

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

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

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

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

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

Об'єм здорової паренхіми нирки обчислюється за такою формулою:

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

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

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

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

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

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

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

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

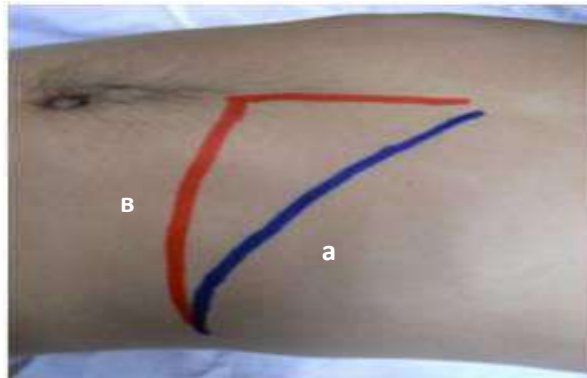


Рис. 2.9. Трансабдомінальний доступ: а) підреберний, б) серединно-латеральний

Трансабдомінальний підреберний та серединно-латеральний доступи забезпечують:

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

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

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



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

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

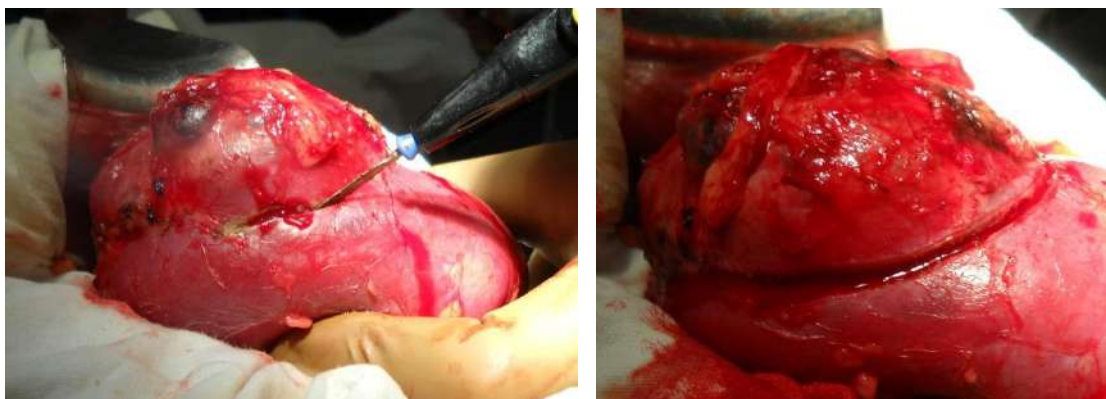


Рис. 2.11. Розсічення фіброзної капсули, надсічення паренхіми нирки з подальшим відділенням її від пухлини в межах здорових тканин

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



Рис. 2.12. Видалення пухлини та вшивання порожнинної системи нирки

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

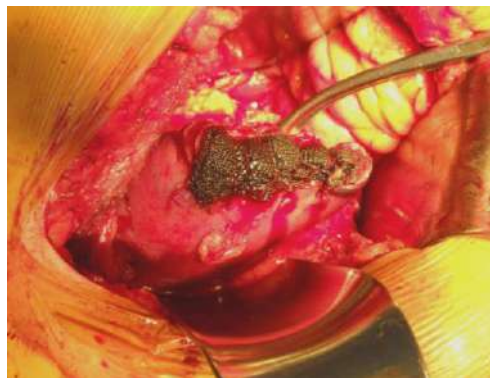


Рис. 2.13. Накладання вузлових вікрілових швів на паренхіму нирки з використанням гемостатичної сітки

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

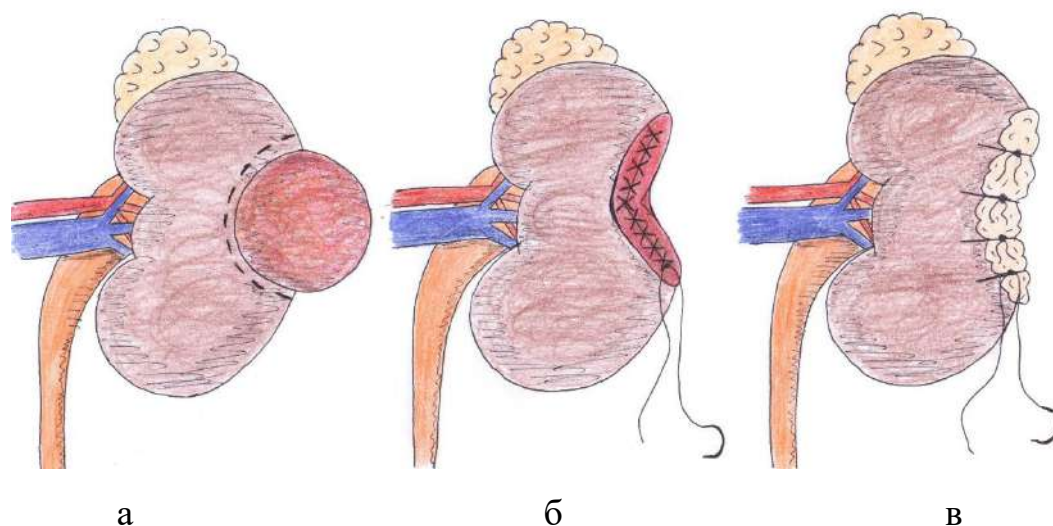


Рис. 2.14. Схематичне зображення резекції місцево-поширеної пухлини на латеральному краю нирки: а) лінія розрізу; б) вшивання порожнинної системи; в) кінцевий гемостаз із використанням гемостатичної сітки

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

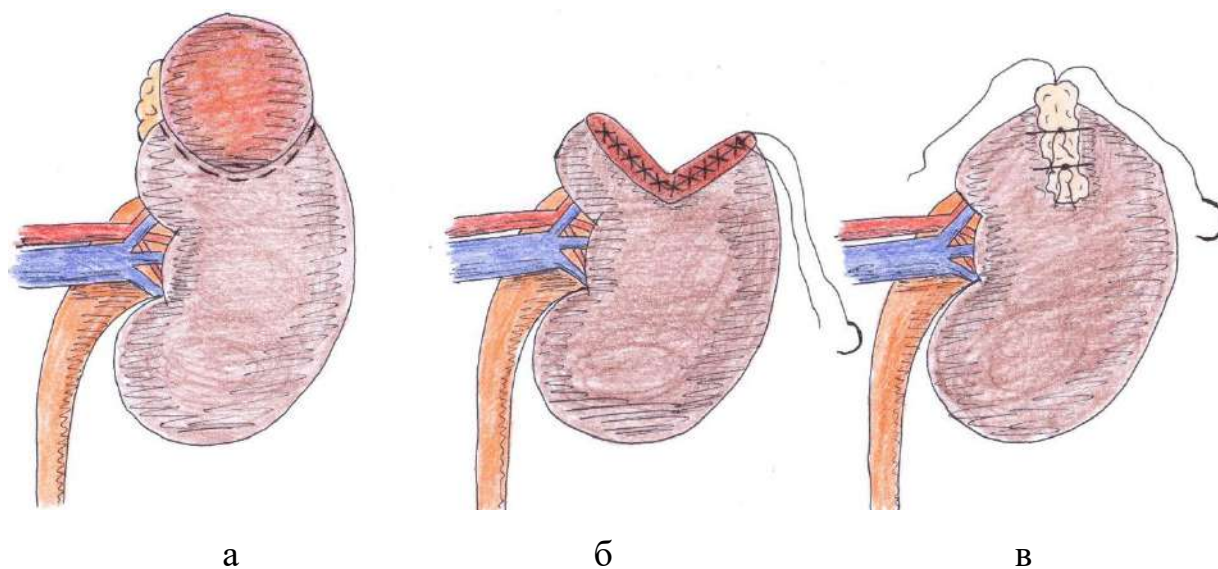
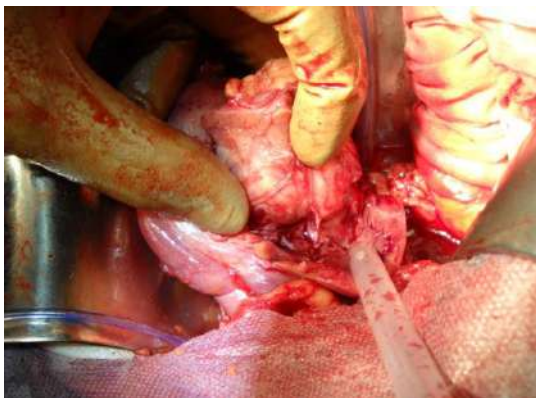


Рис. 2.15. Схематичне зображення резекції місцево-поширеної пухлини верхнього полюсу нирки: а) лінія розрізу; б) вшивання порожнинної системи; в) кінцевий гемостаз із використанням гемостатичної сітки

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

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



а



б

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

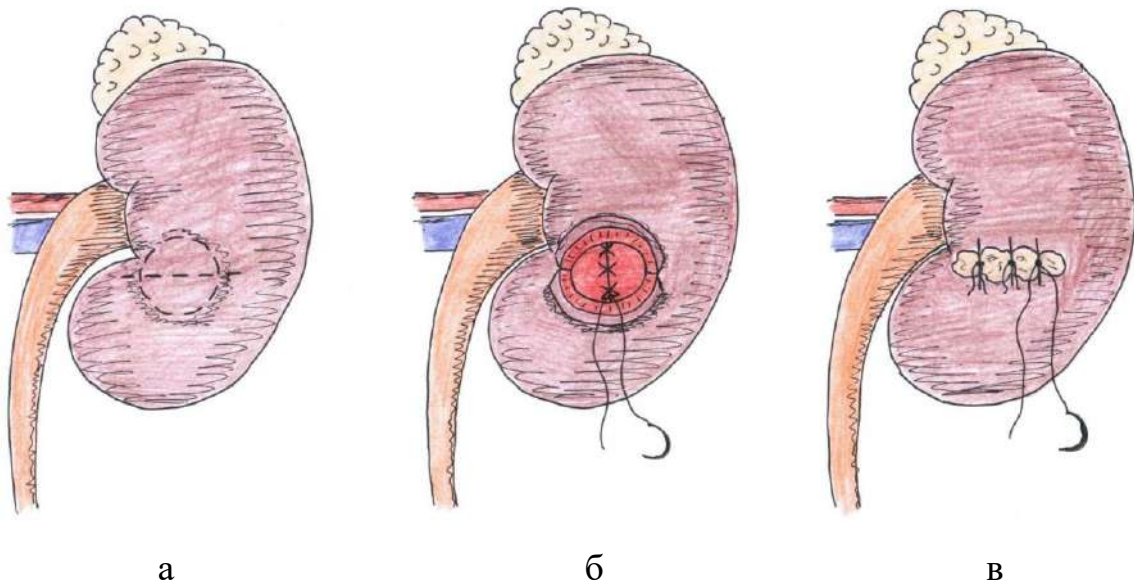


Рис. 2.17. Метод хірургічного видалення метастатичної інтрауренальної пухлини: а) лінія розрізу; б) вшивання порожнинної системи; в) кінцевий гемостаз із використанням гемостатичної сітки

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

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

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

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

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

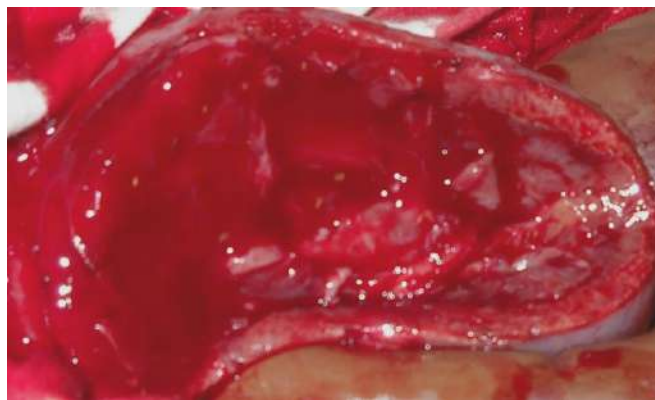
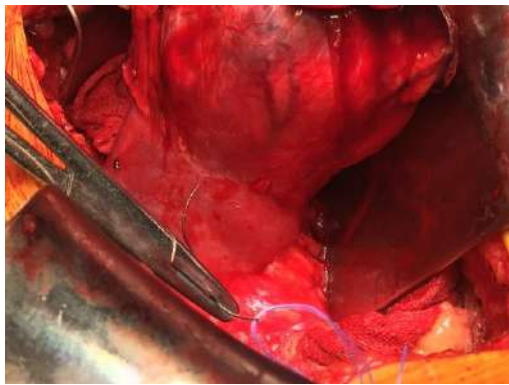


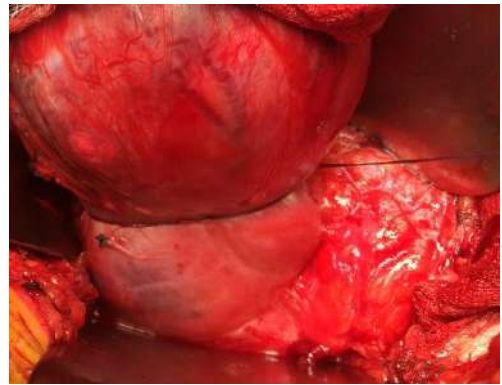
Рис. 2.18. Спосіб проведення локальної ішемії за допомогою «руки асистента» під час резекції місцево-поширеної пухлини нирки

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

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



а



б

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

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

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

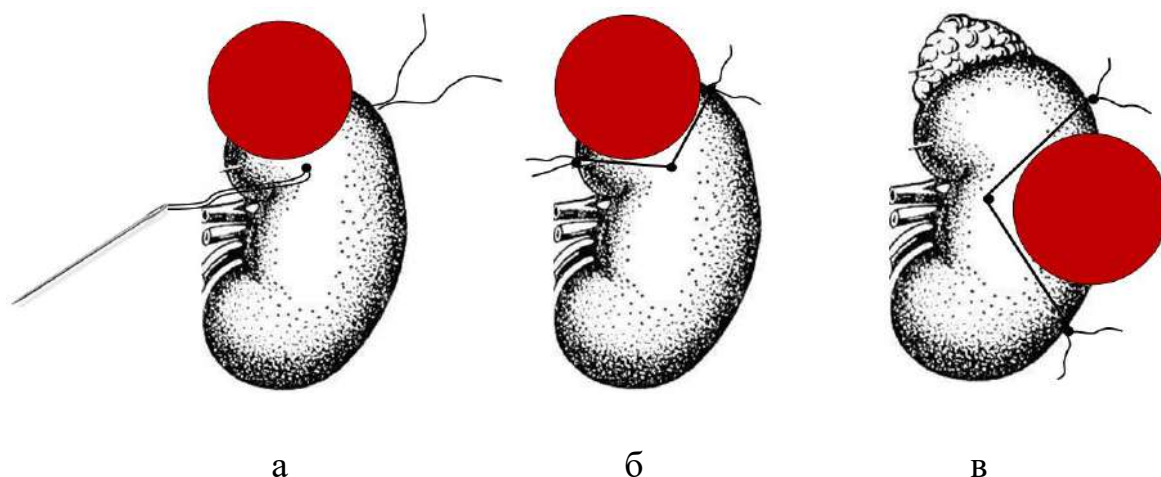


Рис. 2.20. Схематичне зображення способу локальної ішемії під час резекції нирки: а) проведення двох гемостатичних зйомних лігатур через нирку на здоровий край паренхіми, що прилягає до об'ємного процесу; б) стискання прилеглої паренхіми нирки до об'ємного процесу, який локалізований у верхньому чи нижньому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

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

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

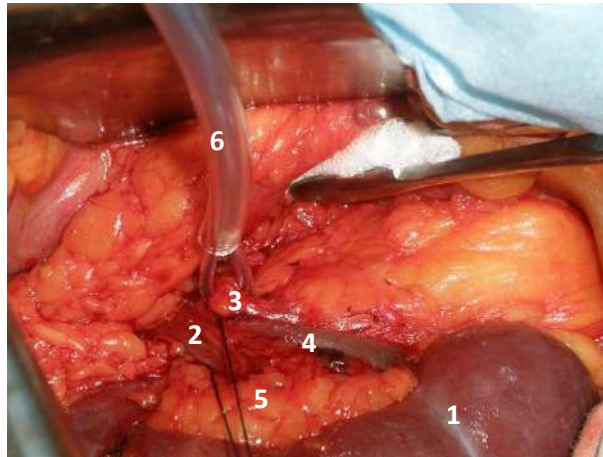


Рис. 2.21. Спосіб проведення загальної ішемії нирки: 1 – нирка; 2 – ниркова вена; 3 – центральна ниркова артерія; 4–5 – сегментарні артерії другого порядку; 6 – турнікет на центральній артерії

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

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

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

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

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

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

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

Водночас на представлений карті взаємодій не відображали можливі передбачувані мішені.

