

ФУНКЦІОНАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ T1b–T2 СТАДІЙ

*В.М. Григоренко¹, А.П. Онищук², М.В. Вікарчук¹, Р.О. Данилець¹,
А.П. Нестерчук¹, О.О. Банас¹, Л.В. Перета¹*

¹ ДУ «Інститут урології НАМН України»

² Волинська обласна клінічна лікарня

Вступ. Нирково-клітинний рак (НКР) складає більше 90% усіх випадків вперше виявлених пухлин нирки та є одним із десяти найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень [1, 2]. У світі захворюваність на НКР постійно зростає, що пояснюється збільшенням застосування новітніх неінвазивних методів візуалізації (УЗД, КТ, МРТ), які дозволяють діагностувати невеликі, безсимптомні пухлини.

Тривалий час оптимальним методом лікування як локалізованого, так і місцево-розповсюдженого НКР вважалась радикальна нефректомія (НЄ) [3], а органозберігаючі операції виконувались лише за абсолютними показаннями. У подальшому було продемонстровано відсутність різниці онкологічних результатів НЄ та резекції нирки (РН) при малих ниркових новоутвореннях менше 4 см, завдяки чому показання до органозберігаючих операцій нирки розширились [4].

У кількох клінічних дослідженнях було продемонстровано, що збереження функціонуючої ниркової паренхіми при РН знижує ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) та, відповідно захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань [5, 6, 7]. Існуючі стандарти лікування рекомендують РН, як метод вибору у лікуванні пухлин нирки стадії T_{1a} та, за умов технічної можливості, стадії T_{1b}, навіть за наявності здорової контралатеральної нирки [8, 9]. Для пухлин стадії T₂ стандартом лікування залишається НЄ, хоча окремі роботи свідчать про можливість виконання РН в окремих випадках [10].

У систематичному огляді та мета-аналізі, опублікованому Міг та співавторами в 2017 р., що базується на результатах лікування понад 11 000 хворих із пухлинами нирки стадії cT_{1b}-T₂ із 23 центрів, продемонстровано, що РН забезпечує адекватний онкологічний контроль, при цьому покращує загальну виживаність, завдяки збереженню ниркової функції [11].

Переваги РН перед НЄ при пухлинах більше 4 см досі досліджуються та вимагають ретельнішого вивчення [12]. І, хоча опубліковані дані свідчать про однакові онкологічні результати РН та НЄ [13, 14], органозберігаючі операції дуже обмежено виконуються у лікуванні пухлин нирки стадії T_{1b}-T₂ [15, 16].

Мета: порівняти функціональні результати НЄ та РН у хворих на рак нирки стадії T_{1b}-T₂ у ранньому післяопераційному періоді.

Матеріали і методи дослідження. Оцінено функціональні результати в ранньому та віддаленому післяопераційних періодах 167 хворих НКР клінічної стадії T_{1b}-T₂N₀M₀, яким з 2012 до 2015 р. було виконано РН або НЄ у відділенні відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України». Органозберігаюче лікування (РН) проведено 79 (47,0%) хворим, в т.ч. із лапароскопічного доступу – 19, відкритого (трансабдомінального або люмботомічного) – 60. НЄ була виконана 88 (53,0%) пацієнтам, в т.ч. 49 – лапароскопічна, 39 – відкрита.

Клінічні діагноз та стадія встановлювались на підставі КТ або МРТ органів черевної порожнини та заочеревинного простору. При визначенні стадії дотримувались класифікації Міжнародного протиракового союзу за системою TNM 8-го видання [17].

Клінічна характеристика хворих продемонстрована в табл. 1.

Як видно із табл. 1, хворі статистично не відрізнялись за основними клінічними характеристиками. Права нирка була уражена пухлиною у 54,4% хворих у групі РН та у 48,9% у групі НЄ. У групі НЄ частіше зустрічались симптоматичні пухлини, зокрема гематурію мали 20,5%, пухлину, що пальпується, – 25,0%, проти 2,5% у групі РН. Частота супутніх захворювань, що потенційно можуть знижати ниркову функцію (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба) між групами статистично не відрізнялась.

