

**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, СКОРОЧЕНЬ 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. Неoad'ювантна таргетна терапія у хворих на місцево-поширений та метастатичний нирково-клітинний рак.....	171
4.1.1. Аналіз побічних проявів неoad'ювантної таргетної терапії.....	175
4.1.2. Оцінка ефективності неoad'ювантної таргетної терапії та фактори, які впливали на неї.....	176
4.1.3. Персоналізована неoad'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 неоад'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 неоад'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 неoad'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 днів, 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 мНKP: 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 мНKP 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 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 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 неoad'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 stages. 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. 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., Rossylna O. V. Evaluation of response to tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma patients based on expression of miR-99b, -144, -210, -222, -302a and -377 in tumor tissue. *Exp. Oncology*. 2021. Vol. 43 (2). P. 98–103. doi: 10. 32471/exp-oncology. 2312-8852. vol-43-no-2. 16383. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування бази даних хворих, статистична обробка, написання окремих розділів статті.)*

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

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

9. Стаховський Е. О., Сайдакова Н. О., Вітрук Ю. В., Дмитришин С. П. Причини інвалідності населення України внаслідок захворювань сечостатевої системи та шляхи їх зменшення. Урологія. 2017. № 1'17 (80). С. 45–53. *(Особистий внесок: аналіз статистичних даних щодо епідеміологічної ситуації в Україні, написання статті.)*
10. Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Вукалович П. С., Федоренко З. П., Сумкіна О. В. Шляхи зменшення інвалідизації населення України при пухлинах нирки. Урологія. 2017. № 4'17 (83). С. 51–57. *(Особистий внесок: аналіз статистичних даних щодо епідеміологічної ситуації в Україні, написання статті.)*
11. Стаховський Е. О., Бурлака А. А., Войленко О. А., Вітрук Ю. В., Колеснік О. О. Нирково-клітинна карцинома та тромбоз нижньої порожнистої вени. Онкологія. 2017. Т. 19, №3 (73). С. 202–205. *(Особистий внесок: аналіз літературних джерел, формування бази даних оперованих хворих, статистична обробка результатів досліджень, планування та виконання нефрєктомії, написання окремих розділів статті.)*
12. Стаховський Е. О., Сайдакова Н. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Пікуль М. В., Дмитришин С. П. Нефрєктомія: 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. Клиническая 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 Internation. 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., Rossylna 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., Stakhovsky 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
мНКР	–	метастатичний нирково-клітинний рак
MPT	–	магнітно-резонансна томографія
неоТТ	–	неoad'ювантна таргетна терапія
НКР	–	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'ювантного 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.

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.

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 ангиографії, 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 легневих 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 променевиx 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. Кровообіг 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 «тиреодизацією» каналців. 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'єктивуються склерозом клубочків, атрофією каналців, 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 Кіммельстіеля-Вільсона, дифузний клубочковий склероз, каналцевий 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 неангіогенезу, 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 кодуєчих або некодуєчих 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 РНКаза 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 метилюванням 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 мутована 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- AKT / 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 AKT / 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 / MMP [281]. Інше дослідження показало, що злоякісну та нормальну тканину 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, -26а, -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, -628-5р, -133а 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 Сакі-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 Vigot 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

ХХН 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 ustalеним. 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 консолідативною 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.