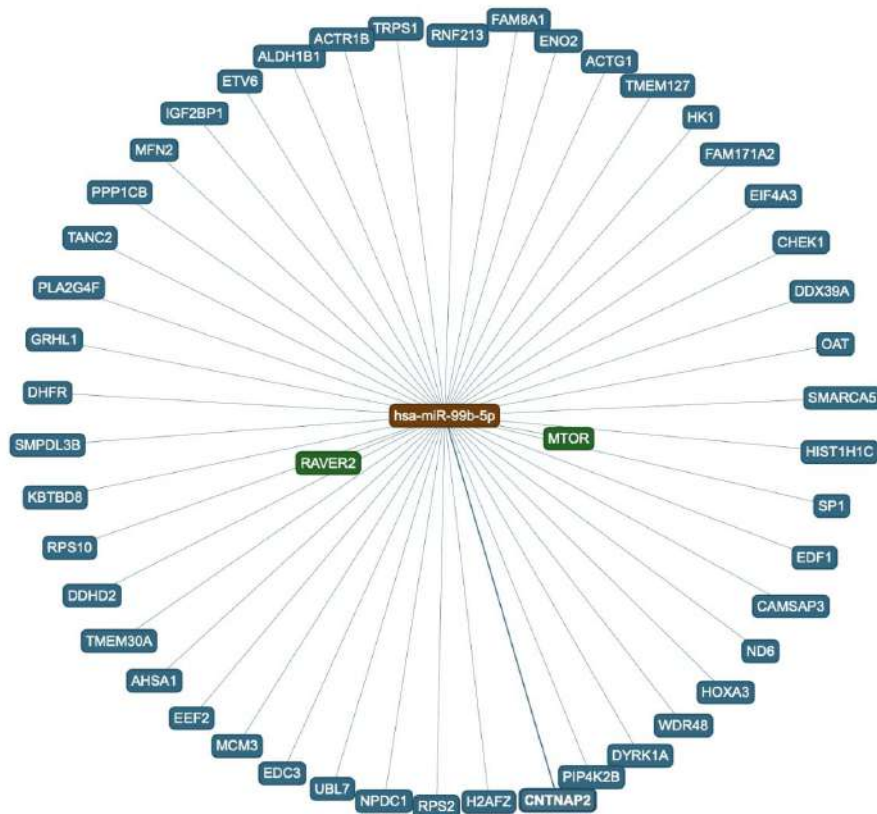


Рис. 2.22. Схематичне зображення генів-мішеней, у регуляції експресії яких задіяна hsa-miR-99b-5p

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

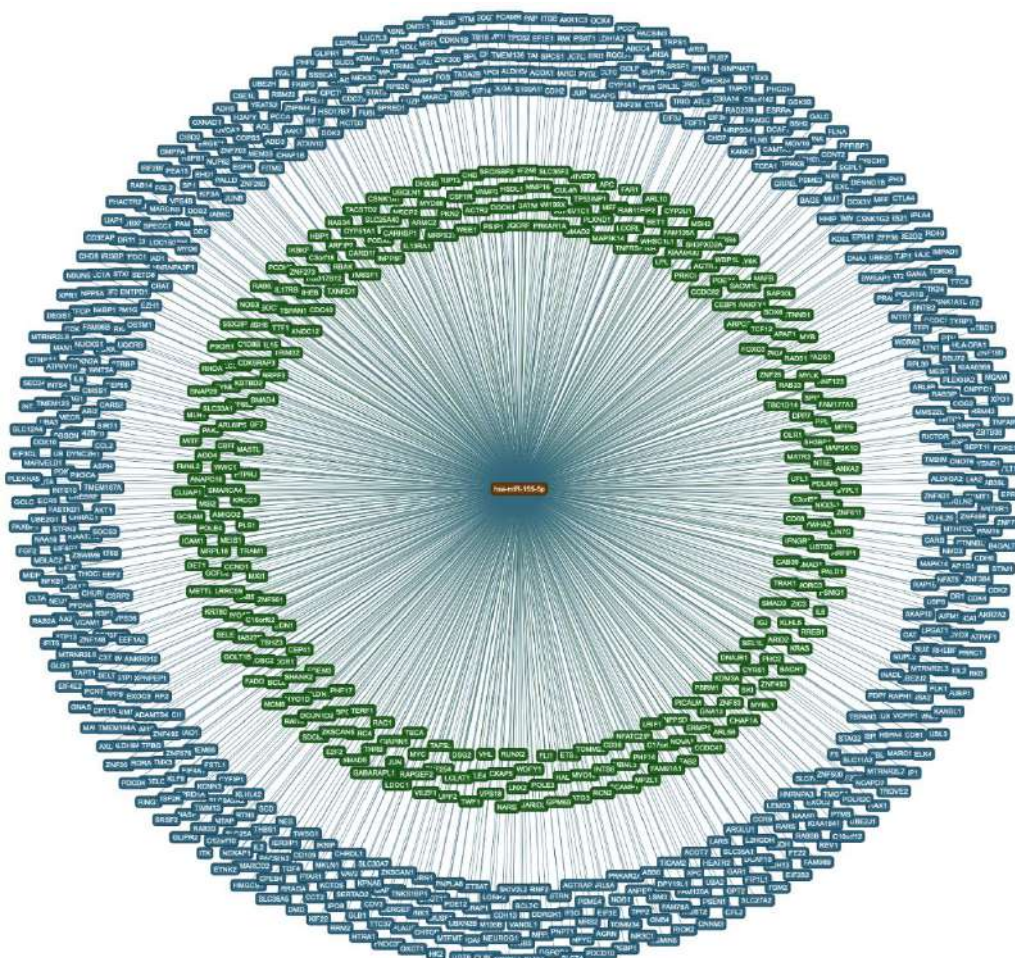


Рис. 2.24. Схематичне зображення генів-мішеней hsa-miR-155-5p

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

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

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

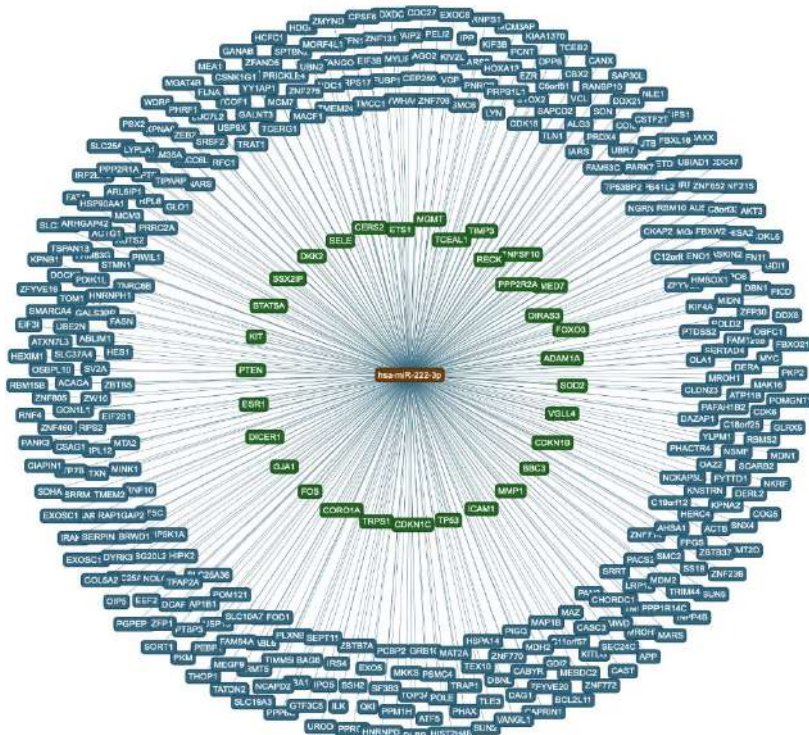


Рис. 2.26. Схематичне зображення генів-мішеней hsa-miR-222-3p

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

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

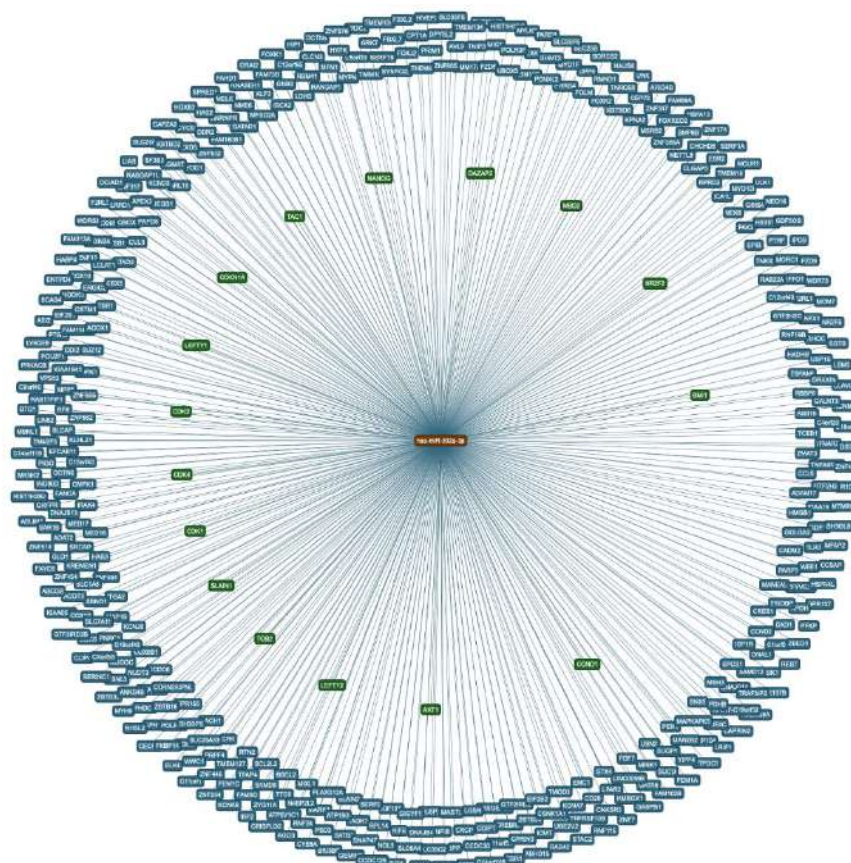


Рис. 2.27. Схематичне зображення генів-мішеней hsa-miR-302a-3p

Rosa et al., показали, що члени родини мікроРНК-302 беруть участь у диференціації людських ембріональних стовбурових клітин [212]. Порушення експресії мікроРНК-302 спостерігається при раку жовчних шляхів та раку щитоподібної залози. Нещодавно Zhu et al. показали, що мікроРНК-302с може інгібувати ріст клітин гепатоцелюлярної карциноми шляхом регуляції генів, які відповідають за процеси ендотеліально-мезенхімального переходу ендотеліальних клітин.

Варто також відзначити, що рівень експресії мікроРНК-302a асоціюється з чутливістю колоректального раку до цетуксимабу, що можна пояснити участю цієї мікроРНК у регуляції експресії CD44. Крім того, показники експресії мікроРНК-302a корелюють із чутливістю злякисних новоутворень молочної залози до цисплатину та мітоксантрону, що може бути викликане роллю цієї мікроРНК у регуляції експресії *BCRP* (ABCG2) [156]. У разі НКР її мішенню є *Gab2* – важливий онкогенний білок [119].

Зміна рівнів експресії мікроРНК-377 зафіксована в багатьох злоякісних новоутвореннях. Установлено, що мікроРНК-377 може регулювати експресію 291 гена в організмі людини (рис. 2.28) і так впливати на численні фізіологічні процеси. Зокрема виявлено, що рівні цієї мікроРНК значно знижуються в клітинах меланоми, а підвищення експресії мікроРНК-377 пригнічувало проліферацію клітин меланоми та їх міграцію шляхом інгібування ARMC8 [289].

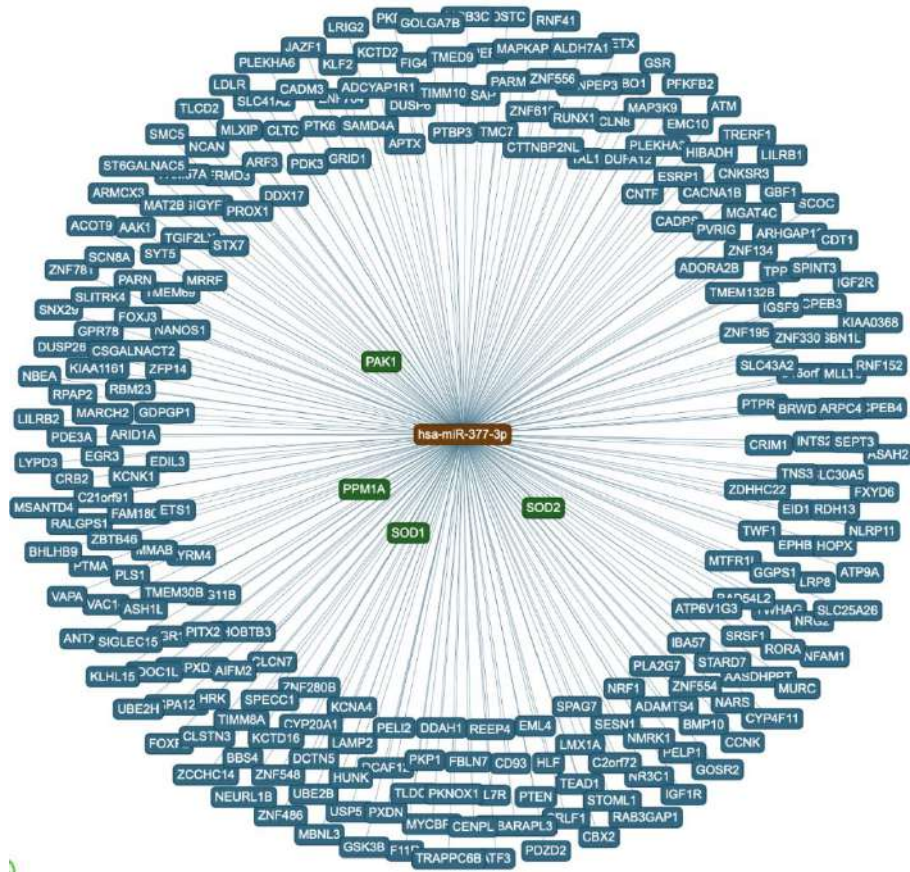


Рис. 2.28. Схематичне зображення генів-мішеней hsa-miR-377-3p

Хоча роль мікроРНК-377 при НКР не повністю визначена експериментальними доказами, численні дані біоінформатичних досліджень та аналіз секвенування РНК у клінічних зразках НКР дозволяє припустити, що рівень експресії мікроРНК-377 може слугувати потенційним біомаркером для прогресування НКР, але поки не виявлено мішеней, задіяних у прогресуванні пухлинного процесу [266, 285].

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

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

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

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

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

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

– Кротевич М. С., Трохимич С. С., Кошубарова М. В., Скорода Л. В., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Кононенко О. А., Стаховський О. Е., Семко С. Л., Пікуль, М. В., Кошель Д. О., Вукалович П. С., Тимошенко А. В., Буйвол О. В., Стаховський Е. О., Пасічник С. М. Вплив пухлини та супутньої патології на морфо-функціональні зміни в нирках. Клін. онкологія. 2021. Т. 11, № 3–4 (43–4). С. 166–172. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28619.

– Vitruk Yu., Borikun T., Rossylna O., Zadvornyi T., Semko S., Voylenko O., Stakhovsky O., Shipko A., Stakhovsky E. Expression of miRNA as prognostic markers of renal cell carcinoma course. Exp. Oncology. 2022. Vol. 44 (2). P. 132–136. doi: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17883](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17883).

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

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

– Дедков А. Г., Стаховський Е. О., Бойчук С. І. та ін. Рання діагностика та профілактика кісткових метастазів у хворих на нирково-клітинний рак : метод. рекомендації. Київ, 2015. 15 с.

– Стаховський Е. О., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Стаховський О. Е. Спосіб хірургічного лікування інтратенальної пухлини : пат. на корисну модель 77911 Україна : МПК (2013. 01) А 61 В 17/00. № u 201212262 ; заявл. 26.10.2012 ; опубл. 25.02.2013. Бюл. № 4.

