрії: резекція нирки виконана в 60 (53,6 %) випадках, у 52 (46,4 %) все ж таки була проведена нефректомія. 47 (42 %) хворих, яким була виконана резекція нирки, були працездатного віку та продовжили працювати й платити податки, а 52 (46,4 %) хворих після нефректомії

отримували від держави щомісячну соціальну допомогу внаслідок виходу на інвалідність. Проводимо приблизний підрахунок економічної ефективності:

- 66 хворих отримали неоТТ (2 блоки), яка коштувала приблизно 4 млн грн ($66 \text{ хворих} \times 40000 \text{ грн} = 2640000 \text{ грн}$);

- 47 хворих не вийшли на інвалідність та не отримували щомісячну соціальну допомогу, економлячи державі щороку близько 1,4 млн грн ($47 \text{ хворих} \times 2500 \text{ грн} \times 12 \text{ міс.} = 1410000 \text{ грн}$);

- 47 хворих продовжили працювати та платити 19,5 % податків, принісши дохід державі приблизно 2 млн грн ($47 \text{ хворих} \times 3000 \text{ грн} \times 12 \text{ міс.} = 1692000 \text{ грн}$);

- 42 хворих вийшли на інвалідність та отримували щомісячну допомогу від держави на загальну суму близько 1,3 млн грн ($42 \text{ хворих} \times 2500 \text{ грн} \times 12 \text{ міс.} = 1260000 \text{ грн}$);

- 5-річна виживаність хворих після резекції нирки склала 92 %, тобто 43 хворих не будуть отримувати соціальну допомогу (а це 6,5 млн грн) та надалі протягом 5 років будуть працювати та платити податки (7,7 млн грн);

- 5-річна виживаність хворих після нефректомії склала 78 %, тобто приблизно 33 пацієнти будуть протягом 5 років отримувати допомогу від держави на загальну суму 5 млн грн.

Зіставивши всі витрати на лікування та виплату соціальної допомоги хворим на місцево-поширений рак, а також економію коштів у хворих після резекції нирки та їхній внесок до бюджету сплаченими податками, бачимо, що щороку держава буде економити близько 4 млн грн.

Підрахунок економічної ефективності у хворих на метастатичний нирково-клітинний рак значно складніший. Усі 135 (100 %) хворих повинні постійно приймати послідовну системну терапію до прогресування захворювання або смерті. Оскільки показник 5-річної загальної виживаності у хворих на мНКТ після резекції складав у середньому 32 % (17 пацієнтів), після нефректомії – 19 % (10 пацієнтів), а у хворих, яких не оперували, показник 3-річної виживаності складав 30 % (8 пацієнтів), загальна кількість хворих, які

протягом 5-х років прийматимуть препарати для системної терапії, складатиме 27 випадків. Восьмеро пацієнтів прийматимуть терапію не більше 3 років. Однак будь-яке прогресування захворювання вимагатиме зміни препарату для терапії, вартість якого буде значно вищою за I лінію терапії. Окрім цього, в 19 (14,1 %) хворих – розмір пухлини не змінився або діагностовано його збільшення, що вказувало на неефективність емпірично призначеного препарату. З огляду на викладене, спробуємо вирахувати можливу ефективність:

- у середньому щомісяця на лікування одного хворого на мНКТ держава витрачає приблизно 60000 грн. Загальна кількість міс. прийому препаратів хворими протягом 5 років буде складати 1908 міс. $[(27 \text{ хворих} \times 12 \text{ міс.} \times 5 \text{ років} = 1620 \text{ міс.}) + (8 \text{ хворих} \times 12 \text{ міс.} \times 3 \text{ роки} = 288 \text{ міс.})]$, що вартісно складатиме – 115 млн грн (близько 9 млн грн – щороку);

- оскільки в Україні щороку діагностується близько 5000 нових випадків захворювання на рак нирки, водночас у 25 % випадків – первинно метастатична форма, яка вимагає призначення таргетної терапії з/без хірургічного втручання. Враховуючи резистентність та неефективність емпірично призначеної терапії у 375 (30 %) випадках, персоналізоване призначення таргетної терапії дозволить науково-обґрунтовано витрачати кошти держави на ефективний препарат та економити кошти для призначення II лінії терапії. За умови емпіричного призначення препарату держава буде втрачати не тільки своє населення, але й до 270млн грн щороку $(375 \text{ хворих} \times 12 \text{ міс.} \times 60000 \text{ грн} = 270 \text{ млн. грн/рік})$.

Результати розділу викладені в наукових публікаціях [32, 44, 45]:

- 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.

- 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.

– 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.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворюваність на нирково-клітинний рак неухильно зростає в усіх регіонах світу, зокрема й в Україні. Покращення ранньої діагностики не покращило показники виживаності. Однією з причин смертності хворих на рак нирки може бути ниркова недостатність та її ускладнення, які розвиваються внаслідок видалення нирки. Це сприяло перегляду хірургічної тактики хворих на НКР та втіленню в клінічну практику, поряд із радикальною нефректомією, органозберігаючого лікування. Дотепер показання та протипоказання до резекції нирки, обсяг та технічні аспекти операції є предметом дискусії.

Основним показанням до резекції нирки є розмір пухлини згідно з Т критерієм захворювання, проте науково не обґрунтовано й незрозуміло, чому береться до уваги саме розмір пухлини, а не відсоток функціонуючої паренхіми, заради якого доцільно виконувати резекцію, відсутні чіткі знання про морфо-функціональний стан паренхіми нирки в разі пухлини, а також вплив хірургічної травми та гострої ішемії на її функцію у віддаленому післяопераційному періоді.

Не менш складною є проблема лікування хворих на метастатичний нирково-клітинний рак. Із часом загальна кількість їх буде збільшуватися за рахунок метастатичного прогресування у 30–40 % хворих на локалізований НКР після операції, незалежно від виду хірургічного втручання, а ефективність лікування залежатиме від функціонального стану нирок, наявності хронічної ниркової недостатності та супутньої патології.

На сьогодні основним методом лікування метастатичного НКР є системна терапія з чи без нефректомії, однак украй важливим є вибір послідовності лікування: хірургічне – системна терапія, системна терапія – хірургічне чи тільки системна терапія. У тому чи іншому випадку хірургічне лікування передбачає виконання циторедуктивної нефректомії з її наслідками, а нефротоксичність таргетних та імунних препаратів диктує необхідність розробки нефронзберігаючої хірургічної тактики в разі розповсюдженого раку

нирки. Наразі в літературі відсутні чіткі дані про ефективність циторедуктивної резекції в разі мНКТ.

Ще одним невирішеним питанням є роль неоад'ювантної таргетної терапії у хворих на місцево-поширений та метастатичний рак нирки та її вплив на вибір подальшої тактики лікування. Однією з потенційних її можливостей в разі пухлини нирки Т3а, Т4 стадії є зменшення розміру утворення, збільшення відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження, що сприятиме виконанню резекції нирки. Її застосування у хворих на мНКТ дозволило вплинути на метастази, розміри пухлини та визначити хворих, яким доцільне комбіноване лікування. Однак існує певна проблема у виборі препарату для терапії НКР, кожен із яких показав схожу ефективність у багатьох дослідженнях: дотепер не визначено маркери чутливості до таргетної терапії та фактори прогнозу перебігу захворювання.

З огляду на зазначене, лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак є складною і невирішеною проблемою та викликає багато запитань, на які потрібно знайти відповіді. Саме оптимізації діагностики та лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак присвячена ця дисертаційна робота, яка ґрунтується на 15-річному досвіді лікування майже 3000 хворих у науково-дослідному відділенні пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку.

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 проведено неоад'ювантну таргетну терапію та хірургічне видалення пухлини: 97 (77 %) пацієнтів приймали щоденно пазопаніб 800 мг протягом 2 міс., 29 (23 %) – упродовж 10 тижнів щоденно приймали сунітиніб 50 мг із перервою 2 тижні між чотиритижневими циклами. Відмінності в профілях експресії мікроРНК у хворих на НКР та

нормальними тканинами показують, що вони беруть активну участь у канцерогенезі нирок, тому можуть використовуватись як прогностичні та діагностичні біомаркери. Для дослідження біомаркерів на клінічному матеріалі хворих (парафінові блоки пухлини) було застосовано метод ПЛР у реальному часі. Аналіз дозволив сформувати панель із 7 мікроРНК: онкогенних мікроРНК-144, -155, -222 та онкосупресорних мікроРНК-99b, -210, -302a, -377.

Був доведений кореляційний зв'язок експресії: мікроРНК-99b, -155, -210, -222, -302a в пухлинній тканині нирки з наявністю метастазів у регіонарні 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) ($p < 0,05$), що слугували прогностичними маркерами прогнозу перебігу захворювання.

У подальшому, залежно від ступеня виразності клінічного ефекту неoad'ювантного лікування, проведено розподіл пацієнтів на дві групи: пухлини з регресією за критерієм RECIST $1.1 \leq 20\%$ ми відносили до резистентних, $> 20\%$ – до чутливих. Оцінено експресію мікроРНК для прогнозування чутливості до неoad'ювантної таргетної терапії та було встановлено, що в пухлинах хворих, у яких відповідь на лікування пазопанібом становила 1–10 %, рівні онкогенної мікроРНК-144 та онкосупресорних мікроРНК-99b та -377 були в 5,05 та 2,61 рази нижчі, ніж у пацієнтів з 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 та 2,17 рази нижчі, ніж у хворих із 1–10 % регресією. Отримані дані зв'язку суміжної експресії мікроРНК-99b/-377 із чутливістю до пазопанібому та мікроРНК-210/-377 – з чутливістю до сунітинібому, які з високою точністю (від 72,1 до 90 %) дозволили прогнозувати чутливість до неoad'ювантної таргетної терапії. Ці дані свідчили про перспективність використання зазначених мікроРНК як прогностичних та предиктивних маркерів раку нирки.

Іншим дослідженням оцінено вплив пухлини на морфо-функціональні зміни в нирках. Оскільки попередні дослідження не виявили статистичної різниці даних морфометричної оцінки паренхіми нирки у хворих на локалізований рак та здорових, а також знаючи, що прямими агентами, що викликають порушення функції нирки, є пухлина та запалення, а прогресування цих процесів та / або їх поєднання неминуче призведуть до погіршення, ретроспективно проаналізовані результати обстеження та лікування 49 хворих, яким була виконана резекція нирки чи нефректомія з приводу НКР. Із метою порівняльної оцінки змін залежно від розміру пухлини, пацієнтів було розподілено на три групи: до першої увійшло 9 (31 %) хворих, у яких максимальний діаметр пухлини складав 40 мм і менше (T1a стадія); другу групу склали також 9 (31 %) пацієнтів із діаметром пухлини понад 40, але менше 70 мм (T1b стадія); третю групу склали 11 (37,9 %) хворих, у яких діаметр пухлини був 70 мм і більше (T2 стадія). З метою порівняльної оцінки змін залежності від поширеності первинної пухлини, пацієнтів було розподілено на дві групи: до першої увійшло 29 (59,2 %) хворих із гістологічно підтвердженим локалізованим раком (T1a – T2b стадія захворювання); другу групу – 20 (40,8 %) пацієнтів із місцево-поширеною пухлиною (T3a, T4 стадія).

Доведено, що в разі інтратренальних пухлин 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 ШКФ на стороні ураження ($p < 0,04$). Екстракапсулярні пухлини, незалежно від їх розміру, не призводять до порушення функції нирки ($p < 0,001$). Також було встановлено, що цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, атеросклероз та інші системні захворювання статистично достовірно знижують функцію як у разі інтратренальної, так і екстракапсулярної пухлини ($p < 0,05$). Збільшення діаметра пухлини сприяє прогресуванню нефросклеротичних змін, погіршенню функції нирки та розвитку хронічної ниркової недостатності ($p < 0,001$).

Морфологічні зміни при екстракапсулярному поширенні пухлини характеризуються збереженням структури нефрона, водночас зменшується міжканальцева відстань з 26 до 23,2 мкм та збільшується товщина стінки каналця із 13,6 до 18,7 мкм ($p < 0,05$), що вказує на відсутність високого внутрішньониркового тиску та ввімкнення компенсаторних механізмів гіпертрофії, яких не виявлено за інтраренальних пухлин.

Проведений аналіз виявив, що в разі інтраренальних пухлин зі збільшенням розміру пухлини збільшується внутрішньонирковий тиск, і, як наслідок, збільшується зона компресії пухлини на паренхіму нирки та потовщується перитуморозна ділянка. Поряд із цим, порушується гемо- та лімфодинаміка, особливо на рівні капілярів та венул, що призводить до набряку та збільшення міжканальцевого простору із ростом пухлини. Компенсаторні механізми організму мали б призвести 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 у разі інтраренальних пухлин та місцево-поширених пухлин діаметром понад 70 мм існує висока схильність до метастазування внаслідок виникнення компенсованої та відносно негативної лімфо- та гемодинаміки в тканині паренхіми нирки з компенсацією і відносною гіпероксигенацією клітин карциноми, що є передумовами стрибкоподібного росту пухлини періінвазивно та інвазивно з ушкодженням судин.

З метою збільшення відсотка можливого проведення органозберігаючого лікування, всім хворим, які надходили до клініки із ризиком виконання резекції нирки згідно з NCIU нефрометрією 50 % / 50 %, проводили таргетну терапію за стандартною схемою у вигляді 2 блоків: пазопаніб 800 мг щоденно перорально протягом 2 міс.; сунітиніб по 50 мг щоденно протягом 28 днів, із перервою в прийомі препарату протягом 14 днів та повторним 28-денним курсом терапії.

Оперативне лікування проводили в термін не менше 2 тижнів після припинення або закінчення курсу неоад'ювантної таргетної терапії задля

повного виведення таргетного препарату з організму та кращої регенерації тканин після хірургічного втручання.

Загалом проспективно неоад'ювантну таргетну терапію отримали 126 пацієнтів: 66 (52,4 %) хворих на місцево-поширений та 60 (47,6 %) – на метастатичний НКР.

Одним з основних критичних зауважень до передопераційної терапії при НКР є стурбованість з приводу виникнення інтра- та післяопераційних ускладнень, обумовлених специфікою дії препарату, що порушує ангиогенез та може призвести до поганого загоєння рани, тому спочатку були оцінені небажані явища від її прийому. Основними побічними проявами були діарея, гіпертензія, зміна кольору волосся, астенія, нудота та головний біль, проте токсичність 3–4 ступеня траплялась у 20 % випадків, водночас скасування препарату проведено в двох (3 %) хворих на місцево-поширений та чотирьох (6,7 %) – мНКР.

