

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ ІМЕНІ
АКАДЕМІКА О.Ф.ВОЗІАНОВА НАМН УКРАЇНИ»

ПЕРЕТА ЛЮДМИЛА ВАСИЛІВНА

УДК 616.61-006.6-071-089

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА РАКУ НИРКИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ
ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

14.01.06. – урологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2023

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній Установі «Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова НАМН України».

Науковий керівник: Доктор медичних наук, професор
Григоренко В'ячеслав Миколайович,
ДУ «Інститут урології
імені академіка О.Ф.Возіанова НАМН
України»
завідуючий відділом відновної урології та
новітніх технологій

Офіційні опоненти: Доктор медичних наук, професор
Сагалеви́ч Андрій Ігоревич,
НУОЗ України імені П.Л.Шупика,
професор кафедри урології;

Доктор медичних наук, старший дослідник
Войленко Олег Анатолійович
ДНП «Національний інститут раку»,
Провідний науковий співробітник науково-
клінічного відділу пластичної та
реконструктивної урології, клініки
онкохірургії

Захист дисертації відбудеться «21» «листопада» 2023р. о «13» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 Державної установи «Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова НАМН України» (04053, м.Київ, вул.В.Винниченка, 9а)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи «Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова НАМН України» (04053, м.Київ, вул.В.Винниченка, 9а)

Автореферат розісланий «19» жовтня 2023р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,
Кандидат біологічних наук

Савченко В.С.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Нирково-клітинний рак (НКТ) — поширена онкоурологічна патологія. В усьому світі щорічно діагностується близько 270 000 випадків НКТ, і 116 000 людей помирають від цієї хвороби. За останнє десятиріччя в Україні та у багатьох країнах світу спостерігається стійка тенденція до поступового зростання захворюваності на НКТ - на 2-4% нових випадків захворювання щорічно. Ці зміни частіше зустрічаються у розвинених країнах (близько 59% від усієї кількості реєстрованих випадків), вірогідно, через кращі скринінгові програми та реєстр захворювань (Ljungberg B., 2011).

До 90-х років ХХ ст. в зв'язку із відсутністю адекватного використання інструментальних методів обстеження, в першу чергу УЗД, новоутворення нирок діагностувалися на пізніх стадіях. Більша частина хворих зверталися за медичною допомогою зі скаргами (здебільшого – класична тріада), на етапі виявлення пухлин нирок значних розмірів, часто із метастазами в інші органи. Тому достовірність діагнозу найчастіше не підлягала сумніву, а тактика подальшого обстеження та лікування таких пацієнтів протягом тривалого часу залишалася незмінною. Основним методом лікування вважався хірургічний (радикальна нефректомія та видалення метастазів при можливості виконання оперативного лікування). Протягом трьох останніх десятиріч у лікарів та пацієнтів з'явилася можливість широко застосовувати ультразвукову діагностику (УЗД), спіральну комп'ютерну томографію (СКТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ) з метою встановлення клінічного діагнозу, що в свою чергу призвело до збільшення виявлення НКТ на ранніх стадіях, Т1-Т2. Проте у 38,0% випадках НКТ виявляється в III – IV стадіях та стає найчастішою (біля 20%) причиною смерті в перший рік з часу встановлення діагнозу.

На даний час, коли вже широко застосовуються маркери пухлинного росту для діагностування та контролю за перебігом раку передміхурової залози, сечового міхура, яєчка, роботи з пошуку маркера раку нирки перебувають лише на початковому етапі. Генетична схильність/мутації зародкових ліній в конкретних генах, ожиріння, куріння є встановленими факторами ризику НКТ (Ljungberg B., 2011, Umberto C, 2019). Розвиток НКТ пов'язаний з низкою змін в багатьох генах-супресорах пухлин (найбільш вагомими при НКТ на даний час є *GPX3*, *LRRC3B*, *RASSF1*), які можуть інактивуватися в результаті мутацій, протяжних алельних делецій (Shah S, 2010), метилування CpG-острівців у промоторних ділянках (Kawakami K, 2010). Метилування ДНК – це процес модифікації молекули ДНК без зміни її нуклеотидної послідовності та є одним з найчастіших епігенетичних змін, що зустрічаються у хворих на рак. (Low D, 2001). В нормальних соматичних клітинах більшість CpG-острівців не метильовані. Аберрантне метилування CpG-острівця будь-якого гену-супресору пухлинного росту може призвести до припинення його експресії, сприяючи ініціації та прогресії пухлини.

Дані про присутність позаклітинних дезоксирибонуклеїнових кислот (пкДНК) в плазмі чи сироватці крові здорових і хворих людей відомі протягом кількох десятиліть (Leon S, 1977). Оскільки у здорової людини пакДНК вивільняється лише під час апоптозу, то її концентрація зростає лише з віком (Jung K, 2010). У хворих із злоякісною патологією, крім цієї причини, вивільнення пакДНК відбувається через некроз (Fleischhacker M, 2007, Skvortsova T, 2006, De Martino M, 2011). Можливість використання пакДНК як потенційного діагностичного маркера пухлин була підтверджена, в подальшому, багатьма дослідженнями (Fleischhacker M, 2007, Bata P, 2013, Hoque M, 2004). Визначення генетичних та епігенетичних факторів ризику розвитку пухлин нирки може слугувати додатковими маркерами для діагностики та вибору раціональної тактики індивідуального лікування кожного хворого на НКР.

Тривалий час оптимальним методом лікування як локалізованого, так і місцево-розповсюдженого НКР вважалась радикальна нефректомія (НФ) (Robson C, 1969), а органозберігаючі операції виконувались лише за абсолютними показаннями. В подальшому було продемонстровано відсутність різниці онкологічних результатів НФ та резекції нирки (РН) при малих ниркових новоутвореннях менше 4 см, завдяки чому показання до органозберігаючих операцій нирки розширились (Uzzo R, 2001).

В кількох клінічних дослідженнях було продемонстровано, що збереження функціонуючої ниркової паренхіми при резекції нирки (РН), знижує ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) та, відповідно захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань (Huang W, 2006, Zini L, 2009, Miller D, 2008). 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 контрлатеральної нирки (Ljungberg B, 2015, Campbell S, 2009). Для пухлин стадії T_2 стандартом лікування залишається НФ, хоча окремі роботи свідчать про можливість виконання РН в окремих випадках (Lee H, 2014).

В систематичному огляді та мета-аналізі, опублікованому Mir та співавторами в 2017 р., що базується на результатах лікування більше 11 000 хворих із пухлинами нирки стадії $cT_{1b}-T_2$ із 23 центрів, продемонстровано, що РН забезпечує адекватний онкологічний контроль, при цьому покращує загальну виживаність, завдяки збереженню ниркової функції (Mir M, 2017).

Переваги РН перед НФ при пухлинах більше 4 см досі досліджуються та вимагають ретельнішого вивчення (Weight C, 2013). І, хоча опубліковані дані свідчать про однакові онкологічні результати РН та НФ (Cre'pel M, 2010, Badalato G, 2012), органозберігаючі операції дуже обмежено виконуються у лікуванні пухлин нирки стадії $T_{1b}-T_2$ (Hadjipavlou M, 2006, Meskawi M, 2014).

Таким чином, викристалізуються напрями, удосконалення яких позитивно вплине на ситуацію із захворюваністю на НКР в Україні. Вони потребують вивчення і доведення до широкого кола зацікавлених сторін

динаміки епідеміології НКР в Україні та її окремих територіях, що повинно доповнюватись оцінкою стану спеціалізованої допомоги таким хворим.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної НДР, виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут урології НАМН України»: «Визначити місце молекулярних маркерів в ранній діагностиці та прогнозуванні перебігу нирково-клітинного раку» (Державний реєстраційний номер 0116 U 000357). Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (протокол № 5 від 07 травня 2021р.).

Мета та завдання дослідження. Покращити ранню діагностику та результати хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак шляхом використання молекулярно-генетичних маркерів і розширення показань до органозберігаючої техніки.

Для реалізації поставленої мети було вирішено наступні **завдання**:

1. Провести порівняльний аналіз статистичних даних структури захворюваності на НКР в Україні загалом та в Центральному регіоні країни.
2. Визначити ефективну методику вимірювання концентрації пкДНК, отриманої з крові хворих на НКР та здорових донорів.
3. Визначити рівень метилування CpG-острівців генів-супресорів *GPX3*, *LRRC3B* та *RASSF1* методом метил-специфічної ПЛР у реальному часі на бісульфітно-обробленій ДНК та виявлення найбільш чутливих та специфічних з них для розробки тест-системи ранньої, неінвазивної діагностики НКР.
4. Визначити індекс цілісності пкДНК, отриманої з плазми пацієнтів із НКР та здорових донорів для ранньої діагностики НКР.
5. Встановити відмінності в онкологічних та функціональних результатах після проведеного хірургічного лікування (НЕ та РН) у хворих на НКР клінічних стадій T1b-T2 та частоту формування ХХН у віддаленому післяопераційному періоді.

Об'єкт дослідження: хворі на НКР та функціональні і онкологічні результати їх хірургічного лікування.

Предмет дослідження: статистичні дані захворюваності на НКР, молекулярно-генетичні маркери раку нирки, динаміка функціонального стану нирок, загальна, безрецидивна та канцер-специфічна виживаність.

Методи дослідження: загально-клінічні, лабораторні, променеві (УЗД, СКТ, МРТ), морфологічні, молекулярно-генетичні, статистичні; використано бібліосемантичний, порівняльний, аналітико-синтетичний, математичний аналізи.

Наукова новизна одержаних результатів:

- Вперше встановлено, що використання методу кількісної ПЛР у реальному часі для визначення концентрацій пкДНК, отриманої з плазми крові хворих на НКР, є високо інформативним для діагностики захворювання.

- Встановлено, що гіперметилування CpG-острівців генів-супресорів *LRRC3B*, *GPX3* та *RASSF1* методом метил-специфічної ПЛР у реальному часі на бісульфітно-обробленій ДНК хворих на НКР було вірогідно значиме у останніх двох генів та підвищує їх комбіноване застосування для раннього виявлення пухлини.
- Виявлено, що збільшення індексу цілісності пкДНК, отриманої з плазми крові хворих на рак нирки, вказує на можливість використання цього показника для ранньої діагностики раку пацієнтів: вміст високомолекулярної пкДНК в плазмі крові у хворих на НКР більший, ніж в плазмі крові здорових донорів
- Встановлено, що за онкологічними результатами органозберігаючі технології оперативного лікування НКР клінічних ст. T1b-T2 не поступаються радикальній НЕ, а за функціональними показниками значно переважають останню, що при технічних умовах і визначенні індивідуалізованих показань може стати стандартною методикою хірургічного втручання.
- Доведено, що факторами, які визначають показання до РН і вибору методики оперативного втручання для клінічних ст. T1b-T2 НКР є особливості розташування пухлини, об'єм залишкової функціонуючої паренхіми та наявність супутньої патології, що може призвести до розвитку ниркової недостатності, а не лише розміри пухлини.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати досліджень впроваджені у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології імені акад.О.Ф.Возіанова НАМН України», Миколаївському обласному онкологічному диспансері, Черкаському обласному онкологічному диспансері.