Клінічна характеристика хворих

Характеристика	Резекція нирки, n=79	Нефректомія, n=88	p
Вік, роки	56,5±1,4 (29–77)	58,0±1,3 (34–79)	0,45
Чоловіків, абс.(%)	48 (60,7 %)	46 (52,3 %)	0,34
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,2±0,5 (18,9–38,1)	28,7±0,6 (19,0–51,8)	0,522
Симптоми, абс.(%):			
Гематурія	2 (2,5%)	18 (20,5%)	0,001
Біль	23 (29,1%)	26 (29,5%)	0,79
Пальпація	2 (2,5%)	22 (25,0%)	0,001
Супутні захворювання, абс.(%):			
Цукровий діабет	8 (10,1%)	9 (10,2%)	0,93
Гіпертонічна хвороба	33 (41,8%)	34 (38,6%)	0,78
Середній розмір пухлини, мм	56,7±1,4 (41–112)	86,9±2,9 (42–190)	0,002
Клінічна стадія, абс.(%):			
T _{1b} N ₀ M ₀	66 (83,5%)	28 (31,8%)	0,000
T _{2a} N ₀ M ₀	10 (12,7%)	31 (35,2%)	0,006
T _{2b} N ₀ M ₀	3 (3,8%)	29 (33,0%)	0,000

Середній максимальний розмір пухлини складав 5,7 см у групі РН та 8,7 см у групі НЕ (p=0,002). Відповідно, у групі хворих, яким виконувалось органозберігаюче лікування, більшість мали клінічну стадію T_{1b}N₀M₀, у групі, яким виконано НЕ – T₂N₀M₀. Групи хворих не відрізнялись за локалізацією пухлини, однак, слід зазначити, що в групі НЕ 10 (11,4%) хворих мали тотальне ураження нирки пухлинним новоутворенням.

За результатами патоморфологічного дослідження більшість хворих в обох групах мали світлоклітинну форму НКР – 82,3% в групі РН та 94,3% у групі НЕ. У групі РН частіше виявляли нетипові форми НКР. Так, папілярна форма НКР виявлена у 11,4% хворих даної групи проти 2,3% у групі НЕ (p=0,01). Крім того, у групі РН, більшість пухлин були високодиференційованими: ступінь диференціації ядер за Фурманом 1 виявлено у 43,0% проти 26,1% у групі НЕ (p=0,004).

Вибір хірургічної тактики на користь РН або НЕ був мультифакторним і враховував загальний стан хворого, його вік, функцію протилежної нирки, супутні захворювання, особливості розташування пухлини по відношенню до ниркового синусу та судин, кількість залишкової паренхіми нирки. Вибір хірургічного доступу (лапароскопічний, трансабдомінальний або люмботомічний) залежав від особливостей локалізації пухлини та досвіду хірурга.

Функціональні результати оцінювали шляхом визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). ШКФ вираховували в

мл/хв/1,73 м² за допомогою формули Кокрофта–Голта, що виглядає наступним чином:

$$\text{ШКФ} = \frac{(140 - \text{вік}) \times \text{вага}}{72 \times \text{SCr}} \quad [\times 0,85 \text{ для жінок}],$$

де SCr – рівень сироваткового креатиніну.

ШКФ вираховували до операції, а потім через 7 діб та 1 рік після оперативного втручання. Усі хворі були розподілені за стадіями, відповідно до міжнародної класифікації ХХН [18].

Для статистичної обробки усі дані були внесені в електронні таблиці EXCEL. Аналіз отриманих результатів проводили з використанням ліцензійних статистичних програм SPSS 18.0 for Windows. При порівнянні вихідних даних хворих та онкологічних результатів використовували критерій Стьюдента. Достовірність різниці оцінювали за допомогою log-rank тесту.