– Стаховський Е.О., Вітрук Ю.В., Войленко О.А., Стаховський О.Е. Спосіб визначення функціонуючої паренхіми нирки при нирково-клітинному раку : пат. на корисну модель 86311 Україна : МПК (2013.01) А 61 В 6/00. № u201308155 ; заявл. 27.06.2013 ; опубл. 25.12.2013. Бюл. № 24.

– Стаховський Е. О., Войленко О. А., Вітрук Ю. В., Стаховський О. Е.
Застосування нефрометрії для вибору тактики лікування хворих з приводу
нирковоклітинного раку. Клін. хірургія. 2015. № 3. С. 55–60.

РОЗДІЛ 3

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

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

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

Таблиця 3.1

Скарги у хворих на нирково-клітинний рак

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

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

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

Таблиця 3.2

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

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

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

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

Таблиця 3.3

Результати дослідження крові у хворих на НКР, n = 247

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

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

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

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

Таблиця 3.4

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

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

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

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

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

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

Усі пацієнти мали високий доопераційний ризик (згідно з R.E.N.A.L. score – 10–12 балів) виконання нефректомії, тому з метою підвищення можливості проведення органозберігаючого лікування хворим була виконана біопсія пухлини нирки, морфологічно підтверджено світлоклітинний нирково-клітинний рак та призначено неoad'ювантну таргетну терапію препаратами I лінії терапії – сунітиніб чи пазопаніб. У підсумку 97 (77 %) пацієнтів приймали 2 міс. щоденно пазопаніб 800 мг, 29 (23,02 %) хворих упродовж 10 тижнів щоденно приймали сунітиніб 50 мг із перервою 2 тижні між чотиритижневими циклами. Призначення цих препаратів проводилось емпірично згідно з уподобаннями лікаря та матеріальними можливостями хворого. Відповідь пухлини на проведену таргетну терапію оцінювали відповідно до RECIST 1.1.

Пухлини з регресією 0–10 % та 11–20 % ми відносили до резистентних, пухлини з частковою регресією (> 20 %) – до чутливих (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Клініко-патогістологічна характеристика хворих на НКР

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

3.2.1. Зв'язок експресії мікроРНК із клініко-патологічними характеристиками хворих на НКР. Результати дослідження експресії мікроРНК в пухлинній тканині 126 хворих на НКР дали змогу з'ясувати зміни співвідношення онкогенних (мікроРНК-144, -155, -222) та онкосупресорних (мікроРНК-99b, -210, -302a, -377) мікроРНК, асоційованих із розвитком НКР.

Пухлинна тканина хворих характеризувалась високими рівнями експресії онкогенних мікроРНК та низькими рівнями експресії онкосупресорних мікроРНК. Зокрема, найвищі показники експресії нами були встановлені для онкогенних мікроРНК-155 – $(3,88 \pm 2,97)$ у.о., з індивідуальними коливаннями від 0,096 до 14,57 у.о. та мікроРНК-222 – $(3,53 \pm 2,87)$ у.о., з індивідуальними коливаннями від 0,003 до 11,59 у.о. Рівень ще однієї онкогенної мікроРНК, а саме мікроРНК-144, в пухлинній тканині хворих на НКР був дещо нижчим і становив $(1,18 \pm 2,44)$ у.о., з індивідуальними коливаннями від 0,03 до 11,48 у.о. (рис. 3.1).

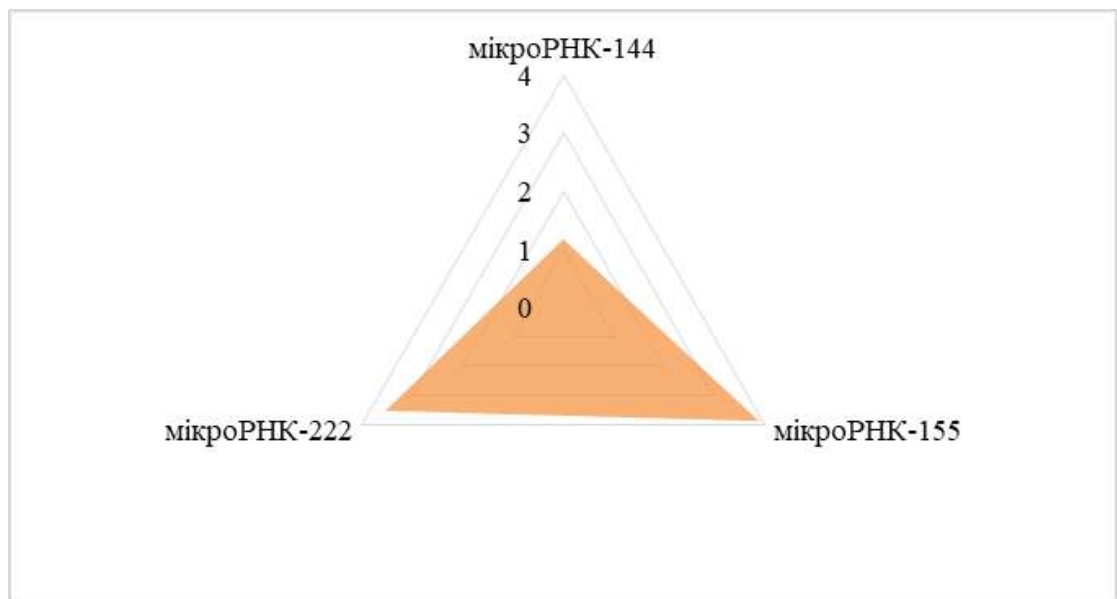


Рис. 3.1. Профіль експресії онкогенних мікроРНК у пухлинній тканині хворих на НКР, у.о.

Щодо онкосупресорних мікроРНК, то показники їхньої експресії в пухлинній тканині хворих на НКР були доволі низькими й не перевищували 1 у.о (рис. 3.2.). Найнижчі рівні експресії були властивими для мікроРНК-302а – $(0,20 \pm 0,28)$ у.о., з індивідуальними коливання від 0,008 до 1,23 у.о., а найвищі – для мікроРНК-210 – $(0,77 \pm 1,21)$ у.о., з індивідуальними коливаннями від 0,0068 до 5,91 у.о. Рівень експресії мікроРНК-99b коливався від 0,002 до 2,79 у.о. і складав $(0,46 \pm 0,61)$ у.о., а мікроРНК-377 – $(0,68 \pm 0,92)$ у.о. (індивідуальні коливання 0,19–4,0 у.о.).

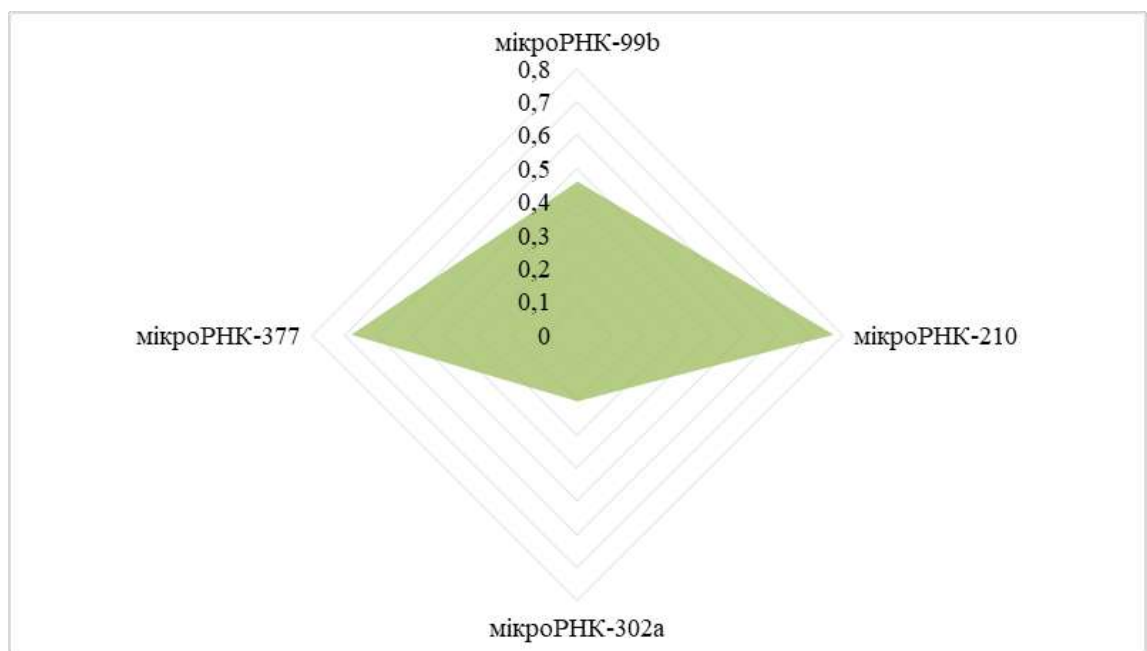


Рис. 3.2. Профіль експресії онкосупресорних мікроРНК у пухлинній тканині хворих на НКР, у.о.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблиця 3.7

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблиця 3.8

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

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

Примітка. * $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз за Пірсоном продемонстрував наявність прямих кореляційних зв'язків між експресією мікроРНК-155 та наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах ($r = 0,60$), віддалених метастазів ($r = 0,48$), а також зі ступенем гістопатологічної атипії ядер пухлини нирки за Фурманом ($r = 0,62$). Також продемонстровано прямий кореляційний зв'язок між рівнем мікроРНК-222 в пухлинній тканині хворих на НКР та наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах ($r = 0,45$). Установлено існування оберненого кореляційного зв'язку між показником експресії мікроРНК-144 в пухлинній тканині та ступенем гістопатологічної атипії за Фурманом ($r = -0,47$).

Щодо онкосупресорних мікроРНК, то з наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах корелювали рівні пухлинних мікроРНК-99b ($r = 0,67$), мікроРНК-210 ($r = 0,72$), мікроРНК-302a ($r = -0,55$).

Також визначена наявність прямих кореляційних зв'язків для мікроРНК-99b ($r = 0,52$) і мікроРНК-377 ($r = -0,48$) та віддаленими метастазами у хворих на НКР. Виявлено, що рівень експресії мікроРНК-377 прямо корелює зі ступенем диференціювання за Фурманом ($r = 0,55$).

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

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

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

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

Розподіл хворих на НКР з урахуванням клінічного ефекту неоТТ

Клінічна оцінка неоТТ (RECIST 1.1, %)		Кількість хворих, n = 126					
		загальна група		пазопаніб		сунітиніб	
		n	%	n	%	n	%
Резистентні пухлини	≤ 10	36	28,57	24	24,7	12	41,4
	11–20	38	30,16	32	33	6	20,7
Чутливі пухлини	21–30	36	28,57	29	29,9	7	24,1
	> 30	16	12,7	12	12,4	4	13,8

Установлено, що в пухлинах хворих, у яких відповідь на лікування пазопанібом за критеріями RECIST 1.1 складала 1–10 %, рівні онкогенної мікроРНК-144 та онкосупресорних мікроРНК-99b та -377 були у 5,05 ($p < 0,05$), та 2,61 ($p < 0,05$) разів нижчі, ніж у пацієнтів із регресією понад 30 % за критеріями RECIST 1.1 (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Показники експресії мікроРНК залежно від клінічного ефекту таргетної терапії пазопанібом

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

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

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

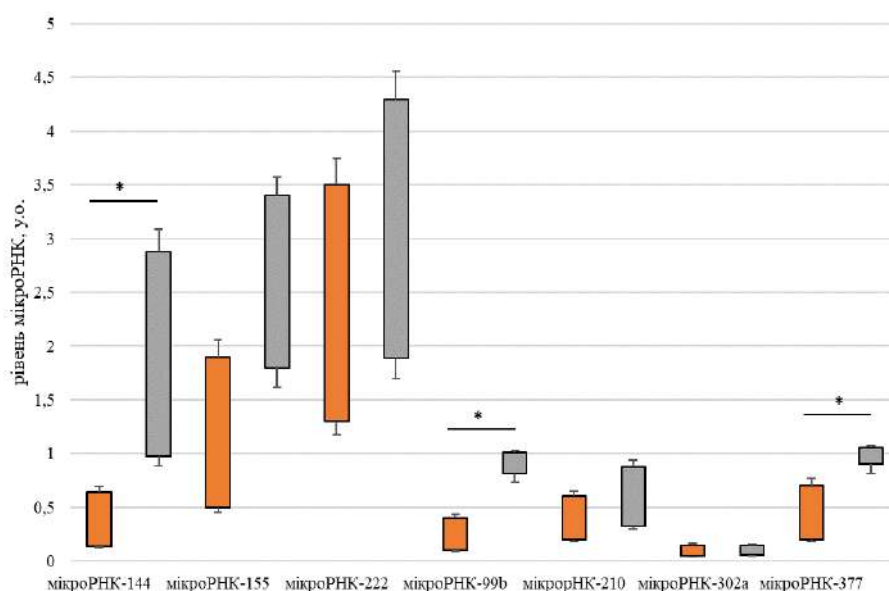
Таблиця 3.11

Показники експресії мікроРНК залежно від клінічного ефекту таргетної терапії сунітинібом

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

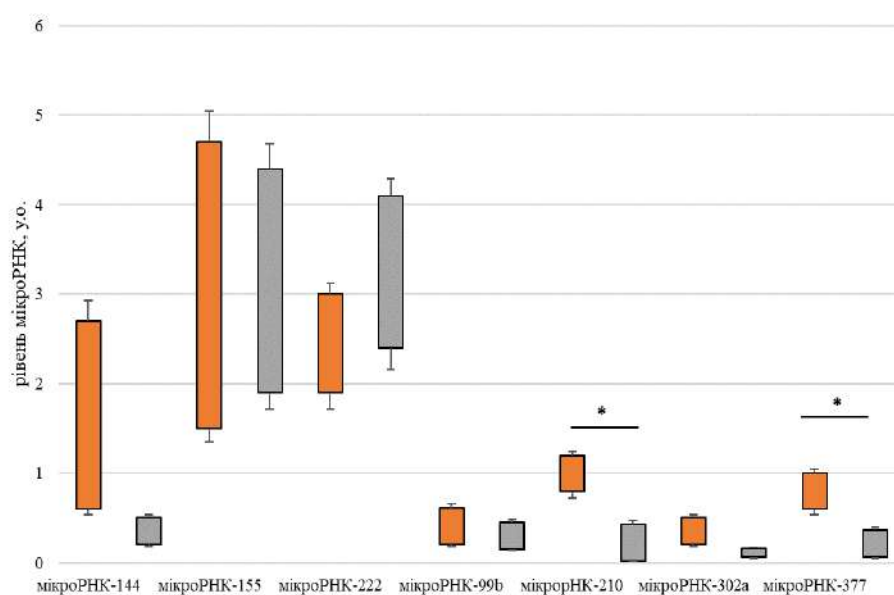
Примітка: * $p < 0,05$ щодо хворих із 0–10 % регресією пухлини.

З урахуванням отриманих даних проаналізовано суміжну експресію мікроРНК-99b та -377 у хворих, які отримували терапію пазопанібом (рівні мікроРНК-144 хоч і достовірно відрізнялись у групах із 0–10 та > 30 % регресії, проте ступінь кореляції цих параметрів був значно нижчим, ніж для мікроРНК-99b та -377), та мікроРНК-210 та -377 у хворих, які отримували терапію сунітинібом (рис. 3.3, 3.4).



