

Вплив неoad'ювантної таргетної терапії на періопераційні ускладнення у хворих з локалізованим нирково-клітинним раком

О. А. Войленко, О. Е. Стаховський, О. А. Кононенко, С. Л. Семко, М. В. Пікуль,
Ю. В. Вітрук, Е. О. Стаховський

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

Impact of neoadjuvant targeted therapy on perioperative complications in patients with localized reno-cellular cancer

O. A. Voylenko, O. E. Stakhovskiy, O. A. Kononenko, S. L. Semko, M. V. Pikul,
Yu. V. Vitruk, E. O. Stakhovsky

National Cancer Institute, Kyiv

Реферат

Мета. Вивчити ефективність неoad'ювантної таргетної терапії в лікуванні локалізованого нирково-клітинного раку та визначити її вплив на частоту періопераційних ускладнень.

Матеріали і методи. Представлено результати рандомізованого дослідження, проведеного щодо 152 хворих з локалізованим нирково-клітинним раком. До основної групи включено 75 (49,3%) хворих, яким проведено неoad'ювантну таргетну терапію та оперативне лікування, до контрольної групи – 77 (50,7%) хворих, яким проведено лише оперативне лікування. Групи порівнянні за основними клінічними параметрами. Ефективність лікування оцінювали за шкалою RECIST 1.1, ускладнення – за класифікацією Clavien–Dindo.

Результати. Неoad'ювантна таргетна терапія не вплинула на тривалість операції: (95 ± 19) хв – при проведенні таргетної терапії і (108 ± 53) хв – без проведення таргетної терапії та тривалість післяопераційного лікування: (5,6 ± 1,9) і (5,2 ± 2,3) ліжко-дня відповідно. Об'єм інтраопераційної крововтрати при резекції нирки у пацієнтів основної групи був більшим у порівнянні з пацієнтами контрольної групи: (407 ± 224) і (317 ± 210) мл відповідно (p=0,013). Неoad'ювантна таргетна терапія не вплинула на частоту періопераційних ускладнень, які виникли у 7 (9,3%) хворих основної і у 8 (10,7%) хворих контрольної групи, а їх тяжкість не перевищувала 3 ступеня за класифікацією Clavien–Dindo.

Висновки. Неoad'ювантна таргетна терапія не збільшує тривалості операції, частоти періопераційних ускладнень та тривалості післяопераційного лікування, але збільшує об'єм крововтрати при виконанні резекції нирки (p=0,013).

Ключові слова: нирково-клітинний рак; неoad'ювантна таргетна терапія; періопераційні ускладнення.

Abstract

Objective. To study the efficacy of neoadjuvant targeted therapy in treatment of localized reno-cellular cancer and to determine its impact on the perioperative complications rate.

Materials and methods. There are presented the results of randomized investigation, conducted in 152 patients with localized reno-cellular cancer. Into the main group 75 (49.3%) patients were included, to whom neoadjuvant targeted therapy and operative treatment were conducted, and into the control group – 77 (50.7%) patients, to whom operative treatment was performed only. The groups were randomized in accordance to the main clinical parameters. Efficacy of treatment was estimated in accordance to RECIST 1.1 scale, complications – in accordance to Clavien–Dindo classification.

Results. Neoadjuvant targeted therapy did not influence the operation duration: (95 ± 19) min – while conduction of targeted therapy and (108 ± 53) min – without conduction of targeted therapy, and duration of postoperative treatment: (5.6 ± 1.9) and (5.2 ± 2.3) bed-days, accordingly. The intraoperative blood loss volume in renal resection of the patients' main group in comparison with patients of a control group have constituted (407 ± 224) and (317 ± 210) ml accordingly (p=0.013). Neoadjuvant targeted therapy did not influence the perioperative complications rate, which have occurred in 7 (9.3%) patients of the main and in 8 (10.7%) patients of a control group, and their severity did not exceed 3 degrees in accordance to Clavien–Dindo classification.

Conclusion. Neoadjuvant targeted therapy do not increase the operation duration, the perioperative complications rate and postoperative treatment time, but increases the blood loss volume while performance of renal resection (p=0.013).

Keywords: reno-cellular cancer; neoadjuvant targeted therapy; perioperative complications.