Загалом 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 – розмір пухлини не змінився або діагностовано його збільшення із максимальним показником – 4 % (у середньому $0,7 \pm 1,3$ %). Найбільшу регресію було діагностовано в разі місцево-поширених пухлин нирки, за яких первинне вогнище зменшувалось від 4 % до 60 % ($22,8 \pm 12$ %). Тільки в одного (1,5 %) хворого на місцево-поширений рак нирки розмір пухлини після проведеної 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. Прогресія захворювання, а також повна відповідь на терапію не відзначена в жодному випадку. У переважної більшості пацієнтів (79,4 %) отримано стабілізацію процесу (регресія від 1 до 29 % чи прогресія не більше 20 %), що вказує на доцільність видалення первинної пухлини за ефективності таргетної терапії.

Ефект лікування було досягнуто для 52 (41,3 %) пацієнтів, у яких пухлини вважалися чутливими, не досягнуто ефекту – в 74 (59,7 %) випадках. 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 ($p < 0,001$).

Найбільший рівень регресії ($34,5 \pm 18,8$) був у разі пухлини з I ступенем градації за Фурманом зі значним його зниженням залежно від збільшення агресивності пухлини ($4,7 \pm 10,3$) – за IV ступенем за Фурманом), що вказує на значно більший онкологічний потенціал пухлин із IV ступенем гістопатологічної градації ядра НКР за Фурманом та про низьку ефективність таргетної терапії в лікуванні цієї категорії пацієнтів, що може стати важливим прогностичним критерієм визначення показань до проведення неоТТ у хворих на НКР.

Найбільший рівень регресії ($22,8 \pm 11$) % був у хворих без метастазів, водночас за їх наявності достовірно знижується ефективність терапії (регресія – $10,5 \pm 10,3$) % ($p < 0,00001$). Щоправда, в разі метастатичного ураження однієї системи організму рівень регресії дещо вищий ($14,4 \pm 10,3$) %, ніж у хворих з ураженням двох і більше систем – ($9,4 \pm 10,1$). Так чи інакше, метастатичні пухлини погано реагували на неоТТ. Низькі показники (3,3 %) часткової регресії метастатичної пухлини можна було б пояснити розповсюдженістю пухлинного процесу, однак було 11 (18,3 %) хворих на мНКР, у яких рівень регресії вищий 20 %. Поряд із цим 18 (14,3 %) пацієнтів узагалі не зреагували на лікування. Подібна картина відзначалась при місцево-поширеному раку, наводячи на думку про те, 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 було виявлено ($p = 0,98$).

Порівняльний аналіз виявив пряму достовірну залежність ефективності таргетної терапії від вибору препарату та показав, що існує необхідність

у персоналізованому, а не емпіричному, призначенні таргетних препаратів на основі вивчення пухлинних маркерів чутливості, що дозволить значно покращити їхню ефективність та результати лікування.

Вибір між резекцією нирки та нефректомією в лікуванні хворих на місцево-поширений та метастатичний рак повинен базуватися на розповсюдженості пухлинного процесу та науково обґрунтованому визначенні можливості виконання того чи іншого хірургічного втручання, а не на технічному забезпеченні чи досвіді хірурга. З огляду на це, ретроспективно проаналізовано результати хірургічного лікування 221 хворого. Незважаючи на те, що одним з основних критеріїв залучення була наявність відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження понад 50 %, у 106 (48 %) пацієнтів оперативне втручання закінчилось нефректомією, що стало причиною аналізу топографо-анатомічних параметрів, що впливали на вибір тактики лікування.

Оскільки загальна сума балів за R.E.N.A.L. nephrometry score не впливає на вибір тактики лікування в разі пухлини нирки, а існує залежність виконання резекції нирки чи нефректомії від максимального діаметра пухлини, її локалізації та відсотка функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження, була розроблена нова нефрометрична система NCIU (Національний інститут раку України) нефрометрія, за допомогою якої з великою точністю можна визначити показання до резекції нирки. Було науково обґрунтовано необхідність використання нової нефрометричної системи – NCIU нефрометрії – для оцінки анатомо-топографічних змін, чіткого визначення показань до резекції нирки чи нефректомії та ймовірності їх виконання, а також створено на її основі онлайн-калькулятор, який простий у користуванні та є у вільному доступі за посиланням: <https://souu.org.ua/calculator>.

Безпека та ефективність органозберігаючого лікування у хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР була оцінена в двох проспективних дослідженнях, які проводяться з початку 2008 р. у Національному інституті раку.

Стратегія лікування хворих на мНKP 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. Проміжний аналіз у хворих на мНKP був проведений в березні 2021 р.

У період із квітня 2008 р. до грудня 2020 р. у клініці було прооперовано 2615 хворих на рак нирки, серед них мНKP був діагностований у 413 (15,8 %) випадках. Циторедуктивна нефректомія (ЦН) виконана у 298 (72,1 %), циторедуктивна резекція (ЦР) – у 115 (27,9 %) хворих. Загалом до попереднього аналізу було залучено 109 хворих: до першої групи увійшло 55 (50,5 %) пацієнтів, яким була виконана циторедуктивна резекція нирки (ЦР), до другої групи – 54 (49,5 %) хворих, яким виконана циторедуктивна нефректомія (ЦН).

Циторедуктивна резекція виконана у всіх 55 (100 %) хворих за 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 полюсі нирки чи латерально, у 8 (14,5 %) – у воротах нирки. Показники, що характеризують складність та безпеку хірургічного втручання, переважно були однаковими в обох групах. Летальних випадків не було за жодного з хірургічних методів. Варто відзначити, що кількість ускладнень у хворих, які отримали неоад'ювантної системну терапію, статистично не відрізнялась в обох групах порівняння та в хворих без передопераційної терапії. Всі ці значення показують, що органозберігаюча хірургія в цій ситуації мало чим відрізняється від нефректомії і залишається досить безпечною, щоб її можна було обговорити як варіант для пацієнта.

Проміжний аналіз у хворих на місцево-поширений рак був проведений у грудні 2021 р. Упродовж 2008–2020 рр. у клініці було прооперовано 934 хворих на місцево-поширений рак: нефректомія виконана в 752 (80,5 %), резекція нирки – у 182 (19,5 %). Левову частку органовиносних операцій склали пацієнти з тромбозом ниркової чи нижньої порожнистої вени, за яких

органозберігаюче лікування вважається неможливим, і хворі, у яких відсоток функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження був меншим 50 % та ін. З метою коректності дослідження та оцінки ефективності органозберігаючого лікування, до попереднього аналізу було залучено 112 хворих, яких розподілено на дві групи згідно з проведеним оперативним втручанням: до першої групи увійшло 52 (46,4 %) пацієнти, яким була виконана нефректомія, до другої групи – 60 (53,6 %), яким виконана резекція нирки.

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 – у разі локалізації пухлини в полюсі нирки чи латерально, що забезпечувало інтраопераційний контроль за судинами нирки та збільшувало відсоток можливого виконання органозберігаючого лікування. Загальна кількість ускладнень після резекції нирки була дещо вищою, ніж після нефректомії, однак відмінність – незначна ($p = 0,17$). Ускладнень IV та V ступеня за класифікацією Clavien-Dindo в дослідженні не діагностовано, що, в першу чергу, обумовлено високою ефективністю розробленої методики резекції нирки на фоні заходів профілактики ускладнень, що дозволяє рекомендувати резекцію нирки у хворих на місцево-поширений рак.

Найважливішою оцінкою ефективності лікування хворих були показники безпрогресивної, загальної та канцер-специфічної виживаності хворих, а також функціональні результати резекції нирки та нефректомії. Було встановлено, що у хворих на місцево-поширений рак медіана безпрогресивної та загальної виживаності після резекції нирки чи нефректомії не була досягнута, водночас показники 5-річної виживаності статистично не відрізнялися ($p > 0,06$). У хворих на мНКТ медіана загальної виживаності при резекції нирки склала 37,6 міс. (95 % ДІ 21–42,2), у разі нефректомії – 20,2 міс. (95 % ДІ 13,3–31) та у хворих, яких не оперували – 14,7 міс. (95 % ДІ 10,3–26,3). Показник 5-річної загальної виживаності після резекції нирки – $(31,5 \pm 6,6) \%$, після нефректомії – $(19,3 \pm 5,6) \%$, хворих ($p = 0,022$), яких не оперували, – 0 %.

Поряд із цим украй важливе місце в лікуванні хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак посідає функція нирок і до лікування, і після. Оскільки таргетна терапія та імунотерапія підвищили тривалість життя пацієнтів на метастатичний рак нирки, хірургічне лікування повинно також зосереджуватися на збереженні ниркової функції, намагаючись зменшити показники серцево-судинної захворюваності та покращити здатність пацієнтів добре переносити системну терапію.

На основі порівняльної оцінки сумарної та роздільної ШКФ до та через рік після операції, за даними динамічної нефросцинтиграфії було встановлено статистично значуще зниження сумарної швидкості клубочкової фільтрації у хворих через рік після резекції нирки, ніж після нефректомії ($p < 0,002$), водночас швидкість клубочкової фільтрації здорової нирки статистично вища у хворих після нефректомії, ніж після резекції, що вказує на залучення компенсаторних механізмів організму ($p < 0,0001$). Після резекції швидкість клубочкової фільтрації ураженої нирки достовірно знижується, що пов'язано з об'ємом первинної резекції та впливом власне хірургічної травми на нирку ($p < 0,006$).

Підсумовуючи все сказане, зазначимо, що стратегія лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний повинна обговорюватись у межах мультидисциплінарної команди, а перевага надаватись органозберігаючому лікуванню, показання до якої мають базуватися на підставі NCIU нефрометрії та ефективності неoad'юватної 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 імовірності її виконання згідно з NCIU нефрометрією понад 55 %, радикальну нефректомію – за імовірності резекції нирки менше 50 %;
- якщо ймовірність виконання резекції нирки складає 50–55 %, виконують біопсію пухлини нирки та призначають 2 блоки персоналізованої неoad'юватної таргетної терапії на основі визначення експресії мікроРНК для

прогнозування чутливості до терапії, знову оцінюють зміни за даними МРТ чи СКТ та проводять хірургічне лікування (рис. 7.1);

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

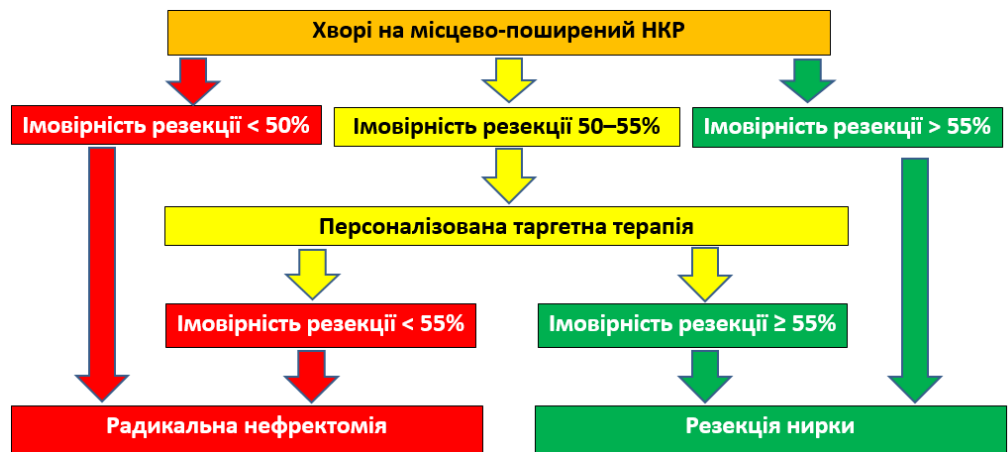


Рис. 7.1. Алгоритм вибору тактики лікування хворих на місцево-поширений НКР

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. 7.2).

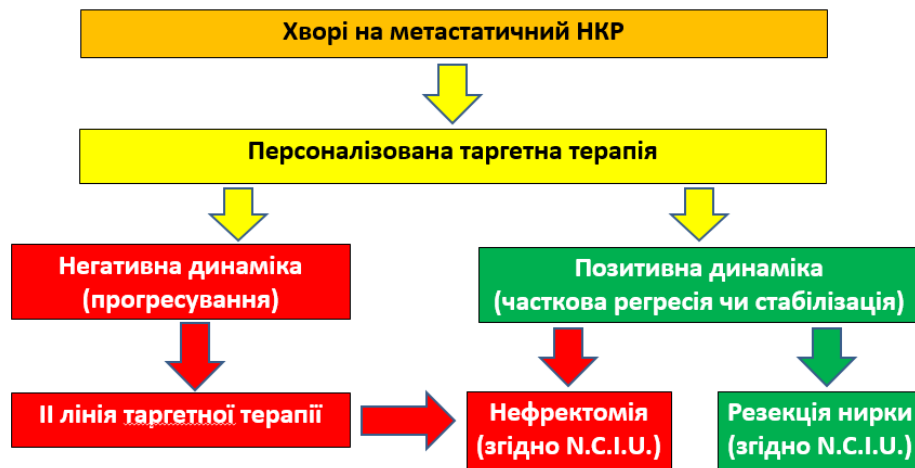


Рис. 7.2. Алгоритм вибору тактики лікування хворих на метастатичний НКР

Проведене дослідження дозволило виробити чітку тактику діагностики та лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, упровадити персоналізоване органозберігаюче лікування, що дало можливість частково зберегти трудовий потенціал, покращити показники виживаності. В разі емпіричного призначення препаратів для таргетної терапії держава буде втрачати не тільки своє населення, але й до 270 млн грн. щороку.

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 і впровадження комплексного підходу з використанням нової нефрометричної 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 в разі екстракапсулярного поширення пухлини характеризуються збереженням структури нефрона, водночас зменшується міжканальцева відстань з 26 до 23,2 мкм та збільшується товщина стінки каналця із 13,6 до 18,7 мкм ($p < 0,05$), що вказує на відсутність високого внутрішньониркового тиску та залучення 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: мікроРНК-99b, -155, -210, -222, -302a в пухлинній тканині – з наявністю метастазів в 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 можуть слугувати прогностичними маркерами перебігу захворювання та показанням до призначення ад'ювантного лікування.

4. Доведено на молекулярно-генетичному рівні, що характерною ознакою чутливих до пазопанібу пухлин є високі показники експресії в пухлинній тканині нирки онкосупресорних мікроРНК-99b та -377, водночас із чутливістю до сунітинібу асоційовані низькі рівні експресії мікроРНК-210 та -377 ($p < 0,05$). Цей зв'язок суміжної експресії мікроРНК-99b/-377 та мікроРНК-210/-377 має важливу предиктивну цінність та з високою точністю (від 72,1 до 90 %) дозволяє прогнозувати ефективність призначеної таргетної терапії ($p < 0,05$).