Практичне значення одержаних результатів

Використання методу кількісної ПЛР у реальному часі для визначення концентрацій пкДНК, отриманої з плазми крові хворих на НКР, є більш точним для діагностики захворювання (чутливість - 62,5%, специфічність – 69,3%, $p < 0,0008$), ніж метод інтеркаляції флуоресцентного барвника (чутливість – 59,8%, специфічність – 67,6%, $p < 0,0037$).

Гіперметилування CpG-острівців генів-супресорів *LRRC3B*, *GPX3* та *RASSF1* методом метил-специфічної ПЛР у реальному часі на бісульфітно-обробленій ДНК хворих на НКР було вірогідно значиме у останніх двох генів, а комбіноване їх застосування підвищує раннє виявлення пухлини ($p \leq 9,3 \cdot 10^{-11}$ і чутливість 62%).

Збільшення індексу цілісності пкДНК, отриманої з плазми крові хворих на НКР, є високоспецифічним маркером некрозу пухлини і вказує на доцільність його використання для ранньої діагностики раку. Чутливість методу склала 58,9%, а специфічність – 77,9%, $p < 0,0001$.

За онкологічними результатами органозберігаючі технології оперативного лікування НКР клінічних ст. T1b-T2 не поступаються радикальній НЕ, а за функціональними післяопераційними показниками значно переважають останню, що при наявності технічних умов і визначенні індивідуалізованих показань може стати стандартною методикою хірургічного втручання.

Факторами, які визначають показання до РН і вибору методики оперативного втручання (відкрита чи лапароскопічна) для клінічних ст. T1b-T2 НКР є особливості розташування пухлини, функціональний стан нирки та наявність супутньої патології, що може призвести до розвитку ниркової недостатності в подальшому, а не лише розміри пухлини.

Принципи персоніфікованого підходу до вибору тактики хірургічного лікування обґрунтовано на основі анатомічних особливостей розміщення пухлини нирки, функціональному стану нирки в доопераційному періоді, наявності супутніх захворювань для клінічних ст. T1b-T2 НКР.

Подальшого розвитку набула комплексна оцінка стану проблеми НКР у вигляді виявлення характеру епідеміологічних процесів в Україні із врахуванням її адміністративних територій, за якими доведені особливості на тлі загальної тенденції зростання рівнів поширеності та захворюваності з наявністю відмінностей за статтю, місцем проживання, а також причинно-наслідкові зв'язки між якістю та результативністю лікувально-діагностичного процесу, що проявилось частотою пізньої діагностики та збільшенням НЕ в структурі хірургічного виду спеціалізованого лікування.

Виявлено основні фактори надання спеціалізованої онкологічної допомоги при захворюванні на НКР, які знижують її якість та своєчасність. Виділені основні негативні чинники, які впливають на збільшення частоти НЕ у хворих на НКР, що є базовою основою для удосконалення концепції розвитку онкологічної допомоги в країні, а також для прийняття відповідних клініко-організаційних заходів, управлінських рішень щодо зміни ситуації на краще, особливо враховуючи поступову децентралізацію країни.

Особистий внесок здобувача. Ідею дисертаційного дослідження запропоновано науковим керівником. Здобувачка особисто здійснив патентно-інформаційний пошук з обраної теми. Розробила програму дослідження, визначила його мету та сформулювала задачі для реалізації. Обрала адекватне методичне забезпечення, засоби статистичного опрацювання отриманих даних. Автором особисто відібрані, та обстежені хворі, що увійшли в дослідження, здійснено спостереження за ними в післяопераційному періоді. Молекулярно-генетичні дослідження здійснено спільно із співробітниками відділу функціональної геноміки Інституту молекулярної біології та генетики. Після аналізу результатів дослідження сформовані групи порівняння, зроблені попередні висновки, сформульовані основні положення роботи і практичні

рекомендації. Самостійно написана, оформлена дисертація та автореферат. В публікаціях, які виконані із співавторами, приймала безпосередню участь у вигляді забезпечення клінічним матеріалом та статистичної обробки, а також написання і оформлення статей. Дисертантом не використовувались результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на наступних науково-практичних конференціях: Науково-практична конференція для молодих вчених «Сучасна онкологія: діагностика та лікування» (м.Київ, НІР, 17 квітня 2015), Конгрес асоціації урологів України (Київ, 21-23 квітня 2016р.); "Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології" (м.Дніпро, 28 жовтня 2016р.).

Публікації: за темою дисертації опубліковано 8 статей у наукових фахових виданнях, визначених ДАК України, 9 тезах доповідей. Матеріали публікацій містять основні положення дисертації.

Отримано патент на корисну модель №134876 від 10.06.19. «Спосіб ранньої діагностики раку нирки».

Структура та обсяг дисертації обумовлена метою й завданнями дослідження та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатку, списку використаних джерел. Загальний обсяг дисертаційної роботи – 113 сторінок, ілюстрована 34 таблицями, 18 рисунками. Список використаних джерел нараховує 162 позицій, з яких 8 вітчизняних, 154 - іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Досягнення мети дослідження передбачало виконання трьох складових: епідеміологічної, діагностичної та клінічної. При цьому діагностична була спрямована на розробку принципово нових підходів до ранньої діагностики НКР. Клінічна – відображає принципи розширення показань органозберігаючого лікування хворих із НКР початкових Т1в-Т2 стадій в сучасних умовах. А перша, епідеміологічна – ключовою для виявлення проблемних питань у діагностиці та лікуванні хворих із НКР та важливою складовою при плануванні, реалізації отриманих досягнень. Всі складові були забезпечені відповідним, репрезентативним за обсягом, фактичним матеріалом та мали адекватну методичну підтримку.

Перша задача дослідження вирішувалась наступним чином. Вихідними даними роботи були звітні форми офіційної статистики. Використані наступні форми: № 7, № 20 та № 35. Період дослідження становив 2014 – 2018 роки. Епідеміологічному аналізу була піддана наступна система показників: поширеність, захворюваність населення України на НКР, а також основні показники результативності надання спеціалізованої допомоги зазначеній категорії хворих. Аналізувались абсолютні величини та відносні показники в

розрахунку на 100 тис. відповідного населення, яке було представлене його різними верствами (чоловіки, жінки серед жителів міської та сільської місцевості). Особливістю дослідження є вивчення даних в порівняльному аспекті в цілому по Україні та Центральному регіону з його областями (Вінницька, Житомирська, Київська, Хмельницька, Черкаська). Вибір регіону представляє інтерес з декількох позицій. Передусім, як й кожний інший регіон, що складає територію України, він має свої різнопланові особливості (географічні, виробничі, культуру побуту, здоров'я, і, безумовно, склад населення, тощо), що певним чином відбивається на рівнях його захворюваності, а децентралізація управління обумовлює потребу в ретельній достеменній інформації з цього визначального питання для цільових рішень. В цьому плані, відмітимо, що в Центральному регіоні проживає 16,7% загальної чисельності дорослого населення країни, при цьому кількість міського і сільського достатньо близька між собою - 56,5% та 43,5%. Такий розподіл важливий для оцінки ситуації, не тільки з точки зору характеру епідеміологічного процесу, але й в подальшому при оцінці якісних показників спеціалізованої допомоги, як ключових до відповідних рішень. Також виявлено, що впродовж п'ятих років спостереження (2014-2018 рр.) Центральний регіон входить в трійку регіонів, де зосереджено найбільше хворих на НКР (18,4-18,7%) та займає третє місце в країні за кількістю вперше виявлених хворих. Темп приросту за вказаний період становив 19,5%, тоді як по Україні в цілому 17,3% в зазначеній вище послідовності. При цьому темп приросту «нових» випадків склав 6,5% за 2014-2018 роки і є більшим, ніж в цілому по Україні (5,1%). Крім того, відмітимо, що приріст накопичення пацієнтів випереджає, що логічно з огляду на ефективність наданої спеціалізованої допомоги. В зв'язку з цим очевидною є тенденція зменшення відсотка хворих з вперше встановленим діагнозом серед тих, хто перебуває на обліку.

Другою невід'ємною складовою задачі дослідження стало вивчення реального стану результативності спеціалізованої допомоги хворим на НКР порівняно до відповідних даних в цілому по Україні. Окрема увага приділялась виду спеціалізованої допомоги пацієнтам, особливо хірургічній, серед якої виділялась НЕ. Ретельність вивчення полягала у аналітико-синтетичному, порівняльному аналізі, що здійснювався не тільки в аспекті регіону відносно України в цілому, він проводився в межах регіону, тобто в розрізі п'яти областей його складу. Зазначений підхід є перспективним в плані аргументації прийняття клініко-організаційних заходів цілеспрямовано для кожної.

Клінічна частина роботи виконана на базі відділу відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології ім.акад.О.Ф.Возіанова НАМН України», молекулярні дослідження - проведені спільно із співробітниками відділу функціональної геноміки Інституту молекулярної біології та генетики. Дизайн дослідження представлений на рис.1.

Діагноз та клінічна стадія встановлювались на підставі СКТ або МРТ органів черевної порожнини (ОЧП) та заочеревинного простору, що були проведені усім хворим із пухлинами нирок на доопераційному етапі.

