

МУЛЬТИФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ ПАРАМЕТРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВИБІР МЕТОДУ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛОКАЛІЗОВАНИЙ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК (НКР)

*O.A. Войленко, O.E. Стаковський, O.A. Кононенко, С.Л. Семко,
M.B. Пікуль, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаковський*

Національний інститут раку

Вступ. Упродовж останнього десятиліття стандарти лікування локалізованого нирково-клітинного раку (НКР) змінились [1]. Приводом стали когортні дослідження, на підставі обробки бази даних пацієнтів, що включала понад 1 млн. хворих, у яких вимірювався рівень клубочкової фільтрації нирок і не проводився діаліз або трансплантація нирки. У результаті дослідження автори виявили пряму залежність між зниженням рівня швидкості клубочкової фільтрації і підвищеним ризиком продовження тривалості госпіталізації, рівня серцево-судинних захворювань та навіть ризику смерті пацієнтів [2].

У подальшому іншими авторами [3] на основі ретроспективного аналізу 2071 пацієнта, яким проведено радикальну нефректомію (НЕ) з приводу НКР, виявлено, що з 662 пацієнтів з нормальним креатиніном до операції (менше 124 ммол/л), наявністю двох нирок та пухлини менше 4 см в одній з них, після операції у 26% в термін до 1 року виникли прояви ХНН, а через 5 років їх кількість досягла 50%. Таким чином, автори показали, що проведення НЕ, навіть за наявності здорової контралатеральної нирки, у більшості випадків призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН).

Внаслідок цього було переглянуто ставлення до тактики лікування хворих на локалізований НКР і резекція нирки (РН) стала операцією вибору [4]. У подальшому її онкологічна ефективність була доведена численними клінічними дослідженнями з більшою тривалістю життя пацієнтів, мінімальною кількістю ХНН та значно кращою якістю їх життя [5–8]. Однак у стандартах лікування хворих на НКР відсутні чітко розроблені показання до РН або НЕ. Водночас навіть запропоновані численні системи анатомічної класифікації надали можливість лише стандартизувати анатомічні зміни в нирках, але не конкретизували показання до вибору виду оперативного лікування [9–11]. Та-

ким чином, у переважній більшості випадків при НКР більше 4 см або при локалізації пухлини в воротах нирки проводиться НЕ, а більшість світових публікацій повідомляють про середній розмір резектованих пухлин у межах 2–3 см [12–15].

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на локалізований НКР на основі визначення основних клінічних та нефрометрических критеріїв, що впливають на вибір тактики оперативного лікування шляхом проведення мультифакторного аналізу.

Матеріали і методи дослідження. В основу роботи покладено ретроспективний аналіз результатів лікування 903 хворих на локалізований НКР ($T_1-T_2N_0M_0$) в Національному інституті раку з 2010 до 2017 р. і яким проведено оперативне лікування. Всі пацієнти розподілені на дві групи залежно від виду проведеного лікування: відповідно група РН та група НЕ.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- пацієнти з клінічно діагностованим та морфологічно підтвердженим локалізованим ($T_1-T_2N_0M_0$) НКР світлоклітинного, папілярного та хромофорного типу;
- вік від 18 років;
- проведено оперативне лікування: РН або НЕ;
- проведена оцінка нефрометрических параметрів.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- наявність пухлини іншої локалізації;
- відомі або запідозрені метастази будь-якої локалізації;
- психічні розлади.

Порівняльні дані основних клініко-лабораторних характеристик представлені в таблиці 1.

Як видно з представленої таблиці 1, статистичної різниці в групах дослідження до проведення лікування у хворих на локалізований НКР за віком, статтю, ECOG статусом, ІМТ,

Таблиця 1

Порівняльна оцінка вихідних даних у досліджуваних групах, n = 903

Показник		Статистичні одиниці	Група РН, n=658	Група НЕ, n=245	Статистична оцінка
Вік, років		M ± SD (95 % CI)	54,5 ± 11,6 (53,8–55,3)	54,6 ± 11,7 (53,3–56)	Mann-Whitney U test; p=0,79
Стать:	чол.	n (%)	328 (68)	202 (55,8)	$\chi^2 = 0,07$ p=0,78
	жін.	n (%)	230 (32)	141 (44,2)	
Розмір пухлини нирки, мм		M ± SD (95 % CI)	43,6 ± 18,9 (42,3–44,8)	67,9 ± 25,1 (65–70,8)	Mann-Whitney U test; p<0,0001
Сумарна клубочкова фільтрація, мл/хв		M ± SD (95 % CI)	90,6 ± 20,5 (88,9–92,4)	87,9 ± 19,6 (84,4–91,4)	Mann-Whitney U test; p=0,08
ECOG, бали		Me [25 %; 75 %]	0 [0, 1]	0 [0, 1]	Mann-Whitney U test; p=0,14
ІМТ, бали		Me [25 %; 75 %]	28,1 [25,2; 31,3]	28,1 [24,9; 31,7]	Mann-Whitney U test; p=0,73
Гемоглобін, г/л		M ± SD (95 % CI)	132 ± 17 (130–134)	127 ± 19 (125–131)	Mann-Whitney U test; p=0,08
Креатинін крові, мкмоль/л		M ± SD (95 % CI)	86,7 ± 11,5 (85,5–87,2)	89,5 ± 20 (87,1–92)	Mann-Whitney U test; p=0,06
ХНН		n (%)	42 (6,4)	23 (9,4)	$\chi^2 = 2,41$; p = 0,12
Супутня патологія		n (%)	289 (43,9)	114 (46,5)	$\chi^2 = 0,49$; p = 0,48

кількістю пацієнтів з ХНН та супутньою патологією виявлено не було. При цьому близькими до статистично значимої різниці були показники сумарної клубочкової фільтрації (Mann-Whitney U test; p = 0,08), гемоглобіну (Mann-Whitney U test; p=0,08) та креатиніну крові (Mann-Whitney U test; p=0,06).

Статистично значима різниця між групою РН та НЕ виявлена лише по показнику розміру пухлини нирки M ± SD (95 % CI) 43,6 ± 18,9 (42,3–44,8) мм проти 67,9 ± 25,1 (65–70,8) мм відповідно (Mann-Whitney U test; p < 0,0001).

Також проаналізовані основні нефрометричні параметри локалізації пухлини в нирці в групах дослідження згідно з R.E.N.A.L nephrometry score [9]. Згідно з даними МСКТ, чітко встановлювали локалізацію пухлини, оцінювали її відношення до структур нирки: визначали розміри пухлини (≤ 4 см; > 4 см, але < 7 см; ≥ 7 см), вид росту (екзофітний чи ендофітний), відстань до порожнинної системи нирки (≥ 7 мм; < 7 мм, але > 4 мм; ≤ 4 мм), її локалізацію (передня, задня чи інша поверхня), відношення до інтерполлярної лінії (не пересікає; пересікає лінію; $> 50\%$ між лініями). Додатково визначали розміщення пухлини (верхній чи нижній полюс; латеральний сегмент; ворота нирки). Ще одним обов'язковим параметром нефрометричної оцінки локалізованого НКР було визначення об'єму функціонуючої паренхіми нирки (табл. 2). Провести порівняння сумарних по-

казників RENAL nephrometry score ми вважаємо за некоректне, адже для пацієнтів, яким планується проведення НЕ, його визначення не прийнятне.