5. Виявлено, що проведення таргетної терапії дозволило 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 % ($p < 0,003$), при цьому виразніша регресія спостерігалась у хворих на місцево-поширений, ніж 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 лікування хворих на місцево-поширений рак нирки: первинно проводять резекцію нирки за імовірності її виконання згідно з NCIU нефрометрією понад 55 %, за умови менше 50 % – радикальну нефректомію, в разі 50–55 % – проводять біопсію пухлини та призначають 2 блоки персоналізованої таргетної терапії на основі визначення експресії

мікроРНК для прогнозування чутливості до таргетної терапії; знову оцінюють зміни за даними МРТ чи СКТ та проводять хірургічне лікування.

7. Розроблено алгоритм 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. У разі позитивної динаміки (часткова регресія або стабілізація процесу) – проводять резекцію нирки чи нефректомію (залежно від імовірності виконання згідно з NCIU нефрометрією) та продовжують призначену терапію, в разі негативної динаміки (прогресування захворювання) – призначають II лінію терапії з подальшою оцінкою ефективності та визначення доцільності хірургічного лікування.

8. Установлено, що у 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 у разі резекції нирки склала 37,6 міс. (95 % ДІ 21–42,2), за нефректомії – 20,2 міс. (95 % ДІ 13,3–31), а у хворих, яких не оперували, – 14,7 міс. (95 % ДІ 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. Установлено 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 залучення 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 дозволило у 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 нирково-клітинний рак після призначення таргетної терапії діагностовано прогресування захворювання, що вказувало на неефективність емпірично призначеної терапії. Враховуючи наявну первинну резистентність пухлини, впровадження персоналізованого лікування дозволить науково-обґрунтовано витратити кошти держави на ефективний препарат та водночас економити на призначенні II лінії терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак, окрім оцінки пухлинного ураження нирки та розповсюдженості процесу, потрібно визначати роздільну функцію нирок, оскільки умовно інтратренальна пухлина діаметром понад 40 мм за умови збереженої функції ураженої нирки, може бути місцево-поширеною пухлиною T3a стадії, яка потребуватиме розширеного оперативного втручання.

2. З метою покращення ефективності лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак необхідно призначати персоналізовану неoad'ювантну таргетну терапію відповідно до експресії мікроРНК для прогнозування чутливості до терапії, що збільшить відсоток регресії пухлини, а також відсоток функціонуючої паренхіми нирки та підвищить 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 цього контингенту немає компенсаторних можливостей для покращення функції нирок в 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. Імплементція персоналізованого органозберігаючого лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний дозволяє з 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..

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вітрук Ю. В., Семко С. Л., Стаховський Е. О. та ін. 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://nir100rokiv.org>.
2. Вітрук Ю. В., Стаховський Е. О., Войленко О. А. та ін. Сучасні системи оцінки пухлинного ураження нирки (огляд літератури). Клин. онкологія. 2013. №3 (11). С. 98–103.
3. Войленко О.А., Стаховський О.Е., Кононенко О.А. та ін. Мультифакторний аналіз параметрів, що впливають на вибір методу оперативного лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак (НКТ). Урологія. 2020. Т. 24, № 1 (92). С. 31–44.
4. Войленко О. А., Вукалович П. С., Вітрук Ю. В. та ін. Ускладнення резекції нирки при оперативному лікуванні хворих на нирково-клітинний рак. Клин. онкологія. 2013. № 1 (9). С. 78–81.
5. Войленко О. А., Кононенко О. А., Вітрук Ю. В. та ін. Вплив неоад'ювантної таргетної терапії на якість життя у хворих з локалізованим нирково-клітинним раком. Клін. онкологія. 2019. Т. 9, № 3 (35). С. 171–174.
6. Войленко О. А., Пікуль М. В., Вітрук Ю. В. та ін. Визначення оптимальної тривалості проведення неоад'ювантної таргетної терапії хворим з локалізованим нирково-клітинним раком. Клін. хірургія. 2019. № 86 (1). С. 56–60.
7. Войленко О. А., Семко С. Л., Пікуль М. В. та ін. Анализ частоты побочных эффектов при проведении таргетной терапии в неоадьювантном режиме. Евразийский онкол. журн. 2019. Т. 7, № 1. С. 103–109.
8. Войленко О. А., Стаховский А. Э., Витрук Ю. В., Стаховский Э. А. Влияние ишемии на функциональное состояние почки при частичной резекции

у больных почечно-клеточным раком. Medyczne zeszyty naukowe. 2015. №1 (3). P. 25–43.

9. Войленко О. А., Стаховський О. Е., Вітрук Ю. В. та ін. 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

10. Войленко О. А., Стаховський О. Е., Котов В. А. та ін. Вплив резекції на функціональний стан нирки при нирково-клітинному раку. Клін. онкологія. 2014. №2 (14). С. 18–21.

11. Гур'янов В. Г., Лях Ю. Є., Парій В. Д. та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics) : навч. посіб. Київ : Вістка, 2018. 208 с.

12. Дєдков А. Г., Стаховський Е. О., Бойчук С. І. та ін. Рання діагностика та профілактика кісткових метастазів у хворих на нирково-клітинний рак : метод. рекомендації. Київ, 2015. 15 с.

13. Дуган И. В., Медведев В. Е. Цветная доплерография в диагностике заболеваний почек. Принципы и практические рекомендации по применению. Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2008. 144 с.

14. Зайко М. Н., Биць Ю. В., Мислицький В. Ф. та ін. Патофізіологія : підручник / ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М. В. Кришталя. 4-те вид., перероб. І доп. Київ : Медицина, 2014. 751 с.

15. Колесник М. О., Лапчинська І. І. Невідкладні стани в нефрології. Лікування та діагностика. 2001. № 4. С. 41–49.

16. Кротеви́ч М. С., Трохимич С. С., Кошубарова М. В. та ін. Вплив пухлини та супутньої патології на морфо-функціональні зміни в нирках. Клін. онкологія. 2021. Т. 11, № 3–4 (43–4). С. 166–172. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28619.

17. Кундин В. Ю., Поспелов С. В. Динамическая реносцинтиграфия в урологической практике. Урология. 2012. Т. 16, № 4. С. 5–24.

18. Кундін В., Новерко І. Сцинтиграфічна оцінка кількості функціонуючої паренхіми при пухлинних ураженнях нирок. Укр. радіол. журн. 2014. №22 (3). С. 89–91.

19. Лазар А. П., Кундін В. Ю., Миронова О. В. Особливості проведення остеосцинтиграфічних досліджень у онкологічних хворих. Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань : матеріали наук.-практ. конф., 15–16 квіт. 2004 р., м. Чернівці. Чернівці : Місто, 2004. С. 213–214.

20. Лесной И. И., Стаховский Э. А., Климчук Л. В. та ін. Управляемая гипотония урапидилом (эбрантилом) при резекции почки в онкоурологии. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2014. №1. С. 14–25.

21. Луцик О. Д., Чайковський Ю. Б., Небесна З. М. та ін. Гістологія. Цитологія. Ембріологія. Вінниця : Нова Книга, 2020. 496 с.

22. Медична фізіологія за Гайтоном і Голлом : у 2 т. / за ред. : Д. Е. Голл, М. Е. Голл. 14-те вид. Київ : Медицина, 2022. Т. 1. 648 с.

23. Наказ МОЗ України №1061 від 20 червня 2022 року «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак нирки». URL : <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-nyrky>.

24. Патологічна фізіологія / за ред. М. С. Регеди, А. І. Березнякової. Львів : Магнолія, 2011. 490 с.

25. Рак в Україні, 2020–2021 : захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / авт. кол. Федоренко З. П., Сумкіна О. В. ; за ред. А. Ф. Шипка. Бюл. Національного канцер-реєстру України. № 23. Кропивницький : Поліум, 2022. 130 с.

26. Сайдакова Н. О., Старцева Л. М., Кравчук Н. Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2020 рік : відомче видання / ДУ «Інститут урології НАМН України», ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». Київ : Поліум, 2021. 205 с.

27. Стаховский А. Э., Стаховский Э. А., Витрук Ю. В. и др. Зависимость функции почки от размера опухоли при почечно-клеточном раке. Клин. онкология. 2013. №3 (11). С. 104–106.
28. Стаховский Э. А., Войленко О. А., Вукалович П. С. и др. Циторедуктивная резекция почки в лечении метастатического почечно-клеточного рака. Клин. онкология. 2012. № 8 (4). С. 94–97.
29. Стаховський Е. О., Бурлака А. А., Войленко О. А. та ін. Нирково-клітинна карцинома та тромбоз нижньої порожнистої вени. Онкологія. 2017. Т. 19, № 3 (73). С. 202–205.
30. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А. та ін. Спосіб визначення функціонуючої паренхіми нирки при нирково-клітинному раку : інформ. лист. Київ, 2015. 4 с.
31. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А. та ін. 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.
32. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А. та ін. Шляхи зменшення інвалідизації населення України при пухлинах нирки. Урологія. 2017. № 4'17 (83). С. 51–57.
33. 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.
34. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Стаховський О. Е. Спосіб хірургічного лікування інтратренальної пухлини : пат. на корисну модель 77911 Україна : МПК (2013. 01) А 61 В 17/00. № и 201212262 ; заявл. 26.10.2012 ; опубл. 25.02.2013. Бюл. № 4.
35. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А. та ін. 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.

36. Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Войленко О.А., Стаховський О.Е. Спосіб визначення функціонуючої паренхіми нирки при нирково-клітинному раку : пат. на корисну модель 86311 Україна : МПК (2013.01) А 61 В 6/00. № u201308155 ; заявл. 27.06.2013 ; опубл. 25.12.2013. Бюл. № 24.

37. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А. та ін. 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.

38. 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.

39. 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.

40. Стаховський Е. О., Войленко О. А., Вітрук Ю. В. та ін. Вибір тактики хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак : метод. рекомендації. Київ, 2016. 28 с.

41. 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.

42. Стаховський Е. О., Войленко О. А., Стаховський О. Е. та ін. Неоад'ювантна таргетна терапія при нирковоклітинному раку. Клін. хірургія. 2015. № 12. С. 41–43.

43. Стаховський Е. О., Головка Т. С., Вітрук Ю. В. та ін. Особливості діагностики та фактори прогнозу нирково-клітинному раку : метод. рекомендації. Київ, 2011. 35 с.
44. Стаховський Е. О., Сайдакова Н. О., Вітрук Ю. В. та ін. Нефректомія : стан проблеми в Україні. Урологія. 2017. № 2'17 (81). С. 5–13.
45. 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.
46. Фекета В. П. Курс лекцій з фізіології людини. Ужгород : Гражда, 2006. 296 с.
47. Фихтенгольц Г. М. Курс дифференціального и інтегрального исчисления. Москва : ГИФМЛ, 1959. Т. 2. 150 с.
48. Черданцева Т. М., Бобров И. П., Климачев В. В. и др. Размер опухолевого узла и гистологическое строение перитуморозной зоны рака почки. Фундаментальные исследования. 2013. № 7 (1). С. 188–193.
49. Abel E. J. et al. Multi-Quadrant Biopsy Technique Improves Diagnostic Ability in Large Heterogeneous Renal Masses. J. Urol. 2015. V. 194. P. 886.
50. Abel E. J. et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features : comparison with nephrectomy assessment. J. Urol. 2010. V. 184. P. 1877.
51. Abern M. R., Scosyrev E., Tsivian M. et al. Survival of patients undergoing cytoreductive surgery for metastatic renal cell carcinoma in the targeted-therapy era. Anticancer Res. 2014. V. 34, № 5. P. 2405–2411.
52. Agnes B., Fogo M. D., Mark A. et al. AJKD Atlas of Renal Pathology : Chronic Pyelonephritis. Am. J. Kidney Dis. 2016. V. 68, № 4. P. e23–25.
53. Aizer A. A., Urun Y., Mckay R. R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC). BJU Int. 2014. V. 113, № 5b. P. E67–74.
54. Albiges L., Tannir N. M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma : extended 4-

year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020. V. 5. P. e001079.

55. Alt A. L. et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011. V. 117. P. 2873.

56. Atzpodien J., Schmitt E., Gertenbach U. et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy : results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br. J. Cancer*. 2005. V. 92. P. 843.

57. Ball M. W. Surgical Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Discov. Med*. 2017. V. 23, № 129. P. 379–387.

58. Barbastefano J., Garcia J., Elson P. et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int*. 2010. V. 106, № 9. P. 1266–1269.

59. Baylin S. B., Jones P. A. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2016. V. 8, № 9. P. a019505.

60. Bennett R. T., Lerner S. E., Taub H. C. et al. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J. Urol*. 1995. V. 154, № 1. P. 32–34.

61. Berkers J., Govaere O., Wolter P. et al. A possible role for microRNA-141 down-regulation in sunitinib resistant metastatic clear cell renal cell carcinoma through induction of epithelial-to-mesenchymal transition and hypoxia resistance. *The J. Urology*. 2013. V. 189, № 5. P. 1930–1938.

62. Bex A., Ljungberg B., van Poppel H. et al. The Role of Cytoreductive Nephrectomy : European Association of Urology Recommendations in 2016. *Eur. Urol*. 2016. V. 70, № 6. P. 901–905.

63. Bex A., Mulders P., Jewett M. et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib : The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019. V. 5. P. 164.

64. Bhindi B., Abel E. J., Albiges L. et al. Systematic review of the role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era and beyond : an individualized approach to metastatic renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2019. V. 75. P. 111–128.
65. Bhindi B., Wallis C. J. D., Boorjian S. A. et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018. V. 121. P. 684.
66. Bigot P., Hetet J. F., Bernhard J. C. et al. Nephron-Sparing Surgery for Renal Tumors Measuring More Than 7 cm : Morbidity, and Functional and Oncological Outcomes. *Clin. Genitourin Cancer.* 2014. V. 12, № 1. P. e19–27.
67. Bundayi A., Hamilton Z. A., McDonald M. L. et al. Neoadjuvant therapy for localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* 2018. V. 36, № 1. P. 31–37.
68. Bodnar Y. Ya., Bagrii M. M., Bodnar L. P. et al. Pathomorphology. General pathomorphology. – Vinnytsia : Nova Kniga, 2021. 240 p.
69. Boguslawska J., Wojcicka A., Piekietko-Witkowska A. et al. MiR-224 targets the 3' UTR of type 1 5'-iodothyronine deiodinase possibly contributing to tissue hypothyroidism in renal cancer. *PloS One.* 2011. V. 6, № 9. P. e24541.
70. Brodziak A., Sobczuk P., Bartnik E. et al. Drug resistance in papillary RCC : from putative mechanisms to clinical practicalities. *Nature Reviews Urology.* 2019. V. 16, № 11. P. 655–673.
71. Bullock A., McDermott D. F., Atkins M. B. Management of metastatic renal cell carcinoma in patients with poor prognosis. *Cancer management and research.* 2010. V. 2. P. 123.
72. Bylund J. R., Qiong H., Crispen P. L. et al. Association of Clinical and Radiographic Features with Perinephric «Sticky» Fat. *J. Endourol.* 2013. V. 27. P. 370–373.
73. Campbell S. S., Ornstein M. C., Rathi N. Partial Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur. Urol. Open. Sci.* 2022. V. 44. P. 92–93.
74. Capitanio U., Abdollah F., Matloob R. et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma : a novel approach to the

preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int.* 2013. V. 112. P. E59.