Приводом до зміни стандартів лікування локалізованого нирково-клітинного раку (НКТ) [1] стали когортні дослідження, в основу яких покладено опрацювання бази даних більш як 1 млн. хворих. Було доведено, що виконання нефректомії (НФ) асоціюється з підвищеним ризиком збільшення тривалості госпіталізації, частоти розвитку серцево-судинних захворювань та смертності па-

цієнтів [2]. З огляду на це було переглянуто ставлення до органозберігаючої тактики лікування хворих з локалізованим НКТ і резекція нирки (РН) стала операцією вибору [3, 4]. У подальшому її онкологічна ефективність була доведена численними клінічними дослідженнями [5, 6]. Однак переважній більшості пацієнтів з пухлинами нирки більше 4 см або при локалізації пухлини у воротах ни-

рки виконують НЕ, а в більшості світових публікацій повідомляється про середній розмір резектованих пухлин у межах 2 – 3 см.

Впровадження таргетної терапії (ТТ) суттєво змінило схему лікування НКР, збільшивши період канцер-специфічної виживаності навіть у пацієнтів з віддаленими метастазами. У 2008 р. описано використання такої терапії в неoad'ювантному режимі у пацієнта з великою пухлиною лівої нирки, яка поширювалась на нижню порожнисту вену, та метастазом у лімфатичному вузлі ниркової групи. Лікування сорафенібом протягом 24 тижнів значно зменшило внутрішньовенний компонент пухлини, і пацієнту успішно виконали циторедуктивну НЕ з тромбектомією.

Однією з потенційних переваг передопераційної ТТ є можливість зменшення розміру пухлини нирки і перетворення нерезектабельних пухлин на резектабельні. В літературі небагато досліджень такого підходу, вони базовані на невеликих серіях, а аналізовані в них групи мають значну неоднорідність [7, 8]. Незважаючи на неоднорідні дані, початкові результати свідчать про те, що цей підхід може мати певні переваги у пацієнтів з проміжними показаннями до РН або НЕ. Однак досі залишається невирішеним питання впливу неoad'ювантної ТТ на частоту періопераційних ускладнень, що може позначитися на ефективності та доцільності такого лікування.

Мета дослідження: вивчити ефективність неoad'ювант-

ної ТТ у лікуванні локалізованого НКР та її вплив на частоту періопераційних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

З 2017 р. у науково-дослідному відділенні пластичної та реконструктивної онкоурології проводиться дослідження з вивчення ефективності неoad'ювантної ТТ у лікуванні локалізованого НКР. Хворих з локалізованим НКР (T1–T2N0M0) з проміжними показаннями як до НЕ, так і до РН (пухлини більше 20 мм, розміщені у воротах нирки, периферичне або полярне розміщення пухлин, що поширюється на нирковий синус, об'єм функціонуючої паренхіми нирки більше 50%), які дали інформовану згоду на участь у дослідженні, було рандомізовано на дві групи: основну – пацієнти, яким проводили два блоки неoad'ювантної ТТ препаратами першої лінії (сунітиніб або пазопаніб) з подальшою оцінкою її ефективності за критеріями RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) та оперативним лікуванням (РН або НЕ); і контрольну – пацієнти, яким проводили лише оперативне лікування (РН або НЕ).

Протягом 2017 – 2019 рр. у дослідження було включено 154 хворих з локалізованим НКР. Усі хворі відповідали критеріям включення, однак 2 (1,3%) з них відмовились від участі в дослідженні через побічні прояви, тому з подальшого аналізу вони були виключені. Таким чином, клініч-

Таблиця 1. Порівняльна оцінка вихідних даних у пацієнтів досліджуваних груп (n = 152)