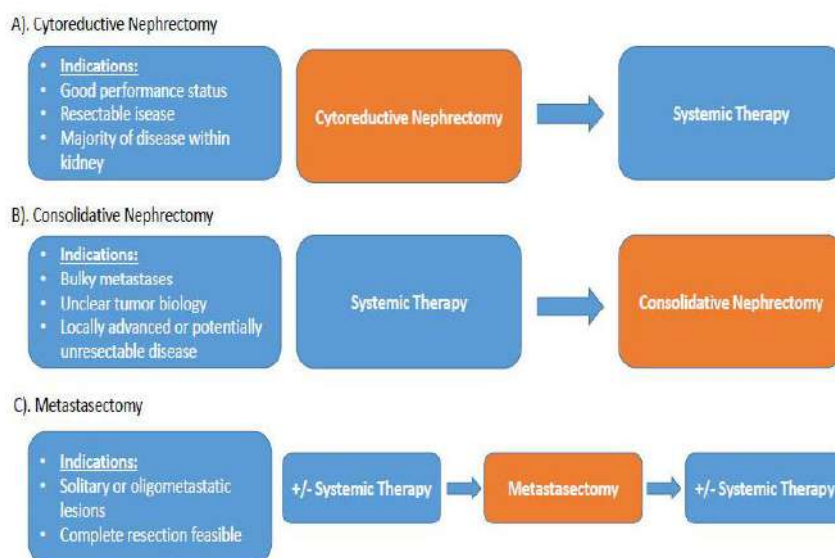


Рис. 1.1. Терміни хірургічного втручання та системної терапії за метастатичного нирково-клітинного раку. Циторедуктивна нефректомія (А) – це нефректомія перед системною терапією, тоді як консолідативну нефректомію (В) проводять після системної терапії. Метастазектомія (С) належить до резекції метастатичних 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 мНKP (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 мНKP 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 НКР у IV стадії, коли первинна пухлина потенційно піддається хірургічному видаленню [23, 96,

200]. Більшість спеціалістів усе ще вірять 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 мНКР, 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 консолідаційною 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 НКР 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 cm^3 ($p = 0,0015$).

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 ангиогенез 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 неoad'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 неoad'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 неoad'ювантної ТТ у лікуванні локалізованого НКР. Основну групу склали пацієнти, яким проводили неoad'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 неoad'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 кровотрати, 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 значній 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. онкологія. 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 неoad’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 неoad’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).

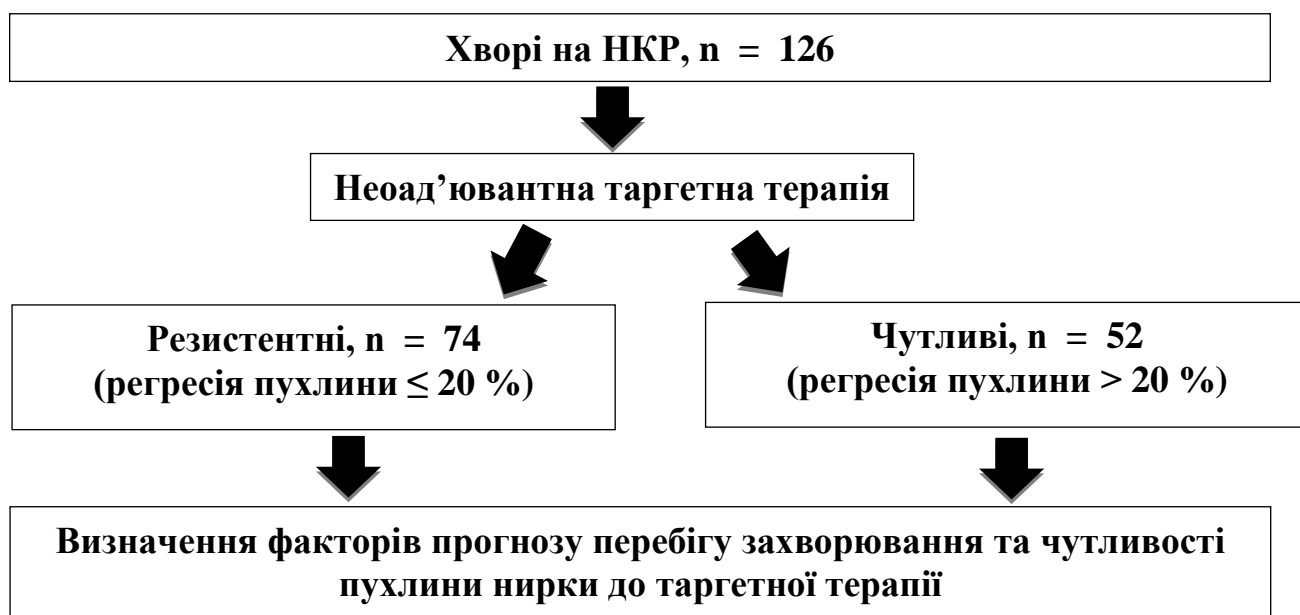


Рис. 2.1. Дизайн дослідження з визначення молекулярно-генетичних маркерів чутливості пухлини нирки до таргетної терапії та факторів прогнозу перебігу захворювання