75. Chakiryan N., Gore R., Reich R. et al. Survival Outcomes Associated With Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *JAMA Network Open.* 2022. V. 5, № 5. P. e2212347.

76. Chang K. C., Chan K. L., Lam C. W. Spontaneous regression of renal cell carcinoma metastases. *Hong Kong Med. J.* 1999. V. 5, № 1. P. 72–75.

77. Chapin B. F., Rosevear B. F., Wood C. G. The RENAL Nephrometry nomogram : statistically significant, but is it clinically relevant? *Eur. Urol.* 2011. V. 60. P. 249–252.

78. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987. V. 40, № 5. P. 373–383.

79. Chen X., Wang X., Ruan A. et al. miR-141 is a key regulator of renal cell carcinoma proliferation and metastasis by controlling EphA2 expression. *Clinical Cancer Research.* 2014. V. 20, № 10. P. 2617–2630.

80. Cheng T., Wang L., Li Y. et al. Differential microRNA expression in renal cell carcinoma. *Oncology Letters.* 2013. V. 6, № 3. P. 769–776.

81. Choueiri T. K., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial) : Progression free survival by independent review and overall survival update. *Eur. J. Cancer.* 2018. V. 94. P. 115.

82. Chung J. S., Son N. H., Lee S. E. et al. Partial Versus Radical Nephrectomy for T1-T2 Renal Cell Carcinoma in Patients With Chronic Kidney Disease Stage III : A Multiinstitutional Analysis of Kidney Function and Survival Rate. *J. Korean. Med. Sci.* 2018. V. 33, № 43. P. e277.

83. Clavien P. A., Barkun J., de Oliveira M. L. et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications : five-year experience. *Ann. Surg.* 2009. V. 250. P. 187–196.

84. Conti S. L., Thomas I., Hagedorn J. C. et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int. J. Cancer*. 2014. V. 134, № 9. P. 2245–2252.
85. Corcoran A. T., Kaffenberger S. D., Clark P. E. et al. Hypoalbuminaemia is associated with mortality in patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int*. 2015. V. 116, № 3. P. 351–357.
86. Cost N. G., Delacroix S. E., Sleeper J. P. et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur. Urol*. 2011. V. 59, № 6. P. 912–918.
87. Cowey C., Sonpavde G., Hutson T. E. New advancements and developments in treatment of renal cell carcinoma : focus on pazopanib. *Onco Targets Ther*. 2010. V. 3. P. 147–155.
88. Croce C. M. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. *Nature reviews genetics*. 2009. V. 10, № 10. P. 704–714.
89. Cui L., Zhou H., Zhao H. et al. MicroRNA-99a induces G1-phase cell cycle arrest and suppresses tumorigenicity in renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2012. V. 12, № 1. P. 1–11.
90. Culp S. H., Tannir N. M., Abel E. J. et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer*. 2010. V. 116, № 14. P. 3378–3388.
91. Dariane C., Guilchet T. L., Hurel S. et al. Prospective assessment and histological analysis of adherent perinephric fat in partial nephrectomies. *Urologic Oncology Seminars Original Investigations*. 2016. V. 35. P. 39. e9.
92. Davidiuk A. J., Parker A. S., Thomas C. S. et al. Mayo Adhesive Probability Score : An Accurate Image-based Scoring System to Predict Adherent Perinephric Fat in Partial Nephrectomy. *Eur. Urol*. 2014. V. 66. P. 1165–1171.
93. de Saint Aubert N., Audenet F., McCaig F. et al. Nephron Sparing Surgery in Tumours Greater Than 7 cm. *Prog. Urol*. 2018. V. 28, № 6. P. 336–343.

94. Denli A. M., Tops B. B., Plasterk R. H. et al. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*. 2004. V. 432, № 7014. P. 231–235.
95. Dey S., Peabody H. N., Noyes S. L., Lane B. R. Neoadjuvant Targeted Molecular Therapy Before Renal Surgery. *Urol. Clin. North. Am.* 2017. V. 44, № 2. P. 289–303.
96. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2022. URL : <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>.
97. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1. 1). *EJCANCER*. 2009. V. 45. P. 228–247.
98. Escudier B. et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma : PISCES Study. *J. Clin. Oncol.* 2014. V. 32. P. 1412.
99. Fady G., Sunil H. P., Ithaar H. D. Current Status of Immunotherapy for Localized and Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J. Oncol.* 2019. V. 2019. P. 8.
100. Fallick M. L., McDermott D. F., LaRock D. et al. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1997. V. 158, № 5. P. 1691–1695.
101. Fallick M. L., McDermott D. F., LaRock D. et al. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1997. V. 158, № 5. P. 1691–1695.
102. Faragalla H., Youssef Y. M., Scorilas A. et al. The clinical utility of miR-21 as a diagnostic and prognostic marker for renal cell carcinoma. *J. Molecul. Diagnostics*. 2012. V. 14, № 4. P. 385–392.
103. Fares A., Araujo D., Calsavara V. et al. Complete metastasectomy in renal cell carcinoma : a propensity-score matched by the International Metastatic RCC Database Consortium prognostic model. *Ecancer*. 2019. V. 13. P. 967.
104. Ferda J., Hora M., Hes O. et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur. J. Radiol.* 2007. V. 62. P. 295.

105. Feuer Z., Taylor J., Huang W. C. The contemporary role of metastasectomy in the management of metastatic RCC. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2021. V. 7. P. 68.
106. Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur. Urol.* 2009. V. 56. P. 786–793.
107. Flanigan R. C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer : a combined analysis. *J. Urol.* 2004. V. 171, № 3. P. 1071–1076.
108. Fuhrman S. A., Lasky L. C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982. V. 6, № 7. P. 655–663.
109. Geisler S., Collier J. RNA in unexpected places : long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. *Nature reviews Molecular cell biology.* 2013. V. 14, № 11. P. 699–712.
110. Gershman B., Moreira D. M., Boorjian S. A. et al. Comprehensive characterization of the perioperative morbidity of cytoreductive nephrectomy. *Eur. Urol.* 2016. V. 69, № 1. P. 84–91.
111. Gershman B., Thompson R. H., Boorjian S. A. et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma : A Multi-Institutional Analysis. *J. Urol.* 2018. V. 199. P. 1143.
112. Ghafouri-Fard S., Shirvani-Farsani Z., Branicki W. et al. MicroRNA Signature in Renal Cell Carcinoma. *Front. Oncol.* 2020. V. 10. P. 596359.
113. Gilyazova I. R., Beeraka N. M., Klimentova E. A. et al. Novel MicroRNA Binding Site SNPs and the Risk of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) : A Case-Control Study. *Current Cancer Drug Targets.* 2021. V. 21, № 3. P. 203–212.
114. Go A. , Chertow G. , Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 351, № 13. P. 1296–1305.

115. Gottardo F., Liu C. G., Ferracin M. et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers. *Urol. Oncol.* 2007. V. 25, № 5. P. 387–392.
116. Graham J. et al. Baseline Edmonton Symptom Assessment System and survival in metastatic renal cell carcinoma. *Curr. Oncol.* 2018. V. 25, № 4. P. e319–e323.
117. Grivas N. Neoadjuvant targeted therapy for advanced renal cell carcinoma : Where do we stand? *Urol. Ann.* 2019. V. 11, № 1. P. 115–116.
118. Gross-Goupil M., Kwon T. G., Eto M. et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma : results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann. Oncol.* 2018. V. 29. P. 2371.
119. Gu D. H., Mao J. H., Pan X. D. microRNA-302c-3p inhibits renal cell carcinoma cell proliferation by targeting Grb2-associated binding 2 (Gab2). *Oncotarget.* 2017. V. 8, № 16. P. 26334.
120. Gu L., Li H., Chen L. et al. MicroRNAs as prognostic molecular signatures in renal cell carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2015. V. 6, № 32. P. 32545.
121. Haas N. B., Manola J., Dutcher J. P. et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer : Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol.* 2017. V. 3. P. 1249.
122. Haas N. B., Robert J. M. , Uzzo G. et al. Initial results from ASSURE (E2805) : Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2015. V. 33. P. 403.
123. Hallscheidt P. J. et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI : prospective study with histopathological correlation. *J. Comput Assist. Tomogr.* 2005. V. 29. P. 64.
124. Hellenthal N. J., Underwood W., Penetrante R. et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2010. V. 184, № 3. P. 859–864.
125. Heng D. Y., Wells J. C., Rini B. I. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma : results from the

International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. Urol.* 2014. V. 66. P. 704–710.

126. Heng D. Y., Xie W., Regan M. M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model : a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013. V. 14. P. 141.

127. Heng D. Y., Xie W., Regan M. M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents : results from a large, multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2009. V. 27, № 34. P. 5794–5799.

128. Herzog C., Asinger R., Berger A. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease : improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011. V. 80. P. 572–586.

129. Hidaka H., Seki N., Yoshino H. et al. Tumor suppressive microRNA-1285 regulates novel molecular targets : aberrant expression and functional significance in renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2012. V. 3, № 1. P. 44.

130. Hirata H., Hinoda Y., Ueno K. et al. MicroRNA-1826 directly targets beta-catenin (CTNNB1) and MEK1 (MAP2K1) in VHL-inactivated renal cancer. *Carcinogenesis.* 2012. V. 33, № 3. P. 501–508.

131. Holoch D., Moazed D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nature Reviews Genetics.* 2015. V. 16, № 2. P. 71–84.

132. Huang G., Li X., Chen Z. et al. A Three-microRNA panel in serum : serving as a potential diagnostic biomarker for renal cell carcinoma. *Pathology & Oncology Research.* 2020. V. 26, № 4. P. 2425–2434.

133. Huang J., Dong B., Zhang J. et al. miR-199a-3p inhibits hepatocyte growth factor/c-Met signaling in renal cancer carcinoma. *Tumor Biology.* 2014. V. 35, № 6. P. 5833–5843.

134. Huang J., Yao X., Zhang J. et al. Hypoxia-induced downregulation of miR-30c promotes epithelial-mesenchymal transition in human renal cell carcinoma. *Cancer Science.* 2013. V. 104, № 12. P. 1609–1617.

135. Huang R., Zhang C., Wang X., Hu H. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T2 or Higher Stage Renal Tumors : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2021. V. 11. P. 680842.
136. Huang W. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours : a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006. V. 7, № 9. P. 735–740.
137. Hutson T. E., Thoreson G. R., Figlin R. A., Rini B. I. The evolution of systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2016. V. 35. P. 113–117.
138. Iorio M. V., Croce C. M. MicroRNA dysregulation in cancer : diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO molecular medicine.* 2012. V. 4, № 3. P. 143–159.
139. Jankowski J., Floege J., Fliser D. et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2021. V. 143. P. 1157–1172.
140. Jocham D., Richter A., Hoffmann L. et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy : phase III, randomised controlled trial. *Lancet.* 2004. V. 363. P. 594.
141. Jonasch E., Wood C. G., Matin S. F. et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009. V. 27, № 25. P. 4076–4081.
142. Jung M., Mollenkopf H. J., Grimm C. et al. MicroRNA profiling of clear cell renal cell cancer identifies a robust signature to define renal malignancy. *J. Cell. Molecul. Med.* 2009. V. 13, № 9b. P. 3918–3928.
143. Junqiang Liu et al. Analysis of clinical characteristics, radiological predictors, pathological features and perioperative outcomes associated with perinephric fat adhesion degree. URL : <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-58068/v1>.
144. Kajdasz A., Majer W., Kluzek K. et al. Identification of RCC Subtype-Specific microRNAs–Meta-Analysis of High-Throughput RCC Tumor microRNA Expression Data. *Cancers.* 2021. V. 13, № 3. P. 548.

145. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013. V. 48. P. 452–458.
146. Kang J., Lee S. Y., Lee S. Y. et al. microRNA-99b acts as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer by directly targeting fibroblast growth factor receptor 3. *Experim. Therap. Med*. 2012. V. 3, № 1. P. 149–153.
147. Karam J. A., Devine C. E., Urbauer D. L. et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur. Urol*. 2014. V. 66, № 5. P. 874–880.
148. Karellas M. E., O'Brien M. F., Jang T. L. et al. Partial Nephrectomy for Selected Renal Cortical Tumours of ≥ 7 cm. *BJU Int*. 2010. V. 106, № 10. P. 1484–1487.
149. Karnofsky D., Abelmann W. H. , Craver L. F. , Burchenal J. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948. V. 1. P. 634.
150. Kawakami K., Enokida H., Chiyomaru T. et al. The functional significance of miR-1 and miR-133a in renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*. 2012. V. 48, № 6. P. 827–836.
151. Khella H. W. Z., Bakhet M., Allo G. et al. miR-192, miR-194 and miR-215 : a convergent microRNA network suppressing tumor progression in renal cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 2013. V. 34, № 10. P. 2231–2239.
152. Kim H. L., Belldegrun A. S., Freitas D. G. et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma : implications for prognosis. *J. Urol*. 2003. V. 170. P. 1742.
153. Kocher N. J., Kunchala S., Reynolds C. et al. Adherent perinephric fat at minimally invasive partial nephrectomy is associated with adverse peri-operative outcomes and malignant renal histology. *BJU Int*. 2016. V. 117. P. 636–641.
154. Kroon B. K., de Bruijn R., Prevoo W. et al. Probability of downsizing primary tumors of renal cell carcinoma by targeted therapies is related to size at presentation. *Urology*. 2013. V. 81, № 1. P. 111–115.