Дані, представлені в таблиці 2, свідчать про відсутність статистично значимої різниці в групах дослідження за наступними параметрами: вид росту пухлини, відстань до порожнинної системи нирки, локалізація пухлини, відношення до інтерполлярної лінії ($p > 0,05$), при цьому значна різниця виявлена в показниках: розміру пухлини, розміщення пухлини та об'єм функціонуючої паренхіми ($p < 0,0001$).

Слід зазначити, що переважна більшість нефрометричних характеристик пухлинного ураження нирки носили суб'єктивний характер. Найбільші труднощі виникли при визначенні відстані пухлини до порожнинної системи нирки, адже при МСКТ на тлі не розширеної порожнинної системи та відсутності чіткої її межі, знайти різницю у відстані до пухлини між 3 та 4 мм вкрай важко, а це призводить до порушення підрахунку балів.

Для виявлення зв'язку ризику проведення НЕ чи РН було використано метод побудови багатофакторних моделей (нейромережеві моделі – Artificial Neural Networks – ANN) прогнозування [16].

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програмного забезпечення SPSS. Оцінку розподілу неперервних

Таблиця 2

Нефрометричні параметри пухлини нирки в групах дослідження, n=903

Параметр	Група РН, n=658	Група НЕ, n=245	Статистична оцінка
Розмір пухлини, n (%):			
– ≤4 см;	303 (46,0)	19 (7,8)	$\chi^2=201$; $p<0,00001$
– >4 см, але <7 см;	286 (43,5)	105 (42,9)	
– ≥7 см	69 (10,5)	121 (49,4)	
Вид росту, n (%):			
– ≥50% екзофітний;	163 (24,7)	78 (31,8)	$\chi^2=4,58$; $p=0,10$
– <50% екзофітний;	358 (54,4)	122 (49,8)	
– ендофітний	137 (20,8)	45 (18,4)	
Відстань до порожнинної системи нирки, n (%):			
– ≥7 мм;	125 (19,0)	35 (14,3)	$\chi^2=4,35$; $p=0,11$
– <7 мм, але >4 мм;	154 (23,4)	51 (20,8)	
– ≤4 мм	379 (57,6)	159 (64,9)	
Локалізація пухлини, n (%):			
– передня поверхня;	181 (27,5)	59 (24,1)	$\chi^2=2,3$; $p=0,32$
– задня поверхня;	153 (23,3)	68 (27,8)	
– інша локалізація	324 (49,2)	118 (48,2)	
Відношення до інтерполлярної лінії, n (%):			
– не пересікає;	108 (16,4)	47 (19,2)	$\chi^2=5,38$; $p=0,068$
– пересікає лінію;	397 (60,3)	127 (51,8)	
– >50% між лініями	153 (23,3)	71 (29,0)	
Розміщення пухлини, n (%):			
– верхній чи нижній полюс;	293 (44,5)	27 (11,0)	$\chi^2=115$; $p<0,00001$
– латеральний сегмент;	189 (28,7)	68 (27,8)	
– ворота нирки	176 (26,7)	150 (61,2)	
Об’єм функціонуючої паренхіми, % (Me [25 %; 75 %])	90 [79,6; 96]	60 [51; 74,5]	Mann-Whitney U test; $p<0,0001$

даних у групі проводили за побудовою діаграм розподілу за критерієм Колмогорова–Смирнова. Описова статистика включала обчислення середньої величини зі стандартним відхиленням або медіані з 25–75 процентелями. Порівняння кількісних показників у групах проводили з використанням критерію Манна–Уйтні, якісних – з використанням критерію Пірсона. Статистично значимими відмінностями вважали вірогідності помилки 1-го роду менше 5%, $p<0,05$.

Результати та їх обговорення. Для виявлення зв’язку ризику проведення НЕ чи РН було використано метод побудови багатофакторних моделей (нейромережеві моделі – Artificial Neural Networks – ANN) прогнозування [16]. При цьому РН помічена як вихідна змінна $Y=0$, а НЕ – як вихідна змінна $Y=1$. У якості входних (факторних) ознак було проаналізовано 12 показників: вік (X1), стать (X2), ECOG (X3), ШКФ загальна (X4), бік ураження (X5), відсоток збереженої паренхіми (X6), розмір пухлини (X7),

вид росту (ендо-екзофітний) (X8), відношення до ЧМК (до 4 мм; 4–7 мм; > 7 мм) (X9), локалізація пухлини (передня, задня, проміжна) (X10), розташування пухлини (польарне розміщення, латеральне та медіальне) (X11), відношення пухлини до інтерполлярної лінії (не пересікає; пересікає лінію; більше 50% між лініями) (X12).

Для побудови моделі прогнозування, проведення аналізу і валідації моделі всі пацієнти із допомогою генератора випадкових чисел були поділені у три множини: навчальна (training використана для побудови моделі – 753 пацієнти), контрольна (verify використана для запобігання перенавчання overfitting – 50 пацієнтів), тестова (test використана для перевірки прогнозистичних якостей моделі, на нових даних, які не використані для побудови моделі – 100 пацієнтів). Побудову моделей проводили в пакеті Statistica Neural Networks v. 4.0B (StatSoft Inc., 1998–1999), аналізували із використанням статистичного пакета MedCalc v. 16.4.1 (MedCalc Software bvba, 1993–2016).

На першому етапі аналізу було побудовано лінійну нейромережеву модель прогнозування на всіх дванадцяти ознаках (Lin_12). На другому етапі аналізу, із використання генетичного алгоритму відбору genetic selection algorithm (GA), було відібрано 3 показники: відсоток збереженої паренхіми (X6), розмір (X7), розташування пухлини (X11), як найбільш пов'язаних із ризиком проведення НЕ. На відібраних 3 показниках було побудовано лінійну нейромережеву (Lin_3) та нелінійну (типу багатошаровий персепtron multilayer perceptron) нейромережеву (MLP_3) моделі прогнозування.

На рис. 1 наведені криві операційних характеристик ROC-curve трьох побудованих моделей.

Усі три моделі адекватні, площі під кривими операційних характеристик Area Under Curve (AUC) для моделей статистично значуще ($p<0,05$) більше 0,5: $AUC_{Lin_12}=0,93$ (95 % BI 0,92–0,95), $AUC_{Lin_3}=0,90$ (95 % BI 0,88–0,92), $AUC_{MLP_3}=0,94$ (95 % BI 0,92–0,95).

При проведенні порівняння ROC-кривих не було виявлено статистично значущої

відмінності між AUC_{Lin_12} та AUC_{MLP_3} ($p=0,12$), таким чином, зменшення кількості факторних ознак від 12 до 3 не погіршує прогностичної якості моделі, що підтверджує адекватність відбору трьох факторів, пов'язаних із ризиком проведення НЕ. Встановлено, що AUC_{MLP_3} був статистично значуще ($p<0,001$) більше, ніж AUC_{Lin_3} , таким чином урахування нелінійної моделі має кращі прогностичні характеристики, що підтверджує суттєвість нелінійного зв'язку трьох відібраних ознак із ризиком проведення НЕ.