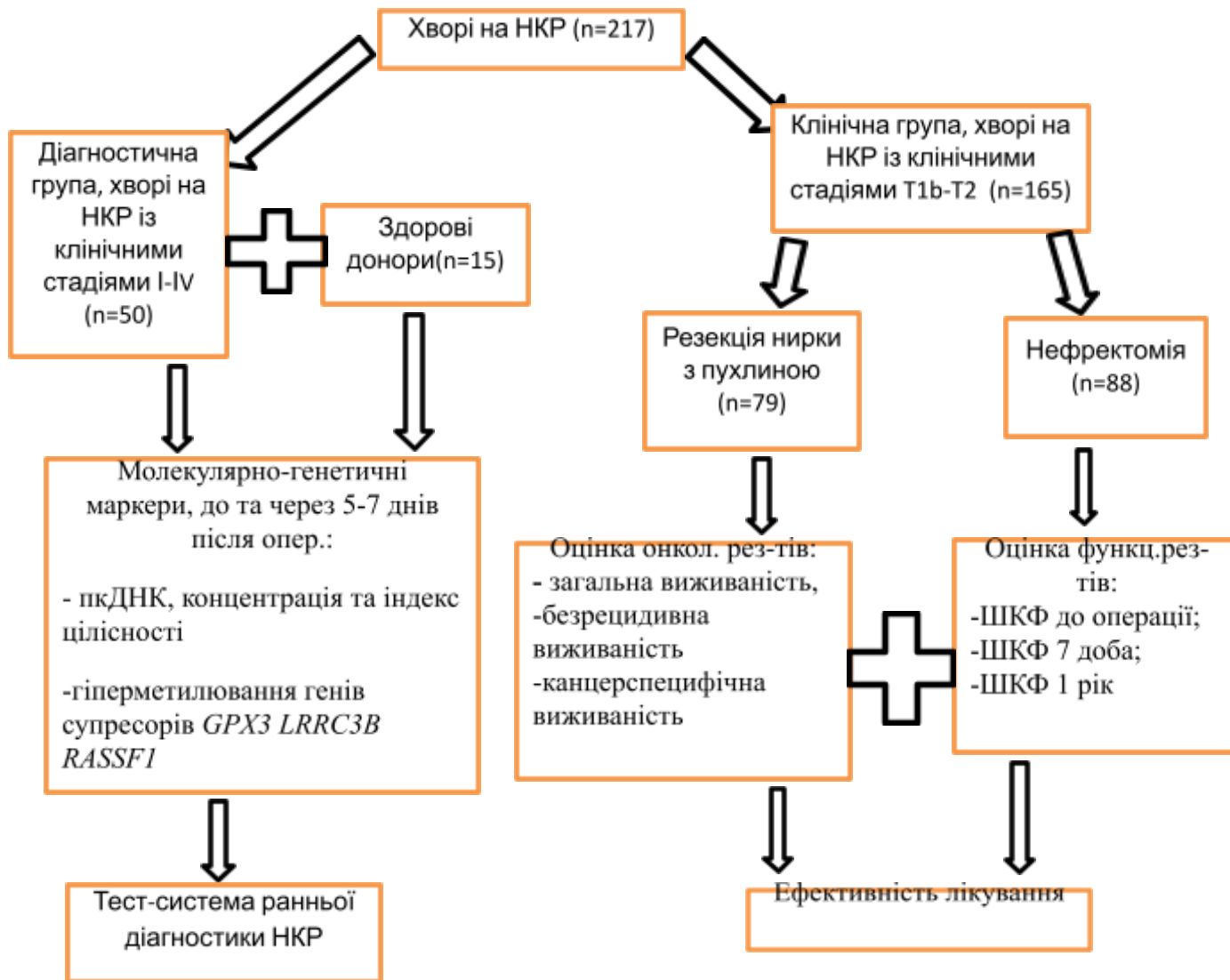


Рис. 1. Дизайн дослідження.

При визначенні клінічної стадії керувались класифікацією Міжнародного протиракового союзу за системою TNM 8-го видання. Переважну частку пацієнтів після доопераційного обстеження склали хворі із локалізованими клінічними стадіями (I і II стадії онкологічного процесу), а саме – 208 хворих (95,9%). Для підтвердження результатів роботи по виявлених молекулярних онкомаркерах також залучено хворих із III та IV клінічними стадіями, суцільна вибірка. Всім пацієнтам було проведено хірургічне лікування – резекція нирки з пухлиною (РН) або радикальна нефректомія (НЕ) двома методиками - або відкриті операційні втручання, або лапароскопічні. Усі операції були виконані двома хірургами під ендотрахеальним наркозом.

В діагностичній групі у 50 хворих на НКР для вивчення молекулярних онкомаркерів виконано забір зразків плазми крові до та після операції, тканини пухлини та прилеглої паренхіми нирки інтраопераційно, а також у 15 здорових донорів, що не мали спадкового онкологічного анамнезу, за їх згоди - зразки сироватки крові.

Критеріями включення були хворі з клінічно встановленим діагнозом рак нирки, із залученням всіх стадій, у яких не було інших встановлених в анамнезі онкологічних захворювань чи важких супутніх захворювань та які не отримували будь-яке інше лікування (променеве чи хіміотерапевтичне) до проведення оперативного втручання. Розподіл хворих за віком та основними параметрами в діагностичній групі не відрізнявся від середньостатистичних показників в Україні при цій патології, суцільна вибірка, для тих кому виконується хірургічне лікування. А саме:

- основну частину групи склали хворі віком 51-79 років – 78%, тоді як молодші пацієнтів було значно менше – 22%;

- кількість чоловіків переважала суттєво над жінками: 64% проти 36%;

- 86% хворим встановлено початкові стадії – I та II, із III та IV стадії були лише 16%;

- у переважної більшості хворих було виявлено патогістологічно світлоклітинну форму НКР – 88%, решта 12% мали інші форми раку нирки;

- за ступенем ядерної атипії по Фурману розподілилися таким чином: G1 – 50%, G2 – 28%, G3 – 18%, G4 – 4%.

Для визначення маркерів розвитку НКР на пкДНК було проведено порівняння статусу метилування CpG-острівців промоторних ділянок обраних генів-супресорів пухлин *GPX3*, *LRRC3B*, *RASSF1* на зразках геномної ДНК (гДНК) з пухлин та пкДНК плазми крові від одних і тих же пацієнтів. В якості негативного контролю гДНК було використано біоптати прилеглих до пухлини тканин відповідних пацієнтів. Для контролю метилування генів на пкДНК задіяні зразки сироватки крові здорових донорів. Також молекулярно-генетичні дослідження включали в себе визначення концентрації пкДНК та індексу цілісності пкДНК у хворих на НКР в порівнянні із групою здорових осіб.

Визначення концентрації отриманої пкДНК з плазми крові пацієнтів з раком нирки та здорових донорів проводили двома методами: за рівнем флуоресценції інтеркаляційного барвника SYBR Green I та шляхом кількісної ПЛР real-time до послідовності гена β-актину для виявлення більш статистично достовірного методу. Для дослідження метилування CpG-острівців обраних генів застосовувалася метил-специфічна полімеразна ланцюгова реакція (МС-ПЛР). Для визначення індексу цілісності проводили кількісну ПЛР з використанням праймерів до фрагментів β-актину, розміром 106п.н. Експеримент проводився в трьох незалежних повторях, кожен експеримент включав зовнішні стандарти і негативний контроль.

В дослідження функціональних і онкологічних результатів після оперативного втручання, клінічна група, було включено 167 пацієнтів із НКР що отримали хірургічне лікування (РН або HE) із ранніми стадіями

онкозахворювання. Критеріями включення були хворі з клінічно встановленим діагнозом рак нирки, клінічної стадії $T_{1b}-T_2N_0M_0$, у яких не було інших встановлених в анамнезі онкологічних захворювань чи важких супутніх захворювань та які не отримували будь-яке інше лікування (променеве чи хіміотерапевтичне) до проведення оперативного втручання. Основні вихідні дані клінічного обстеження хворих на НКР з урахуванням наданого виду хірургічної допомоги подані в табл. 1.

Суттєвою виявилася різниця в підгрупах хворих за клінічною стадією патологічного онкопроцесу. Вірогідній більшості пацієнтів ($83,5 \pm 4,2$ %), у яких була діагностована пухлина нирки в стадії $T_{1b}N_0M_0$, виконана була РН. В підгрупі НЕ їх відсоток у 2,6 разів був меншим ($31,8 \pm 4,9$ %; $p < 0,05$). Відповідно при $T_{2a}N_0M_0$ та $T_{2b}N_0M_0$ серед останніх виявив 68,2 % проти 15,5 % в підгрупі хворих, яким виконана РН.

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 та вірогідність можливих ускладнень (за класифікацією RENAL), кількість залишкової паренхіми нирки (згідно даних реносцинтиграфії чи радіоізотопного дослідження нирок) або ж наявність/відсутність хронічної хвороби нирок (в т.ч. компенсовані форми ХХН). Вибір хірургічного доступу (лапароскопічний, трансабдомінальний або люмботомічний) залежав від особливостей локалізації пухлини та досвіду хірурга. Із врахуванням всіх особливостей розміщення пухлини нирки в групі НЕ у переважній більшості хворих (89,8%) було визначено високий ступінь складності виконання РН по класифікації RENAL, тоді як у групі РН можливі ускладнення від проведення такого виду оперативного втручання більшої частини хворих (60,8%) було віднесено до середнього рівня.

Абсолютні показання до проведення РН були визначені всього у 12 (15,2%) пацієнтів з цієї підгрупи – у 9 (11,4%) хворих із ХХН III-IV ст., у 2 (2,5%) із єдиною ниркою, у 1 (1,3%) з гіпоплазованою протилежною ниркою.

67 (84,8%) хворих виконано РН за відносними показаннями – ризик розвитку ниркової недостатності (цукровий діабет, сечокам'яна хвороба, атеросклероз аорти, ГХ II-III ст., гломерулонефрит, ожиріння III-IV ст.).

За результатами патоморфологічного дослідження у 84,8 % хворих підтверджено стадію pT_{1b} . В групі хворих із виконаною НЕ також не було встановлено суттєвих розбіжностей в стадії онкопроцесу, крім 2 (2,3 %) хворих, у яких було видалено пухлинний тромб ниркової вени (стадія pT_{3a}).

Функціональні результати оцінювали шляхом визначення ШКФ, що вираховували в мл/хв/ $1,73m^2$ за допомогою формули Кокрофта-Голта. ШКФ вираховували до операції, а потім через 7 діб та 1 рік після оперативного втручання. Усі хворі були розподілені за стадіями, відповідно міжнародної класифікації ХХН.