155. Kutikov A., Uzzo R. G. The R. E. N. A. L. nephrometry score : a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J. Urol.* 2009. V. 182. P. 844–853.
156. Lampis A., Hahne J. C., Hedayat S., Valeri N. MicroRNAs as mediators of drug resistance mechanisms. *Curr. Opinion in Pharmacol.* 2020. V. 54. P. 44–50.
157. Lane B. R., Derweesh I. H., Kim H. L. et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* 2015. V. 33. P. 112e15–112e21.
158. Lardas M., Stewart F., Scrimgeour D. et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur. Urol.* 2016. V. 70. P. 265.
159. Lee R. C., Feinbaum R. L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993. V. 75. P. 843–854.
160. Lee S. S., Min H., Ha J. Y. et al. Dysregulation of the miRNA biogenesis components DICER1, DROSHA, DGCR8 and AGO2 in clear cell renal cell carcinoma in both a Korean cohort and the cancer genome atlas kidney clear cell carcinoma cohort. *Oncology Letters.* 2019. V. 18, № 4. P. 4337–4345.
161. Lee Y., Kim M., Han J. et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *The EMBO Journal.* 2014. V. 23, № 20. P. 4051–4060.
162. Li C., Wang R., Ma W. et al. Do Metastatic Kidney Cancer Patients Benefit From Cytoreductive Nephrectomy? A Real-World Retrospective Study From the SEER Database. *Front. Surg.* 2021. V. 8. P. 716455.
163. Li H., Zhao J., Zhang J. W. et al. MicroRNA-217, down-regulated in clear cell renal cell carcinoma and associated with lower survival, suppresses cell proliferation and migration. *Neoplasma.* 2013. V. 60, № 5. P. 511–515.
164. Li M., Wang Y., Song Y. et al. MicroRNAs in renal cell carcinoma : a systematic review of clinical implications. *Oncology reports.* 2015. V. 33, № 4. P. 1571–1578.

165. Li S., Chen T., Zhong Z. et al. microRNA-155 silencing inhibits proliferation and migration and induces apoptosis by upregulating BACH1 in renal cancer cells. *Molecular Medicine Reports*. 2012. V. 5, № 4. P. 949–954.
166. Liang J., Zhang Y., Jiang G. et al. MiR-138 induces renal carcinoma cell senescence by targeting EZH2 and is downregulated in human clear cell renal cell carcinoma. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*. 2014. V. 21, № 2. P. 83–91.
167. Lin S., Gregory R. I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2015. V. 15, № 6. P. 321–333.
168. Liu F., Chen N., Xiao R. et al. miR-144-3p serves as a tumor suppressor for renal cell carcinoma and inhibits its invasion and metastasis by targeting MAP3K8. *Biochem. Biophys. Res. Communications*. 2016. V. 480, № 1. P. 87–93.
169. Liu R., Chen Y., Shou T. et al. miRNA-99b-5p targets FZD8 to inhibit non-small cell lung cancer proliferation, migration and invasion. *OncoTargets and Therapy*. 2019. V. 12. P. 2615.
170. Liu S., Wang Y., Li W. et al. miR-221-5p acts as an oncogene and predicts worse survival in patients of renal cell cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. V. 119. P. 109406.
171. Long C. J., Canter D. J., Kutikov A. et al. Partial Nephrectomy for Renal Masses ≥ 7 cm : Technical, Oncological and Functional Outcomes. *BJU Int*. 2012. V. 109, № 10. P. 1450–1456.
172. Lu R., Ji Z., Li X. et al. miR-145 functions as tumor suppressor and targets two oncogenes, ANGPT2 and NEDD9, in renal cell carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncology*. 2014. V. 140, № 3. P. 387–397.
173. Lukamowicz-Rajska M., Mittmann C., Prummer M. et al. MiR-99b-5p expression and response to tyrosine kinase inhibitor treatment in clear cell renal cell carcinoma patients. *Oncotarget*. 2016. V. 7, № 48. P. 78433.
174. Luo X. Li J. -X., Liu Y. -T. et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma :

a systematic review and meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. V. 23. P. 6079.

175. Lv J., Zhu Y., Zhang Q. An increased level of MiR-222-3p is associated with TMP2 suppression, ERK activation and is associated with metastasis and a poor prognosis in renal clear cell carcinoma. *Cancer Biomarkers*. (Preprint). 2020. P. 1–9.

176. Lv L., Huang F., Mao H. et al. MicroRNA-21 is overexpressed in renal cell carcinoma. *The International Journal of Biological Markers*. 2013. V. 28, № 2. P. 201–207.

177. Maisel F., Smolle M., Mollnar S. et al. Benefit of Metastasectomy in Renal Cell Carcinoma : A Propensity Score Analysis. *Clin. Genitourinary Cancer*. 2022. V. 20, № 4. P. 344–353.

178. Majid S., Saini S., Dar A. A. et al. MicroRNA-205 inhibits Src-mediated oncogenic pathways in renal cancer. *Cancer Research*. 2011. V. 71, № 7. P. 2611–2621.

179. Marandino L., Raggi D., Necchi A. et al. Neoadjuvant Treatment in Renal Cell Carcinoma : Transforming Challenges into Opportunities. *Eur. Urol.* 2022. V. 81, № 6. P. 574–575.

180. Marconi L. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur. Urol.* 2016. V. 69. P. 660.

181. Marcus S. G., Choyke P. L., Reiter R. et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J. Urol.* 1993. V. 150. P. 463–466.

182. Mariusdottir E., Jonsson E., Marteinson VT. et al. Kidney Function Following Partial or Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma : A Population-Based Study. *Scand. J. Urol.* 2013. V. 47, № 6. P. 476–482.

183. Massari F., Di Nunno V., Mollica V. et al. Adjuvant Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Renal Cell Carcinoma : A Meta-Analysis of Available Clinical Trials. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2019. V. 17. P. e339.

184. Maturen K. E. et al. Renal mass core biopsy : accuracy and impact on clinical management. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007. V. 188. P. 563.

185. McCormick R. I., Blick C., Ragoussis J. et al. miR-210 is a target of hypoxia-inducible factors 1 and 2 in renal cancer, regulates ISCU and correlates with good prognosis. *Br. J. Cancer*. 2013. V. 108, № 5. P. 1133–1142.
186. McIntosh A. G., Umbreit E. C., Holland L. C. et al. Optimizing patient selection for cytoreductive nephrectomy based on outcomes in the contemporary era of systemic therapy. *Cancer*. 2020. V. 126. P. 3950–3960.
187. Mejean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2018. V. 379. P. 417–427.
188. Merhautova J., Hezova R., Poprach A. et al. miR-155 and miR-484 are associated with time to progression in metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Biomed. Res. Int*. 2015. V. 2015. P. 941980.
189. Miller D. et al. Partial nephrectomy for small renal masses : an emerging quality of care concern? *J. Urol*. 2006. V. 175, № 3. P. 853–857.
190. Moinzadeh A., Libertino J. A. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J. Urol*. 2004. V. 171. P. 598.
191. Morris M. R. Latif F. The epigenetic landscape of renal cancer. *Nature Reviews Nephrology*. 2017. V. 13, № 1. P. 47.
192. Motzer R. J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2013. V. 369. P. 722.
193. Motzer R. J. et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2012. V. 30. P. 1371.
194. Motzer R. J., Bacik J., Murphy B. A. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2002. V. 20. P. 289.
195. Motzer R. J., Haas N. B., Donskov F. et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2017. V. 35. P. 3916.

196. Motzer R. J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1999. V. 17, № 8. P. 2530.
197. Motzer R. J., Ravaud A., Patard J. J. et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy : Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur. Urol.* 2018. V. 73. P. 62.
198. Motzer R., Alekseev B., Rha S. Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 84. P. 1289–1300.
199. Nakada C., Tsukamoto Y., Matsuura K. et al. Overexpression of miR-210, a downstream target of HIF1 α , causes centrosome amplification in renal carcinoma cells. *J. Pathology.* 2011. V. 224, № 2. P. 280–288.
200. NCCN Guidelines on Kidney Cancer, Version 3. 2023. URL : <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>.
201. Oken M. M., Creech R. H., Tormey D. C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982. V. 5, № 6. P. 649–655.
202. Okhunov Z., Rais-Bahrami A., George K. et al. The comparison of three renal tumor scoring systems : C-Index, P. A. D. U. A., and R. E. N. A. L. nephrometry scores. *J. Endourol.* 2011. V. 25. P. 1921.
203. Pedrosa I., Sun M. R., Spencer M. et al. MR imaging of renal masses : correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics.* 2008. V. 28. P. 985.
204. Piletič K., Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Archives of toxicology.* 2016. V. 90, № 10. P. 2405–2419.
205. Powles T. et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur. Urol.* 2011. V. 60. P. 448.

206. Powles T., Kayani I., Blank C. et al. The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann. Oncol.* 2011. V. 22, № 5. P. 1041–1047.
207. Powles T., Sarwar N., Stockdale A. et al. Safety and efficacy of pazopanib therapy prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *JAMA Oncol.* 2016. V. 2, № 10. P. 1303–1309.
208. Ravaud A., Motzer R. J., Pandha H. S. et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N. Engl. J. Med.* 2016. V. 375. P. 2246.
209. Renner A., Samtani S., Marin A. et al. Is Cytoreductive Nephrectomy Still a Standard of Care in Metastatic Renal Cell Carcinoma? *J. Kidney Cancer VHL.* 2019. V. 6, № 1. P. 1–7.
210. Rini B. I., Plimack E. R., Takagi T. et al. A phase II study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. *J. Urol.* 2015. V. 194. P. 297–303.
211. Rodriguez A., Griffiths-Jones S., Ashurst J. L., Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome research.* 2004. V. 14, № 10a. P. 1902–1910.
212. Rosa A., Brivanlou A. H. A regulatory circuitry comprised of miR-302 and the transcription factors OCT4 and NR2F2 regulates human embryonic stem cell differentiation. *EMBO J.* 2011. V. 30. P. 237–248.
213. Rosevear H. M., Gellhaus P. T., Lightfoot A. J. et al. Utility of the RENAL nephrometry scoring system in the real world : predicting surgeon operative preference and complication risk. *BJU Int.* 2011. V. 109. P. 700.
214. Royal R. E., Steinberg S. M., Krouse R. S. et al. Correlates of response to IL-2 therapy in patients treated for metastatic renal cancer and melanoma. *Cancer J. Sci . Am.* 1996. V. 2, № 2. P. 91–98.
215. Sacco E., Pinto F., Sasso F. et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol. Int.* 2009. V. 83. P. 1.

216. Saini H. K., Griffiths-Jones S., Enright A. J. Genomic analysis of human microRNA transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007. V. 104, № 45. P. 17719–17724.
217. Saini S., Yamamura S., Majid S. et al. MicroRNA-708 induces apoptosis and suppresses tumorigenicity in renal cancer cells. *Cancer Research*. 2011. V. 71, № 19. P. 6208–6219.
218. Samaan S., Khella H. W., Girgis A. et al. miR-210 is a prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma. *J. Mol. Diagnostics*. 2015. V. 17, № 2. P. 136–144.
219. Schmidbauer J. et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur. Urol*. 2008. V. 53. P. 1003.
220. Schwentner C., Janssen M. W. W., Linxweiler J. et al. Survival Outcomes in Patients With Large (≥ 7 cm) Clear Cell Renal Cell Carcinomas Treated With Nephron-Sparing Surgery Versus Radical Nephrectomy : Results of a Multicenter Cohort With Long-Term Follow-Up. *PloS One*. 2018. V. 13, № 5. P. e0196427.
221. Semko S., Pikul M., Voylenko O. et al. 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.
222. Semko S., Pikul M., Voylenko O. et al. 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.
223. Shahait M., Mukherji D., El-Hout Y. Partial nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma : where do we stand? *Indian J. Urol.* 2015. V. 31. P. 102–105.
224. Sharma P., Zargar-Shoshtari K., Caracciolo J. T. et al. Sarcopenia as a predictor of overall survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* 2015. V. 33, № 8. P. 339.
225. Sheth S. et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma : role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics*. 2001. V. 21. P. S237.

226. Shinmei S., Sakamoto N., Goto K. et al. MicroRNA-155 is a predictive marker for survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Int. J. Urology*. 2013. V. 20, № 5. P. 468–477.
227. Shiomi E., Sugai T., Ishida K. et al. Analysis of expression patterns of microRNAs that are closely associated with renal carcinogenesis. *Frontiers in Oncology*. 2019. V. 9. P. 431.
228. Siegel R. et al. Cancer Statistics, 2020. *Ca Cancer J. Clin.* 2020. V. 70. P. 7–30. doi : 10.3322/caac.21590.
229. Silberstein J. L., Millard F., Mehrazin R. et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int.* 2010. V. 106. P. 1270–1276.
230. Silva-Santos R. M., Costa-Pinheiro P., Luis A. et al. MicroRNA profile : a promising ancillary tool for accurate renal cell tumour diagnosis. *Br. J. Cancer*. 2013. V. 109, № 10. P. 2646–2653.
231. Simmons M. N., Ching C. B., Samplaski M. K. et al. Kidney tumor location measurement using the C-index method. *J. Urol.* 2010. V. 183. P. 1708–1713.
232. Simmons M. N., Hillyer S. P., Lee B. H. et al. Diameter-Axial-Polar Nephrometry : Integration and optimization of R. E. N. A. L. and Centrality Index Scoring Systems. *J. Urol.* 2012. V. 199. P. 384–390.
233. Slaby O., Jancovicova J., Lakomy R. et al. Expression of miRNA-106b in conventional renal cell carcinoma is a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy. *J. Experim. Clin. Cancer Research*. 2010. V. 29, № 1. P. 1–7.
234. Slaby O., Redova M., Poprach A. et al. Identification of MicroRNAs associated with early relapse after nephrectomy in renal cell carcinoma patients. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2012. V. 51, № 7. P. 707–716.
235. Snow R. M. Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 1982. V. 20, № 2. P. 177–181.
236. Sobin L. H., Hermanek P., Hutter R. V. TNM classification of malignant tumors, ed. UICC. Vol. 7th edn. 2009.