Виходячи із результатів аналізу, для ризику проведення НЕ було обрано нелінійну нейромережеву модель MLP_3. На рис. 2 наведена архітектура нейромережевої моделі.

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

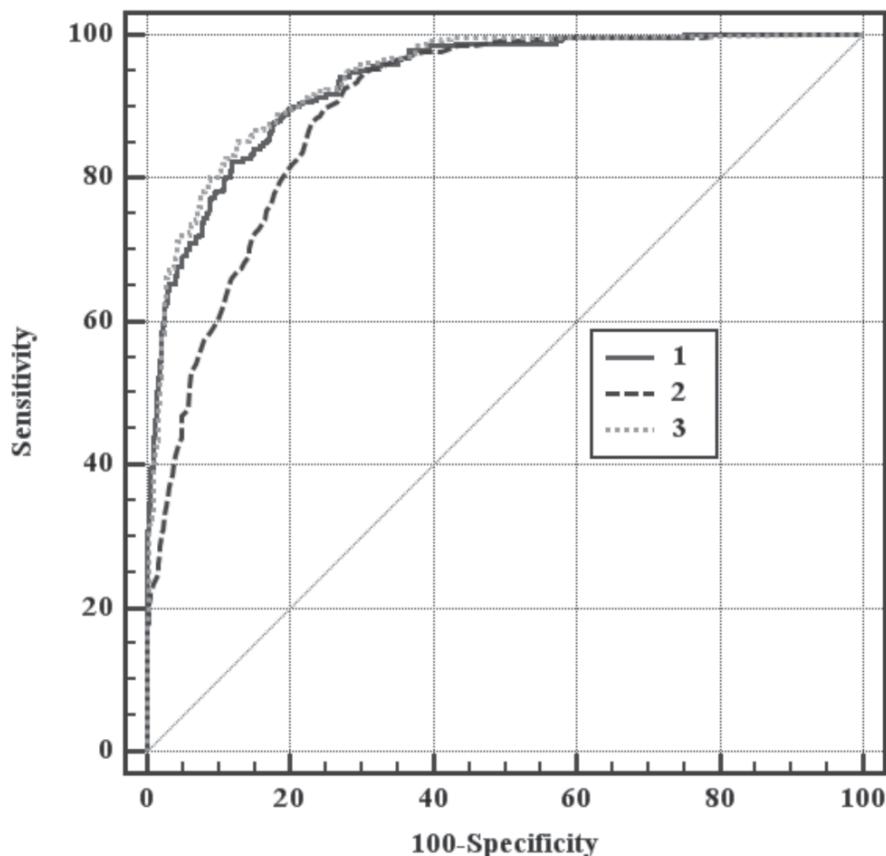


Рис. 1. ROC-криві нейромережевих моделей прогнозування НЕ:

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

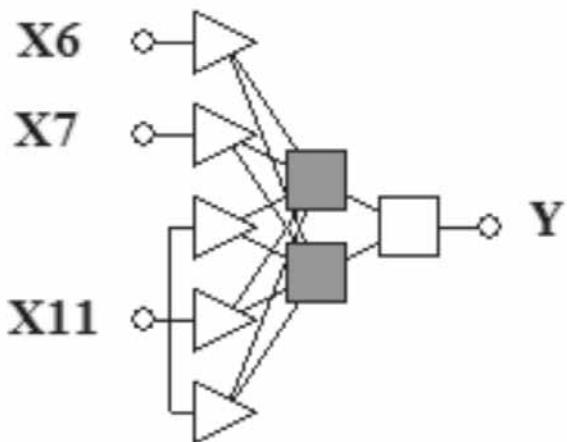


Рис. 2. Архітектура нелінійної нейромережевої 3-факторної моделі типу багатошаровий персепtron (з одним прихованим шаром) прогнозування проведення НЕ. Трикутниками позначені нейрони вхідного шару, сірими квадратами – нейрони прихованого шару (із симоїдальною функцією активації), білим квадратом – нейрон вихідного шару

тивної вірогідності (Negative likelihood ratio) $LR = -0,17$ (95% BI 0,1–0,2).

Для аналізу виявлених в MLP_3 моделі закономірностей представлені номограмами залежності прогнозування проведення НЕ від відсотка збереженої паренхіми нирки (X_6 , %), розміру пухлини (X_7 , мм) при різному розташуванні пухлини.

На рис. 3 представлено результати прогнозування при розташуванні пухлини у верхньому або нижньому полюсі.

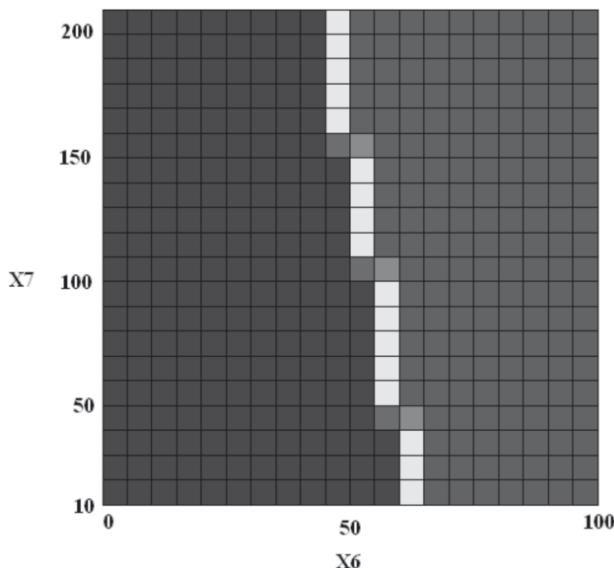


Рис. 3. Прогнозування проведення НЕ від відсотка збереженої паренхіми нирки (X_6 , %), розміру пухлини (X_7 , мм) при розташуванні пухлини у верхньому або нижньому полюсі в моделі MLP_3. Червоним кольором позначена зона прогнозу НЕ, зеленим кольором – зона прогнозу РН

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

На рис. 4 представлено результати прогнозування проведення НЕ при розташуванні пухлини, що розміщена латерально.

Як і в попередньому випадку, при латеральному розташуванні пухлини, ризик проведення НЕ обумовлений, практично, тільки відсотком збереженої паренхіми нирки.

Розрахунки свідчать, що критичне значення відсотка збереженої паренхіми нирки в цьому випадку, в середньому, складає $X_{6\text{crit}} = 67\%$ (при $X_6 < X_{6\text{crit}}$ прогнозується проведення НЕ).

На рис. 5 представлено результати прогнозування проведення НЕ при медіальному розміщенні пухлини.