Для аналізу онкологічних результатів після хірургічного лікування в обох підгрупах клінічної групи використовувалися такі показники: 1- та 5-тирічна

Таблиця 1

Основні вихідні параметри клінічної характеристики хворих на нирково-клітинний рак з урахуванням наданої хірургічної допомоги

Ознаки	Резекція нирки n=79	Нефректомія n=88	p
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
Локалізація, абс.(%)			
Верхній полюс	24 (30,4 %)	25 (28,4 %)	0,46
Середній полюс	22 (27,8 %)	24 (27,3 %)	0,82
Нижній полюс	33 (41,8 %)	29 (33,0 %)	0,27
Тотальне ураження	-	10 (11,4 %)	0,000
Інтрауретеральний характер росту, абс.(%)	18 (22,8 %)	62 (70,5 %)	0,000
RENAL, ступінь складності виконання РН, абс.(%):			
низький (4-6 балів)	25 (31,6 %)	-	0,000
середній (7-9 балів)	48 (60,8 %)	9 (10,2 %)	0,002
високий (10-12 балів)	6 (7,6%)	79 (89,8 %)	0,000
Патоморфологічна стадія, абс.(%):			
pT _{1b}	67 (84,8 %)	28 (31,8 %)	0,000
pT _{2a}	10 (12,7 %)	34 (38,6 %)	0,002
pT _{2b}	2 (2,5 %)	24 (27,3 %)	0,000
pT _{3a}	-	2 (2,3 %)	0,000

ПГЗ, абс.(%):	65 (82,3 %)	83 (94,3 %)	0,026
Світлоклітинний рак			
Папілярний рак	9 (11,4 %)	2 (2,3 %)	0,01
Інші форми	5 (6,3 %)	3 (3,4 %)	0,09

безрецидивна, канцерспецифічна, загальна виживаність, з врахуванням кількості хворих із продовженням хвороби, в т.ч. з місцевими рецидивами. 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 Ст'юдента. Достовірність різниці оцінювали за допомогою log-rank тесту. Порівняння двох середніх у вибірках здійснювали за t-критерієм: t-критерій для незалежних вибірок; t-критерій для парних вибірок; одновибірковий t-критерій – залежно від подання змінних та метричної шкали вимірювань.

При обробці отриманих якісних показників використовувалися обчислення з непараметричної статистики, а саме – рангова кореляція чисел гамма та U-критерій Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз, а також показники точності, специфічності запропонованих діагностичних молекулярних онкомаркерів також визначалися за класичними формулами. Для перевірки достовірності даних, отриманих при визначенні ступеню метилування використовували метод розподілу χ^2 за допомогою програмного забезпечення Excel. Для візуального відображення отриманих результатів по дослідженню концентрації пкДНК та індексу цілісності пкДНК використовувалися квантильні діаграми (діаграми box-and-whisker). Достовірність даних, отриманих при визначенні концентрацій пкДНК та встановленні індексу цілісності, визначали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Площа під ROC-кривою, чутливість та специфічність були визначені аналізом ROC-кривої за допомогою програмного забезпечення "GraphPad Prism" 6.07. Побудова кривих виживаності здійснювалася за допомогою Каплан-Мейєра. При опрацюванні клініко-статистичного матеріалу по епідеміології, за необхідністю, розраховувались середні значення величин з їх стандартною похибкою, а у випадках доведення статистичної відмінності двох порівняльних параметрів та для доведення різниці порівняльних сукупностей – критерій Ст'юдента. Для оцінки варіаційних рядів залучався стандартний набір показників (абсолютний приріст/зменшення; темп приросту/зниження), а також коефіцієнт наочності. При характеристиці змін процесів та явищ, що вивчалися, використовувався аналітико-синтетичний, порівняльний аналізи при системному підході до вирішення проблемного питання.

Результати досліджень та їх обговорення. Для розуміння проблематики із захворюваністю на НКР та надання медичної допомоги в Україні при виявленні даного захворювання було досліджено дані дескриптивної (описової)

епідеміології. Виявлено негативні тенденції по статистичним епідеміологічним показникам НКР як в Україні в цілому, так і в Центральному регіоні та його областях, що був обраний для вивчення територіальних особливостей. Кількість хворих на НКР збільшилася на 17,3% в Україні загалом, п'ята частина хворих припадала на Центральний регіон, причому до 50% хворих зосереджено в Київській та Вінницькій областях. Рівень захворюваності за 5 років зріс на 6,7% до 11,1/100 тис. у 2018р. в Україні, суттєвої різниці з Центральним регіоном не було ($13,0 \pm 0,7/100$ тис.). Повсюдно була захворюваність вища серед чоловіків, а в регіоні більша за середньоукраїнську серед обох статей, що є характерним також для областей: серед чоловіків – $13,8/100$ тис., жінок – $8,8/100$ тис.; по Центральному регіону відповідно $16,0 \pm 1,1$ та $10,5 \pm 0,4$ (на 100 тис.нас.). Рівень поширеності за цей же період зріс на 19,1% і складав $92,1/100$ тис. За величиною цього показника (в розрахунку на 100 тис. нас.) виділялись Вінницька ($92,5 \pm 2,6$) та Київська ($97,6 \pm 3$) області.

Відмічено збільшення хворих з вперше встановленим діагнозом НКР за 5 років по Україні на 5,2% до 4695 випадків у 2018 р.; по регіону – на 6,5%. Особливість полягала в інтенсивнішому зростанні по країні чоловіків до 2691 (на 5,3% проти на 1,0% в регіоні, при щорічному прирості $1,2 \pm 0,8\%$ та $0,4 \pm 0,1\%$ відповідно), а жінок – в регіоні (на 8,4% проти 0,3% та $2,3 \pm 0,8\%$ проти $0,4 \pm 0,1\%$ відповідно) за рахунок приросту хворих в Хмельницькій та Черкаській областях і зниженням цього показника у Вінницькій та Житомирській областях.

В Україні, особливо в Центральному регіоні, склалася негативна тенденція виявлення хворих на НКР на ранніх стадіях; за 5 років відсоток випадків в I – II стадії по країні збільшився лише на 2,6% при практичній стабілізації показника в IV стадії (у 2018 р. – 56,5% та 21,8% відповідно). В регіоні перших зменшилось на 2,6%, а других зросло на 32,3% (відповідно становило $56,8 \pm 1,1\%$ та $24,3 \pm 3,6\%$ у 2018 р.), найгірші показники по ранньому виявленню НКР демонструють Житомирська та Черкаська області.

Динаміка хворих на НКР виявлених при профоглядах практично не змінилася і ледь перевищувала 20,0% по Україні, в Центральному регіоні показники не тільки менші за середньоукраїнські, але й знижуються з роками (на 11% до $16,2 \pm 3,0\%$ у 2018 р.), в областях в середньому перебували в межах від $10,4 \pm 1,0\%$ в Київській до $23,7 \pm 2,2\%$ в Житомирській.

При вивченні динаміки спеціалізованого лікування хворих на НКР виявлено, що в Україні при збільшенні його питомої ваги на 5,6%, хірургічної допомоги в її структурі на 7,2%, зростає також відсоток НЕ (на 1,6%). В регіоні на тлі зростання хворих її отримавших (на 3,8%), питома вага хірургічної допомоги в регіоні в середньому за 5 років достовірно більша ($67,7 \pm 1,6\%$ проти $63,2 \pm 0,8$), а НЕ менша ($70,2 \pm 1,9$ проти $88,1 \pm 0,6\%$; $p < 0,05$); при коливанні в областях від $62,2 \pm 5,4\%$ в Київській до $81,3 \pm 8,1$ в Хмельницькій.

Таким чином, незважаючи на загальні негативні тенденції в Україні по епідеміології НКР, застосовуючи прицільний підхід, по регіонам, можливо чітко

виявити необхідні першочергові заходи в тих областях, за рахунок яких саме формується загальна картина.

Згідно з програмою дослідження одна із складових роботи присвячена ранній діагностиці НКР. Вона була реалізована шляхом проведення специфічних молекулярно-генетичних досліджень. Кількісна ПЛР у реальному часі показала статистично достовірне збільшення концентрації пкДНК в крові онкохворих у широкому діапазоні (23–1176 нг/мл плазми, медіана – 80,9 нг/мл). Ці значення для пацієнтів з НКР значно вищі у порівнянні з визначеними концентраціями пкДНК здорових донорів (3–147 нг/мл плазми, медіана – 35,1 нг/мл). Даний метод виявився більш статистично достовірним (чутливість – 62,5%, специфічність – 69,3%, $p < 0,0008$) в порівнянні із методом інтеркаляції флуорисцентного барвника (чутливість – 59,8%, специфічність – 67,6%, $p < 0,0037$). Крім того, визначено цінність цього діагностичного показника за даними ROC кривої – 0,8049 (95% CI: 0,6602 - 0,9497), що свідчить про високу надійність критерію. Оскільки були отримані достовірно значимі результати для вибору методу визначення концентрації пкДНК у хворих із НКР порівняно із групою здорових осіб, тотожні даним світової літератури було прийнято рішення обмежитися 27-хворими, а не 50-ма.

При перевірці методом χ^2 відповідності метилування CpG-острівців на пкДНК плазми крові та гДНК пухлин в генах-супресорах пухлин *GPX3*, *RASSF1* та *LRRC3B* при використанні матеріалу 15-ти здорових пацієнтів для 50-ти хворих на НКР виявлено статистичну достовірність даних лише у першого гену та першого CpG-острівця другого гену (*GPX3* та *RASSF1A*) при окремому їх використанні (рис. 2).