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

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



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

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

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

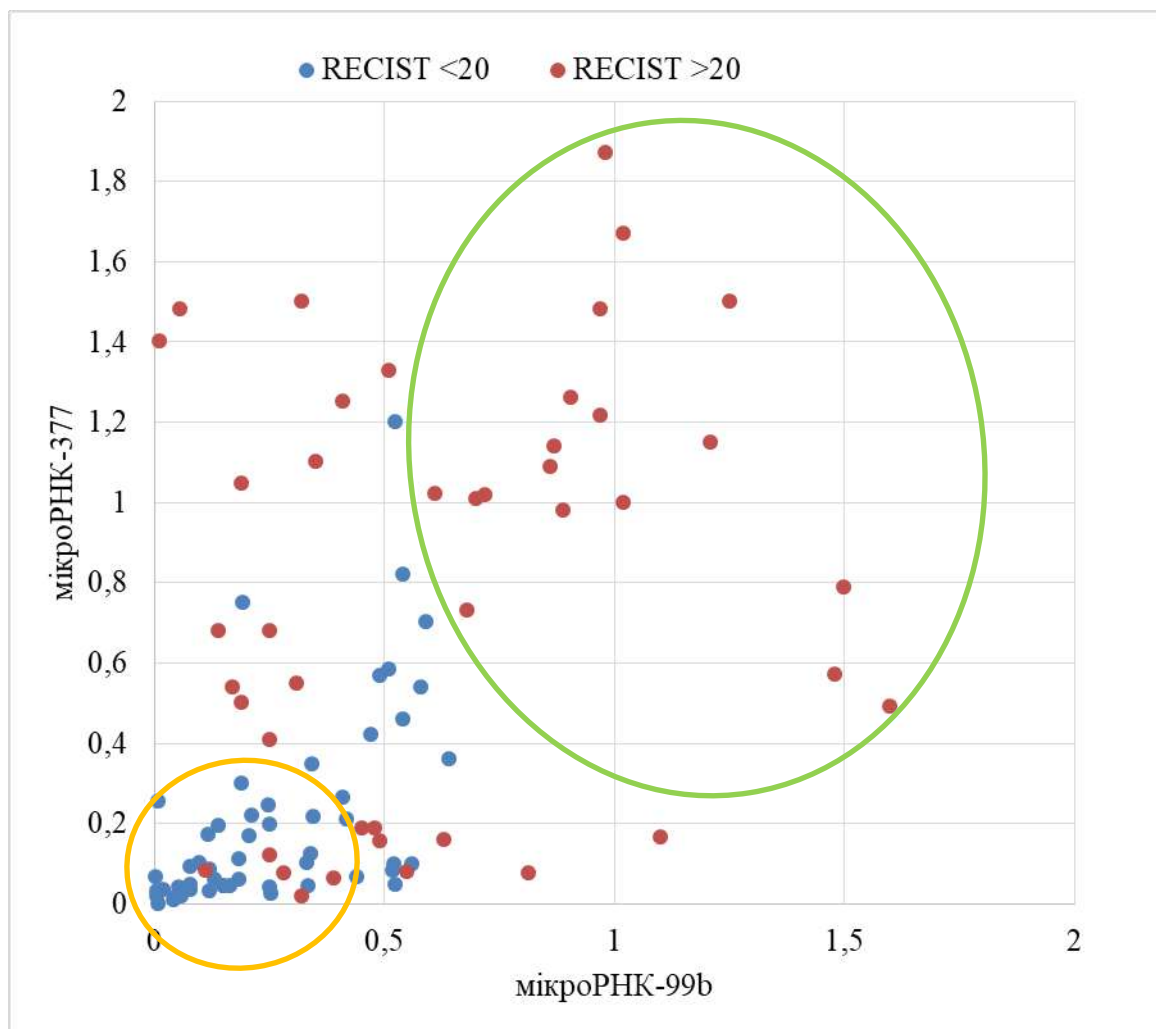


Рис. 3.5. Суміжна експресія мікроРНК-99b та -377 залежно від відповіді на терапію пазопанібом, у.о.

Як видно з рисунка 3.5, можна виокремити довірчі інтервали, для яких суміжна експресія мікроРНК-99b та -377 має високу предиктивну цінність. Зеленим виділено показники пацієнтів, для яких цей параметр указує на високу ефективність терапії пазопанібом із точністю 90 %, оранжевим – низьку ефективність неоТТ із точністю 72,1 %.

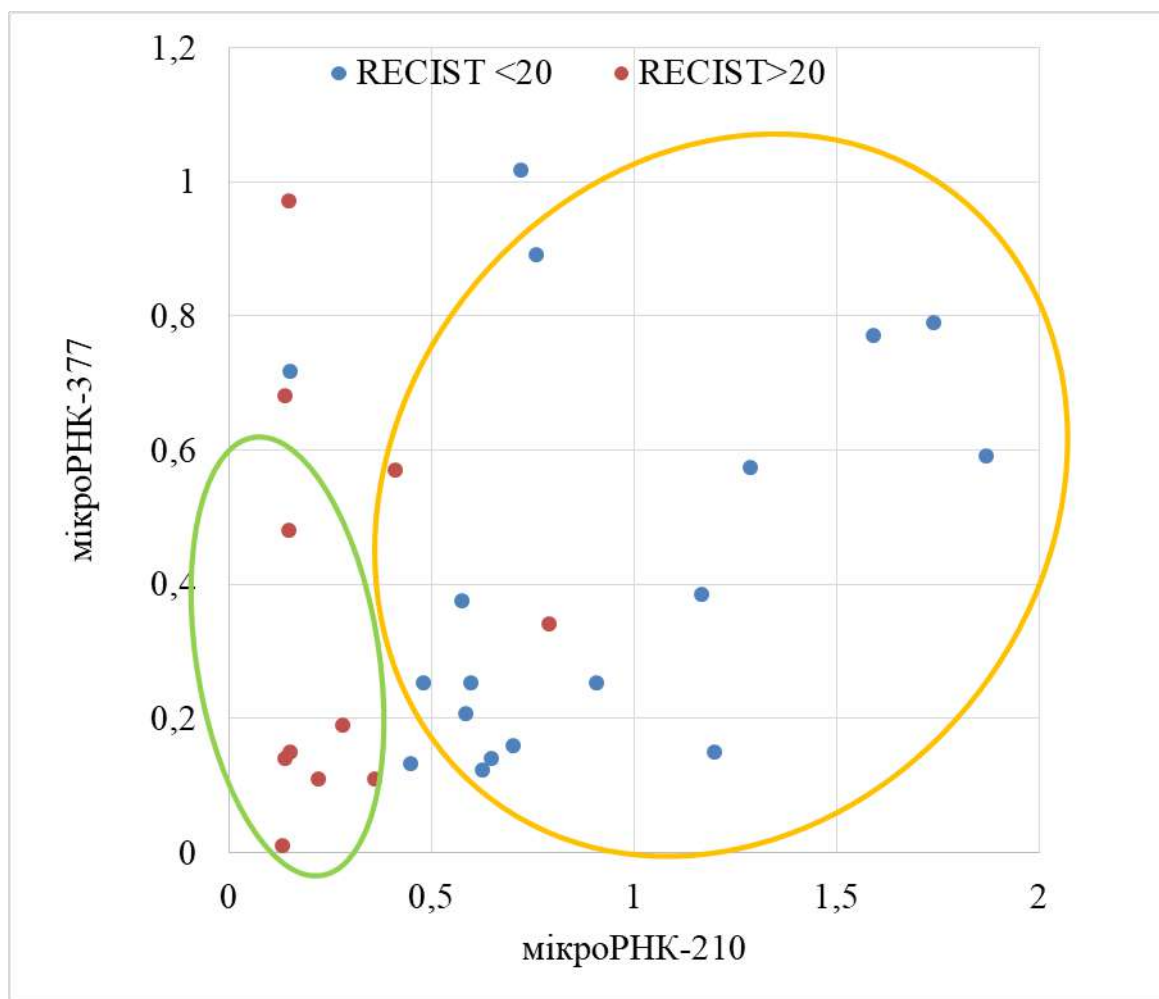


Рис. 3.6. Суміжна експресія мікроРНК-99b та -377 залежно від відповіді на терапію сунітинібом, у.о.

Аналогічно на рисунку 3.6. зеленим виділено значення пацієнтів, у яких із точністю 90 % терапія сунітинібом буде мати позитивний ефект, оранжевим – із точністю 89 % регресії становитиме < 20 %.

На основі цих даних сформовано таблицю суміжних значень мікроРНК-99b та -377 та мікроРНК-210 та -377, які з високою точністю дають змогу передбачити чутливість до неоТТ пазопанібом та сунітинібом (табл. 3.12).

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

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

Отже, характерною ознакою чутливих до пазопанібів пухлин є високі показники експресії онкосупресорних мікроРНК-99b та -377, водночас із чутливістю до сунітинібів асоційовані низькі рівні мікроРНК-210 та -377 у пухлинній тканині. Отже, показали предиктивну цінність суміжної експресії мікроРНК-99b/-377 та мікроРНК-210/-377 у пухлинній тканині пацієнтів із НКР.

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

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

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

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

Таблиця 3.13

Клінічні та морфо-функціональні параметри хворих, n = 29

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

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

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

Таблиця 3.14

Клінічні та морфо-функціональні параметри досліджуваних груп

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

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

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

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

Таблиця 3.15

Однофакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику низької ШКФ

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

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

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

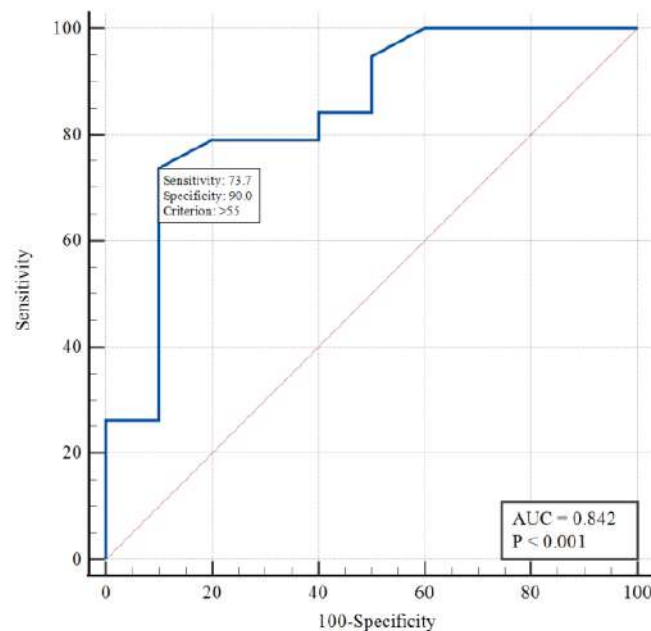


Рис. 3.7. ROC-крива однофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ за віком

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

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

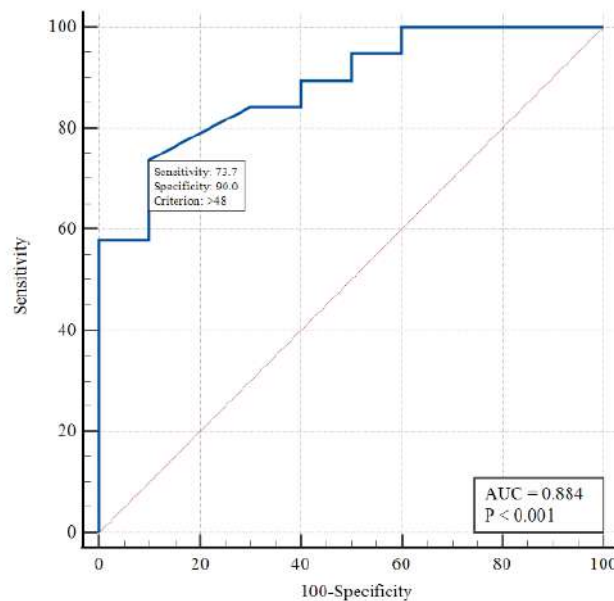


Рис. 3.8. ROC-крива однофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ за максимальним діаметром пухлини

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

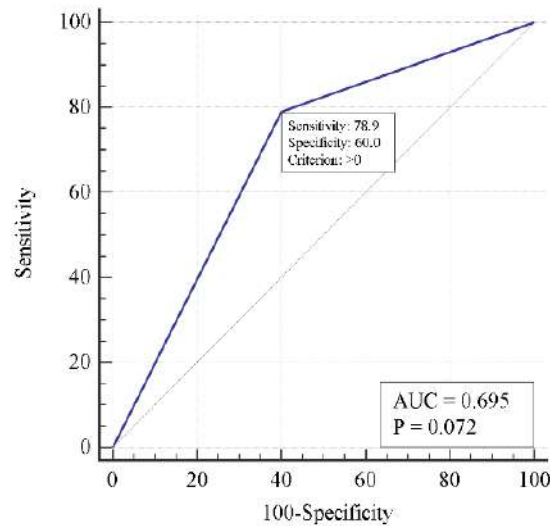


Рис. 3.9. ROC-крива однофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ за наявності супутньої патології

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

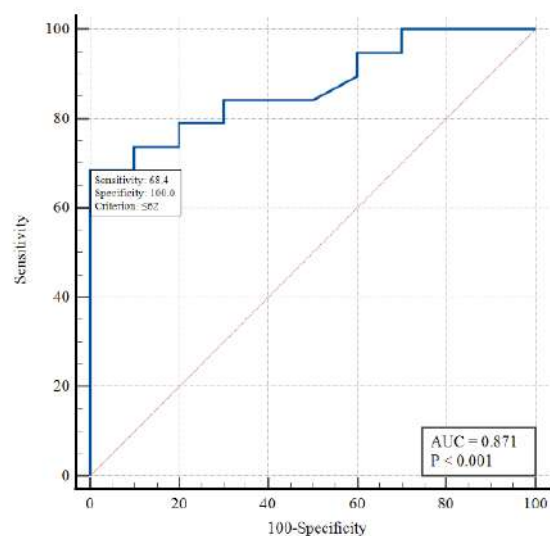


Рис. 3.10. ROC-крива однофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ за показником відсотка функціонуючої паренхіми нирки

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

Таблиця 3.16

Двофакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику низької ШКФ

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

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

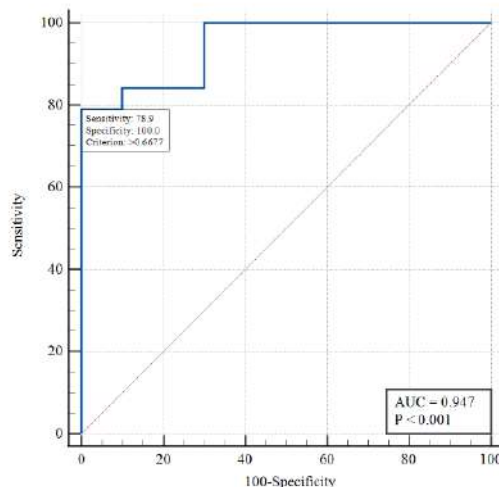


Рис. 3.11. ROC-крива двофакторної моделі прогнозування ризику низької ШКФ

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

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

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

Таблиця 3.17

Демографічні та клінічні параметри досліджуваних груп, $n = 49$

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

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

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

Таблиця 3.18

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

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

Примітка: у порівнянні використано критерій Манна-Уїтні.

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

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

Для виявлення факторів, які можуть бути пов'язані з ризиком зниження ШКФ ураженої нирки, використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії. В проведенні аналізу ШКФ уважали зниженою (результуюча змінна $Y = 1$) у разі значень < 45 мл/хв. Аналіз проводився для 9 факторних ознак: локалізована / місцево-поширена пухлина, вік, стать, Fuhrman score, максимальний діаметр пухлини, RFPV, NCIU та наявність супутньої патології. Для визначення набору значущих факторів ризику використано метод покрокового залучення / вилучення ознак (Stepwise, критерій залучення $p < 0,1$; вилучення – $p > 0,2$).

Було виявлено фактично два рівнозначних набори факторів ризику:

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

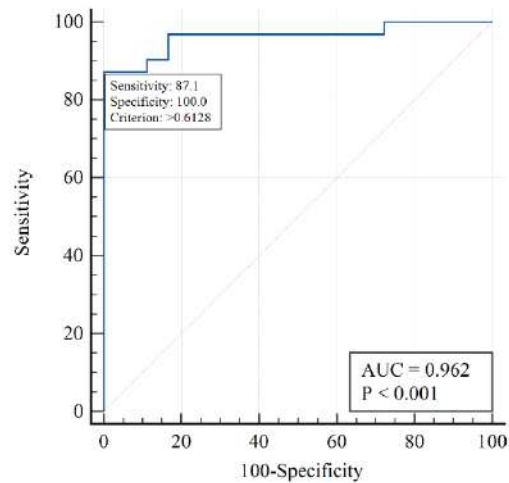


Рис. 3.12. ROC-крива моделі прогнозування ризику зниження ШКФ ураженої нирки за показниками: локалізована / місцево-поширена пухлина, вік, макс. діаметр пухлини

Таблиця 3.19

Перша багатofакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику зниження ШКФ ураженої нирки

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m_b$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95 % ДІ)
Вік, років	≤ 52	Референтний		
	> 52	$3,04 \pm 1,41$	0,031	21,0 (1,3–334)
Максимальний діаметр пухлини, мм	≤ 40	Референтний		
	> 40 але < 70	$0,14 \pm 0,06$	0,011	1,15 (1,03–1,29)
	≥ 70			
Ендофітна / екзофітна	екстракапсулярна	Референтний		
	інтратренальна	$8,03 \pm 2,82$	0,004	3067 (12–7,7·10 ⁵)

Як видно з таблиці 3.19, виявлено зростання ($p = 0,031$) ризику низької ШКФ з віком, ВШ = 21,0 (95 % ДІ 1,3–334) на кожен рік пацієнта. Підвищується ($p = 0,011$) ризик низької ШКФ у разі зростання макс. діаметра пухлини, ВШ = 1,15 (95 % ДІ 1,03–1,29) на кожен міліметр діаметра пухлини. Варто відзначити значне зростання ризику низької ШКФ у локалізованій / місцево-поширеній пухлині ($p = 0,004$; ВШ = 3067 (95 % ДІ $12-7,7 \cdot 10^5$)).