Слід звернути увагу на кардинальну відмінність від попередніх даних, отриманої для цього випадку залежності. Розрахунки вказують, що при медіальному розміщенні пухлини нирки, ризик проведення НЕ обумовлений, практично, лише розміром пухлини. При цьому критичне значення розміру пухлини при медіальному її розміщенні в середньому складає

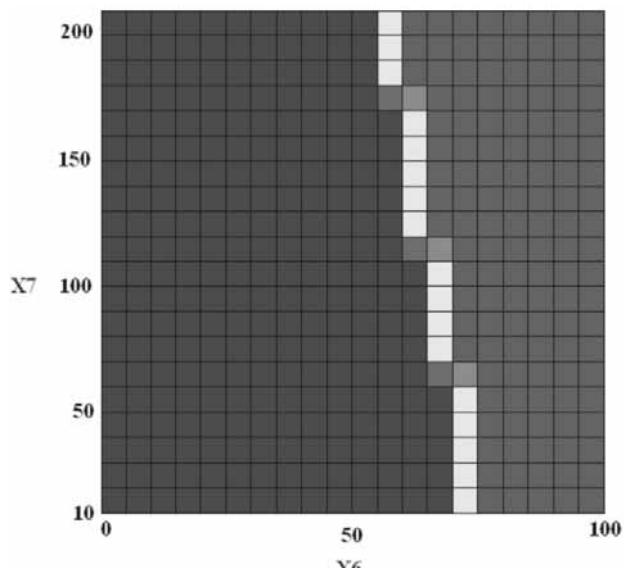


Рис. 4. Прогнозування проведення НЕ від відсотка збереженої паренхіми нирки (X_6 , %), розміру пухлини (X_7 , мм) при розташуванні пухлини, що розміщена латерально, в моделі MLP_3. Червоним кольором позначена зона прогнозу НЕ, зеленим кольором – зона прогнозу РН

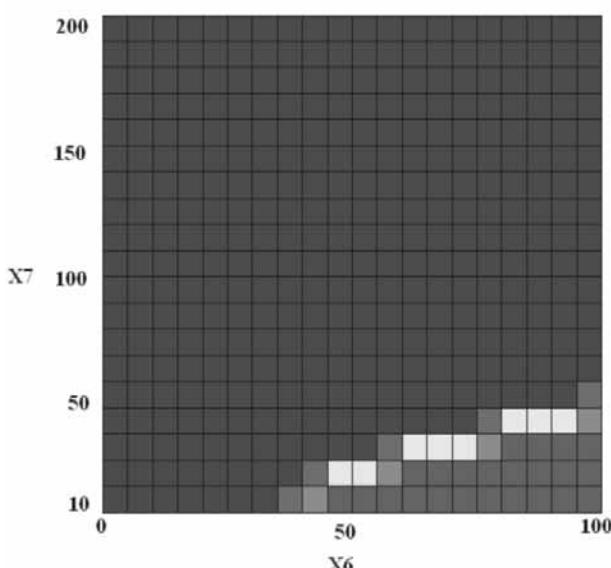


Рис. 5. Прогнозування проведення НЕ від відсотка збереженої паренхіми нирки (X_6 , %), розміру пухлини (X_7 , мм), коли пухлина розміщена медіально, в моделі MLP_3.
Червоним кольором позначена зона прогнозу НЕ, зеленим кольором – зона прогнозу РН

$X_7_{crit} = 38$ мм (при $X_7 > X_7_{crit}$ прогнозується проведення НЕ).

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

Excel. Для роботи в програмі необхідно ввести значення показників для пацієнта у відповідні комірки табличного процесора. У системі буде розраховано ризик проведення НЕ. Оптимальний поріг прийняття/відкидання $Y_{crit} = 0,35233$.

Наводимо приклади прогнозування вірогідності проведення того чи іншого виду операції. Так, у пацієнта К. при проведенні МСКТ діагностовано пухлину воріт нирки максимальним розміром 47 мм (рис. 6).

При введенні цих даних в систему прогнозування ризику проведення НЕ в моделі MLP_3, отримуємо наступний результат (рис. 7).

Як видно на рисунку, незважаючи на невеликі розміри пухлини та враховуючи її розташування в воротах, з високим відсотком вірогідності пацієнту буде проведено НЕ. Інший приклад діаметрально протилежної ситуації: у пацієнта Ж. на МСКТ діагностовано пухлину воріт нирки максимальним розміром 81 мм (рис. 8).

При введенні цих даних в систему прогнозування ризику проведення НЕ в моделі MLP_3, отримуємо наступний результат (рис. 9).

Як видно на рисунку, незважаючи на значні розміри пухлини та враховуючи її розташування в полюсі нирки, з високим відсотком вірогідності пацієнту буде проведено РН.

Для оцінки узагальненості (зовнішньої валідності external validity) моделі була проведена оцінка прогностичних якостей моделі для



Рис. 6. МСКТ хворого К. Пухлина в медіальному сегменті правої нирки 47 x 42 мм, об'єм функціонуючої паренхіми нирки – 82%

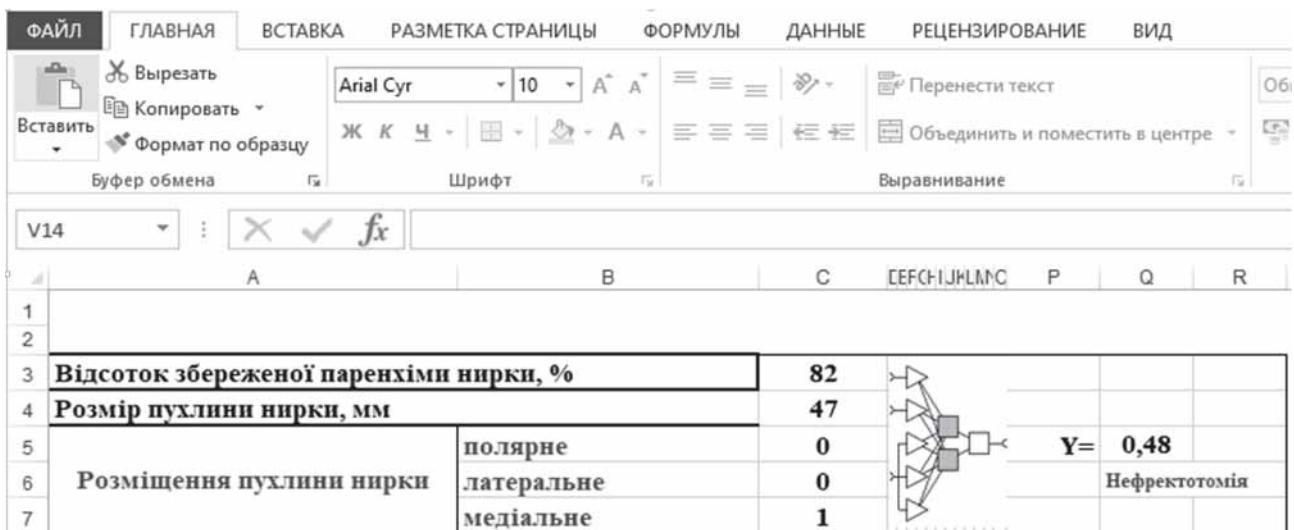


Рис. 7. Інтерфейс системи прогнозування ризику проведення НЕ в моделі MLP_3 у пацієнта К. з пухлиною в медіальному сегменті правої нирки 47 мм, об'ємом функціонуючої паренхіми нирки – 82%