237. Sun L., Fang Y., Wang X. et al. miR-302a inhibits metastasis and cetuximab resistance in colorectal cancer by targeting NFIB and CD44. *Theranostics*. 2019. V. 9, № 26. P. 8409.
238. Thiel D. D., Davidiuk A. J., Meschia C. et al. Mayo Adhesive Probability Score Is Associated With Localized Renal Cell Carcinoma Progression-free Survival. *Urology*. 2016. V. 89. P. 54.
239. Thomas A. A., Campbell S. C. Consolidative surgery after targeted therapy for renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* 2013. V. 31, № 6. P. 914–919.
240. Thomas A. A., Rini B. I., Lane B. R. et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2009. V. 181, № 2. P. 518–523.
241. Thomas A. Z., Adibi M., Borregales L. D. et al. Surgical Management of Local Retroperitoneal Recurrence of Renal Cell Carcinoma after Radical Nephrectomy. *J. Urol.* 2015. V. 194. P. 316.
242. Trinh Q. D., Bianchi M., Hansen J. et al. In-hospital mortality and failure to rescue after cytoreductive nephrectomy. *Eur. Urol.* 2013. V. 63, № 6. P. 1107–1114.
243. Tsui K. H., Shvarts O., Smith R. B. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma : a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J. Urol.* 2000. V. 163. P. 1090.
244. Ueno K., Hirata H., Shahryari V. et al. Tumour suppressor microRNA-584 directly targets oncogene Rock-1 and decreases invasion ability in human clear cell renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer*. 2011. V. 104, № 2. P. 308–315.
245. van der Veldt A. M., Meijerink M. R., van den Eertwegh A. J. et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer : primary tumor response. *Clin. Cancer Res.* 2008. V. 14, № 8. P. 431–436.
246. Van Poppel H. et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2011. V. 59. P. 543.

247. Van Praet C., Slots C., Vasdey N. et al. Current role of cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Turk. J. Urol.* 2021. V. 47 (suppl. 1) : S. 79–84.
248. Vano Y. -A., Elaidi R., Bennamoun M. et al. Nivolumab, nivolumab-ipilimumab, and VEGFR-tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for metastatic clear-cell renal cell carcinoma (BIONIKK) : a biomarker-driven, open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022. V. 23. P. 612–624.
249. Vasudev N. S., Wilson M., Stewart G. D. et al. Challenges of early renal cancer detection : symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open.* 2020. V. 10. P. e035938.
250. Vilaseca A., Guglielmetti G., Vertosick E. A. et al. Value of Partial Nephrectomy for Renal Cortical Tumors of cT2 or Greater Stage : A Risk-Benefit Analysis of Renal Function Preservation Versus Increased Postoperative Morbidity. *Eur. Urol. Oncol.* 2020. V. 3, № 3. P. 65–71.
251. Vishnoi A., Rani S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases : an overview. *MicroRNA Profiling.* 2017. P. 1–10.
252. 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.
253. Vitruk I., Semko S., Voylenko O. et al. 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.
254. Vitruk I., Voylenko O., Stakhovsky O. et al. Advantages of organ-sparing treatment approaches in metastatic kidney cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncology.* 2022. doi: 10.1007/s00432-022-04216-6.

255. Vitruk I., Voylenko O., Stakhovsky O. et al. Oncological and functional results of nephron-sparing surgery in large tumors. 10 years experience of a high volume center. 39th Congress of the Societe Internation. d'Urologie, 17–20 October 2019, Athens, Greece. *World J. Urol.* 2019. Vol. 17, № 12. P. 181.

256. Vitruk I., Voylenko O., Stakhovskyi O. et al. 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.

257. Vitruk Yu. V., Semko S. L., Voylenko O. A. et al. 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.

258. Vitruk Yu., Borikun T., Rossylina O. et al. 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.

259. Voylenko O. A., Stakhovsky O. E., Vitruk I. V. et al. Efficacy of Neoadjuvant Targeted Therapy in Treatment of Patients with Localised Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Adv. Urol.* 2021. V. 2021. P. 6674637.

260. Voylenko O., Stakhovskyi O., Kononenko O. et al. 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.

261. Voylenko O., Stakhovskyi O., Kononenko O. et al. The use of neo adjuvant targeted therapy in patients with localized RCC. 10th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancer, 8–11 November 2018, Amsterdam, The Netherlands. *Pub. Urol. Suppl.* 2018. Vol. 17, № 14. P. e. 2939.

262. Voylenko O., Stakhovskyi O., Kononenko O. et al. 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.

263. Vujičić B., Turk T., Crnčević-Orlić Z. et al. Diabetic Nephropathy. Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus / ed. by O. O. Oguntibeju. Rijeka : InTech, 2012. P. 71–96.
264. Walther M. M., Yang J. C., Pass H. I. et al. Cyto-reductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J. Urol. 1997. V. 158, № 5. P. 1675–1678.
265. Wang G., Chen L., Meng J. et al. Overexpression of microRNA-100 predicts an unfavorable prognosis in renal cell carcinoma. Int. Urology and Nephrology. 2013. V. 45, № 2. P. 373–379.
266. Wang Q., Wang Y., Minto A. W. et al. MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. The FASEB J. 2018. V. 22, № 12. P. 4126–4135.
267. Wang R., Ma Y., Yu D. et al. miR-377 functions as a tumor suppressor in human clear cell renal cell carcinoma by targeting ETS1. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2015. V. 70. P. 64–71.
268. Wang X., Chen X., Wang R. et al. microRNA-200c modulates the epithelial-to-mesenchymal transition in human renal cell carcinoma metastasis. Oncology Reports. 2013. V. 30, № 2. P. 643–650.
269. Wen J., Lv Z., Ding H. et al. Association of miRNA biosynthesis genes DROSHA and DGCR8 polymorphisms with cancer susceptibility : a systematic review and meta-analysis. Bioscience Reports. 2018. V. 38, № 3. P. BSR20180072.
270. White P. F., Kehlet H., Neal J. M. et al. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery : from multimodal analgesia to perioperative medical care. Anesth. Analg. 2007. V. 104. P. 1380–1396.
271. Wolf J. S., Aronson F. R., Small E. J., Carroll P. R. Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma : a component of systemic treatment regimens. J. Surg. Oncol. 1994. V. 55, № 1. P. 7–13.
272. Wotschovsky S., Gummlich L., Liep J. et al. Integrated microRNA and mRNA Signature Associated with the Transition from the Locally Confined to the

Metastasized Clear Cell Renal Cell Carcinoma Exemplified by miR-146-5. PLoS One. 2016. V. 11, № 2. P. e0148746.

273. Wotschovsky Z., Meyer H. A., Jung M. et al. Reference genes for the relative quantification of microRNAs in renal cell carcinomas and their metastases. Analytical biochemistry. 2011. V. 417, № 2. P. 233–241.

274. Wu D., Pan H., Zhou Y. et al. microRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase 9 in renal cell carcinoma. Molecul. Med. Reports. 2014. V. 9, № 6. P. 2491–2498.

275. Wu X., Weng L., Li X. et al. Identification of a 4-microRNA signature for clear cell renal cell carcinoma metastasis and prognosis. PloS One. 2012. V. 7, № 5. P. e35661.

276. Xiang C., Cui S. P., Ke Y. MiR-144 inhibits cell proliferation of renal cell carcinoma by targeting MTOR. J. Huazhong University of Science and Technology. 2016. V. 36, № 2. P. 186–192.

277. Xiao W., Lou N., Ruan H. et al. Mir-144-3p promotes cell proliferation, metastasis, sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma by downregulating ARID1A. Cellular Physiology and Biochemistry. 2017. V. 43, № 6. P. 2420–2433.

278. Xiao X., Tang C., Xiao S. et al. Enhancement of proliferation and invasion by MicroRNA-590-5p via targeting PBRM1 in clear cell renal carcinoma cells. Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics. 2012. V. 20, № 11. P. 537–544.

279. Xu X., Wu J., Li S. et al. Downregulation of microRNA-182-5p contributes to renal cell carcinoma proliferation via activating the AKT/FOXO3a signaling pathway. Molecular Cancer. 2014. V. 13, № 1. P. 1–11.

280. Yamada Y., Arai T., Kojima S. et al. Regulation of antitumor miR-144-5p targets oncogenes : direct regulation of syndecan-3 and its clinical significance. Cancer science, 2018. V. 109, № 9. P. 2919–2936.

281. Yamada Y., Hidaka H., Seki N. et al. Tumor-suppressive micro RNA-135a inhibits cancer cell proliferation by targeting the c-MYC oncogene in renal cell carcinoma. *Cancer Science*. 2013. V. 104, № 3. P. 304–312.
282. Yamasaki T., Seki N., Yoshino H. et al. MicroRNA-218 inhibits cell migration and invasion in renal cell carcinoma through targeting caveolin-2 involved in focal adhesion pathway. *J. Urology*. 2013. V. 190, № 3. P. 1059–1068.
283. Yamasaki T., Seki N., Yoshino H. et al. Tumor-suppressive micro RNA-1291 directly regulates glucose transporter 1 in renal cell carcinoma. *Cancer Science*. 2013. V. 104, № 11. P. 1411–1419.
284. Ye J., Xu M., Tian X. et al. Research advances in the detection of miRNA. *J. Pharmac. An*. 2019. V. 9, № 4. P. 217–226.
285. Yeh I., Liu K. T., Shen J. H. Identification of the Potential Prognostic Markers from the miRNA-lncRNA-mRNA Interactions for Metastatic Renal Cancer via Next-Generation Sequencing and Bioinformatics. *Diagnostics*. 2020. V. 10, № 4. P. 228.
286. Yoshino H., Enokida H., Itesako T. et al. Tumor-suppressive micro RNA-143/145 cluster targets hexokinase-2 in renal cell carcinoma. *Cancer Science*. 2013. V. 104, № 12. P. 1567–1574.
287. Yu H., Lin X., Wang F. et al. Proliferation inhibition and the underlying molecular mechanisms of microRNA 30d in renal carcinoma cells. *Oncology Letters*. 2014. V. 7, № 3. P. 799–804.
288. Yu Z., Ni L., Chen D. et al. Identification of miR-7 as an oncogene in renal cell carcinoma. *J. Molecular Histology*. 2013. V. 44, № 6. P. 669–677.
289. Yuan J., Jiang L., Guo C. The micro RNA hsa-miR-377-3p inhibits tumor growth in malignant melanoma. *RSC advances*. 2019. V. 9, № 33. P. 19057–19064.
290. Zajic T., Moser E. Procedure guidelines for dynamic renal scintigraphy. *Nuklearmedizin*. 2004. V. 43. P. 177–180.

291. Zaman M. S., Thamminana S., Shahryari V. et al. Inhibition of PTEN gene expression by oncogenic miR-23b-3p in renal cancer. *PloS One*. 2012. V. 7, № 11. P. e50203.
292. Zealy R. W., Wrenn S. P., Davila S. et al. microRNA-binding proteins : specificity and function. *Wiley Interdisciplinary Reviews : RNA*, 2017. V. 8, № 5. P. e1414.
293. Zhang C., Mo R., Yin B. et al. Tumor suppressor microRNA 34a inhibits cell proliferation by targeting Notch1 in renal cell carcinoma. *Oncology Letters*. 2014. V. 7, № 5. P. 1689–1694.
294. Zhao J. J., Chen P. J., Duan R. Q. et al. Up-regulation of miR-630 in clear cell renal cell carcinoma is associated with lower overall survival. *Int. J. Clin. Experim. Pathology*. 2014. V. 7, № 6. P. 3318.
295. Zhao J., Lei T., Xu C. et al. MicroRNA-187, down-regulated in clear cell renal cell carcinoma and associated with lower survival, inhibits cell growth and migration though targeting B7-H3. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013. V. 438, № 2. P. 439–444.
296. Zhao L., Quan J., Li Z. et al. MicroRNA 222 3p promotes tumor cell migration and invasion and inhibits apoptosis, and is correlated with an unfavorable prognosis of patients with renal cell carcinoma. *Int. J. Mol. Med*. 2019. V. 43, № 1. P. 525–534.
297. Zheng Y., Espiritu P., Hakky T. et al. Predicting ease of perinephric fat dissection at time of open partial nephrectomy using preoperative fat density characteristics. *BJU Int*. 2015. V. 114. P. 872–880.

ДОДАТОК А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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., Витрук Ю. В., Стаховський Э. А. Анализ частоты побочных эффектов при проведении таргетной терапии в неoadъювантном 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., Стаховский А. Э., Витрук Ю. В., Стаховский 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. Клин. онкология. 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. Клин. онкология. 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. Клин. онкология. 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. Клин. онкология. 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.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

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., Гаврилук О. М., Стаховський О. Е., Яцина О. І. Особливості діагностики та фактори прогнозу нирково-клітинного раку : метод. рекомендації. Київ, 2011. 35 с.
26. Дєдков 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 neo adjuvant 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. 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.

37. 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.

38. Вітрук Ю. В., Семко С. Л., Стаховський Е. О., Войленко О. А., Борікун Т. В., Яловенко Т. М., Россильна 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://nir100rokiv.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.

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Усні доповіді

- Ад’ювантна терапія місцево-поширеного та метастатичного раку нирки. Науково-практична конференція «МОВЕМБЕР – 2022. Зміна парадигми діагностики та лікування раку передміхурової залози. Ключові питання раку нирки», 24–25 листопада 2022 року, ONLINE.
- Персоніфіковане лікування хворих на метастатичний нирково-клітинний рак. Науково-практична конференція «МОВЕМБЕР – 2021», 25–26 листопада 2021 року, ONLINE.
- Вплив пухлини на морфо-функціональні зміни в нирці. XIV Конгрес онкологів та радіологів України, присвячений 100-річчю Національного інституту раку, 30 вересня – 2 жовтня 2021 року, м. Київ.
- Вибір I лінії таргетної терапії у хворих на метастатичний нирково-клітинний рак на основі оцінки експресії мікроРНК у пухлинній тканині. Там само.
- Циторедуктивна резекція нирки – новий підхід до лікування мНКТ. Науково-практична конференція «Рак нирки та сечовивідних шляхів – UPDATE», 18 грудня 2020 року, ONLINE.
- Особливості діагностики та персоналізоване лікування метастатичного раку нирки. Там само.
- Алгоритм діагностики та лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак. Науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», 22–23 жовтня 2020 року, м. Дніпро.
- Сучасний алгоритм діагностики пухлин нирок з точки зору українських стандартів, погляд хірурга. VIII Національний конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні – 2020», 1–3 липня 2020 року, ONLINE.

– Циторедуктивна резекція при нирково-клітинному раку. Науково-практична конференція з онкоурології «МОВЕМБЕР–2019», 28–29 листопада 2019 року, м. Київ.

– Персоніфіковане лікування хворих на нирково-клітинний рак у XXI столітті. Науково-практична конференція «Інноваційні технології скринінгу, діагностики та персоніфікованої терапії раку», 3–4 жовтня 2019 року, м. Київ.

– Міфи та реалії таргетної терапії метастатичного раку нирки. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування онкологічних захворювань репродуктивної сфери», 19–20 вересня 2019 року, м. Вінниця.