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

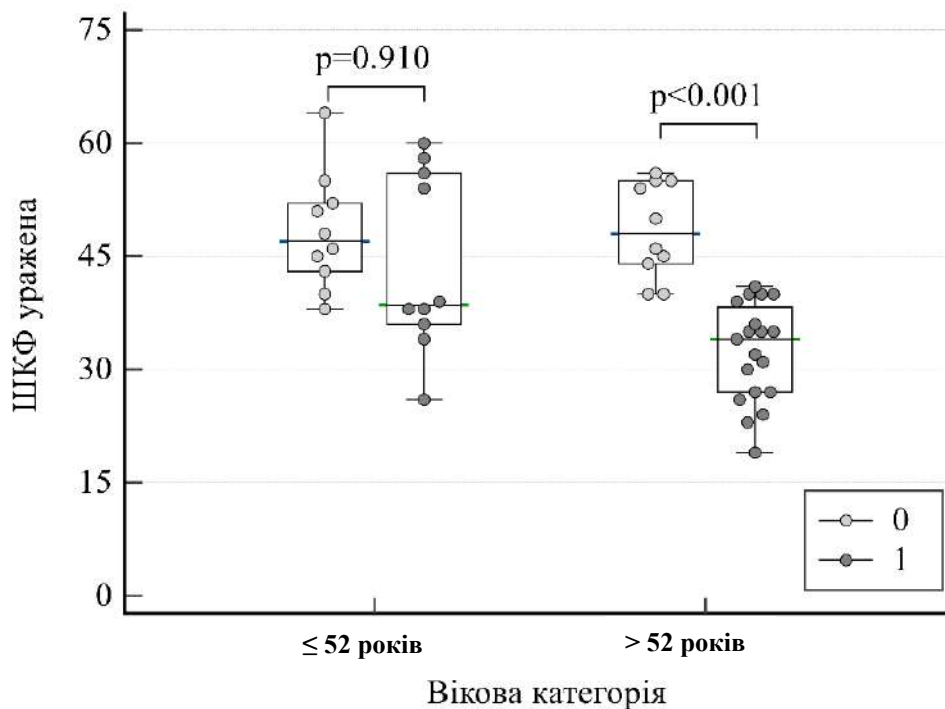


Рис. 3.13. Порівняння значення ШКФ ураженої нирки в групах місцево-поширена (0) та локалізована (1) пухлина для двох вікових категорій. Указано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

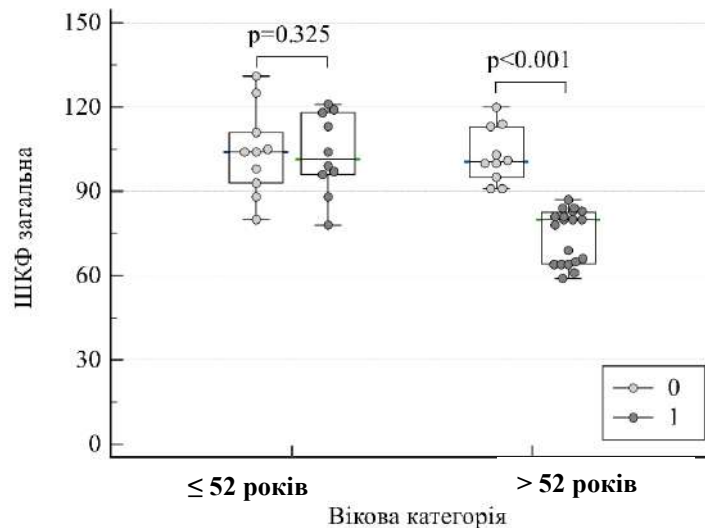


Рис. 3.14. Порівняння значення загальної ШКФ – загальна в групах місцево-поширена (0) та локалізована (1) пухлина для двох вікових категорій. Указано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

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

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

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

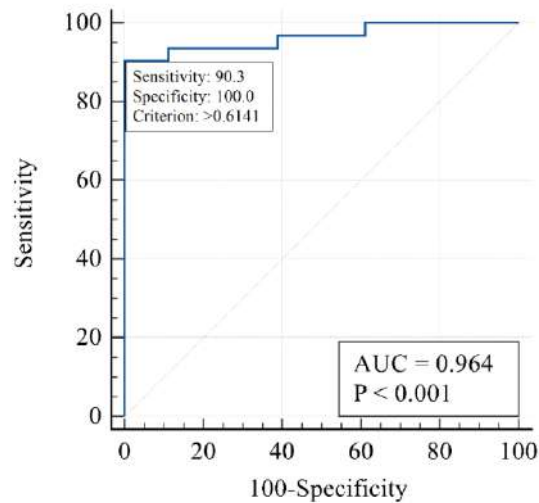


Рис. 3.15. ROC-крива моделі прогнозування ризику зниження ШКФ ураженої нирки за показниками: локалізована / місцево-поширена пухлина, супутня патологія, макс. діаметр пухлини

Таблиця 3.20

Друга багатфакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику зниження ШКФ ураженої нирки

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m_b$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95 % ДІ)
Супутня патологія	ні	Референтний		
	так	$3,28 \pm 1,44$	0,023	26,5 (1,6–447)
Максимальний діаметр пухлини		0.13 ± 0.05	0,010	1,13 (1,03–1,25)
Ендофітна / екзофітна	екстракапсулярна	Референтний		
	інтраренальна	$7,77 \pm 2,62$	0,003	3379 (14–4,0·10 ⁵)

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

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

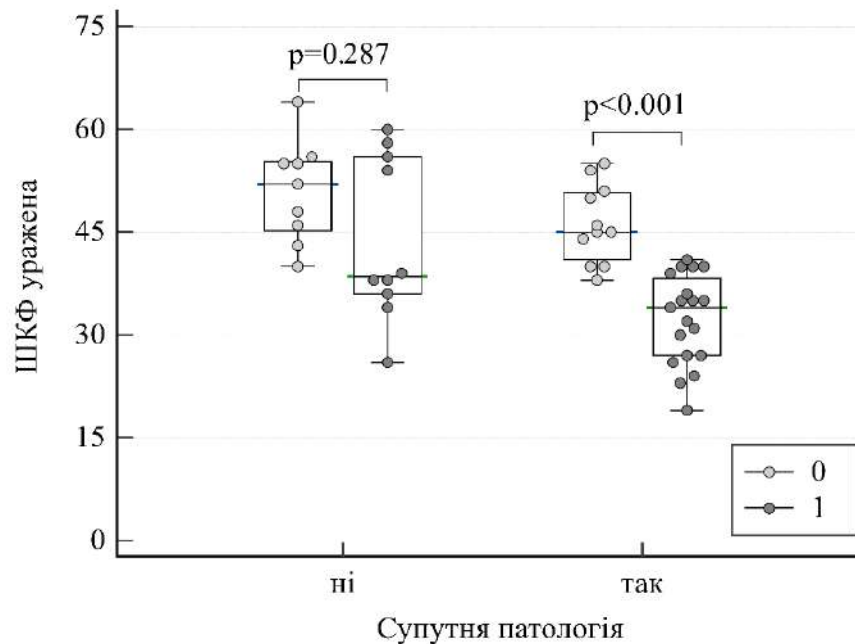


Рис. 3.16. Порівняння значення ШКФ ураженої нирки в групах місцево-поширених (0) та локалізованих (1) пухлин залежно від наявної супутньої патології. Вказано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

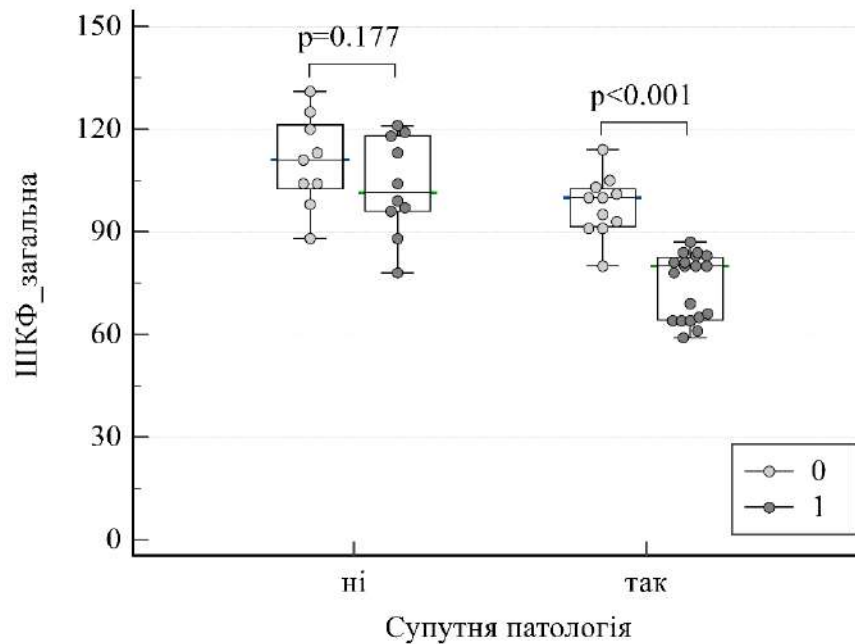


Рис. 3.17. Порівняння значення загальної ШКФ у групах місцево-поширених (0) та локалізованих (1) пухлин залежно від наявної супутньої патології. Вказано медіанне значення, міжквартильний інтервал, мінімальне та максимальне значення

Аналізуючи дані, представлені на рисунках 3.16 та 3.17, бачимо, що загальна ШКФ та на боці ураження у хворих з інтрауренальною / екстракапсулярною пухлиною без супутньої патології статистично не відрізнялася ($p = 0,177$ та $p = 0,287$ відповідно). Проте за наявності супутньої патології показники загальної ШКФ та на боці ураження статистично достовірно знижуються в обох досліджуваних групах ($p < 0,001$), що підтверджує пряму залежність зниження ШКФ від наявності супутньої патології, незалежно від виду росту пухлини.

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

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

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

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

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

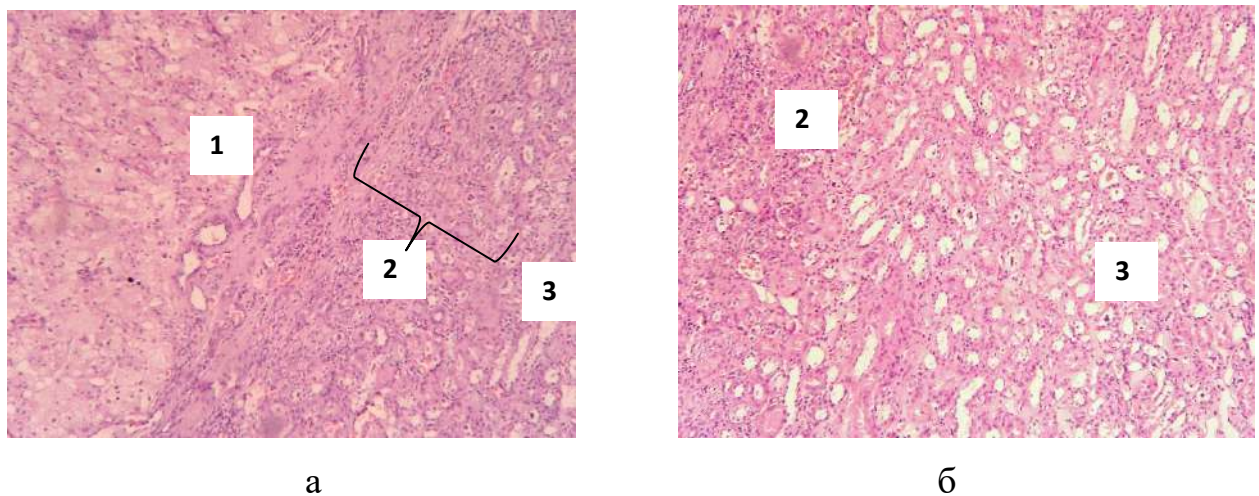


Рис. 3.18. Паренхіма нирки з пухлиною (гематоксилін-еозин, х 100): а – перитуморозна зона; б – склерозовані каналці поза зоною відмежування. 1 – світлоклітинний нирковоклітинний рак; 2 – зона відмежування у вигляді лімфоїдноклітинної інфільтрації; 3 – ниркові каналці

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

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

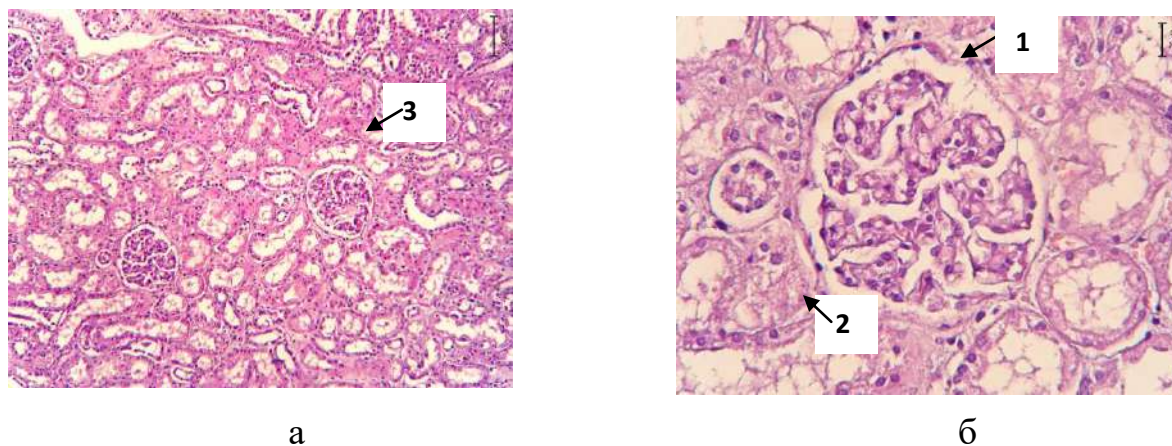


Рис. 3.19. Ниркова паренхіма у хворого на рак нирки із супутньою гіпертонічною хворобою (гематоксилін-еозин, а (x 100); б (x 400): 1 – зморщування базальної мембрани; 2 – інтерстиційний набряк; 3 – гіпертрофія міоінтими

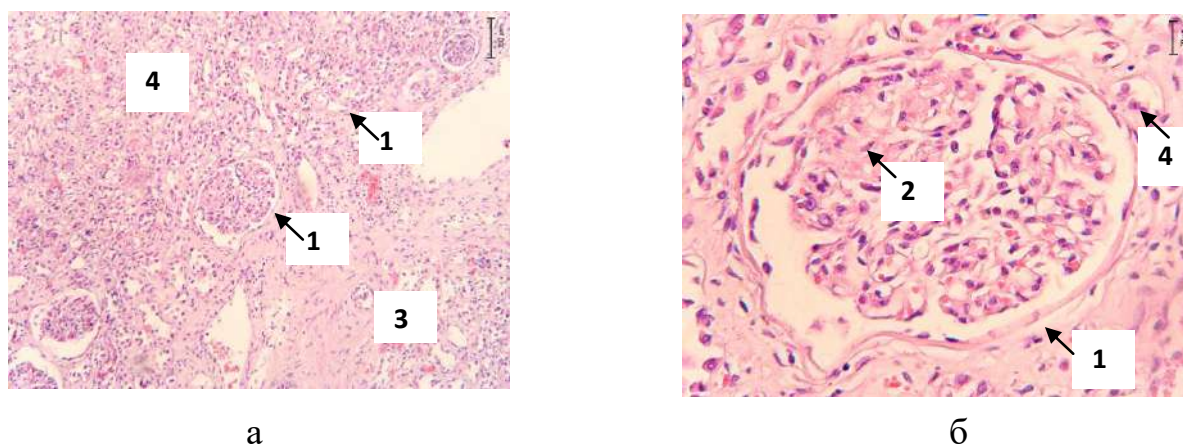


Рис. 3.20. Ниркова паренхіма у хворого на рак нирки із супутнім цукровим діабетом (гематоксилін-еозин, а (x 100); б (x 400): 1 – дифузне потовщення базальної мембрани клубочків та каналців; 2 – мезенгіальне розширення; 3 – клубочковий склероз; 4 – каналцевий склероз