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 (T1в 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–T2в стадія); до другої групи – 20 (40,8 %) пацієнтів із екстракапсулярним поширенням пухлини (T3a, T4 стадія) (рис. 2.2).

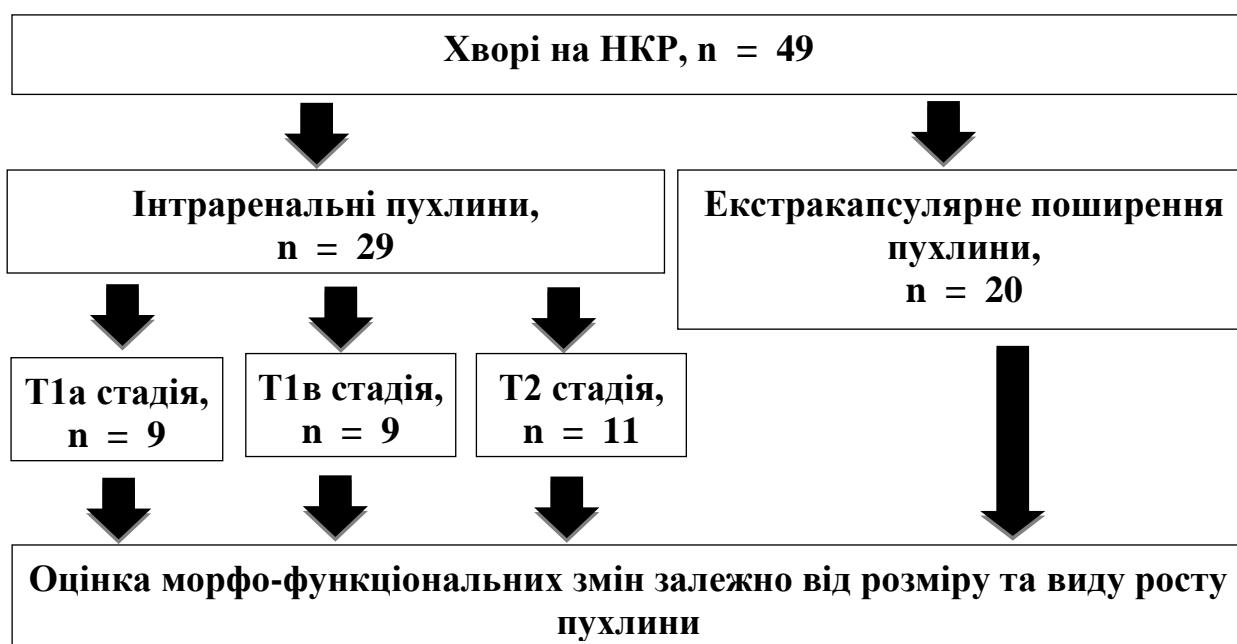


Рис. 2.2. Дизайн дослідження з оцінки впливу пухлини на морфо-функціональні зміни в нирках

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: пазопаніб 800 мг щоденно перорально протягом 2 міс.; сунітиніб по 50 мг щоденно протягом 28 днів, з перервою в прийомі препарату протягом 14 днів 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