– Циторедуктивна резекція та системна терапія – нові можливості підвищення виживаності хворих на мНКТ. VIII Міжнародний конгрес СОУУ «Досягнення і перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів», 11–13 квітня 2019 року, м. Київ.

– Онкологічні та функціональні результати резекції при пухлинах нирки більше 7 см (10-річний досвід високоспеціалізованого центру). Там само.

– Чи є місце хірургії в лікуванні метастатичного нирково-клітинного раку? Сучасний стан проблеми. Науково-практична конференція «Стандарти та нові досягнення в діагностиці та лікуванні раку уrogenітального тракту», 13–14 грудня 2018 року, м. Київ.

– Класифікація та оцінка анатомо-функціональних змін, необхідних для вибору тактики лікування хворих на нирково-клітинний рак. Там само.

– Органозберігаюча тактика та результати лікування пізніх стадій раку нирки. Науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», 4–5 листопада 2018 року, м. Дніпро.

– Епідеміологія раку нирки в Україні. Оцінка результатів лікування. Рада експертів «Ад'ювантна терапія пацієнтів з раком нирки в Україні», 21 вересня 2018 року, м. Київ.

- Тактика хірургічного лікування при метастатичному нирково-клітинному раку. Ювілейна науково-практична конференція «Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи», 19–20 квітня 2018 року, м. Київ.
- Сучасні методи діагностики та лікування нирково-клітинного раку. Семінар урологів та хірургів Волинської області «Актуальні питання онкоурології» під патронатом Національного інституту раку, 15 грудня 2017 року, м. Луцьк.
- Види ішемії при резекції нирки та їх вплив на функціональний стан. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування онкоурологічних захворювань», 16–17 листопада 2017 року, м. Київ.
- Економічна ефективність впровадження ранньої діагностики та органозберігаючого лікування раку нирки. Ювілейна науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія», 5–6 жовтня 2017 року, м. Харків.
- Шляхи зменшення інвалідизації населення України з приводу захворювань сечостатевої системи. Там само.
- Порівняльний аналіз українських стандартів лікування раку нирки із стандартами EAU та NCCN. VII Міжнародна науково-практична конференція «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів», 27–29 квітня 2017 року, м. Київ.
- Аналіз інвалідності населення внаслідок хвороб сечостатевої системи. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», 28 жовтня 2016 року, м. Дніпро.
- Алгоритм діагностики раку нирки. XIII з'їзд онкологів та радіологів України, 26–28 травня 2016 року, м. Київ.
- Сучасний стан забезпечення медичною допомогою хворих на метастатичний рак нирки в рамках загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями. Рада експертів «Перша та друга лінії

таргетної терапії метастатичного раку нирки: шляхи покращення виживаності пацієнтів в Україні», 5 листопада 2015 року, м. Київ.

- Treatment outcomes for partial resection in RCC patients with tumors more than 7 cm. XLIV Congress of the Polish Urological Association, 4–6 September 2014, Warsaw, Poland.

- Діагностика нирково-клітинного раку: що змінилось за останнє десятиліття? Науково-практична конференція «Сучасні підходи до діагностики та лікування нирково-клітинного раку», 29 листопада 2013 року, м. Київ.

- Особливості видалення пухлин воріт нирки. Науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – 2013», 30–31 травня 2013 року, м. Харків.

- Аналіз причин нефректомії в Україні. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечовивідних шляхів», 18–20 квітня 2013 року, м. Київ.

- Об'єм функціонуючої паренхіми – показник до резекції нирки при нирково-клітинному раку. Там само.

- Лікування хворих на метастатичний рак нирки – клінічні випадки. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Онко-2012. Протиріччя в онкоурології», 19–20 жовтня 2012 року, м. Одеса.

- Циторедуктивна резекція нирки. Конференція онкоурологів країн СНД «Актуальні питання діагностики та лікування місцево-поширеного та метастатичного раку нирки, сечового міхура, передміхурової залози», 6–7 квітня 2012 року, м. Київ.

- Treatment of the metastatic RCC. RCC expert workshop. 9 April 2011, Paris, France.

- Сучасні підходи до діагностики, диференційної діагностики та фактори прогнозу нирково-клітинного раку. Науково-практичний семінар «Актуальні питання онкоурології», 1 квітня 2011 року, м. Луцьк.

Постерні доповіді

- Oncological results of cytoreductive partial nephrectomy in mRCC patients. 37th Annual EAU Congress (EAU 2022), 1–4 July 2022, Amsterdam, Netherlands.
- Advantages of Organ-Sparing Management in Metastatic Kidney Cancer. 41th Congress of the Société Internationale d’Urologie, 10–14 November 2021, Dubai, United Arab Emirates.
- Predictive Value of miR-99b, -210 and -377 Expression for Targeting Therapy in Patient with RCC. Там само.
- Cytoreductive kidney resection plus system therapy – a new way to increase the survival rate at mRCC 39th Congress of the Société Internationale d’Urologie, 17–20 October 2019, Athens, Greece.
- Oncological and functional results of nephron-sparing surgery in large tumors. 10 years experience of a high volume center. Там само.
- Results of nephron-sparing surgery with metastatic RCC. EAU 19th Central European Meeting (CEM), 9–10 May 2019, Vienna, Austria.
- Does expansion of indications for nephron sparing surgery reflects on the increasing incidence of local recurrence. Там само.
- Comparison long-term functional outcomes after radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. 34nd Annual EAU Congress (EAU 2019), 15–19 March 2019, Barselona, Spain.
- The volume of the functional renal parenchyma as objective indicator for the resection of RCC: results from high volume center. Там само.
- Assessment of factors affecting selection of appropriate surgical tactics in the treatment of renal cell carcinoma. 37th Congress of the Société Internationale d’Urologie, 19–22 October 2017, Lisbon, Portugal.
- Neoadjuvant targeted therapy in treatment of localized renal cell cancer. EAU 16th Central European Meeting (CEM), 7–8 October 2016, Vienna, Austria.
- Metastatic potential of hilar renal tumors. Там само.

- Nephron sparing surgery in patients with intravenous extension of renal cell carcinoma. 31th Annual EAU Congress, 11–15 March 2016, Munich, Germany.
- Oncological and functional results of nephron-sparing surgery for renal tumors larger than 70 mm. EAU 15th Central European Meeting (CEM), 02–04 October 2014, Budapest, Hungary.
- Kidney function correlation with RFPV and the size of the lesion in RCC. 30th Annual EAU Congress, 20–24 March 2015, Madrid, Spain.
- Effectiveness of nephron-sparing surgery in tumors more than 70 mm. 6th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancer, 12–16 November 2014, Lisboa, Portugal.
- Functional results of nephron-sparing approach for tumors larger than 7 cm in patients with RCC. 34rd Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU), 12–15 October 2014, Glasgow, Scotland, UK.
- Correlation between renal tumor size and kidney functional status. EAU 14th Central European Meeting (CEM), 10–12 October 2014, Cracow, Poland.
- N.C.I.U. nephrometry and remaining functional parenchyma as a new tool indicator for partial nephrectomy in RCC. 29th Annual EAU Congress, 11–15 April 2014, Stockholm, Sweden.
- Role of partial cytoreduction in metastatic renal cell carcinoma. Tamcamo.
- Complications after partial nephrectomy in treatment of renal cell carcinoma. 5th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancer, 15–17 November 2013, Marseille, France.
- Partial nephrectomy for RCC complication analysis. EAU 9th South Eastern European Meeting (SEEM), 1–3 November 2013, Thessaloniki, Greece.
- Functional renal parenchymas score as an indicator for partial nephrectomy in renal tumors. EAU 13th Central European Meeting (CEM), 4–6 October 2013, Prague, Czech Republic.

- Partial cytoreductive nephrectomy versus cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. 33rd Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU), 8–12 September 2013, Vancouver, Canada.
- Partial nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. 28th Annual EAU Congress, 15–19 March 2013, Milan, Italia.

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Вибір тактики хірургічного лікування хворих на інтимо-екстринний рак
(найменування протоколу для впровадження)
- Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів)
Стаховський Е.О., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Е., Вукалович П.С.
- Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2016)
- Впроваджено в 201 9 - 201 9 рр.
- Строки впровадження³ з 01.01.2019 по 31.12.2019
(Найменування лікувально-профілактичної установи)
- Загальна кількість спостережень³ 28
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ²
1.	Клінічні показники:		
	- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%)	90%	90%
	- підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%)		
	Результати лікування:		
	- безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою BOO3), (%);	40%	40%
2.	- досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду);	30%	30%
	- віддалені результати лікування;		
	- зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%);		
	- скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%);	2-3	
	- зменшення лікарняної летальності, (%);		
3.	- скорочення строків перебування в стаціонарі (днів);		
	- скорочення строків амбулаторного обстеження хворих (днів);		
	Соціальні:		
	- покращення якості життя хворого;	90%	90%
	- збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років);	50%	50%
4.	- зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
	- повернення до суспільно-корисної праці, (%).		
	Економічні:		
	(визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

- Зауваження, пропозиції
- 28 12 2015 р.
- Затверджую
- Затверджую

Примітки:

- Успішність акту впровадження затверджує заст. начальник управління охорони здоров'я обласної, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій
- Заповнюють розробники
- Заповнюють ті, хто впроваджує розробку
- В акті впровадження тільки ті показники, на які впливає запровадження розробки.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Вибір тактики хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак
(найменування пропозиції для впровадження)¹
- Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів)²
Стаховський Е.О., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Е., Вукалович П.С.
- Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2016)
- Впроваджено в 201__ - 201__ рр.
- Строки впровадження³ з 01. 2015 по 02. 2015
(Найменування лікувально-профілактичної установи)⁴
- Загальна кількість спостережень³
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ¹
1.	Клінічні показники:		
	- підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%)	90%	75%
	- підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%)		
	Результати лікування:		
	- безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%);	40%	30%
2.	- досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду);	30%	21%
	- віддалені результати лікування;		
	- зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%);	2-3	1-2
	- скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%);		
	- зменшення ліжкоденної летальності, (%);		
3.	- скорочення строків перебування в стаціонарі (днів);		
	- скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів);		
	- скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);		
	Соціальні:		
	- покращання якості життя хворого;	90%	80%
4.	- збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяця, років);	50%	40%
	- зменшення ступеня інвалідизації, (%);		
	- повернення до суспільно-корисної праці, (%).		
	Економічні:		
	(визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

- Зауваження, пропозиції
24. 12. 2015 р.
- Григорук Т.І.
- (відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П.)

Примітки:

- У загальні акти впровадження затверджує заст. начальник управління охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій
- Залоговість розробки
- Залоговість її, що впроваджує розробку
- В акт вноситься тільки її позначення, на які вноситься затвердження розробки



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Особливості діагностики та фактори прогнозу нирково-судинного раку
(найменування пропозиції для впровадження¹)
2. Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установка-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²)
Стаховський Е.О., Головка Т.С., Вітрук Ю.В., Войленко О.А.,
Гаврилюк О.М., Стаховський О.Е., Яцина О.І.
3. Джерело інформації: (Методичні рекомендації – 2011р.).
4. Впроваджено в 2020-2022рр.
(Найменування лікувально-профілактичної установи³)
5. Строки впровадження³ з 01.12.2020 по 28.12.2020
6. Загальна кількість спостережень³ 31
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередній (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа підживлювальних ускладнень, (%); - зменшення лікаринної детоксикації, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	90% 95%	90% 95%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяць, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	3-4	8-7
3.	Економічні: (зниження витрат на впровадження нових технологій на сукупні витрати дискусально-діагностичного процесу, якщо не обґрунтовано конкретним розрахунком у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції на впровадження

28.12.2020 р.

Олександр Р. В.

Світлана

Відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Т.

Примітки:

- 1) Усі дані даного впровадження стосуються лише показників утримання здоров'я лікарів області, Києва та Севастопольської міських адміністрацій.
- 2) Дані стосуються розробки.
- 3) Дані стосуються кількості спостережень, якщо не обґрунтовано конкретним розрахунком у гривнях.
- 4) Якщо друкуються тільки показники, то на відміну: запропонована розробка.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Керована гіпотензія при резекції нирки
2. Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(найменування провадженні для впровадження¹⁾
(установа-розробник, її контактна адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²⁾)
3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2015)
4. Впроваджено в 2020 - 2020 рр.
5. Строки впровадження³ з 01.01.2020 по 28.12.2020
6. Загальна кількість спостережень³ 26
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ¹	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення часу до госпіталізації ускладнень, (%); - зменшення лікарняної нестачності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	40% 30% 2-3	40% 30% 2-3
2.	Соціальні: - покращення якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяці, роки); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

28. 12 2020 р.

Савен Р.В. Савен
(підпис, який за впровадження посади, підпис, П.І.Т.)

Примітка:

- 1) У заголовку акту впровадження зазначається загальна інформація управління охороною здоров'я області, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій
- 2) Зазначається розробник
- 3) Зазначається п. хто впроваджує розробку
- 4) В акті провадження підписи посадових осіб вносять запроваджені розробки



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Вибір тактики хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак
(найменування пропозиції для впровадження¹)
- Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²)
Стаховський Е.О., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Е., Вукалович П.С.
- Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2016)
- Впроваджено в 2020 - 2020 рр.
- Строки впровадження³ з 01.01.2020 по 28.12.2020
(Найменування лікувально-профілактичної установи⁴)
- Загальна кількість спостережень³ 37
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ¹
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередній (опісля) регресії новоутворень за шкалою ВООЗ, (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної детальної, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	90%	90%
		40%	40%
		30%	30%
		2-3	2-3
2.	Соціальні: - покращення якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяць, роки); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	90%	90%
		50%	50%
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо не обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції не має

28.12.2020 р.

Савчук Р.В.
(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.І.)

Примітки:

- 1) Усі дані акту впровадження заповнюються відповідно до вимог опитування опортуністичного обстеження, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій.
- 2) Інституція розробника.
- 3) Інституція, в якій впроваджується розробка.
- 4) Власний розрахунок, який є обов'язковим для всіх видів запропонованих розробок.



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вибір тактики хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак

(найменування пропозиції для впровадження¹)

2. Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43

(установо-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²)

Стаховський Е.О., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Е., Вукалович П.С.

3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2016)

4. Впроваджено в 2020 - 2020 рр.

(Найменування лікувально-профілактичної установи³)

5. Строки впровадження⁴ з 01.01.2020 по 28.12.2020

6. Загальна кількість спостережень¹ 30

7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації⁵

№ п/п	Показники ефективності ²	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ¹
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікаринної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків лікування обстежених хворих, (днів);	90%	90%
		40%	40%
		30%	30%
		2-3	2-3
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	90%	90%
		50%	50%
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції немає

28.12.2020 р.