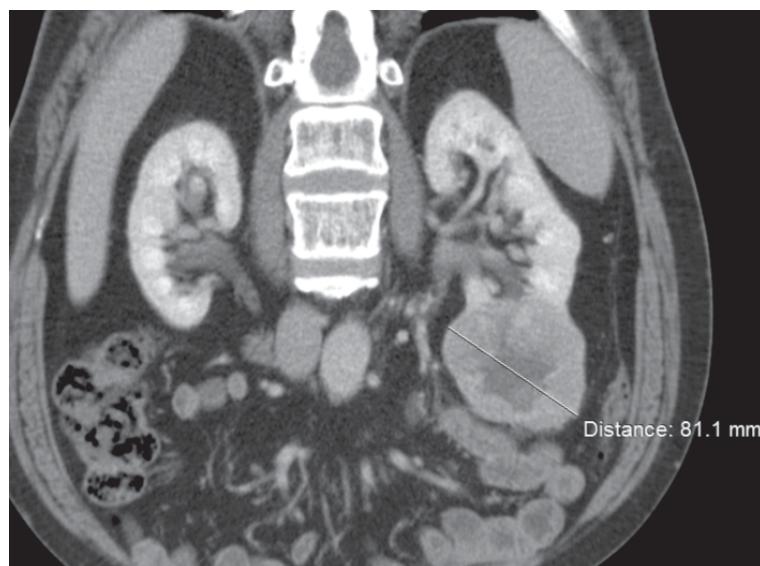


Рис. 8. МСКТ хворого Ж. Пухлина нижнього полюса лівої нирки 81 мм, об'ємом функціонуючої паренхіми нирки – 76%

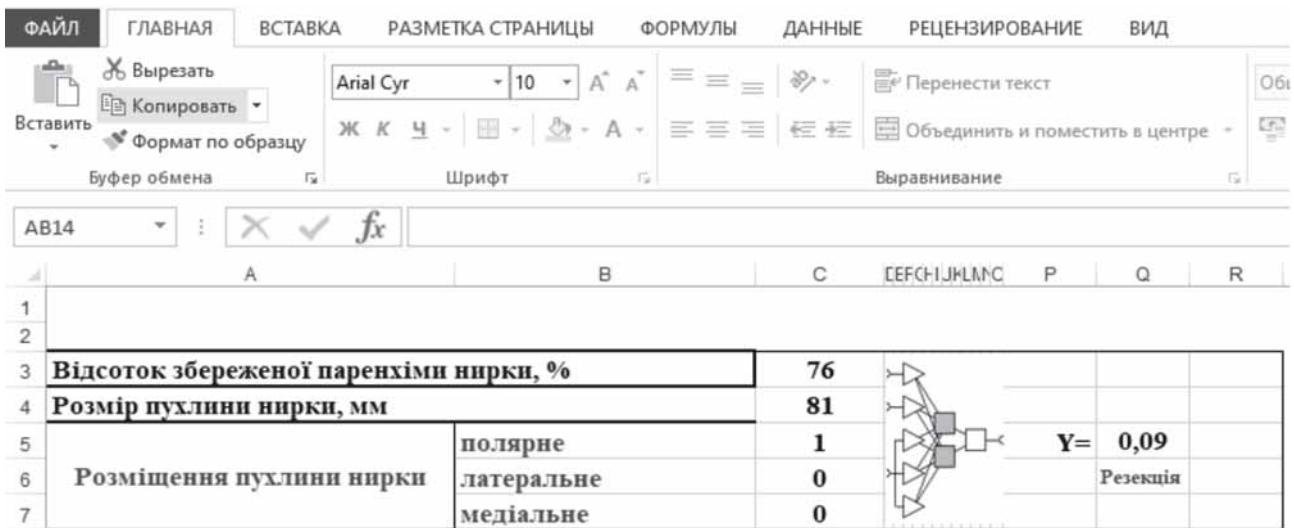


Рис. 9. Інтерфейс системи прогнозування ризику проведення НЕ в моделі MLP_3 у пацієнта Ж. з пухлиною нижнього полюса лівої нирки 81 мм, об'ємом функціонуючої паренхіми нирки – 76%

пацієнтів, яких було прооперовано з приводу локалізованого НКР у 2018 р.: у 162 випадках була проведена РН, у 94 випадках – НЕ. Результати наведені в табл. 3.

При проведенні розрахунків визначено, що чутливість побудованої моделі на нових даних склала 83% (95% ВІ 73,8–89,9%), специфічність моделі – 81,5% (95% ВІ 74,6–87,1%), що не відрізняється від заявлених чутливості (85,5% (95% ВІ 81,3–89,0%) і специфічності (85,5% (95% ВІ 82,3–88,3%) моделі. Показник узгодженості моделі каппа Кохена Weighted Kappa $K=0,63$ (95% ВІ 0,53–0,72), що є свідченням доброго ступеня узгодженості (рис. 10, 11).

Точність та чіткість опису пухлинного ураження, його відношення до структур нирки, є

обов'язковими для остаточного визначення алгоритму введення хворого [17]. Згідно з останніми версіями стандартів обстеження та лікування Європейської асоціації урологів та Американської урологічної асоціації, при локалізованому НКР розміром до 7 см рекомендовано органозберігаюче оперативне лікування, якщо це технічно можливо [18, 19].

РН дозволяє зберегти її функцію, знизити ризик виникнення ниркової недостатності та ускладнень загального стану здоров'я, цим самим, забезпечуючи в цілому хороші показники загальної виживаності, порівняно з НЕ [20], однак характеризується вищою частотою хірургічних ускладнень, у т. ч. кровотеч, сечової нориці, а також необхідності повторної операції [3, 21–23].

Таблиця 3

Результати прогнозування ризику проведення НЕ у хворих на локалізований НКР в нейромережевій 3-факторній моделі MLP_3

Параметр	Операція	
	РН, n=162	НЕ, n=94
Прогноз	РН, n (%)	132 (81,5)
	НЕ, n (%)	30 (18,5)

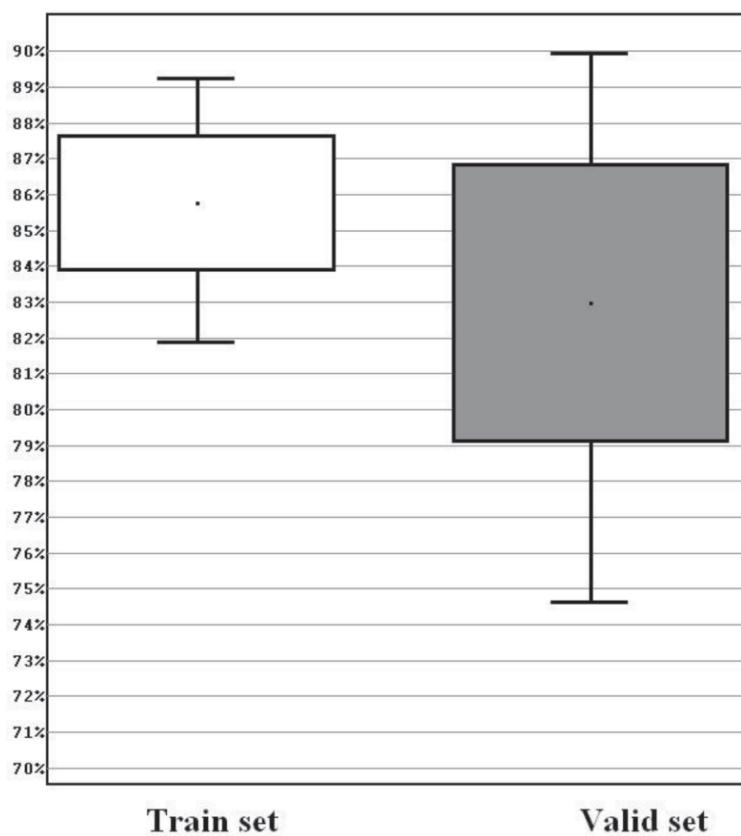


Рис. 10. Sensitivity p=0,26. Чутливість розробленої моделі – 85,5% (95% ВІ 81,3–89,0%) не відрізняється від чутливості пулу хворих для валідації 83,0% (95 % В 73,8–89,9 %)