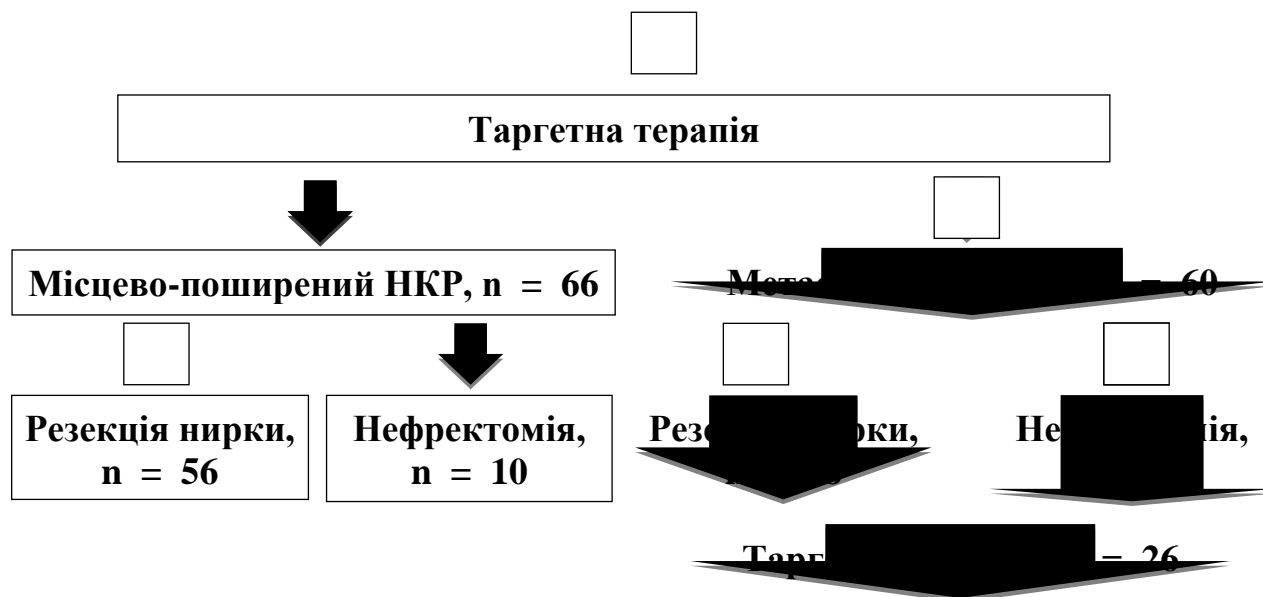


Рис. 2.3. Дизайн дослідження з оцінки впливу неоад'ювантної таргетної терапії на вибір тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР

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).

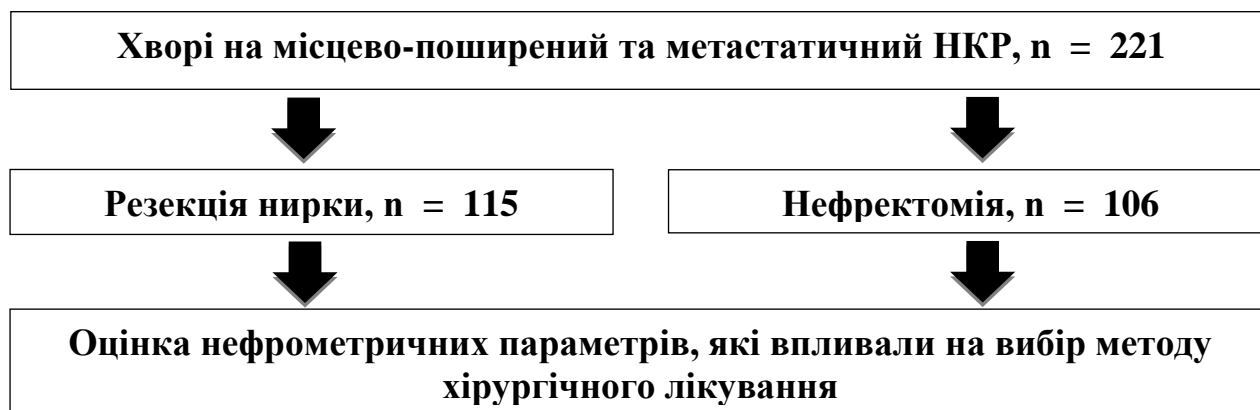


Рис. 2.4. Оцінка нефрометричних параметрів, які впливали на вибір хірургічної тактики лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний НКР

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).