Морозу-Буряк Р.П.

(виповільнює впровадження посада, підпис, П.І.П.)

(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П.)

Примітки:

1) Узагальнює акт впровадження лікарської зас. - начальник управління охорони здоров'я області, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій

2) Завантажує розробку

3) Завантажує ті, хто впроваджує розробку

4) В акт друкується тільки ті показники, до які впроваджено розробку



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Керована гіпотензія при резекції нирки
(найменування пропозиції для впровадження¹)
2. Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²)
І.І. Лісний, Е.О. Стаховський, О.А. Войленко, Л.В. Клімчук, О.В. Закрутько
3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2015)
4. Впроваджено в 2010 - 2010 рр.
(Найменування лікувально-профілактичної установи³)
5. Строки впровадження³ з 01.01.2010 по 27.12.2010
6. Загальна кількість спостережень³ 5
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ¹
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів);	40% 30% 2-3	40% 30% 2-3
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції Німає
- 27 12 2010 р. Морару-Бурмеску Р.П.
(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Т.)

Примітки:

- 1) Усіма змінами акти впровадження затверджує заст. - начальник управління охорони здоров'я області, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій
- 2) Заповнюють розробники
- 3) Заповнюють ті, хто впроваджує розробку
- 4) В акті друкується тільки ті показники, на які впливає запровадження розробки.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Особливості діагностики та фактори прогнозу нирково-клітинного раку
(найменування пропозиції для впровадження)
- Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів)
Стаховський Е.О., Головка Т.С., Вітрук Ю.В., Войленко О.А.,
Гаврилюк О.М., Стаховський О.Е., Яцина О.І.
- Джерело інформації: (Методичні рекомендації – 2011р.),
- Впроваджено в 2020- 2020рр.
(Найменування лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 01.01.2020 по 31.12.2020
- Загальна кількість спостережень 88
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№ п/п	Показники ефективності ¹	За даними	
		Розробників ²	Організації, що впроваджує ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередній (оцінка регресії новоутворень за шкалою BOO3), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків лікування та загальної тривалості життя (місяців).	90% 95%	90% 95%
	Соціальні: - покращення якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	3-4	3-4
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції Німає

28.12.2020 р.

Морару-Бурмиску Р.П. (підпис, П.І.П.)

Примітки:

- 1) Указаний акт впровадження затверджує заст. печаткою управління охорони здоров'я обласної, Київської та Севастопольської місцевих держадміністрацій
- 2) Записав розробник
- 3) Записав, хто впроваджує розробку
- 4) В акт вносяться тільки ті показники, на які впливає запроваджена розробка.

“Затверджено”
КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова «ДОР»
проф. генеральний директор Рижено С.А.
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Вибір тактики хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак
(найменування пропозиції для впровадження)
- Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів)
Стаховський Е.О., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Е., Вукалович П.С.
- Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2016)
- Впроваджено в 2019 - 2020 рр. КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова, Дніпропетровської обласної ради» ДОР, урологічне відділення №2 (Онкологічне)
- Строки впровадження³ з 2019 по 2020
- Загальна кількість спостережень³ 32
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%);	90%	87 %
	Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду);	40%	38%
	- віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%);	30%	29%
	- скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%);	2-3	2-3
	- скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);		
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років);	90%	88%
	- зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	50%	45%
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції

28. 12 2020 р.

Краснов В.М.

(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Керована гіпотензія при резекції нирки
(найменування пропозиції для впровадження¹)
2. Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її повна адреса. Прізвище, ім'я по батькові авторів)
І.І. Лісний, Е.О. Стаховський, О.А. Войленко, Л.В. Клімчук, О.В. Закрутько
3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2015)
4. Впроваджено в 2020 - 2020 рр.
(Найменування лікувально-профілактичної установи¹)
5. Строки впровадження³ з 01.01.2020 по 24.12.2020
6. Загальна кількість спостережень³ 14
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ²	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ¹
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та свчасової діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередня (цілісна) регресія новоутворень за шкалою ВООЗ, (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування: - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної детальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	40% 30% 2-3	40% 30% 2-3
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції Німає

24.12.2020 р.

Григор'єв Т.І.
(відповідальний за впровадження посіда, підпис, П.І.І.)

Примітки:

- ¹ У випадку акту впровадження затвердженої акції – територіальні управління охорони здоров'я областей, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій;
- ² Інституції розробників;
- ³ Інституції, що впроваджують розробку;
- ⁴ В акті впровадження повинні вказуватися всі необхідні лікувально-профілактичні розробки.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вибір тактики хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак

(найменування пропозиції для впровадження¹)

2. Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43

(установа-розробник її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²)

Стаховський Е.О., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Г., Вукалович П.С.

3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2016)

4. Впроваджено в 2020 - 2020 рр.

(Найменування лікувально-профілактичної установи³)

5. Строки впровадження³ з 01.01.2020 по 24.12.2020

6. Загальна кількість спостережень³ 27

7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередній (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВОХЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної нестачності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	90%	90%
	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (ожиданості), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	40% 30% 2-3	40% 30% 2-3
2.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо не обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).	90% 50%	80% 50%
3.			

8. Зауваження, пропозиції

24.12.2020 р.

(підписання акту впровадження пропозиції, підпис: П.П.П.)

Примітки:

1) У загальному акті впровадження пропозиції має бути зазначено: назву хворого, місце, кількість та територіальну місцевість, де впроваджується.

2) Зазначається розробник.

3) Зазначається, хто впроваджує пропозицію.

4) В акті впровадження пропозиції зазначаються, на які впливає запровадження розробки.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Особливості діагностики та фактори прогнозу нирково-клітинного раку
(найменування пропозиції для впровадження¹)
- Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів)
Стаховський Е.О., Головка Т.С., Вітрук Ю.В., Войленко О.А.,
Гаврилюк О.М., Стаховський О.Е., Яцина О.І.
- Джерело інформації: (Методичні рекомендації – 2011р.),
- Впроваджено в 2020-2020рр.
(Найменування лікувально-профілактичної установи²)
- Строки впровадження³ з 01.01.2020 по 28.12.2020
- Загальна кількість спостережень³ 16
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ²
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередня оцінка регресії новоутворень за шкалою BOO3, (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - надані результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків перебування на реабілітації (днів); Соціальні: - покращення якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяць, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%). Економічні: (оптимальні витрати на впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).	90% 95% 3-4	90% 95% 3
2.			
3.			

8. Зауваження, пропозиції *Варіант*

28.12.2020р.

Черновик Р.І.
(відповідальний за впровадження посада, підпис, ПІП)

Примітка:

- Указом Кабінету Міністрів України затверджено акт, який визначає управління охорони здоров'я області, Київської та Севастопольської спеціальних державних адміністрацій.
- Ініціатори розробки.
- Ініціатори розробки.
- Ініціатори розробки.
- Ініціатори розробки.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вибір тактики хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак
(найменування пропозиції для впровадження¹)
2. Національний інститут раку. м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²)
Стаховський Е.О., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Е., Вукалович П.С.
3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2016)
4. Впроваджено в 2022 - 2022 рр. 30
Національний інститут раку
(Найменування лікувально-профілактичної установи³)
5. Строки впровадження³ з 02.01.2022 по 12.12.2022
6. Загальна кількість спостережень³ 30
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації⁴

№ п.п.	Показники ефективності ²	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджують ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень. (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень. (%)	90%	92%
	Результати лікування: - безпосередній (оцінка ретресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів);	40%	39%
		30%	28%
		2-3	2
	Соціальні: - покращення якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяці, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	90%	88%
		50%	48%
2.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо не обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції немає

22. 12 2022 р.

(відповідальний за впровадження посада, підпис. П.І.П.)

(відповідальний за впровадження посада, підпис. П.І.П.)

Примітка:

- 1) У складі акту впровадження зазначається: начальник управління охорони здоров'я області, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій
- 2) Заповнюють розробники
- 3) Заповнюють ті, хто впроваджує розробку
- 4) В акті друкується тільки ті показники, на які впливає запроваджена розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення показань до резекції нирки при нирково-клітинному раку на основі нефрометрії
(найменування пропозиції для впровадження¹)
2. Національний інститут раку, м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²)
Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Войленко О.А., Стаховський О.Е.
3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації), ІЛ (Інформаційний лист), НОВ (Нововведення) (Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я 2015, випуск № 1, Реєстр. № 268/1/14)
4. Впроваджено в 2022 - 2022 рр. Комунітальне підприємство "Національний інститут раку"
(Найменування лікувально-профілактичної установи³)
5. Строки впровадження³ з 02.01.2022 по 22.12.2022
6. Загальна кількість спостережень³ 49
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації⁴

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів);	90%	89
		40%	39
		30%	25
		2-3	2
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	90%	89
		50%	49
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції немає

22 . 12 2022 р.

(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П)

Савчук Р.В.
(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П)

Примітка:

- 1) У записи акта впровадження вказується: ініціатор, начальник управління охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій
- 2) Заповнюють розробники
- 3) Заповнюють ті, хто впроваджує розробку
- 4) Вказується тільки в тих випадках, якщо в процесі впровадження розробки

"Затверджую"
 КП «ДОКЛМ» ДОР
 Генеральний директор
 Проф. Сергій РИЖЕНКО
 керівник установи, в якій здійснено впровадження
 "22" 12 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб хірургічного лікування інтрааренальної пухлини
 (найменування пропозиції для впровадження¹)
2. Національний інститут раку. м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
 (установа-розробник. її поштова адреса. Прізвище, ім'я по батькові авторів²)
Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Войленко О.А., Стаховський О.Е.
3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації), ІЛ (Інформаційний лист), НОВ (Нововведення) (Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я 2015, випуск № 1, Реєстр. № 315/1/14)
4. Впроваджено в КП «ДОКЛМ» ДОР, відділення урології № 2
5. Строки впровадження³ з 2021 по 2022
6. Загальна кількість спостережень³ 21
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень. (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень. (%); Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ). (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень. (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень. (%); - зменшення лікарняної летальності. (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих. (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих. (днів);	90% 80% 2-3	75% 80% 4
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності). (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації. (%); - повернення до суспільно-корисної праці. (%).	90% 50%	80% 60%
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції зауважень не має

"22" 12 2022 р.

Володимир КРАСНОВ
 (відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П.)

Примітка:

- 1) У зазначені акти впровадження затверджує заст. начальника управління охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій
- 2) Заповнюють розробники
- 3) Заповнюють ті, хто впроваджує розробку
- 4) В акті друкуються тільки ті показники, на які впливає запроваджена розробка



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вибір тактики хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак
(найменування пропозиції для впровадження¹)
2. Національний інститут раку. м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²)
Стаховський Е.О., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Е., Вукалович П.С.
3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації – 2016)
4. Впроваджено в 2021 - 2022 рр. кашуля поже не комерційне підприємство
(Найменування лікувально-профілактичної установи³)
5. Строки впровадження³ з 02.12.2021 по 26.12.2022
6. Загальна кількість спостережень³
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	90%	88%
		40%	37%
		30%	25%
		2-3	
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	90%	86%
		50%	45%
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції зауважень не маю
- 26 грудня 2022 р. Гимітак В. І.
(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П.)
(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П.)

Примітка:

- 1) Узагальнені акти впровадження затверджує заст. начальника управління охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій
- 2) Заповнюють розробники
- 3) Заповнюють ті, хто впроваджує розробку
- 4) В акт вносяться тільки ті показники, на які впливає запроваджена розробка.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб локальної ішемії при резекції нирки за Стаховським
(найменування пропозиції для впровадження¹)
2. Національний інститут раку. м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²)
Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Войленко О.А., Стаховський О.Е.
3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації), ІЛ (Інформаційний лист), НОВ (Нововведення) (Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я 2015, випуск № 1, Реєстр. № 292/1/14)
4. Впроваджено в 2021 - 2022 рр.
комунальне некомерційне підприємство
(Найменування лікувально-профілактичної установи³)
5. Строки впровадження³ з 02.12.2021 по 26.12.2022
6. Загальна кількість спостережень³ _____
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³ _____

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	60%	60%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	90%	83%
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).	60%	57%

8. Зауваження, пропозиції зауважень не маю

„26 „ листопада 2022 р.

Галичак М.Г.
(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П.)

- Примітки:
- 1) Узагальнені акти впровадження затверджує заст. начальникка управління охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій
 - 2) Заповнюють розробники
 - 3) Заповнюють ті, хто впроваджує розробку
 - 4) В акт друкуються тільки ті показники, на які впливає запроваджена розробка.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення показань до резекції нирки при нирково-клітинному раку
на основі нефрометрії
(найменування пропозиції для впровадження¹)
2. Національний інститут раку. м. Київ, вул. Ломоносова 33/43
(установа-розробник, її поштова адреса, Прізвище, ім'я по батькові авторів²)
Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Войленко О.А., Стаховський О.Е.
3. Джерело інформації: МР (Методичні рекомендації), ІЛ (Інформаційний лист), НОВ (Нововведення) (Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я 2015, випуск № 1, Реєстр. № 268/1/14)
4. Впроваджено в 2021 - 2022 рр. коштовані не комерційні підписи
(Найменування лікувально-профілактичної установи¹)
5. Строки впровадження³ з 02.12.2021 по 26.12.2022
6. Загальна кількість спостережень³ _____
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації³ _____

№ п/п	Показники ефективності ⁴	За даними	
		Розробників ¹	Організації, що впроваджує ³
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%)	90%	87%
	- підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%)		
	Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%);		
	- досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду);	40%	39%
	- віддалені результати лікування;	30%	25%
2.	- зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%);		
	- скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%);	2-3	
	- зменшення лікарняної летальності, (%);		
	- скорочення строків перебування в стаціонарі (днів);		
	- скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів);		
3.	- скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);		
	Соціальні: - покращання якості життя хворого;	90%	80%
	- збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років);		
	- зменшення ступеня інвалідизації, (%);	50%	45%
	- повернення до суспільно-корисної праці, (%).		
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обгрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції зауважень не має

26 „ листопада 2022 р.

Гриняк П. І.
(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П)

(відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.П)

Примітка:

- 1) Узагальнені акти впровадження затверджує заст. начальника управління охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій
- 2) Заповнюють розробники
- 3) Заповнюють ті, хто впроваджує розробку
- 4) В акт друкуються тільки ті показники, на які впливає запроваджена розробка.