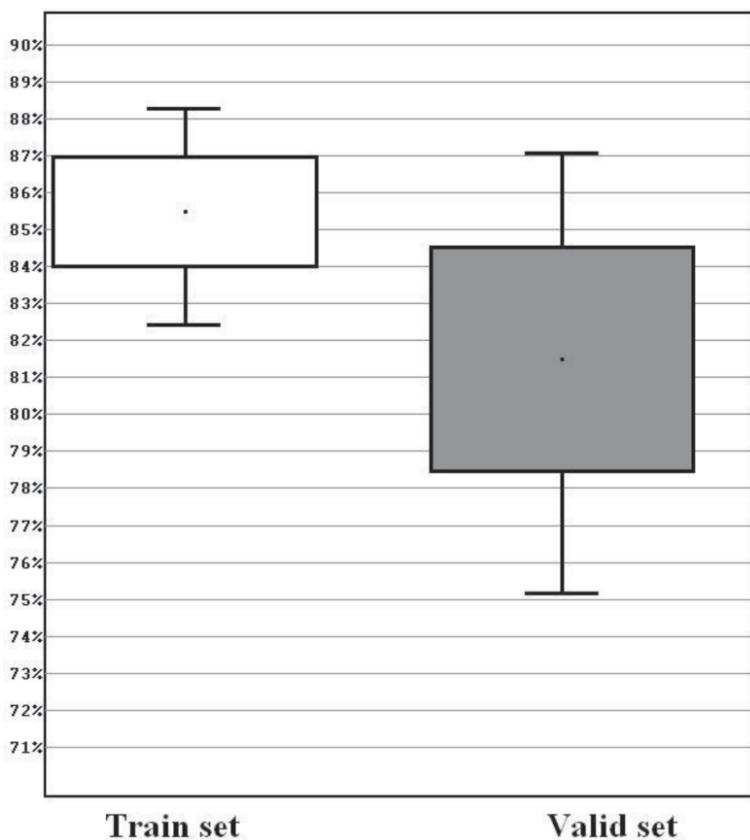


Рис. 11. Specificity p=0,61 специфічність розробленої моделі – 85,5% (95% В 82,3–88,3%) не відрізняється від специфічності пуль хворих для валідації – 81,5% (95% В 74,6–87,1%)

Відсутність чіткої стандартизації анатомічних змін при НКР утруднює правильність вибору оперативного лікування. Ураження, за яких один лікар вважатиме неможливим проведення РН через його центральне чи ендофітне розташування, можуть бути стандартом органозберігаючого лікування для іншого лікаря [9]. Поряд з цим, точність та чіткість опису пухлинного ураження, його відношення до структур нирки, є обов'язковими для остаточного визначення алгоритму ведення хворого.

Особливостями пухлини, що диктують нам можливість часткової РН, є діаметр, полярне місце розташування, глибина вростання, відношення до судинної ніжки та порожнинної системи нирки. Традиційно хірурги суб'єктивно оцінюють можливості РН [24].

Оцінка пухлин нирки променевими методами діагностики є складним і багатофакторним процесом. Розмір пухлини може обмежити показання до РН у зв'язку з пухлиною масою та проростанням в основні структури нирки. Ступінь пухлинного вростання істотно впливає на час ішемії, що пов'язане з тривалішим періодом видалення пухлини, реконструкцією порожнинної системи, а також

на частоту післяопераційних ускладнень [11, 25–29].

Порівняльна характеристика пухлин за різними системами оцінки істотно відрізняються. На сьогодні зареєстрована велика кількість нефротрических скорингових систем, серед яких найчастіше використовують PADUA, RENAL nephrometry score, C-index, D-A-P nephrometry, ABC та MAP, які мають свої переваги та недоліки. Обчислення їх показників може поліпшити результати РН шляхом прогнозування ризику можливих інтра- та післяопераційних ускладнень, оцінки функціональних результатів завдяки тому, що вони поєднують в собі декілька характеристик пухлини в одному аналізі. Також використання нефротрических показників сприяє академічній звітності, оскільки це дозволяє порівнювати результати лікування більш однорідних груп пацієнтів. Втім у подальшому необхідно проведення як ретроспективних, так і проспективних досліджень з метою оцінки таких можливостей на великий когорті пацієнтів [24].

Проте, анатомічна оцінка повинна завжди розглядатися разом з клінічними даними, особливостями пацієнта та досвідом хірурга, щоб вибрати найкращий варіант лікування для кож-

ного окремого пацієнта [20, 29]. Всі представлені системи базуються на вивчені ознак, що передбачають виникнення ускладнень під час РН, та жодна з них не аналізувала ознак, що впливають на вибір виду оперативного втручання. Адже показання до проведення РН не розроблені дотепер, а фраза «при технічній можливості виконання» не відображає всього розмаїття клінічних ознак локалізованого НКР. Покищо розробка нової нефрометричної системи, яка дозволила б об'єктивізувати показання до РН, залишається актуальною.

Наразі, проведений нами багатофакторний аналіз параметрів, що впливають на вибір методу оперативного лікування хворих на локалізований НКР на великому обсязі клінічних спостережень, дозволив об'єктивізувати показання до РН, що значно розширило спектр станів, при яких можна виконати резекцію. Отримані дані свідчать, що при розташуванні пухлини у верхньому або нижньому полюсі ризик проведення НЕ, обумовлений лише відсотком збереженої паренхіми нирки, критичне значення якого в цьому випадку, в середньому, складає $X_6_{crit} = 58\%$ (при $X_6 < X_6_{crit}$ прогнозується проведення НЕ). При латеральному розташуванні пухлини, ризик проведення НЕ також обумовлений відсотком збереженої паренхіми нирки. Розрахунки свідчать, що критичне значення відсотка збереженої паренхіми нирки в цьому випадку, в середньому, складає $X_6_{crit} = 67\%$ (при $X_6 < X_6_{crit}$ прогнозується проведення НЕ). При медіально-му розміщенні пухлини нирки, ризик проведен-

ня НЕ, обумовлений лише розміром пухлини. При цьому критичне значення розміру пухлини при медіальному її розміщенні в середньому складає $X_7_{crit} = 38$ мм (при $X_7 > X_7_{crit}$ прогнозується проведення НЕ).

Подальший розвиток методів оперативного органозберігаючого лікування хворих на НКР з урахуванням досягнень сучасної онкології, вимог світових, європейських та національних стандартів, має реальну перспективу істотно підвищити ефективність терапії та поліпшити якість життя хворих.