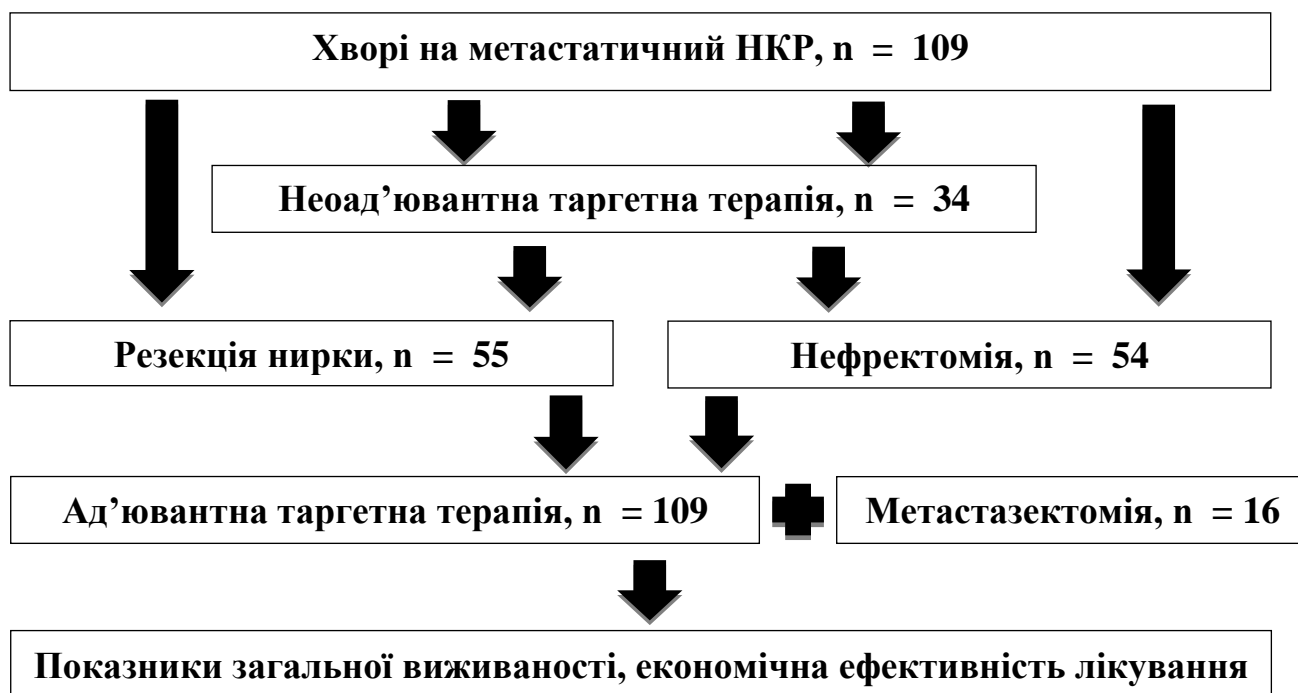


Рис. 2.5. Дизайн дослідження оцінки ефективності циторедуктивної резекції нирки в лікуванні хворих на мНКР

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).