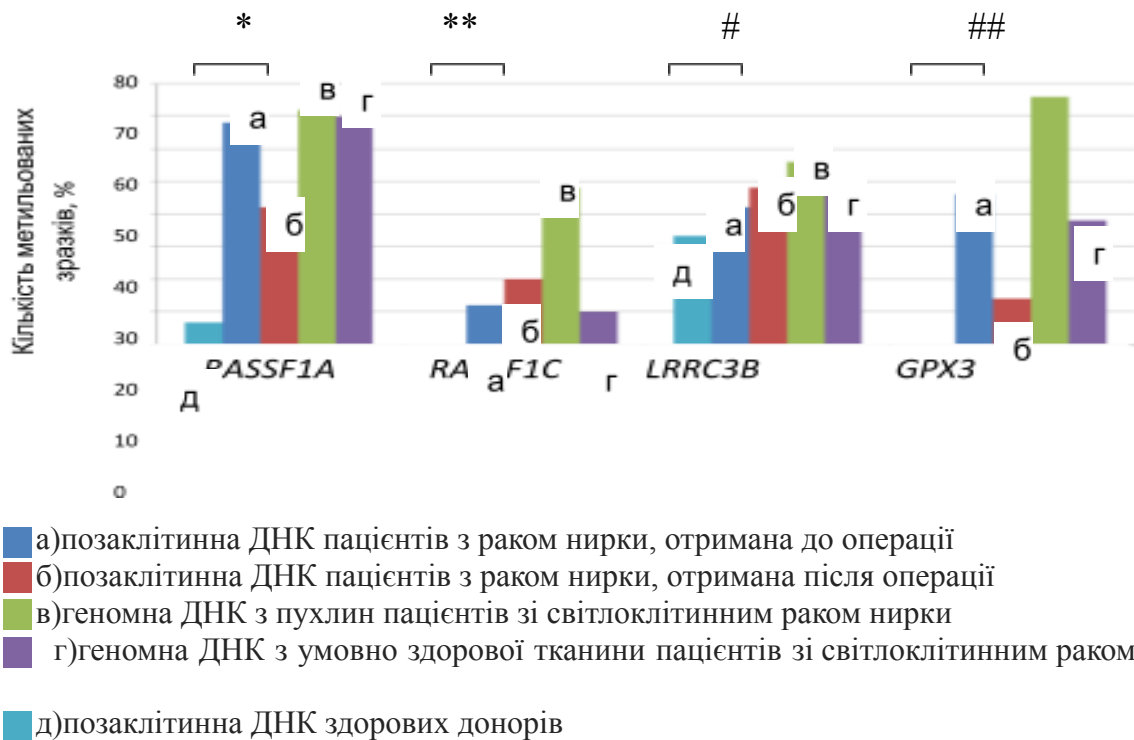


Рис. 2. Статус метилювання генів *GPX3*, *LRRC3B* та *RASSF1* на позаклітинній ДНК до та після операції, геномній ДНК пухлин та навколопухлинних тканин пацієнтів з раком нирки (n=50) та позаклітинній ДНК здорових донорів (n=15)

* – різниця статистично значуща за $p \leq 2,92 \cdot 10^{-5}$;

** – різниця статистично значуща за $p \geq 0,05$;

– достовірна різниця не виявлена, $p > 0,05$;

– різниця статистично значуща за $p \leq 0,001$

Метилювання першого CpG-островця гена *RASSF1* (*RASSF1A*) було виявлено у 72% (36 з 50 пацієнтів) зразків раку нирки та у 68% (34 з 50) зразків пкДНК з плазми доопераційних пацієнтів (рис. 2). Відсоток метильованих контрольних зразків гДНК та пкДНК для першої промоторної ділянки гена *RASSF1* виявився вищим, ніж для другої: 70% – для гДНК прилеглої до пухлини тканини нирки, 42% – для пкДНК плазми крові пацієнтів після операції та 6,7% – на пкДНК здорових донорів. Була обрахована чутливість при використанні даного гену, що склала 68%, та специфічність, що склала 30%.

Чутливість при визначенні метилювання до другого CpG-острівця *RASSF1* (*RASSF1C*) виявилася всього 20%, хоча специфічність при цьому становила 90%. При дослідженні статусу метилювання гена *LRRC3B* виявлено позитивний результат у 56% зразків біопсій (гДНК) і 42% на пкДНК до операції, чутливість даного гену - 42%, та специфічність - 52%.

Результати дослідження статусу метилювання гена *LRRC3B* показали на умовно здорових зразках тканин та пкДНК після операції у 48% в обох випадках і найбільший відсоток метилювання в контрольних зразках – 33,3%. Хоча позитивний результат метилювання був виявлений у 56% на зразках біопсій пухлин і 42% на пкДНК до операції (рис.2.). Чутливість при використанні даного гену становила 42%, та специфічність - 52%.

При статистичній обробці отриманих даних достовірність методом χ^2 встановлено, що лише результати, отримані по двом генам (*RASSF1A* та *GPX3*) є статистично достовірними, при одночасній перевірці обох генів - $p \leq 9,3 \cdot 10^{-11}$ і чутливість 62%.

Визначено, що при аналізі одночасного метилювання CpG-островців вибраних генів-супресорів розвитку злоякісних пухлин *GPX3*, *RASSF1* та *LRRC3B* у 98% пацієнтів мінімум один промотор був метильований на гДНК і у всіх 100% – на пкДНК плазми крові.

Отримані для всіх генів продукти ПЛР, як до метильованої форми ДНК, так і до неметильованої, було вибірково перевірено секвенуванням. Порівняння, проведене за допомогою програмного забезпечення BLASTN, представленого в базі даних NCBI, послідовностей генів *LRRC3B*, *GPX3*, *RASSF1C* та послідовності отриманих після секвенування фрагментів МС-ПЛР відповідних генів показало, що цитозини в CpG-динуклеотидах не змінилися, що підтверджує їх метилювання.

Для оцінки кількості та ступеню фрагментації пкДНК було використано метод, який базується на тому, що пкДНК, яка потрапляє в кров в результаті

нормальних процесів, що відбуваються в організмі, має значно менші розміри, ніж пкДНК, що походить від некрозу ракових клітин із використанням двох праймерів до послідовності гену β -актину, які дозволяють ампліфікувати фрагменти розміром 106 п.н. та 384 п.н. «Індекс цілісності» - це відношення *ACTB-384* до *ACTB-106*, що характеризує ступінь фрагментації пкДНК в сироватці/плазмі крові. Доведено, що вміст високомолекулярної пкДНК в плазмі крові пацієнтів з раком нирки більший (медіана для *ACTB384/ACTB106*=1,126), ніж в плазмі крові здорових донорів (медіана для *ACTB384/ACTB106*=0,685). Чутливість методу склала 58,9%, а специфічність – 77,9%, Площа під ROC-кривою - 0,8613 (95% CI: 0,7697 to 0,9530), $p<0,0001$. Підтверджено, що пкДНК має некротичне походження у хворих на НКР до проведення хірургічного лікування, що дає змогу використовувати критерій індексу цілісності при первинній діагностиці НКР та для моніторингу наявності в організмі пацієнтів метастатичних клітин, не видалених під час операції.

Таким чином застосовуючи досліджувані молекулярно-генетичні маркери для раннього виявлення НКР можна суттєво покращити рівень діагностики даного онкозахворювання.

Третя, остання, частина роботи пов'язана із вивченням можливості розширень показань до органозберігаючого лікування при ранніх стадіях НКР шляхом виявлення наявності/відсутності відмінностей в онкологічних результатах та функціональному стані нирок після проведення хірургічного лікування – РН або НЕ. Для цього проведено проспективне вивчення результатів лікування у 167 хворих із НКР клінічної стадії $T_{1b}-T_2N_0M_0$, яким за період з 2012 по 2015 рр. було виконано РН – 79 хворих, або НЕ – 88 осіб. У хворих із підгрупи РН частіше виявлялись нетипові форми НКР. Так, папілярна форма мала місце у 11,4% випадків проти 2,3% в підгрупі НЕ ($p=0,01$). До того ж більшість пухлин були високо диференційованими: ступінь диференціації ядер за Фурманом 1 виявлена у 43,0% проти 26,1% в підгрупі НЕ ($p=0,004$). Вірогідній більшості пацієнтів (66 – $83,5\pm4,2\%$), у яких діагностована пухлина нирки в стадії $T_{1b}N_0M_0$, виконана РН. В підгрупі НЕ їх відсоток у 2,6 рази менший ($31,8\pm4,9\%$; $p<0,05$). Відповідно при $T_{2a}N_0M_0$ та $T_{2b}N_0M_0$ серед останніх становив 68,2% проти 15,5% в підгрупах хворих, яким виконана РН.

Ранні післяопераційні ускладнення спостерігались лише у 7 (4,2%) хворих серед усієї обраної когорти та були результатом проблеми госпітальної інфекції в хірургії або утворення паранефральної гематоми після виконання РН, що розрішилися при консервативному лікуванні. Тобто не був порушений онкологічний принцип радикальності та підтвердився диференційний підхід до вибору об'єму оперативного втручання.

Середній час спостереження в обох підгрупах був однаковим і складав 49,1 (0,2-72,5) міс. для хворих, яким виконана РН та 46,9 (5,5-72,3) міс. при проведенні НЕ ($p=0,4$). Продовження хвороби після проведення операцій за цей час виявлено у 16 (9,6%) хворих без достовірної різниці за підгрупами. А саме: у 10 із 88 ($11,4\pm3,3\%$) після НЕ та у 6 із 79 ($7,6\%\pm2,9\%$) після РН. Із них місцеві рецидиви були виявлені у 1 хворого після виконання органозберігаючої операції

(1,3%) та у 2х пацієнтів (2,6%) після виконання нефректомії. Статистично достовірного зв'язку у хворих із продовженням хвороби із гістологічним типом пухлини чи градацією за Фурманом, чи за розмірам пухлини не було виявлено, $p < 0,05$.

5-річна безрецидивна виживаність в групі РН та НЕ статистично не відрізнялась і становила $93,1 \pm 2,7\%$ та $90,8 \pm 3,2\%$ відповідно ($p = 0,315$) (рис. 3).

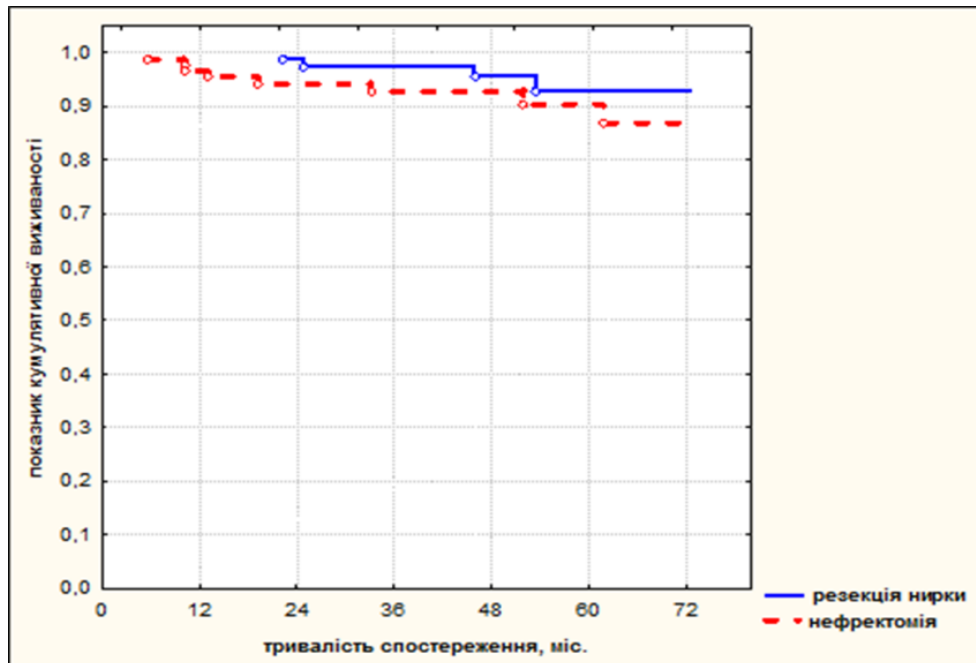


Рис. 3. Безрецидивна виживаність в досліджуваних підгрупах хворих.