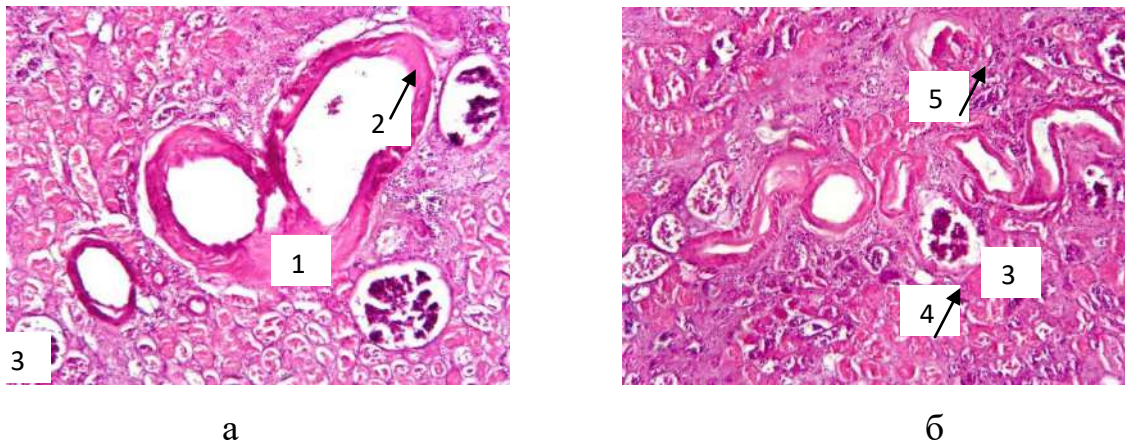


Рис. 3.21. Ниркова паренхіма у хворого на рак нирки із супутнім атеросклерозом (гематоксилін-еозин, а – б (x 100): 1 – потовщення стінки судини артеріол; 2 – формування атеросклеротичної бляшки; 3 – гіпоплазія клубочка; 4 – потовщення капсули клубочків; 5 – гломерулосклероз; 6 – вогнищевий склероз строми

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

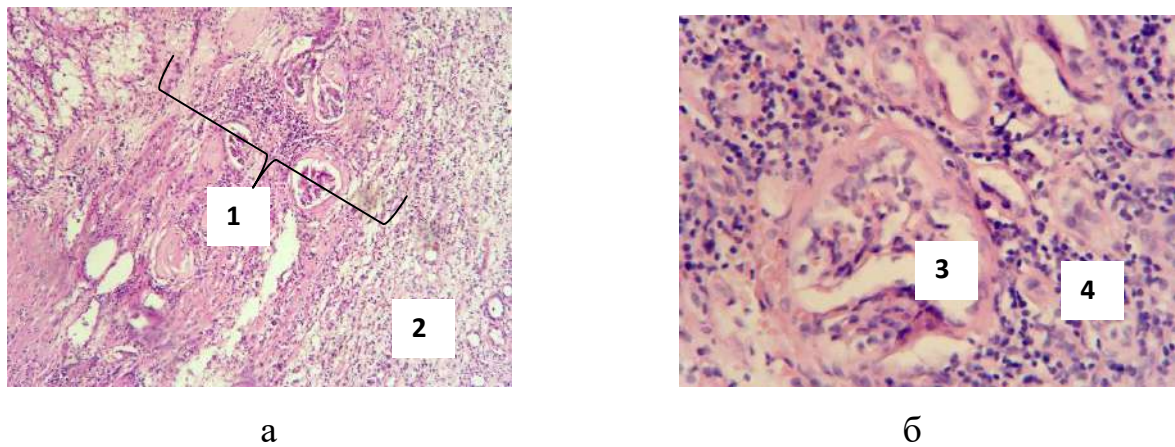


Рис. 3.22. Паренхіма нирки з пухлиною (гематоксилін-еозин, а (x 100); б (x 400): 1 – сформована капсула з вираженою лімфоїдноклітинною інфільтрацією; 2 – строма нирки з вогнищами міксоматозу; 3 – поодинокі клубочки з явищами склерозу; 4 – поодинокі каналці, заповнені колоїдом

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

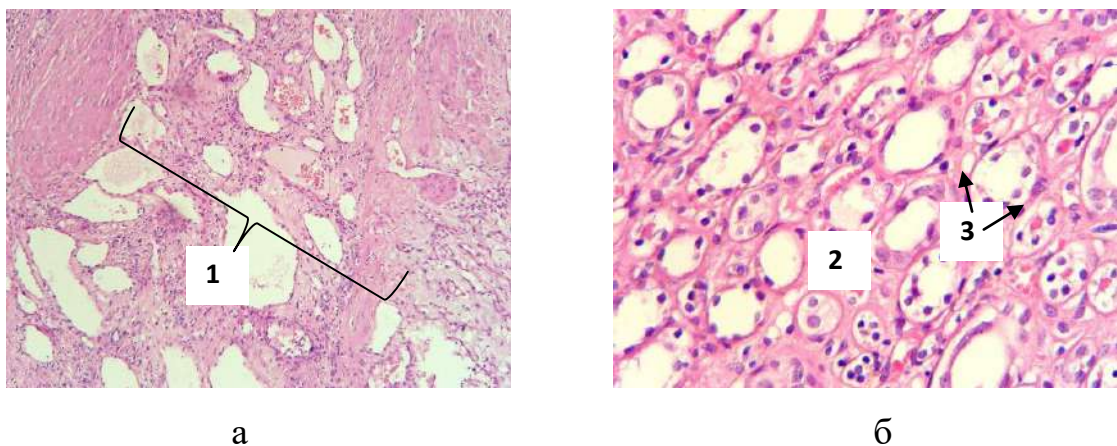


Рис. 3.23. Паренхіма нирки з пухлиною (гематоксилін-еозин, а (x 100); б (x 400): 1 – капсула відмежування з вираженою проліферацією судин різного калібру; 2 – поширений склероз каналців; 3 – стоншення епітелію каналців

Морфологічний стан нирок залежно від ендоефітного / екстракапсулярного росту пухлини оцінено на основі ретроспективного аналізу 49 хворих на НКР. Для підрахунку діаметра каналця, міжканальцевої відстані та товщини епітелію каналців до уваги брали тільки каналці, що мали поперечно-правильний зріз (інші каналці тангенційно / косо зрізані та ін. до уваги не брали (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

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

Показник	Морфометричний показник пухлини			Рівень значущості відмінності, p
	розмір, мм	екстра-капсулярна (n = 20)	інтратренальна (n = 29)	
Перитуморозна ділянка, мм	≤ 40	3,6 ± 0,6	5,8 ± 0,9	< 0,02
	> 40 але < 70	4,5 ± 0,4	11,3 ± 0,7	
	≥ 70	5,5 ± 0,6	15,4 ± 0,6	
Рівень значущості відмінності, p		< 0,007	< 0,0001	
Діаметр каналців, мкм	≤ 40	57,6 ± 4,9	42,8 ± 5,8	< 0,02
	> 40 але < 70	57,8 ± 4	44 ± 6,9	
	≥ 70	58,6 ± 3,7	43,4 ± 6,3	
Рівень значущості відмінності, p		> 0,3	> 0,3	
Міжканальцева відстань, мкм	≤ 40	26 ± 4,2	12,4 ± 4,7	< 0,04
	> 40 але < 70	23,1 ± 4,5	14,6 ± 2,4	
	≥ 70	23,2 ± 3	15,7 ± 2,7	
Рівень значущості відмінності, p		> 0,1	> 0,1	
Товщина стінки каналця, мкм	≤ 40	13,6 ± 1,4	11,3 ± 0,4	< 0,03
	> 40 але < 70	16,5 ± 2	11 ± 0,6	
	≥ 70	18,7 ± 1	10,8 ± 0,7	
Рівень значущості відмінності, p		< 0,05	> 0,1	

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

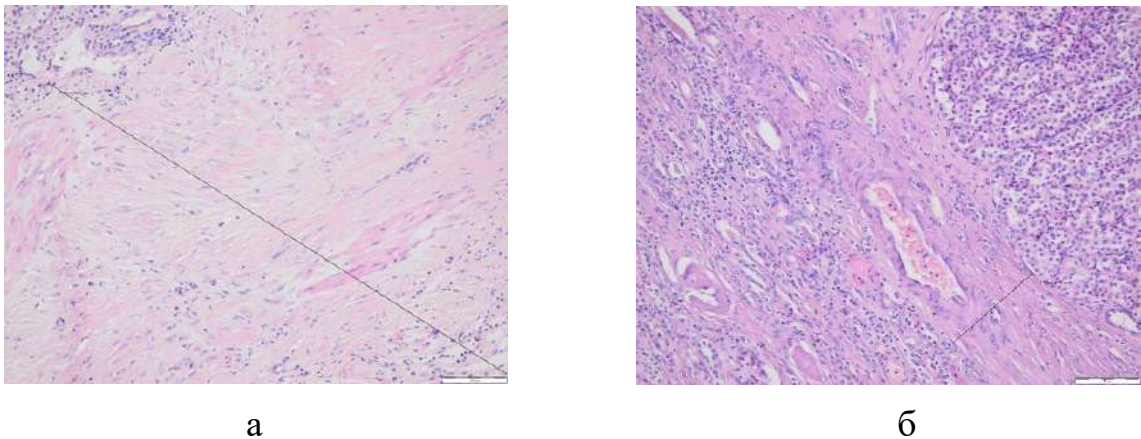
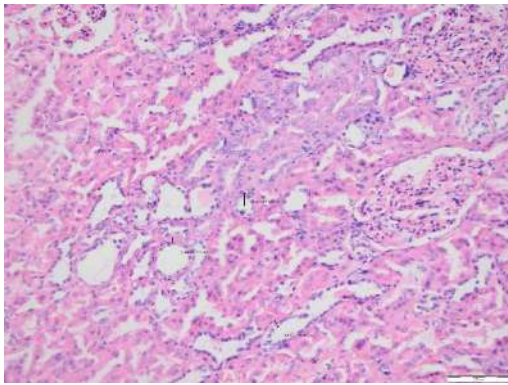
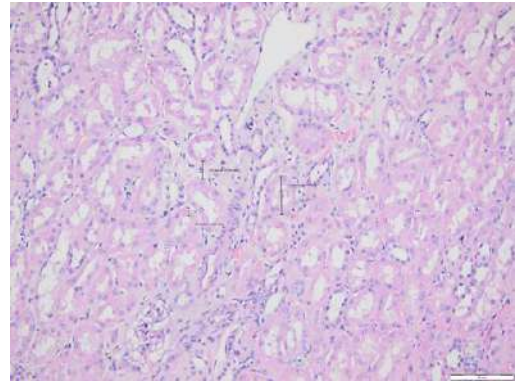


Рис. 3.24. Перитуморозна ділянка в разі пухлини нирки понад 70 мм (гематоксилін-еозин, х 200): а – інтратуренальна пухлина; б – місцево-поширена екстракапсулярна пухлина

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



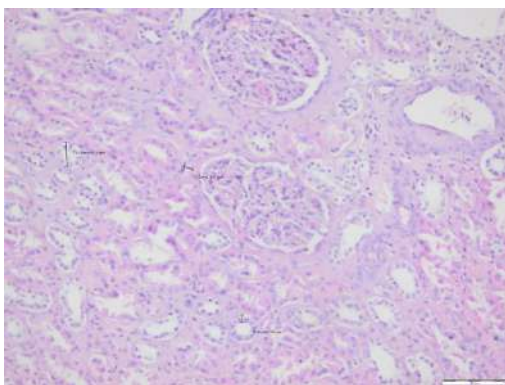
а



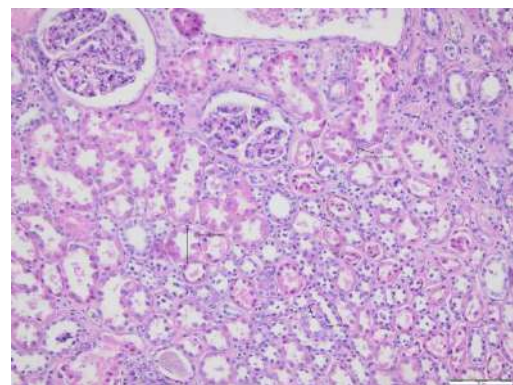
б

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

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



а



б

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

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

За умови інтратренальних пухлин, зі збільшенням розміру пухлини, збільшується внутрішньонирковий тиск, і, як наслідок, збільшується зона компресії пухлини на паренхіму нирки та потовщується перитуморозна ділянка. Водночас порушується гемо- та лімфодинаміка, особливо на рівні капілярів та венул, що призводить до набряку та збільшення міжканальцевого простору із ростом пухлини. На нашу думку, компенсаторні механізми організму мали б призвести до збільшення діаметра каналця та потовщення його стінки, однак наростання внутрішньониркового тиску не дає цього зробити. Тому діаметр каналця збільшується незначно, а його товщина – зменшується.

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

Також встановлено, що інтратренальні пухлини мають високий потенціал до метастазування. Ці дані зіставлено з клінічними даними й встановлено, що у 9 (31 %) пацієнтів з інтратренальною пухлиною були віддалені метастази (рис. 3.27).

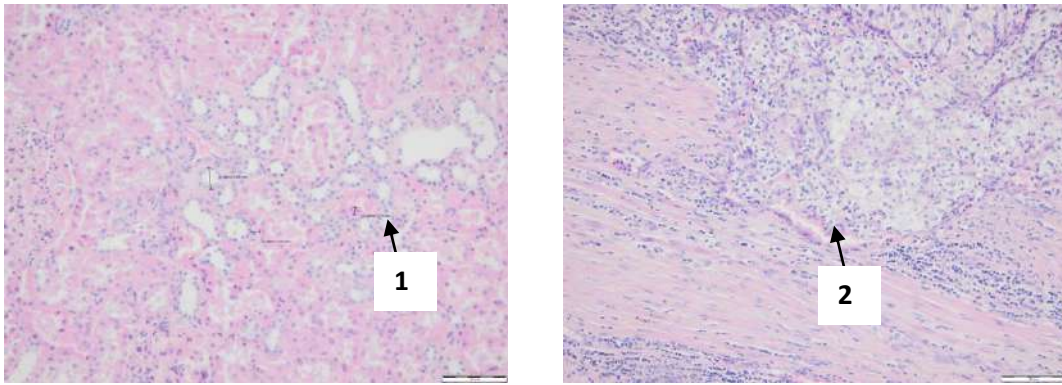


Рис. 3.27. Паренхіма нирки у пацієнта з метастатичною інтратренальною пухлиною (гематоксилін-еозин, х 200): поширені ділянки інвазивного росту безпосередньо в судини мікроциркуляторного русла пухлини (1) та псевдокапсули (2)

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

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

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

– Кротевич М. С., Трохимич С. С., Кошубарова М. В., Скорода Л. В., Вітрук Ю. В., Войленко О. А., Кононенко О. А., Стаховський О. Е., Семко С. Л., Пікуль, М. В., Кошель Д. О., Вукалович П. С., Тимошенко А. В., Буйвол О. В., Стаховський Е. О., Пасічник С. М. Вплив пухлини та супутньої патології на морфо-функціональні зміни в нирках. Клін. онкологія. 2021. Т. 11, № 3–4 (43–4). С. 166–172. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28619.

– Vitruk Yu. V., Semko S. L., Voylenko O. A., Pikul M. V., Borikun T. V., Zadvornyi T. V., Yalovenko T. M., Stakhovsky E. O., 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.

– Vitruk Yu., Borikun T., Rossylna O., Zadvornyi T., Semko S., Voylenko O., Stakhovsky O., Shipko A., Stakhovsky E. Expression of miRNA as prognostic markers of renal cell carcinoma course. *Exp. Oncology*. 2022. Vol. 44 (2). P. 132–136. doi: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17883](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17883).

– Вітрук Ю. В., Семко С. Л., Стаховський Е. О. та ін. Вибір I лінії таргетної терапії у хворих на метастатичний нирково-клітинний рак на основі оцінки експресії мікроРНК у пухлинній тканині. XIV з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 30 вересня – 2 жовтня 2021 року. URL: <http://nir100rokiiv.org>.