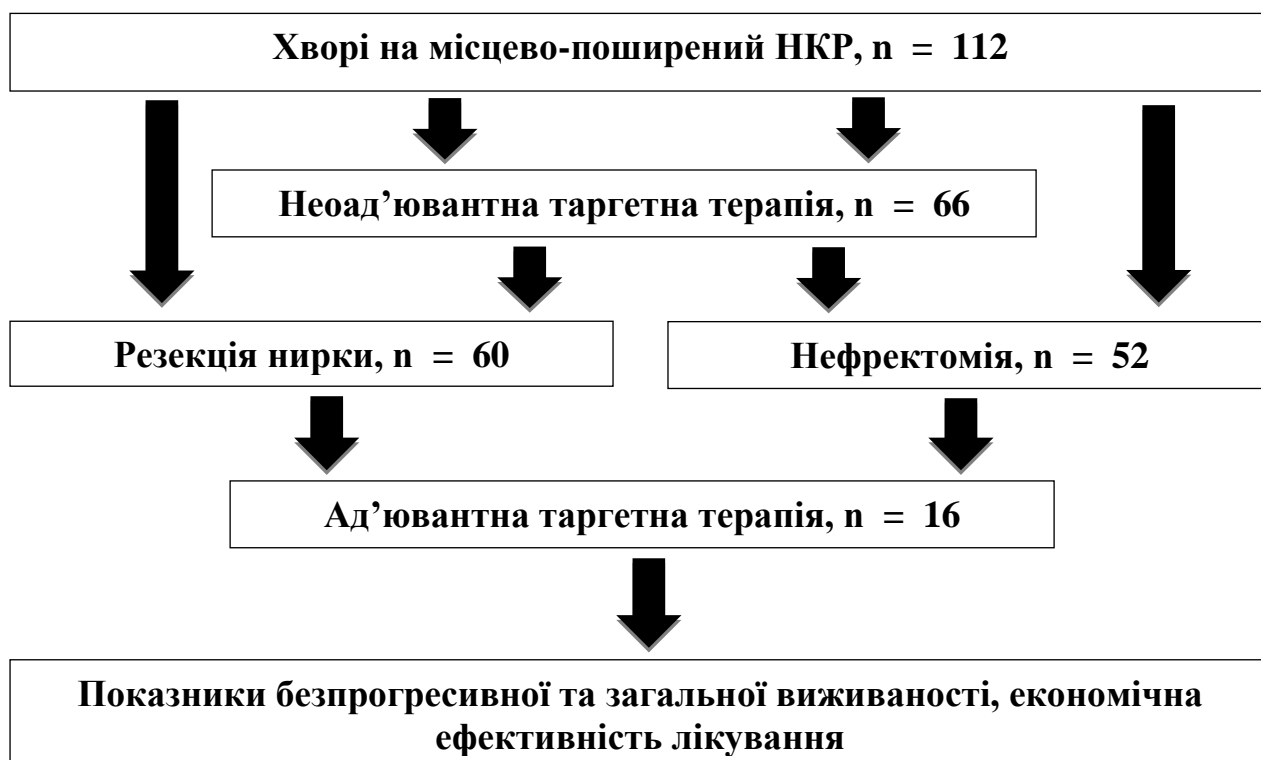


Рис. 2.6. Дизайн дослідження з оцінки ефективності резекції нирки в лікуванні хворих на місцево-поширений НКР

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, простагландин, еритропоетин, тромбоксани, 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, вимірюючи середній діаметр каналця, товщину його стінки, міжканалцеву 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 TGCGGCGAAGGCCCGCAAGGTCGGTT 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' - GTGGGTТА 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	Активація 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 ендogenousного 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'-AGTGATGATGACCCAGGTAAC 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 ендogenousного контролю (далі – у.о.). Зміну

експресії мікроРНК в обчислювали за формулами $2^{-\Delta Ct}$. 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 трьохосьового 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).

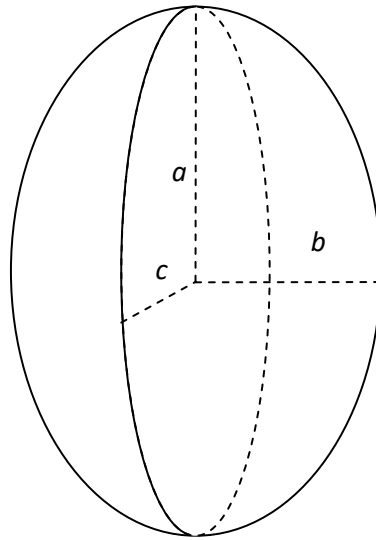


Рис. 2.7. Типовий трьохосьовий еліпсоїд, де a , b , c – три півосі

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).