Результати та їх обговорення. При вивченні віддалених функціональних результатів із дослідження було виключено 4 хворих, що померли протягом року після оперативного втручання. У табл. 2 продемонстровано зміну ниркової функції через 7 діб та через 1 рік після хірургічного втручання серед досліджуваних хворих.

Як видно із табл. 2, статистично достовірної різниці величини доопераційної ШКФ між досліджуваними групами хворих виявлено не було. Після хірургічного втручання, в обох групах виявлено достовірне зниження показників ниркової функції, порівняно із вихідними даними. Так, через тиждень після операції в групі РН ШКФ зменшилась у середньому на 13,0 мл/хв/1,73 м², що склало 9,0%, тоді як в групі НЕ – на 16,9 мл/хв/1,73 м²,

Показники ниркової функції до, через 7 діб та через 1 рік після хірургічного втручання

Характеристика	Резекція нирки, n=79	Нефректомія, n=88	p
ШКФ до операції, мл/хв/1,73 м ²	99,3±3,8 (43,73–196,06)	93,4±3,9 (37,7–250,2)	0,284
ШКФ на 7-му добу після операції, мл/хв/1,73 м ²	86,3±3,2 (37,7–196,1)	76,5±2,8 (24,7–150,3)	0,021
Зміна ШКФ на 7-му добу після операції, %	-8,9±2,1% (-54,2–106,6)	-14,2±2,0% (-52,5–64,4)	0,184
ШКФ через 1 рік після операції, мл/хв/1,73 м ²	82,1±2,2 (43,2–131,4)	70,1±2,4 (32,4–137,5)	0,0003
Зміна ШКФ через 1 рік після операції, %	-13,0±2,2% (-54,8–57,5)	-21,4±1,7% (-53,3–46,2)	0,003

або на 14,3%. Через 1 рік після операції спостерігалось подальше зниження ниркової функції в обох групах хворих. Однак, якщо у групі РН це зниження склало 13,0%, порівняно із доопераційними показниками та 3,0%, порівняно із сьомою післяопераційною добою, то в групі НЕ воно склало 21,4% та 7,1%, відповідно. І на 7-му добу, і через 1 рік після операції, ниркова функція у групі хворих, яким виконано НЕ була достовірно нижчою, порівняно із хворими, що перенесли органозбері-

гаюче хірургічне втручання. Динаміка зміни ШКФ в обох досліджуваних групах хворих, зображена на рис. 1.

Отримані вище дані знайшли відображення в до- та післяопераційному розподілі хворих за стадіями ХХН, які продемонстровано в табл. 3.

Як видно із табл. 3, у групі НЕ після операції спостерігалось достовірне збільшення кількості хворих, які належать до клінічно значимої стадії ХХН, тоді як у групі РН такої тен-