5-річна загальна виживаність у підгрупах РН та НЕ була практично однаковою і складала 89,7% та 90,4% ($p = 0,929$). Не відрізнялись суттєво й показник 5-річної канцерспецифічної виживаності – 91,6% та 89,5% ($p = 0,414$), відповідно. Графіки канцер-специфічної виживаності продемонстровано на рис. 4, загальної виживаності – на рис.5.

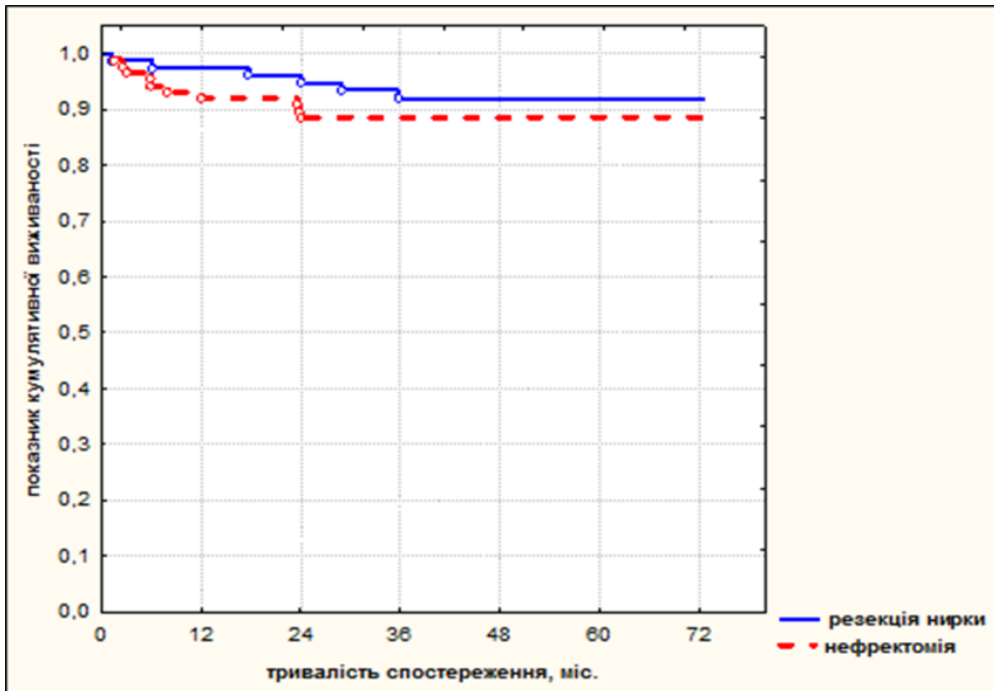


Рис. 4. Канцер-специфічна виживаність в досліджуваних підгрупах хворих.

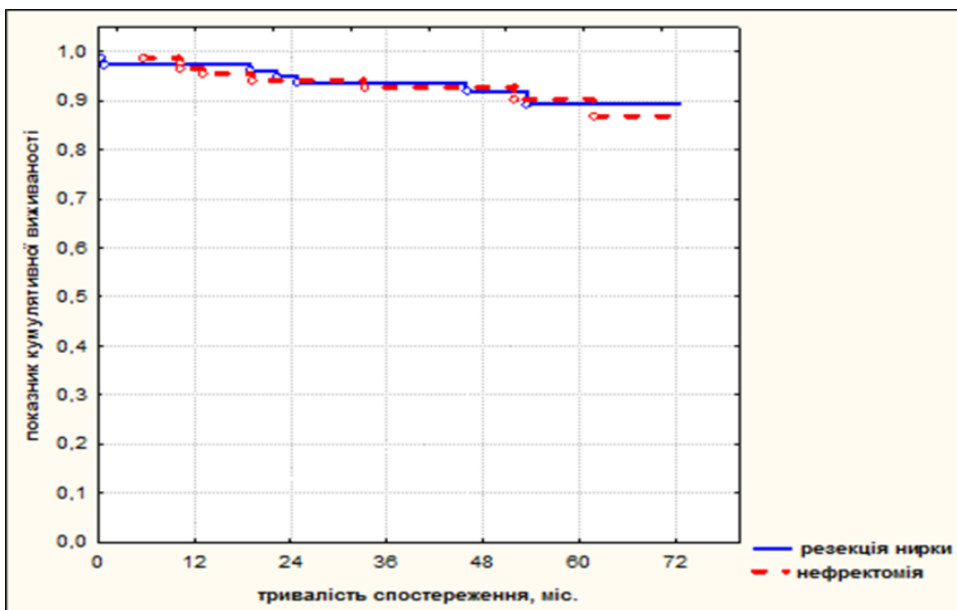


Рис. 5. Загальна виживаність в досліджуваних підгрупах хворих

Підсумовуючи вище сказане – підтверджується, що онкологічні результати у хворих після РН та НЕ були однаковими при клінічних стадіях T1b-T2 НКР, при тому, що середній розмір пухлини у випадках НЕ більший ($86,9 \pm 2,9$ проти $56,7 \pm 1,4$ мм при РН; $p=0,002$).

При вивченні функціонального стану нирок після проведеного хірургічного лікування використовувався принцип малоінвазивності, критерієм було обрано ШКФ, яка розраховувалася за допомогою формули Кокрофта-Голта (в мл/хв/1,73м²). Віддалені результати оцінені через рік у 163 (97,6 %) хворих. Із дослідження було виключено 4 (2,5%) хворих, що померли протягом року після оперативного втручання.

Статистично достовірної різниці в ШКФ в обох підгрупах до операції виявлено не було, в підгрупі РН - $99,3 \pm 3,8$ мл/хв/1,73м² проти $93,4 \pm 3,9$ мл/хв/1,73м² після НЕ, $p=0,284$. Після хірургічного втручання в обох підгрупах визначалось достовірне зниження показників ниркової функції порівняно з вихідними даними. На 7 добу та через 1 рік після операції ниркова функція була достовірно нижчою у хворих із підгрупи НЕ, порівняно із тими, що перенесли органозберігаюче хірургічне втручання ($76,5 \pm 2,8\%$ проти $86,3 \pm 3,2\%$ мл/хв/1,73 м² та $70,1 \pm 2,4\%$ проти $82,1 \pm 2,2\%$ мл/хв/1,73 м²), $p<0,005$.

З метою об'єктивного обґрунтування органозберігаючого підходу при виборі хірургічного лікування НКР, хворі кожної із груп були розподілені, згідно даним ШКФ, за стадіями хронічної хвороби нирок (ХХН) визначеними до операції та через рік після неї. При цьому також не виявлено статистично достовірної різниці в хворих по розподілу за стадіями ХХН до операції в обох підгрупах, $p<0,005$. Проте через рік після операцій переважна кількість хворих із підгрупи РН (90,9%) мали компенсовану стадію ХХН і лише 9,1% - III-IV, тоді як до втручання відсоток дорівнював 88,3% та 11,7% відповідно. Тобто, функція нирок мала чітку тенденцію до її відновлення. Тоді як НЕ призвела до достовірного зменшення хворих із компенсованими стадіями ХХН - I та II стадії (з 86% до 58,6%) та збільшенням їх у 2,5 рази із III-IV стадіями (з 14,0% до 34,9%; $p<0,01$), що потребує спеціальних методів лікування. При цьому у пацієнтів із супутніми захворюваннями, ЦД та ГХ, вже на доопераційному етапі виявлялися більш важкі стадії ХХН – III-IV стадії діагностовано у $14,3 \pm 1,5\%$ у пацієнтів із супутніми ГХ та ЦД як окремо так і при поєднанні цих супутніх захворювань. В той же час після резекції нирки у хворих із супутнім ЦД та ГХ окремо кількість II стадій ХХН збільшується в 1,5 рази: при ЦД – із 28,6% до операції проти 42,9% через рік після оперативного втручання та при ГХ – із 38,7% до операції проти 64,5% післяопераційно, $p<0,001$, тобто в межах компенсованих форм ХХН. В підгрупі НЕ ситуація гірша із післяопераційними показниками функції нирок. III-IV стадії через рік після операції діагностувалися в половині випадків у хворих із супутніми ГХ та ЦД – по $55,6 \pm 2,5\%$ окремо проти $15,7 \pm 3,2\%$ на доопераційному етапі, $p<0,001$. А при поєднанні ГХ та ЦД було діагностовано III-IV стадії у 60% хворих із НКР через рік після нефректомії.

При використанні нефрометричної шкали RENAL у хворих із НКР стадій T1b-T2 виявлено, що у більшості із підгрупи РН був визначений доопераційно середній ступінь складності – 48 (60,8%), у третини із них визначався легкий ступінь – 25 (31,6%), а у 6-ти хворих (7,6%) – високий. Серед хворих із середнім ступенем складності резектабельності пухлини більшість склали хворі із

стадією НКР pT1в – 41 (85,4%). У 5-ти (83,3%) із 6-ти пацієнтів із високим ступенем складності по шкалі RENAL було виставлено стадію pT2, тобто ступінь складності в цих випадках був обумовлений більше розміром пухлини, при цьому розташування її було екстраренальне. Серед підгрупи НЕ основну частину склали хворі із високим ступенем виконання РН – 79 (89,8%) і лише у 9-ти хворих (10,2%) було визначено середній ступінь. Хворих на НКР із легким ступенем складності виконання органозберігаючого лікування в підгрупі НЕ не було, що підтвердило якість надання спеціалізованої онкологічної допомоги на четвертинному рівні медичного закладу. У більшості хворих, 7 (78%), із середнім ступенем складності в підгрупі НЕ розмір пухлини, був в межах 40-70мм, тобто була виставлена стадія pT1в, проте анатомічне розміщення її було в інтерполярній ділянці чи досить близько до миски чи порожнистої системи нирки (менше 7мм) навіть при екстраренальному рості. Всі виявлені випадки тотального заміщення пухлиною нирки - 10 (11,4 %), були у хворих, яким встановили високий ступінь складності резектабельності пухлини. У 58 хворих (73,4%) із цієї підгрупи розмір пухлини становив більше 70мм – клінічна стадія pT2. Також у 73 (92,4%) хворих із високим ступенем складності резектабельності пухлини спостерігався інтраренальний ріст.