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

РОЗДІЛ 4

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблиця 4.1

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

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

Продовження таблиці 4.1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблиця 4.2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

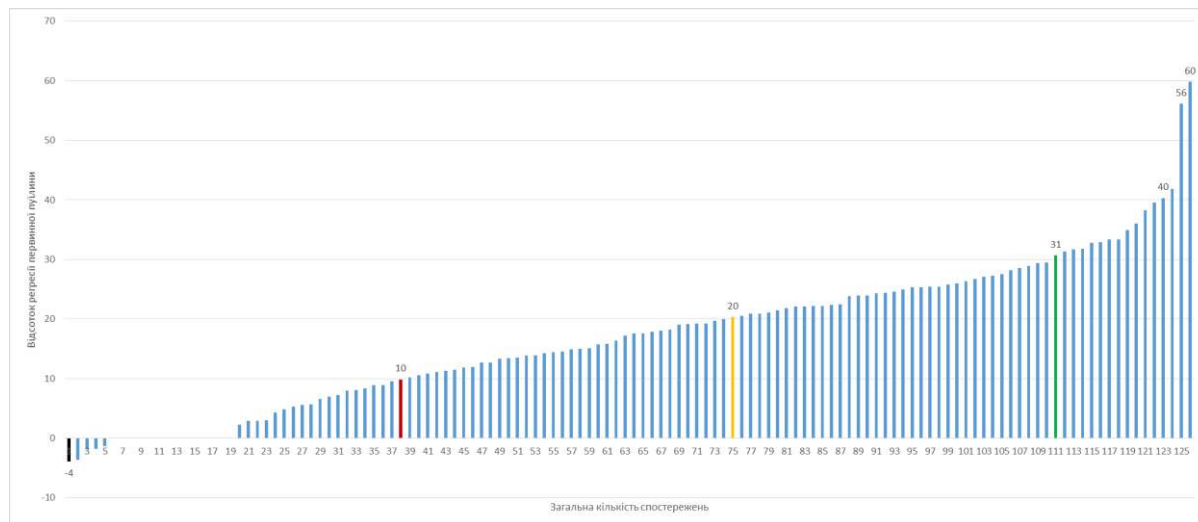


Рис. 4.1. Загальний відсоток регресії первинної пухлини нирки після неoad'ювантної таргетної терапії, n = 126

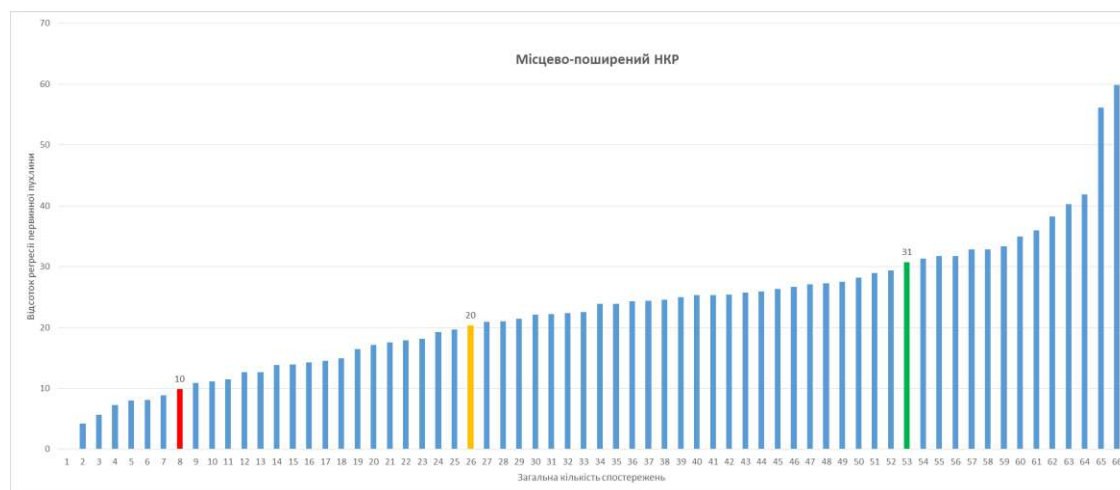


Рис. 4.2. Відсоток регресії первинної місцево-поширеної пухлини нирки після неoad'ювантної таргетної терапії, n = 66

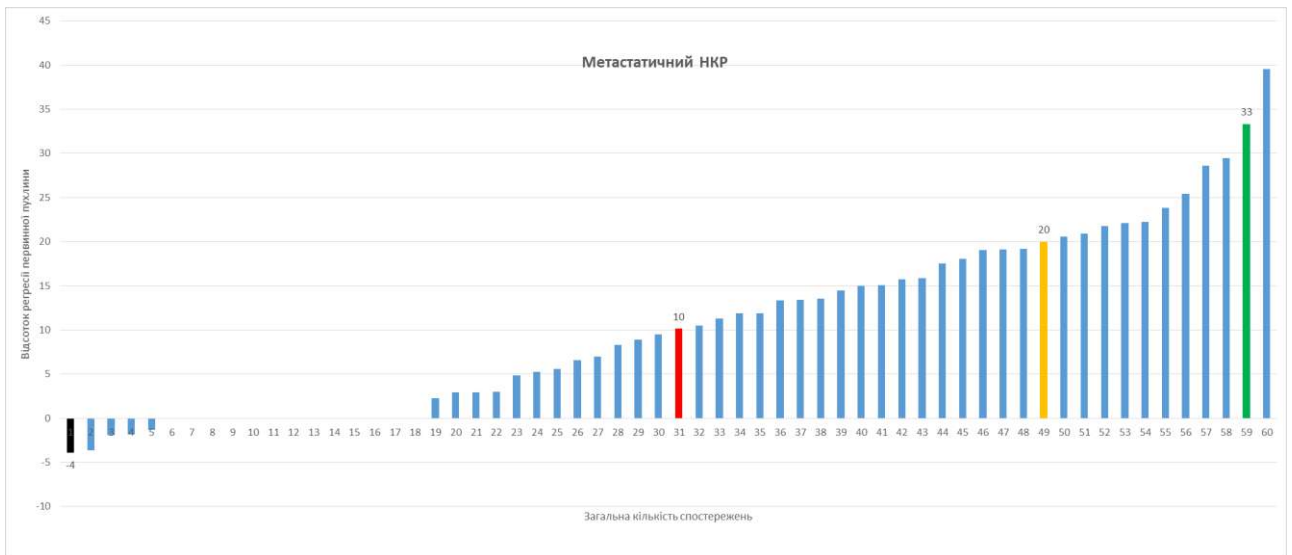


Рис. 4.3. Відсоток регресії первинної метастатичної пухлини нирки після неоад'ювантної таргетної терапії, n = 60

Представлені на рисунках 4.1–4.3 дані свідчать, що в 107 (84,9 %) випадках після проведення неоад'ювантної таргетної терапії розмір пухлини зменшився від 2 % до 60 % (у середньому $(20,1 \pm 10,7)$ %), а в 19 (15,1 %) хворих – розмір пухлини не змінився або діагностовано його збільшення з максимальним показником – 4 % (у середньому $(0,7 \pm 1,3)$ %).

Найбільшу регресію було діагностовано в місцево-поширених пухлинах нирки, за яких первинне вогнище зменшувалось від 4 % до 60 % і в середньому складало $(22,8 \pm 12)$ %. Тільки в одного (1,5 %) хворого на місцево-поширений рак нирки розмір пухлини після таргетної терапії не змінився. Метастатичні пухлини реагували на призначену терапію значно гірше – із середніми значеннями регресії $(10,5 \pm 10,3)$ %. Узагалі не зреагували на лікування та навіть відзначено ріст пухлини у 18 (30 %) хворих. Результати оцінки регресії пухлини за RECIST 1.1 представлено в таблиці 4.3.

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

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

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

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

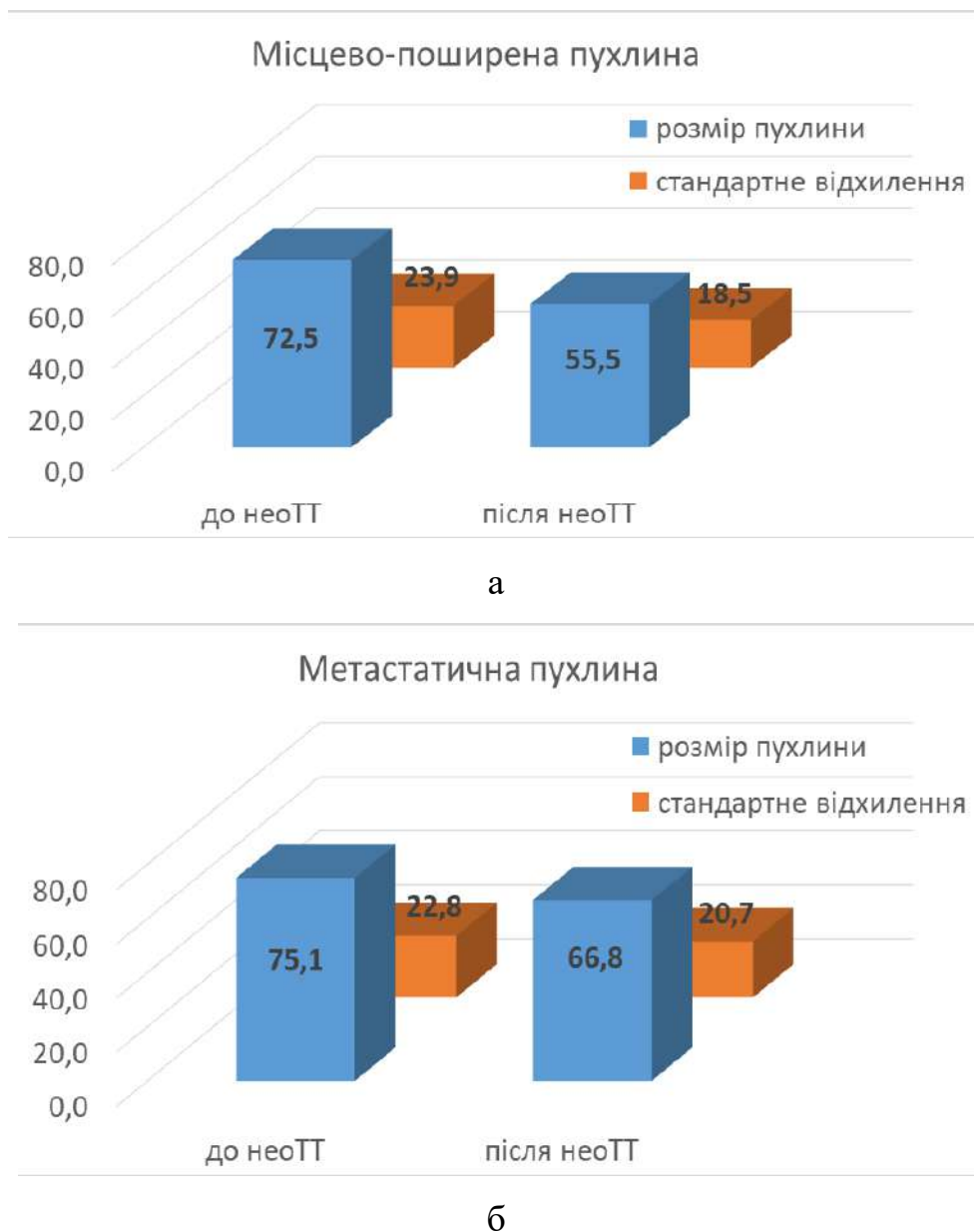
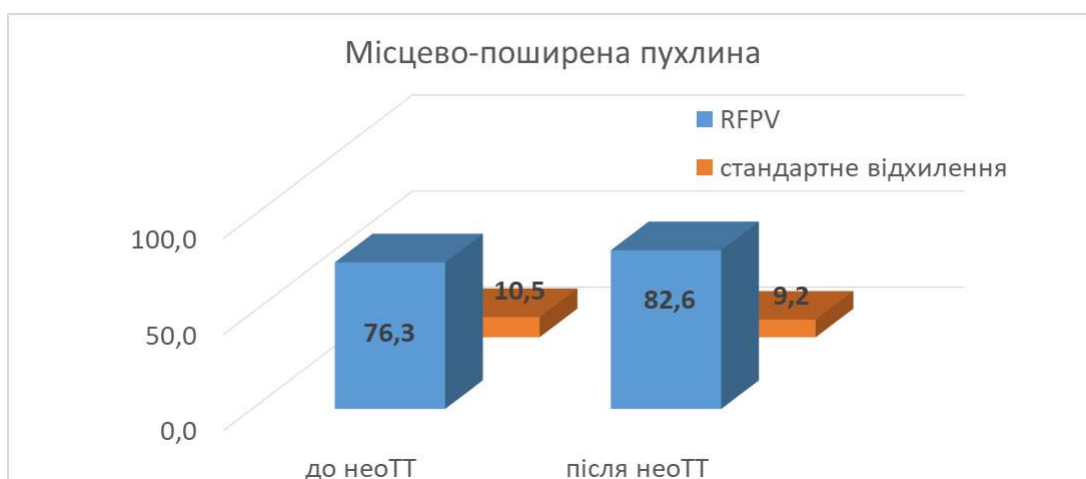
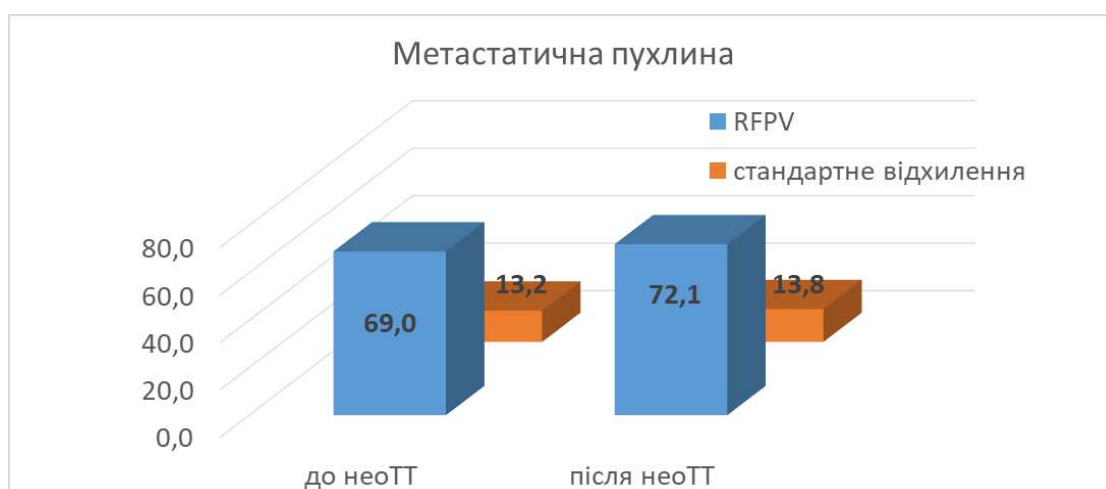


Рис. 4.4. Зміна розміру пухлини нирки після неoad'ювантної таргетної терапії: а) місцево-поширена пухлина; б) метастатичний НКР

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



а



б

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

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

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

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

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

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

Для відбору сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком недосягнення ефекту лікування, використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей логістичної регресії. Для відбору значущих ознак використано метод покрокового долучення / вилучення (поріг долучення $p < 0,05$; поріг вилучення $p > 0,15$). Було виділено 3 основних фактори ризику: RFPV, M стадія та градація за Фурманом. Модель, побудована на виділених ознаках, адекватна (χ^2 -квадрат = 43,9 при 5 ступенях свободи; $p < 0,001$). На рисунку 4.6 наведено криву операційних характеристик моделі.

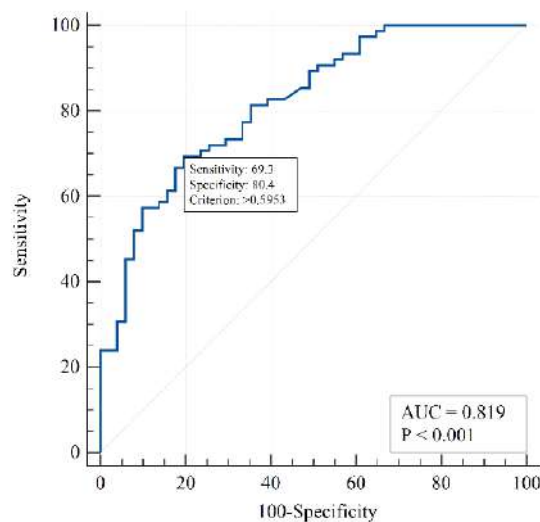


Рис. 4.6. ROC-крива моделі прогнозування ризику недосягнення ефекту неoad'ювантної таргетної терапії за трьома факторами

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

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

Таблиця 4.5

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

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

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

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

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

Таблиця 4.6

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

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

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

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

Таблиця 4.7

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

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

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

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

Подібна картина відзначалась у разі місцево-поширеного раку: у 16 (24,2 %) випадках отримано регресію пухлини понад 30 %, і тільки в одного (1,5 %) хворого – розмір пухлини після проведеної таргетної терапії не змінився. Це навело на думку, що, можливо, вибір досліджуваного препарату для таргетної терапії мав тут значення та існує певна резистентність пухлини, хоча достовірного впливу терапії сунітинібом чи пазопанібом на загальний рівень регресії не виявлено (p = 0,98).