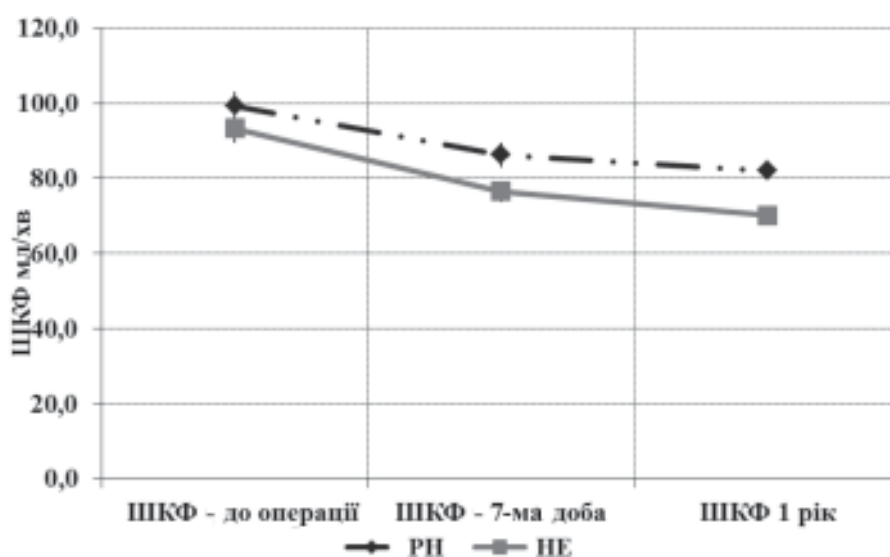


Рис. 1. Динаміка зміни ШКФ в досліджуваних групах хворих

Таблиця 3

Розподіл хворих за стадіями хронічної хвороби нирок, залежно від проведеного хірургічного втручання

Стадія ХХН	Резекція нирки, n=78			Нефректомія, n=85		
	до операції	1 рік після операції	p	до операції	1 рік після операції	p
I, > 90 мл/хв/1,73 м ²	43 (55,1%)	22 (28,2%)	0,0011	38 (44,7%)	15 (17,6%)	0,0002
II, = 60–90 мл/хв/1,73 м ²	26 (33,3%)	49 (62,8%)	0,0004	35 (41,2%)	40 (47,1%)	0,537
III–IV, <60 мл/хв/1,73 м ²	9 (11,5%)	7 (9,0%)	0,793	12 (14,1%)	30 (35,3%)	0,0023

денції не спостерігалось. Так, після НЕ кількість хворих з III–IV стадіями ХХН збільшилась на 21,2% ($p=0,0023$), а після РН – не змінилась. У групі РН спостерігалось лише достовірне збільшення кількості хворих, що мали компенсовану стадію ХХН.

Проведено порівняльну безпосередню та ретроспективну оцінку збереження функції нирок у післяопераційному періоді хірургічного лікування НКР стадії T_{1b}–T₂. Загалом, і РН, і НЕ, призводили до зниження показника ШКФ у таких хворих. Однак вказані зміни були більш вираженими в групі хворих, яким виконано видалення нирки, що підтверджено як зміною ШКФ, так і зміною стадій ХХН після операції. Даний факт особливо важливий з огляду на відсутність переваги онкологічних результатів НЕ у даній групі хворих [11, 19].

Значення збереження об'єму функціонуючої ниркової паренхіми у хворих на НКР, в жодному випадку, не повинно недооцінюватись хірургами. Перед визначенням тактики хірургічного лікування таких пацієнтів, завжди слід пам'ятати, що у 12,8–28% випадків після НЕ, у хворих протягом життя діагностують патологію єдиної нирки, яка знижує її функцію [20, 21, 22]. Крім того, деякі автори повідомляють про вищу частоту серцево-судинних захворювань та пов'язану із цим вищу смертність у хворих після НЕ, порівняно із

тими, кому проведено РН [6, 23]. Miller та співавтори повідомляють, що хворі після НЕ частіше, ніж після РН, у подальшому потребують проведення гемодіалізу та трансплантації нирки [7]. Крім збереження ниркової функції, уникнення діалізу та пов'язаними з ним ускладненнями та метаболічними порушеннями, хворі після РН мають порівняно кращу загальну якість життя (QoL) та якість життя, пов'язану зі станом здоров'я (HRQoL) [24]. Зазначені вище дані свідчать про те, що у хворих на НКР, за умов технічної можливості, завжди слід надавати перевагу органозберігаючим операціям, з метою збереження ниркової функції.

Висновок

Ретроспективна оцінка функціональних результатів хірургічного лікування НКР стадії T_{1b}–T₂, в ранньому післяопераційному періоді та через 1 рік після операції, продемонструвала, що РН забезпечує краще збереження функціонуючої ниркової паренхіми та ниркової функції, а також зменшення кількості хворих із клінічно значимим ХХН, порівняно із НЕ. Зважаючи на відсутність переваг онкологічних результатів НЕ, за умов технічної можливості, у хворих з пухлинами нирки великих розмірів завжди слід надавати перевагу органозберігаючим операціям. Такий підхід, очікувано, дозволить знизити інвалідизацію та покращити показники загальної виживаності серед даної категорії хворих.