Таким чином, використовуючи лише один критерій – розмір пухлини, неможливо забезпечити адекватне хірургічне лікування у хворих із НКР на сьогоднішній час, значній їх кількості буде виконано НЕ, що в подальшому вірогідно погіршить якість життя пацієнта, при тих же онкологічних результатах, що і при виконанні органозберігаючого лікування.

ВИСНОВКИ

1.В Україні щорічно (в середньому на $3,9 \pm 0,4\%$) збільшується кількість зареєстрованих хворих на НКР, за 5 років (2014 – 2018 рр.) на 17,3% до 38898 осіб; темп приросту рівня поширеності становив 19,1% і у 2018 р. дорівнював 92,1 на 100 тис. населення. Одночасно на 6,7% (до 11,1 на 100 тис.) став більшим рівень захворюваності з інтенсивнішим приростом серед чоловіків (на 6,5% до 13,8 проти 6,0% до 8,8 серед жінок).

2.За 5 років в Україні відсоток хворих з вперше встановленим діагнозом в I – II стадіях НКР зріс на 2,6% при стабілізації в IV стадії (у 2018 р. – 56,5% та 21,8% відповідно). В Україні за 2014 – 2018 рр. на 5,6% більше хворих на НКР отримали спеціальне лікування (всього у 2018 р. 3885 осіб), в структурі якого на 7,2% зросла кількість випадків хірургічного (до 2472), а НЕ серед них на 1,6% (до 2113 у 2018 р.).

3.Встановлено, що використання методу кількісної ПЛР до гену β -актину при визначенні концентрацій пкДНК в зразках плазми крові пацієнтів з НКР є більш точним для діагностики захворювання (чутливість - 62,5%, специфічність – 69,3%, $p < 0,0008$), ніж метод визначення інтеркаляції флуоресцентного барвника (чутливість – 59,8%, специфічність – 67,6%, $p < 0,0037$).

4.В результаті проведених досліджень з виявлення структурних та епігенетичних змін генів *RASSF1* (метилування промотора, першого

СрG-острівця), *LRRC3B* та *GPX3* у пухлинах раку нирки обраховано чутливість їх, що становила 68%, 42% і 46% відповідно, а специфічність - 30%, 52% і 62% відповідно.

5.Аналіз одночасного метилування СрG-острівців вибраних генів-супресорів розвитку злоякісних пухлин, *GPX3*, *RASSF1* та *LRRC3B*, виявив, що у 98% пацієнтів мінімум один промотор був метильований на гДНК і у всіх 100% – на пкДНК плазми крові.

6.Отримані результати лише за двома генами (*RASSF1A* та *GPX3*) є статистично значимими, при одночасній перевірці обох генів - $p \leq 9,3 \cdot 10^{-11}$ і чутливості 62%.

7.Доведено, що вміст високомолекулярної пкДНК в плазмі крові пацієнтів з раком нирки більший (медіана для АСТВ384/АСТВ106=1,126), ніж в плазмі крові здорових донорів (медіана для АСТВ384/АСТВ106=0,685) – тобто остання має некротичне походження, що дає змогу використовувати критерій індексу цілісності при первинній діагностиці НКР та, при подальших дослідженнях, для моніторингу наявності в організмі метастатичних клітин. Чутливість методу склала 58,9%, а специфічність – 77,9%, $p < 0,0001$.

8.Порівняльний аналіз найближчих та віддалених результатів у випадках РН та НЕ при хірургічному лікуванні хворих на НКР клінічних стадій T1b-T2 виявив наступне:

- частота ранніх післяопераційних ускладнень не зазнала відмінностей при зазначених видах операцій – 3% при НЕ та 4% при РН, ($p > 0,05$);
- за результатами 5-річного спостереження онкологічні результати - безрецидивна, загальна та канцер-специфічна виживаності, у хворих після РН та НЕ були однаковими. Вказані показники становили після РН 93,1%, 89,7%, 91,6% та після НЕ - 90,4%, 90,8%, 89,5%, відповідно ($p > 0,05$);
- динаміка функціонального стану нирок, що визначалася за показником ШКФ, вказувала на зниження його при обох видах операцій, проте більш інтенсивним воно було після НЕ, а саме: через рік після НЕ у 2,5 рази збільшилось випадків із III-IV стадіями, тоді як після РН їх кількість мала тенденцію до зменшення, окрім зростання у 2 рази відсотка при II стадії ХХН та визначено, що при наявності таких супутніх захворювань як ЦД та ГХ погіршення функції нирки після РН в 1,5 рази зростає кількість випадків II стадії, тоді як після виконання НЕ III-IV стадії ХХН діагностується у 55-60% хворих (збільшення порівняно з доопераційним рівнем у 3,5 рази).
- застосування нефрометичної шкали RENAL та вивчення онкологічних і функціональних результатів після хірургічного лікування хворих на НКР підтверджує, що є необхідність розширити показання до органозберігаючого лікування пухлин нирок при клінічних стадіях T1b-T2, оскільки окрім розміру новоутворення, до визначальних факторів відносяться також особливості розташування пухлини, наявність/відсутність хронічної хвороби нирок (в т.ч. компенсовані форми ХХН, I-II стадії) та наявність супутньої патології, що може призвести до розвитку ниркової недостатності в подальшому.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Доцільно використовувати тест-систему неівазивної діагностики НКР, а саме - концентрація та індекс цілісності пкДНК, гіперметилування генів *RASSF1A* та *GPX3*, та моніторингу після хірургічного лікування.

2. Отримані дані щодо необхідності розширення показань до проведення органозберігаючого лікування у хворих на НКР із клінічними стадіями T1b-T2 з врахуванням анатомічних особливостей розміщення пухлини нирки, функціонального стану нирок в доопераційному періоді, наявності супутніх захворювань для забезпечення адекватних функціональних результатів після хірургічного лікування та збереження якості життя пацієнта, онкологічні результати при цьому достовірно не погіршуються.

3. Отримані результати дескриптивної епідеміології виявили особливості змін показників поширеності, захворюваності та смертності при нирково-клітинному раку, разом із визначеною їх тенденцією до зростання на найближчі роки, а також відмінності в наданні спеціалізованого онкохірургічного лікування в Україні та Центральному регіоні є базовою основою для розробки концепції розвитку онкологічної допомоги в країні та прийняття відповідних клініко-організаційних заходів, управлінських рішень щодо зміни ситуації на краще, особливо в умовах децентралізації країни.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Скрипкіна ІЯ, Онищенко КВ, Кашпарова ОМ, Григоренко ВМ, Перета ЛВ, Онищук АП, Вікарчук МВ, Банас ОО. Визначення статусу метилування генів *LRRC3B*, *RASSF1A*, *APC* на позаклітинний ДНК та ДНК пухлини хворих із нирково-клітинним раком. *Здоров'є чоловіка*. 2015; №2(53): 166-170. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

2. Перета ЛВ, Банас ОО, Онищенко КВ, Кашпарова ОМ, Корнюшин ВО. Визначення статусу метилування генів-супресорів на позаклітинній та пухлинній днк хворих на нирково-клітинний рак. *Клінічна онкологія*. 2015; №2(18):75-76. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

3. Дубровська ГВ, Онищенко КВ, Перета ЛВ, Григоренко ВМ, Скрипкіна ІЯ. Діагностичне та прогностичне значення гена *RASSF1* у хворих на нирково-клітинний рак. *Урологія*. 2018; №4:24-28. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

4. Дубровська ГВ, Онищенко КВ, Перета ЛВ, Кашпарова ОВ, Григоренко ВМ, Скрипкіна ІЯ. Мікросателітні зміни та метилування гена

RASSF1 у хворих на нирково-клітинний рак. «Фактори експериментальної еволюції організмів», 2018; 23: 192-196. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

5. Григоренко ВМ, Онищук АП, Вікарчук МВ, Данилець РО, Нестерчук АП, Бананс ОО, Перета ЛВ. Порівняння онкологічних результатів нефректомії та резекції нирки у лікуванні хворих із раком нирки стадій T1b та T2. *Клінічна хірургія*. 2018; №3:48-51. (Здобувачем проведено клінічні обстеження та лікування пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

6. Григоренко ВМ, Онищук АП, Вікарчук МВ, Данилець РО, Нестерчук АП, Бананс ОО, Перета ЛВ. Функціональні результати органозберігуючих хірургічного лікування нирково-клітинного раку T1b-T2 стадій. *Урологія*. 2018; №3: 39-45. (Здобувачем проведено клінічні обстеження та лікування пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

7. Saidakova NO, Shulyak OV, Startseva LM, Pereta LV, Grodzinsky MI, Kononova GYe. Features of mortality of patients with malignant neoplasms of the kidney. *Урологія*. 2020; №4:317-320. (Здобувачем проведено збір та аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

8. Сайдакова НО, Григоренко ВМ, Перета ЛВ. Значення територіальних особливостей проблемних питань раку нирки для покращення результативності надання спеціалізованої допомоги таким хворим. *Урологія*. 2020; №4: 326-334. (Здобувачем проведено, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

9. Pereta, L.; Onyshchenko, K.; Grygorenko, V.; Skrypkina, I.; Shulyak, A.; Goydyk, V.; Badiuk, N. CfDNA INTEGRITY INDEX AND RCC. *PharmacologyOnline* -2021 – Vol.#3 – 1369-1379pp.. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

10. Патент на корисну модель №134876 від 10.06.19. «Спосіб ранньої діагностики раку нирки» (Здобувачем здійснено проведення патентного пошуку, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Онищенко КВ, Кашпарова ОМ, Перета ЛВ, Банас ОО, Григоренко ВМ, Скрипкіна ІЯ. Визначення і порівняння статусу метилування генів LRRC3B та APC на позаклітинний ДНК плазми крові та ДНК пухлин у пацієнтів зі світлоклітинним раком нирок. Молодь і поступ біології. Мат.Х міжнародної наукової конференції студентів та аспірантів, 8-11 квітня 2014, м.Львів, с.216-217. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення до друку).

2. Кашпарова ОМ, Онищенко КВ, Перета ЛВ, Банас ОО. Визначення статусу метилування гена LRRC3B на позаклітинний ДНК та ДНК пухлини хворих на рак нирок. Фундаментальні та прикладні дослідження в біології.

Мат.ІІІ міжнародної наукової конференції студентів, аспірантів та молодих учених, Донецьк-2014, с.279. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення до друку).

3. Onyshchenko K, Kashparova O, Korniyushin V, Banas O, Pereta L. Comparison of LRRC3B and RASFI methylation genes of patients with renal cell carcinoma. XII International Scientific Conference of Students and Young Scientists Shevchenkivska vesna: life sciences. Kyiv, 25-28th of March 2014. P.50-51. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення до друку).