Висновок. Проведений мультифакторний аналіз основних клінічних та анатомо-топографічних критеріїв, впливаючих на вибір показань до резекції нирки або нефректомії, встановив, що найбільш валідними показниками є локалізація пухлини, об'єм функціонуючої паренхіми нирки та розміри нирково-клітинного раку. Розроблені на цій основі номограми та електронний калькулятор дозволяють максимально точно спрогнозувати вибір методу оперативного лікування у хворих на локалізований НКР (чутливість 85,5% (95% ВІ 81,3–89,0%) та специфічність 85,5% (95% ВІ 82,3–88,3%). При полярному та латеральному розташуванні пухлини нирки показанням до проведення резекції є об'єм функціонуючої паренхіми нирки більше 58 та 67% відповідно. При медіальному розташуванні пухлини основним показанням до проведення резекції є розмір пухлини менше 38 мм.

Розкриття. Немає даних для розкриття.

Список літератури

1. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et. al. EAU Renal Cell Carcinoma Guideline. *Eur. Urol.* 2007. Vol. 51, No. 6. P. 1502–1510. doi: 10.1016/j.eururo.2007.03.035.
2. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et. al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351, No. 13. P. 1296–1305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
3. Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M. et. al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006. Vol. 7, No. 9. P. 735–740. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70803-8.
4. Powles T., Albiges L., Staehler M. et. al. Updated European Association of Urology. Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur. Urol.* 2017. Vol. 73, No. 3. P. 311–315. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.016.
5. Gratzke C., Seitz M., Bayrle F. et. al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009. Vol. 104. P. 470–475. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x.
6. MacLennan S., Imamura M., Lapitan M.C. et. al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur. Urol.* 2012. Vol. 62. P. 1097. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.028.
7. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et. al. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2011. Vol. 59, No. 4. P. 543–552. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.

8. Huang W.C., Elkin E.B., Levey A.S. et. al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J. Urol.* 2009. Vol. 181, No. 1. P. 55–61. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.017.
9. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J. Urol.* 2009. Vol. 182. P. 844–853. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.035.
10. Ficarra V., Galfano A., Cavalleri S. Is simple enucleation a minimal partial nephrectomy responding to the EAU guidelines' recommendations? *Eur. Urol.* 2009. Vol. 55. P. 1315–1318. doi: 10.1016/j.eururo.2008.08.067.
11. Samplaski M.K., Hernandez A., Gill I.S. et. al. C-index is associated with functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy. *J. Urol.* 2010. Vol. 184, No. 6. P. 259–263. doi: 10.1016/j.juro.2010.08.031.
12. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et. al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology.* 2012. Vol. 79. P. 356–360. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.031.
13. Kopp R.P., Mehrazin R., Palazzi K. et. al. Factors affecting renal function after open partial nephrectomy: comparison of clampless and clamped warm ischemic technique. *Urology.* 2012. Vol. 80. P. 865–870. doi: 10.1016/j.urology.2012.04.079.
14. Smith G.L., Kenney P.A., Lee Y., Libertino J.A. Non-clamped partial nephrectomy: techniques and surgical outcomes. *BJU Int.* 2011. Vol. 107. P. 1054–1058. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09798.x.
15. Shao P., Tang L., Li P. et. al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur. Urol.* 2012. Vol. 62. P. 1001–1008. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.056.
16. Petrie A., Sabin C. Medical Statistics at a Glance: 2nd ed. London: Wiley-Blackwell, 2005. 180 p.
17. Patard J.-J. Toward Standardized Anatomical Classifications of Small Renal Tumors. *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56. P. 794–795. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.001.
18. NCCN Guidelines Version 2.2019. Kidney Cancer. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
19. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2019. URL: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>.
20. Volpe A., Terrone C.O. Anatomic classification systems of renal tumors: new, useful tools in renal surgical oncology. *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60. P. 731–733. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.038.
21. Thompson R.H., Boorjian S.A., Lohse C.M. et. al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J. Urol.* 2008. Vol. 179, No. 2. P. 468–471. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.077.
22. Clark A.T., Breau R.H., Morash C. et. al. Preservation of renal function following partial or radical nephrectomy using 24-h creatinine clearance. *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54. P. 143–149. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.037.
23. Zini L., Patard J.J., Capitanio U. et. al. Cancer-specific and non-cancer-related mortality rates in European patients with T1a and T1b renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009. Vol. 103. P. 894–898. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08252.x.
24. Simmons M.N. Morphometric characterization of kidney tumors. *Curr. Opin. Urol.* 2011. Vol. 21. P. 99–103. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834208d6.
25. Lifshitz D.A., Shikanov S., Jeldres C. et. al. Laparoscopic partial nephrectomy: predictors of prolonged warm ischemia. *J. Urol.* 2009. Vol. 182. P. 860–865. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.039.
26. Porpiglia F., Volpe A., Billia M. et. al. Assessment of risk factors for complications of laparoscopic partial nephrectomy. *Eur. Urol.* 2008. Vol. 53. P. 590–596. doi: 10.1016/j.eururo.2007.10.036.
27. Bruner B., Breau R.H., Lohse C.M. et. al. Renal nephrometry score is associated with urine leak after partial nephrectomy. *BJU Int.* 2011. Vol. 108. P. 67. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09837.x.
28. Canter D., Kutikov A., Manley B. et. al. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology.* 2011. Vol. 78. P. 1089. doi: 10.1016/j.urology.2011.04.035
29. Simhan J., Smaldone M.C., Tsai K.J. et. al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60. P. 724–730. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.030.

References

1. Ljungberg, B., Hanbury, D.C., Kuczyk, M.A., et. al. (2007). EAU Renal Cell Carcinoma Guideline. *Eur. Urol.*, Vol. 51, 6, 1502–1510. doi: 10.1016/j.eururo.2007.03.035.
2. Go, A.S., Chertow, G.M., Fan, D., et. al. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 351, 13, 1296–1305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
3. Huang, W.C., Levey, A.S., Serio, A.M. et. al. (2006). Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.*, Vol. 7, 9, 735–740. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70803-8.
4. Powles, T., Albiges, L., Staehler, M., et. al. (2017). Updated European Association of Urology. Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur. Urol.*, Vol. 73, 3, 311–315. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.016.
5. Gratzke, C., Seitz, M., Bayrle, F. et. al. (2009). Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.*, Vol. 104, 470–475. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x.
6. MacLennan, S., Imamura, M., Lapitan, M.C., et. al. (2012). Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur. Urol.*, Vol. 62, 1097. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.028.
7. Van Poppel, H., Da Pozzo, L., Albrecht, W., et. al. (2011). A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, Vol. 59, 4, 543–552. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
8. Huang, W.C., Elkin, E.B., Levey, A.S., et. al. (2009). Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J. Urol.*, Vol. 181, 1, 55–61. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.017.
9. Kutikov, A., & Uzzo, R.G. (2009). The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J. Urol.*, Vol. 182, 844–853. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.035.
10. Ficarra, V., Galfano, A., & Cavalleri, S. (2009). Is simple enucleation a minimal partial nephrectomy responding to the EAU guidelines' recommendations? *Eur. Urol.*, Vol. 55, 1315–1318. doi: 10.1016/j.eururo.2008.08.067.
11. Samplaski, M.K., Hernandez, A., Gill, I.S., et. al. (2010). C-index is associated with functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy. *J. Urol.*, Vol. 184, 6, 259–263. doi: 10.1016/j.juro.2010.08.031.
12. Thompson, R.H., Lane, B.R., Lohse, C.M., et. al. (2002). Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology*, Vol. 79, 356–360. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.031.
13. Kopp, R.P., Mehrazin, R., Palazzi, K., et. al. (2012). Factors affecting renal function after open partial nephrectomy: comparison of clampless and clamped warm ischemic technique. *Urology*, Vol. 80, 865–870. doi: 10.1016/j.urology.2012.04.079.
14. Smith, G.L., Kenney, P.A., Lee, Y., & Libertino, J.A. (2011). Non-clamped partial nephrectomy: techniques and surgical outcomes. *BJU Int.*, Vol. 107, 1054–1058. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09798.x.
15. Shao, P., Tang, L., Li, P., et. al. (2012). Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur. Urol.*, Vol. 62, 1001–1008. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.056.
16. Petrie, A., & Sabin, C. (2005). *Medical Statistics at a Glance* (2nd ed). London: Wiley-Blackwell.
17. Patard, J.-J. (2009). Toward Standardized Anatomical Classifications of Small Renal Tumors. *Eur. Urol.*, Vol. 56, 794–795. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.001.
18. NCCN Guidelines Version 2.2019. Kidney Cancer. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
19. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2019. Retrieved from <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>.
20. Volpe, A., & Terrone, C.O. (2011). Anatomic classification systems of renal tumors: new, useful tools in renal surgical oncology. *Eur. Urol.*, Vol. 60, 731–733. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.038.