Список літератури

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. *Global cancer statistics 2012* // *CA Cancer J Clin.* – 2015;65:87–108.
2. Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y. et al. *The epidemiology of renal cell carcinoma* // *Eur Urol.* – 2011;60:615–621.
3. Robson C.J., Churchill B.M., Anderson W. *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma* // *J Urol.* – 1969;101:297.
4. Uzzo R.G., Novick A.C. *Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes* // *J Urol.* – 2001;166:6–18.
5. 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;7:735–740.
6. Zini L., Perrotte P., Capitanio U. et al. *Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and non cancer mortality* // *Cancer.* – 2009;115:1465–1471.
7. Miller D.C., Schonlau M., Litwin M.S., Lai J., Saigal C.S. *Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy* // *Cancer.* – 2008;112:511–520.
8. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M. et al. *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update* // *Eur Urol.* – 2015;67:913–24. Doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.
9. Campbell S.C., Novick A.C., Belldegrun A., Blute M., Chow G., Derweesh I.H. et al. *Guideline for management of the clinical T1 renal mass* // *J Urol.* – 2009;182:1271–9. Doi: 10.1016/j.juro.2009.07.004.
10. Lee H.J., Liss M.A., Derweesh I.H. *Outcomes of partial nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors* // *Curr Opin Urol.* – 2014;24:448–52. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000081.
11. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F., Zargar H., Mottrie A., Autorino R. *Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies* // *Eur Urol.* – 2017;71:606–617. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.060.

12. Weight C.J., Miller D.C., Campbell S.C., Derweesh I.H., Lane B.R., Messing E.M. The management of a clinical T1b renal tumor in the presence of a normal contralateral kidney // *J Urol.* – 2013;189:1198–202. Doi: 10.1016/j.juro.2013.01.030.

13. Crepel M., Jeldres C., Perrotte P., Capitanio U., Isbarn H., Shariat S.F. et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1bN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment // *Urology.* – 2010;75:271–5. Doi: 10.1016/j.urology.2009.04.098.

14. Badalato G.M., Kates M., Wisnivesky J.P., Choudhury A.R., McKiernan J.M. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach // *BJU Int.* – 2012;109:1457–62. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10597.x.

15. Hadjipavlou M., Khan F., Fowler S., Joyce A., Keeley F.X., Sriprasad S. Partial vs radical nephrectomy for T1 renal tumours: an analysis from the British Association of Urological Surgeons Nephrectomy Audit // *BJU Int.* – 2016;117:62–71.

16. Meskawi M., Becker A., Bianchi M. et al. Partial and radical nephrectomy provide comparable long-term cancer control for T1b renal cell carcinoma // *Int J Urol.* – 2014;21:122–8. Doi: 10.1111/bju.13114.

17. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. – Wiley-Blackwell, 2017. – 241 p.

18. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report // *Kidney international.* – 2011;80(1):17–28.

19. V.M. Grygorenko, A.P. Onyshchuk, M.V. Vikarchuk, R.O. Danylets, A.P. Nesterchuk, O.O. Banas, L.V. Pereta. Порівняння онкологічних результатів нефрэктомії та резекції нирки у лікуванні хворих із раком нирки стадій T1b та T2 // *Klinichna khirurgiia.* – 2018;85(3):48–51. Doi: 10.26779/25221396.2018.03.48.

20. Frank I., Blute M.L., Chevillat J.C., Lohse C.M., Weaver A.L. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size // *J Urol.* – 2003;170:2217–2220.

21. Joniau S., Vander Eeckt K., Srirangam S.J., Van Poppel H. Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma // *BJU Int.* – 2009;103:1344–1348.

22. Weight C.J., Lieser G., Larson B.T. et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours // *Eur Urol.* – 2010;58:293–298.

23. Huang W.C., Elkin E.B., Levey A.S., Jqng T.L., Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? // *The Journal of urology.* – 2009;181(1):55–61.