4. Kashparova O, Onyshchenko K, Rynditch A, Gryhorenko V, Pereta L, Skrypkinia I. Gene-methylation of DNA in patients with renal cell carcinoma. X Parnas Conference – Young Scientists Forum, 2018, Ukr Biochem J, Vol.63, Supplement 1/2016, P6.10. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення до друку).

5. Onyshchenko K, Kashparova O, Rynditch A, Gryhorenko V, Pereta L, Skrypkinia I. DNA methylation of GPX3 and loss of heterozygosity of RASSFI and VHL in renal cell carcinoma. X Parnas Conference – Young Scientists Forum, 2018, Ukr Biochem J, Vol.63, Supplement 1/2016, P6.12. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення до друку).

6. Dubrovskia H, Onyshchenko K, Kashparova O, Gryhorenko V, Pereta L, Skrypkinia I. Microsatellite alterations and DNA methylation of RASSFI in renal cell carcinoma. 4th International Conference of Cell Biology, Cracow, Poland, 2018, p.421 (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку).

7. Onyshchenko K, Kashparova O, Dubrovskia H, Pereta L, Gryhorenko V, Skrypkinia I. Detection of aberrant methylation and loss of heterozygosity of cancer suppressor genes in cfDNA as markers of renal cell carcinoma. XII annual Conference of Young Scientists Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine, Biopolymers and Cell. 2018. Vol. 34. N 2. P.162 (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення до друку).

8. Onyshchenko K, Kashparova O, Dubrovskia H, Pereta L, Gryhorenko V, Skrypkinia I. Genetic and epigenetic changes on plasma cell-free dna as markers of renal cell carcinoma. XI Parnas Conference – Young Scientists Forum, 2018, Ukr Biochem J, Vol.18, Special Issue, P.85. (Здобувачем проведено клінічні обстеження пацієнтів, збір та аналіз отриманих результатів, оформлення до друку).

АНОТАЦІЯ

Перета Л.В. Рання діагностика раку нирки та результати хірургічного лікування.-Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – «урологія». ДУ «Інститут урології ім.акад.О.Ф.Возіанова НАМН України». Київ, 2021.

У дисертації представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми – покращення якості надання спеціалізованої допомоги хворим на нирково-клітинний рак з урахуванням прогностичних тенденцій поширеності патології та структури її хірургічного лікування, за допомогою запропонованої моделі ранньої діагностики та особливостей персоніфікованого підходу при розширенні показань до органозберігаючого лікування.

За результатами проведених досліджень був визначений характер трендових змін рівнів захворюваності на нирково-клітинний рак, поширеності та смертності від цієї патології, особливості спеціалізованого хірургічного лікування у даної когорти хворих, що дозволило встановити епідеміологічну тенденцію прогнозу.

Досліджено молекулярно-генетичні маркери для створення ефективної тест-системи ранньої неінвазивної діагностики нирково-клітинного раку у 50 хворих на рак нирки в порівнянні з контрольною групою 15 здорових осіб із виявленням найбільш статистично значимих показників (концентрація та індекс цілісності пкДНК, гіперметилування генів *RASSF1A* та *GPX3*).

Основою для виявлення і підтвердження необхідності розширень показань до органозберігаючого лікування при клінічних стадіях T1b-T2 нирково-клітинного раку були дані порівняльного аналізу онкологічних і функціональних результатів 167 хворих, яким було проведено хірургічне лікування – нефректомія або ж резекція нирки з пухлиною. Підтверджено необхідність індивідуалізованого підходу в кожному випадку діагностування раку нирки на ранніх стадіях з врахуванням таких факторів як особливості розташування пухлини, наявність/відсутність хронічної хвороби нирок (в т.ч. компенсовані форми ХХН, I-II стадії) та наявність супутньої патології, окрім розміру пухлини.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, поширеність, захворюваність, смертність, діагностика, позаклітинна ДНК, нефректомія, резекція нирки, хронічна хвороба нирок.

SUMMARY

Pereta LV. Early diagnosis of kidney cancer and the results of surgical treatment.-Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.06 - "urology". SI "Institute of urology named after acad.O.F.Vozianov of NAMS of Ukraine". Kyiv, 2021.

Renal cell carcinoma is a common oncurological pathology, which accounts for about 85-90% of all cases of newly detected kidney tumors and is one of the ten most common malignancies. The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the problem - improving the quality of specialized care for patients with renal cell carcinoma, taking into account prognostic trends in the prevalence of pathology and the structure of its surgical treatment, using the proposed model of early diagnosis and personalized approach to organ-preserving treatment.

Achieving the goal of the study involved the implementation of three components: epidemiological, diagnostic and clinical. The diagnostic was aimed at developing fundamentally new approaches to the early diagnosis of renal cell carcinoma. Clinical - reflects the principles of expanding the indications for organ-preserving treatment of patients with renal cell carcinoma of the initial T1b-T2 stages in modern conditions. And the first, epidemiological - the key to identifying problematic issues in the diagnosis and treatment of patients with renal cell carcinoma and an important component in the planning and implementation of the achievements. All components were provided with relevant, representative in volume, factual material and had adequate methodological support.

To solve the first problem of the study, the following system of indicators was subjected to epidemiological analysis: prevalence, incidence of renal cell carcinoma in Ukraine, as well as the main indicators of the effectiveness of specialized care for this category of patients. Absolute values and relative indicators per 100 thousand of the corresponding population, which was represented by its various strata (men, women among the inhabitants of urban and rural areas) were analyzed. The peculiarity of the study is the study of data in a comparative aspect of Ukraine as a whole and the Central region with its regions (Vinnytsia, Zhytomyr, Kyiv, Khmelnytsky, Cherkasy). The criteria for inclusion in the diagnostic and clinical groups were patients with a clinically established diagnosis of kidney cancer, who had no other history of cancer or severe comorbidities and who did not receive any other treatment (radiation or chemotherapy) before surgery. Only patients with clinically established initial stages T1b-T2 were included in the clinical group, while in the diagnostic group - with the involvement of all stages.

According to the results of the research, the nature of trend changes in the incidence of renal cell carcinoma, prevalence and mortality from this pathology, features of specialized surgical treatment in this cohort of patients was determined, which allowed to establish the epidemiological trend of prognosis.

According to the research program, one of the components of the work is devoted to the early diagnosis of renal cell carcinoma, which was implemented by conducting specific molecular genetic studies in 50 patients with kidney cancer compared with the control group of 15 healthy individuals. It was found that the use of quantitative PCR to the β -actin gene in determining the concentrations of cfDNA in plasma samples of patients with renal cell carcinoma is more accurate for diagnosing the disease (sensitivity - 62.5%, specificity - 69.3%, $p < 0.0008$) than the method of determining the intercalation of the fluorescent dye (sensitivity - 59.8%, specificity - 67.6%, $p < 0.0037$).

As a result of studies to detect structural and epigenetic changes in the genes RASSF1 (methylation of the promoter, the first CpG-island), LRRC3B and GPX3 in kidney cancer tumors calculated their sensitivity, which was 68%, 42% and 46%, respectively, and specificity - 30%, 52% and 62% respectively.

The results obtained for only two genes (RASSF1A and GPX3) are statistically significant, with simultaneous testing of both genes - $p \leq 9.3 \cdot 10^{-11}$ and sensitivity 62%.

It is proved that the content of high molecular weight cfDNA in the plasma of patients with kidney cancer is higher (median for ACTB384 / ACTB106 = 1,126) than in the plasma of healthy donors (median for ACTB384 / ACTB106 = 0,685) - the latter has a necrotic origin, which allows the use of criterion of integrity index in the initial diagnosis of renal cell carcinoma and for monitoring the presence of metastatic cells in the body.

The basis for identifying and confirming the need to expand the indications for organ-sparing treatment in the clinical stages of T1b-T2 renal cell carcinoma were comparative analysis of cancer and functional outcomes of 167 patients who underwent surgical treatment - nephrectomy or resection of the kidney with tumor. Comparative analysis of short-term and long-term results in cases of kidney resection and nephrectomy in the surgical treatment of patients with renal cell carcinoma of clinical stages T1b-T2 revealed the following:

- according to the results of 5-year follow-up oncological results - recurrence-free, general and cancer-specific survival, in patients after kidney resection and nephrectomy were the same. These indicators were after kidney resection 93.1%, 89.7%, 91.6% and 90.4%, 90.8%, 89.5% after nephrectomy, respectively ($p > 0.05$);

- dynamics of the functional state of the kidneys, which was determined by the rate of glomerular filtration rate, indicated a decrease in both types of operations, but it was more intense after nephrectomy, namely: a year after nephrectomy 2.5 times increased cases with stage III-IV, while after kidney resection their number tended to decrease, except for a 2-fold increase in stage II chronic kidney disease, ie deterioration of renal function was detected within compensated forms of chronic kidney disease and it was determined that in the presence of comorbidities such as diabetes. diabetes and hypertension deterioration of renal function after kidney resection is mainly due to compensated forms of chronic kidney disease (1.5 times

the number of cases of stage II), while after performing nephrectomy stage III-IV chronic kidney disease is diagnosed in 55-60% patients (increase compared to the preoperative level by 3.5 times).

- the use of nephrometric scale RENAL and the study of oncological and functional results after surgical treatment of patients with renal cell carcinoma confirms that there is a need to expand the indications for organ-sparing treatment of renal tumors in clinical stages T1b-T2, because in addition to tumor size, determinants tumor location, presence / absence of chronic kidney disease (including compensated forms of chronic kidney disease, stage I-II) and the presence of concomitant pathology, which may lead to the development of renal failure in the future.

Key owls: renal cell carcinoma, prevalence, morbidity, mortality, diagnosis, cell-free DNA, nephrectomy, kidney resection, chronic kidney disease

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

НКТ – нирково-клітинний рак

СКТ - спіральна комп'ютерна томографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

пкДНК – позаклітинна дезоксирибонуклеїнова кислота

гДНК – геномна дезоксирибонуклеїнова кислота

НТ – нефректомія

РН – резекція нирки з пухлиною

Підписано до друку 02.10.2023р. Формат 60х90/16

Умовн друк.арк.1,5. Обл.-вид.арк. 1,7.

Тираж 100 прим.

Оперативна поліграфія «KPI Print»

Ліцензія від 10.11.2019.

2 063 000 0000 012219

М.Київ, Берестейський проспект, 31

068-308-88-75

Е-mail kpi@kpi-print.com.ua

Сайт: kpi-print.com.ua