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

Таблиця 4.8

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

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

Як видно з таблиці 4.8, є пряма достовірна залежність ефективності таргетної терапії від вибору препарату: 4 (3,2 %) пацієнти були чутливими до терапії сунітинібом та 12 (9,5 %) – до терапії пазопанібом, водночас регресія пухлини складала понад 30 %. 14 (11,1 %) хворих не були чутливими до терапії пазопанібом та 5 (4 %) пацієнтів – сунітинібом.

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

4.1.3. Персоналізована неоад'ювантна таргетна терапії хворих на НКР. Проведений ретроспективний аналіз гістологічних препаратів хворих виявив значні відмінності профілів експресії мікроРНК у пухлинній тканині пацієнтів, пухлини яких були резистентними чи чутливими до терапії таргетними препаратами (рис. 4.7–4.10).



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



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



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

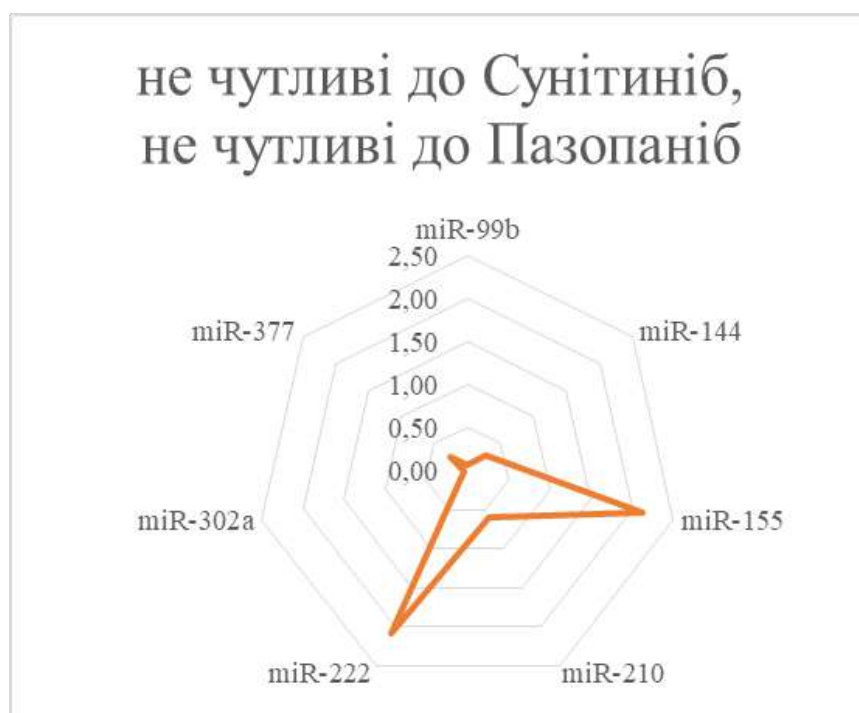


Рис. 4.10. Профіль експресії мікроРНК у пухлинній тканині, не чутливий до сунітинібу та пазопанібу

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

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



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

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

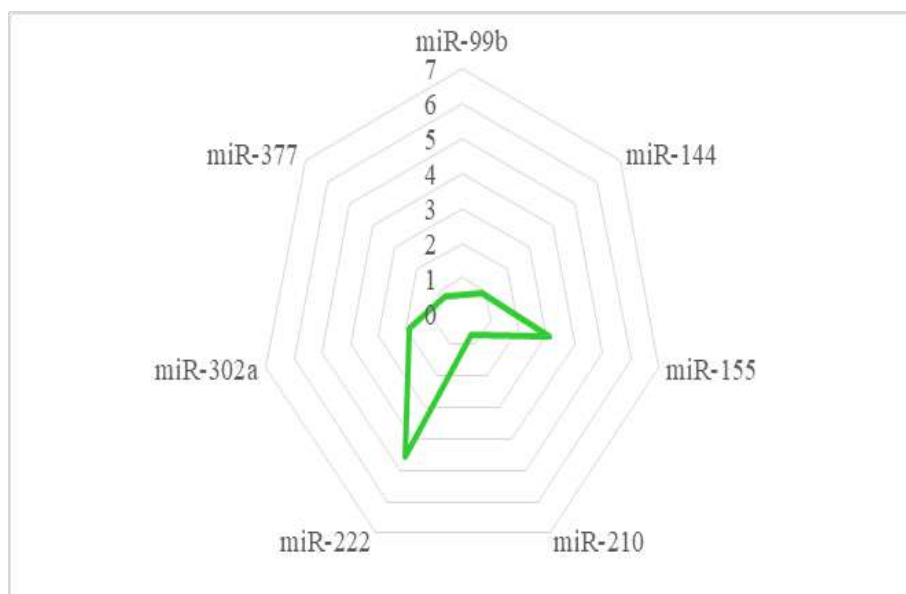


Рис. 4.12. Профіль експресії мікроРНК у пухлинній тканині пацієнта М. 1980 р. н.

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

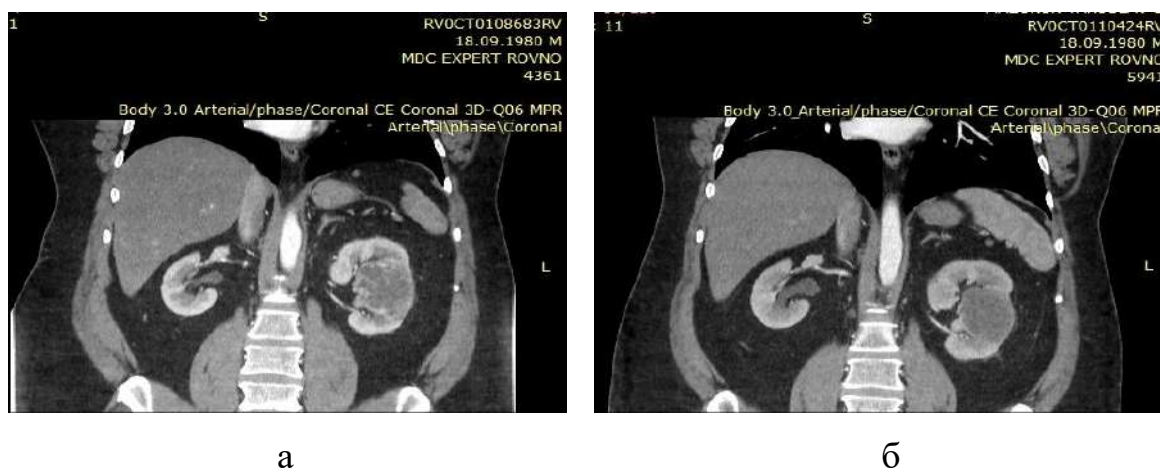


Рис. 4.13. Знімки СКТ хворого М., 1980 р. н., із місцево-поширеною пухлиною латерально-медіального сегмента нирки: а) до таргетної терапії пухлина розміром 76 x 74 x 61 мм; б) після таргетної терапії пухлина розміром 58 x 49 x 38 мм, на більшому протязі в стані некрозу (регресія пухлини – 25 %)

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



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

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

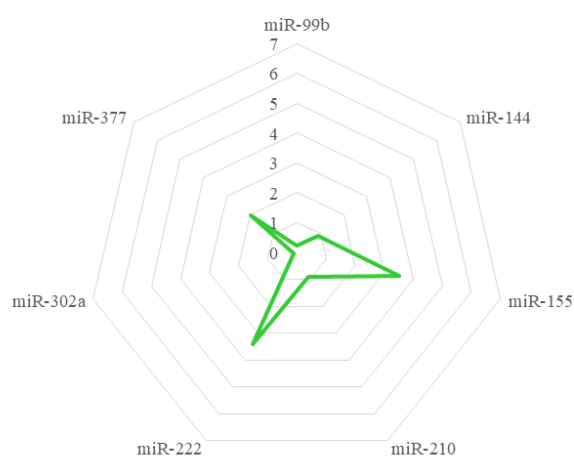


Рис. 4.15. Профіль експресії мікроРНК у пухлинній тканині хворого П., 1977 р. н.

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

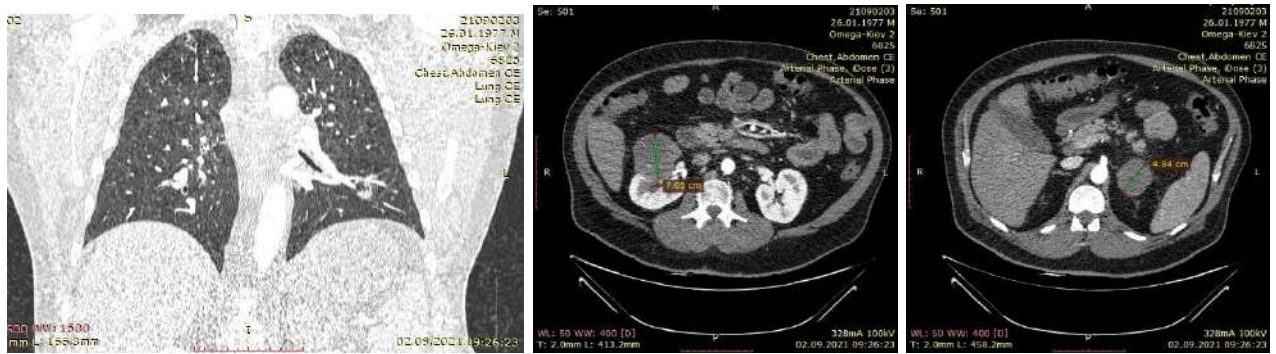


Рис. 4.16. Знімки СКТ хворого П., 1977 р. н., після проведення неoad'ювантної таргетної терапії: зменшення основного вогнища в нирці на 24 %, вторинного ураження паренхіми легень, лівого наднирника, появи некрозу в цих вогнищах

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

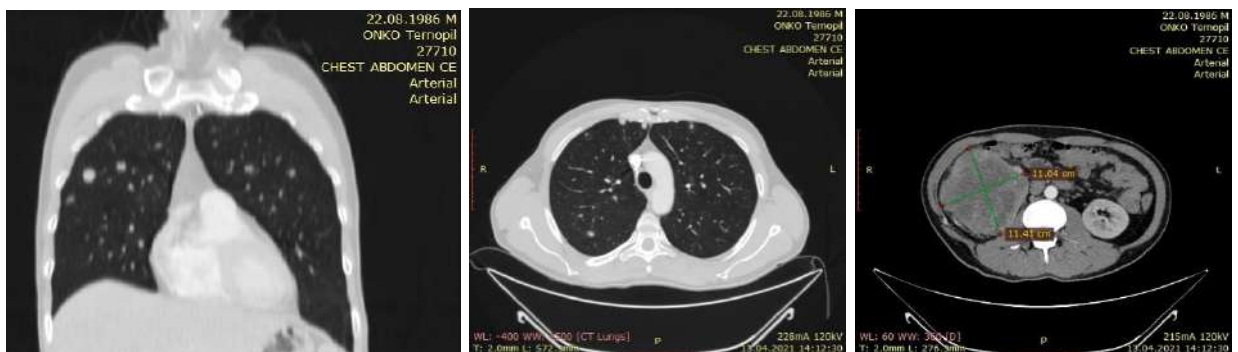


Рис. 4.17. Знімки СКТ хворого М., 1986 р. н., з пухлиною правої нирки максимальним діаметром 114 мм з множинними метастазами в легені, до проведення неoad'ювантної таргетної терапії

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблиця 4.11

Відсоток функціонуючої паренхіми нирки на стороні ураження, n = 221

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

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

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

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

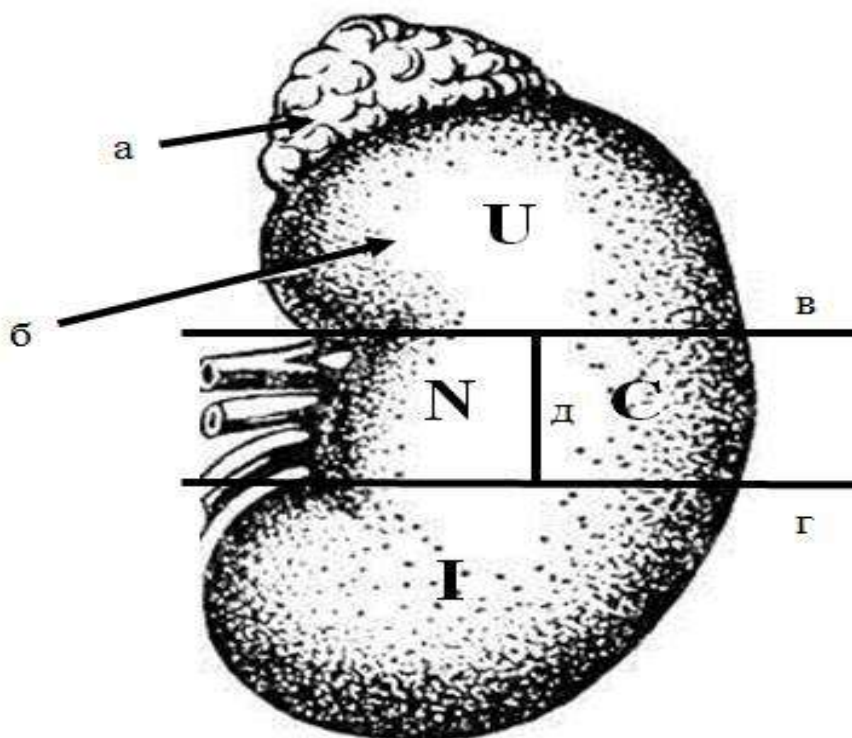


Рис. 4.19. Поділ нирки на (Nearness) – близький до судинної ніжки, чи медіальний, (Collateral) – латеральний, (Inferior) – нижній та (Upper) – верхній сегменти, де: а) наднирник, б) нирка, в) верхня інтерполярна лінія, г) нижня інтерполярна лінія, д) аксіальна лінія нирки [цит. по 39]

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

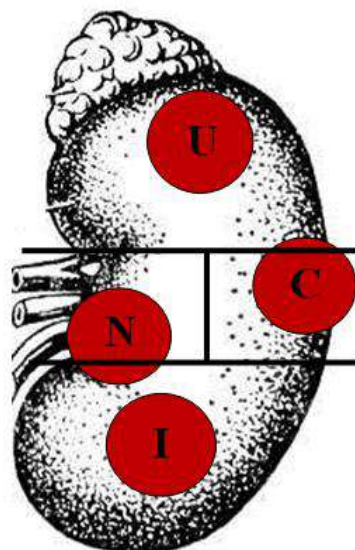


Рис. 4.20. Пухлина розташована: повністю в U (верхньому), I (нижньому), 90 % у N (медіальному), 95 % у C (латеральному) сегменті [цит. за 39]

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

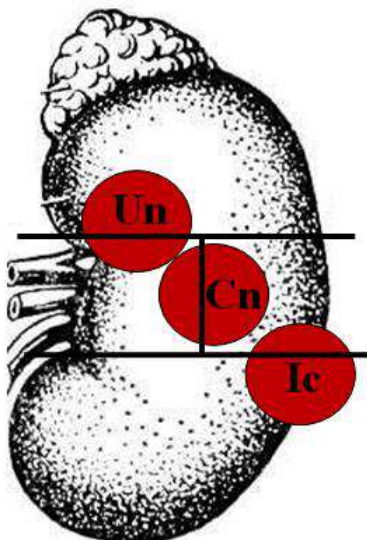


Рис. 4.21. Пухлина розташована: Un – більшою частиною (80 %) у верхньому, меншою (20 %) – медіальному сегменті; Ic – більшою частиною (75 %) у нижньому, меншою (25 %) – латеральному сегменті; Cn – більшою частиною (60 %) у латеральному, меншою (40 %) – медіальному сегменті [цит. по 39]

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

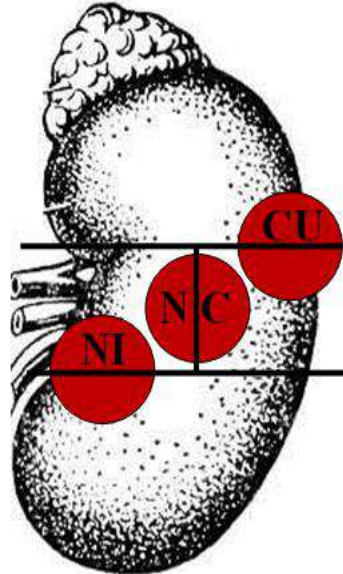


Рис. 4.22. Пухлина розташована: CU – порівну в латеральному та верхньому сегменті; NI – у медіальному та нижньому сегменті; NC – у медіальному та латеральному сегменті [цит. по 39]

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