24. Lesage K., Joniau S., Fransis K., Van Poppel H. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life // *European urology.* – 2007;51(3):614–20.

Реферат

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ О Р Г А Н О С О Х Р А Н Я Ю Щ Е Г О ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНО- КЛЕТОЧНОГО РАКА T1b–T2 СТАДИЙ

В.Н. Григоренко, А.П. Онищук,
М.В. Викарчук, Р.О. Данилец,
А.П. Нестерчук, А.А. Банас,
Л.В. Перета

Цель. Сравнить функциональные результаты нэфрэктомии (НЭ) и резекции пчки (РП) у больных раком почки стадии T1b–T2.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка функциональных результатов 167 больных, которые с 2012 по 2015 г. были

Summary

FUNCTIONAL OUTCOMES OF NEPHRON-SPARING SURGERY FOR RENAL CELL CARCINOMA T1b–T2 STAGE

V.M. Grygorenko, A.P. Onyshchuk,
M.V. Vikarchuk, R.O. Danylets,
A.P. Nesterchuk, O.O. Banas,
L.V. Pereta

Aim. To compare the functional outcomes of radical nephrectomy (NE) and partial nephrectomy (PN) in patients with T1b–T2 renal cell carcinoma (RCC).

Materials and methods. A retrospective assessment of the functional results of 167 patients with RCC clinical stage T1b–T2N0M0, which were

прооперированы по поводу ПКР клинической стадии T1b-T2N0M0, в т.ч. РП выполнена 79 больным (47,0%), НЭ – 88 (53,0%). Функциональные результаты оценивали путем определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта–Голта.

Результаты. В группе РП и НЭ показатель СКФ до операции составил в среднем 99,3 и 93,4 мл/мин/1,73 м² (p=0,284), на 7-е сутки 86,3 и 76,5 мл/мин/1,73 м² (p=0,021), через 1 год после операции 82,1 и 70,1 мл/мин/1,73 м² (p=0,0003), соответственно. СКФ через 1 год после операции снизилась в группе РП в среднем на 13,0%, в группе НЭ – на 21,4% (p = 0,003). Также после НЭ количество больных с III–IV стадией хронической болезни почек (ХБП) увеличилось на 21,2% (p = 0,0023), а после РП – не изменилось.

Выводы. Ретроспективная оценка функциональных результатов хирургического лечения ПКР стадии T1b–T2, в раннем послеоперационном периоде и через 1 год после операции, продемонстрировала, что РП обеспечивает лучшую сохранность функционирующей почечной паренхимы и функции почек, а также уменьшение количества больных с клинически значимой ХБП по сравнению с НЭ.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, резекция почки, функция почки

Адреса для листування

М.В. Викарчук
E-mail: vikarchuk@email.ua

operated in period from 2012 to 2015 were done. PN was performed in 79 patients (47.0%), NE – 88 (53.0%). Functional results were evaluated by determining the rate of glomerular filtration (GFR) using the Cockcroft–Holt’s formula.

Results. In the PN and NE group, the GFR before surgery was 99.3 and 93.4 ml/min/1.73 m² (p=0.284), after 7 days 86.3 and 76.5 ml/min/1.73 m² (p=0.021), after 1 year after surgery 82.1 and 70.1 ml/min/1.73 m² (p=0.0003), respectively. 1 After 1 year after surgery GFR decreased in the group of PN by 13.0%, in the group of NE – by 21.4% (p = 0.003). Also, after NE, the number of patients with III–IV stage of chronic kidney disease (CKD) increased by 21.2% (p=0.0023), after PN – did not change.

Conclusions. Retrospective evaluation of functional results of surgical treatment of T1b-T2 RCC in the early postoperative period and 1 year after surgery demonstrated that PN provides better preservation of functional renal parenchyma and renal function, as well as a decrease of the number of patients with clinically significant CKD, compared to NE.

Keywords: renal cell carcinoma, partial nephrectomy, renal function