21. Thompson, R.H., Boorjian, S.A., Lohse, C.M., et. al. (2008). Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J. Urol.*, Vol. 179, 2, 468–471. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.077.
22. Clark, A.T., Breau, R.H., Morash, C., et. al. (2008). Preservation of renal function following partial or radical nephrectomy using 24-h creatinine clearance. *Eur. Urol.*, Vol. 54, 143–149. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.037.
23. Zini, L., Patard, J.J., Capitanio, U., et. al. (2009). Cancer-specific and non-cancer-related mortality rates in European patients with T1a and T1b renal cell carcinoma. *BJU Int.*, Vol. 103, 894–898. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08252.x.
24. Simmons, M.N. (2011). Morphometric characterization of kidney tumors. *Curr. Opin. Urol.*, Vol. 21, 99–103. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834208d6.
25. Lifshitz, D.A., Shikanov, S., Jeldres, C., et. al. (2009). Laparoscopic partial nephrectomy: predictors of prolonged warm ischemia. *J. Urol.*, Vol. 182, 860–865. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.039.
26. Porpiglia, F., Volpe, A., Billia, M., et. al. (2008). Assessment of risk factors for complications of laparoscopic partial nephrectomy. *Eur. Urol.*, Vol. 53, 590–596. doi: 10.1016/j.eururo.2007.10.036.
27. Bruner, B., Breau, R.H., Lohse, C.M., et. al. (2011). Renal nephrometry score is associated with urine leak after partial nephrectomy. *BJU Int.*, Vol. 108, 67. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09837.x.
28. Canter, D., Kutikov, A., Manley, B., et. al. (2011). Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology*, Vol. 78, 1089. doi: 10.1016/j.urology.2011.04.035
29. Simhan, J., Smaldone, M.C., Tsai, K.J., et. al. (2011). Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *Eur. Urol.*, Vol. 60, 724–730. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.030.

Реферат

МУЛЬТИФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВЫБОР МЕТОДА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗИРОВАННЫМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ (ПКР)

О.А. Войленко, А. Э. Стаковский,
А.А. Кононенко, С.Л. Семко,
М.В. Пикуль, Ю.В. Витрук,
Э. А. Стаковский

Цель. Повысить эффективность лечения больных локализированным ПКР на основе определения основных клинических и нефрометрических критериев, влияющих на выбор тактики оперативного лечения.

Материалы и методы исследования. Ретроспективный анализ результатов лечения 903 больных локализированным ПКР (T1–T2 N0 M0), которым проведена оценка нефрометрических, клинических параметров. Пациенты разделены на две группы в зависимости от вида проводимого лечения: группа резекции почки (РП) – 658 больных, группа нефрэктомии (НЭ) – 245.

Результаты. Проведенный мультифакторный анализ основных клинических и анатомо-топографических критериев методом нейросетевой модели прогнозирования установил, что наиболее валидными показателями, влияющими на

Summary

MULTIVARIATE ANALYSIS OF PARAMETERS AFFECTING THE CHOICE OF SURGICAL TREATMENT FOR PATIENTS WITH LOCALIZED RENAL CELL CARCINOMA (RCC)

O.A. Voilenko, O.E. Stakhovskyi,
O.A. Kononenko, S.L. Semko,
M.V. Pikul, Y.V. Vitruck,
E.A. Stakhovsky

Objective. To increase the effectiveness of treatment the patients with localized RCC on the basis of determining the main clinical and nephrometric criteria that affect the choice of surgical treatment.

Materials and methods. Results of a retrospective analysis of treatment of 903 patients with localized RCC (T1–T2 N0 M0), which evaluated nephrometric, clinical parameters. Patients are divided into two groups depending on the type of treatment: the group of partial nephrectomy (PN) – 658 patients, the group of radical nephrectomy (RN) – 245.

Results. A multivariate analysis of the main clinical, anatomical and nephrometrical criterias by the method of the neural network prediction model found that the most valid indicators affecting the choice of indications for PN or RN was: tumor

выбор показаний к РП или НЭ, является локализация опухоли, объем функционирующей паренхимы почки и размеры ПКР. Разработанные на этой основе номограммы и электронный калькулятор позволяют максимально точно спрогнозировать выбор метода оперативного лечения у больных (чувствительность 85,5% (95% CI 81,3–89,0%) и специфичность 85,5% (95% CI 82,3–88,3%).

Выводы. При полярном и латеральном расположении ПКР показанием к проведению РП является объем функционирующей паренхимы почки более 58% и 67% соответственно. При медиальном расположении ПКР основным показанием к проведению РП является размер опухоли менее 38 мм.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, резекция почки, нефрэктомия.

Адреса для листування

О.А. Войленко

E-mail: voilenko@rambler.ru

О.Е. Стаковський

E-mail: stakhovsky9@gmail.com

О.А. Кононенко

E-mail: kononenko_ol@ukr.net

С.Л. Семко

E-mail: semkosofiya@gmail.com

М.В. Пікуль

E-mail: urogenetics@gmail.com

Ю.В. Вітрук

E-mail: uvitruk@ukr.net

Е.О. Стаковський

E-mail: estakhovsky@yahoo.com

size, localtion, the volume of functioning renal parenchyma. Nomograms and an electronic calculator developed on this basis make it possible to accurately predict the choice of surgical treatment method for patients (sensitivity 85,5% (95% CI 81,3–89,0%) and specificity 85,5% (95% CI 82,3–88,3%).

Conclusion. In case of polar and lateral location of RCC, the indication for PN was the volume of functioning renal parenchyma of more than 58% and 67%, respectively. In case of hilar location of RCC, the main indication for PN was the tumor size of less than 38 mm.

Keywords: renal cell carcinoma, partial nephrectomy, radical nephrectomy.