Показник	Статистичні одиниці	Групи пацієнтів		Статистична оцінка
		основна (з ТТ), n = 75	контрольна група (без ТТ), n = 77	
Вік, роки	Me [25%; 75%]	58 [50; 63]	58 [49; 65]	U-критерій Манна-Вітні; p=0,61
Стать				
Ч	n (%)	51 (68)	43 (55,8)	$\chi^2=2,38$; p= 0,13
Ж	n (%)	24 (32)	34 (44,2)	
Стадія				
1a	n (%)	8 (10,7)	13 (16,9)	$\chi^2 = 1,84$; p = 0,61
1b	n (%)	44 (58,7)	43 (55,8)	
2a	n (%)	19 (25,3)	19 (24,7)	
2b	n (%)	4 (5,3)	2 (2,6)	
Розмір пухлини нирки, мм	M±SD (95% ДІ)	61,3 ± 19,5 (56,5 - 65,7)	57,7 ± 18,2 (53,5 - 61,8)	U-критерій Манна-Вітні; p=0,21
Сумарна клубочкова фільтрація, мл/хв	M±SD (95% ДІ)	90,2 ± 25,5 (79,2-101,2)	90,3 ± 24,3 (80,9-99,7)	U-критерій Манна-Вітні; p = 0,98
Оцінка загального стану хворих за шкалою ECOG	Me [25%; 75%]	0 [0, 1]	0 [0, 1]	U-критерій Манна-Вітні; p=0,24
ІМТ, кг/м ²	Me [25%; 75%]	29,7 [25,4; 33,2]	28,4 [27; 30,5]	U-критерій Манна-Вітні; p = 0,79
Гемоглобін, г/л	M±SD (95% ДІ)	131 ± 18,5 (126,8-135,3)	136 ± 22,5 (131-141)	U-критерій Манна-Вітні; p = 0,12
Креатинін крові, мкмоль/л	Me [25%; 75%]	89 [76; 104]	88 [76; 103]	U-критерій Манна-Вітні; p = 0,71
ХНН	n (%)	8 (10,7)	10 (13)	$\chi^2 = 0,19$; p = 0,65
Супутня патологія	n (%)	34 (45,3)	37 (48)	$\chi^2 = 0,11$; p = 0,73

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла; ХНН – хронічна ниркова недостатність; ДІ – довірчий інтервал.

ний аналіз проведено щодо 152 пацієнтів. Основну групу склали 75 (49,3%) пацієнтів з локалізованим НКР, контрольну – 77 (50,7%).

Статистичної різниці між порівнюваними групами до проведення лікування за основними характеристиками виявлено не було (табл. 1).

Протокол дослідження був погоджений етичною комісією та затверджений вченою радою Національного інституту раку МОЗ України. Письмова згода на участь у дослідженні була отримана індивідуально у кожного хворого до початку лікування. Рандомізацію проводили в рандомізаційному центрі Національного інституту раку методом випадкових чисел.

ТТ проводили за стандартною схемою: пазопаніб 800 мг щоденно перорально протягом 2 міс; сунітиніб по 50 мг щоденно протягом 28 днів з перервою в прийомі препарату протягом 14 днів та повторним 28-денним курсом терапії. Оперативне лікування проводили через більш як 2 тижні після припинення або закінчення курсу неoad'ювантної ТТ задля повного виведення таргетного препарату з організму з метою кращої регенерації тканин після проведення оперативного лікування.

Оперативне втручання виконували під ендотрахеальним наркозом з використанням епідуральної анестезії. Перевагу віддавали РН, якщо об'єм збереженої функціонуючої паренхіми перевищував 50% і були технічні можливості її виконання та за умови збереженого кровопостачання нирки і сечовідведення з неї.

Ефективність лікування оцінювали за показником регресії пухлини, рівнем об'єктивної відповіді на ТТ за шкалою RECIST 1.1 [9], кількістю виконаних органозберігаючих операцій у кожній групі дослідження, кількістю та тяжкістю інтра- та післяопераційних ускладнень, що виникли, за класифікацією Clavien–Dindo [10], тривалістю операції та післяопераційного лікування.

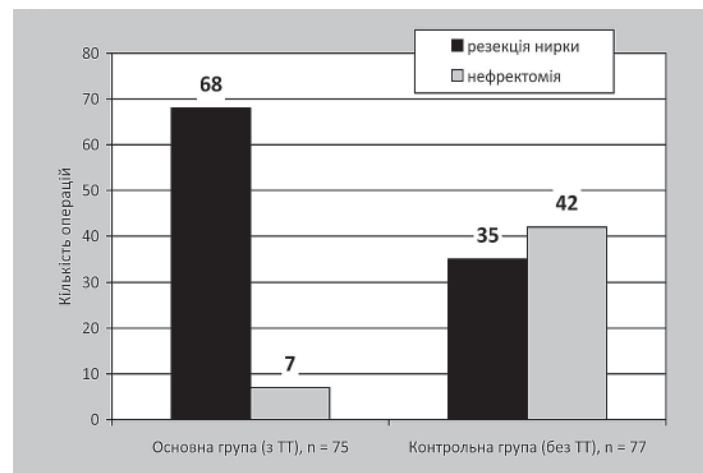
Для статистичного опрацювання отриманих результатів використано програмне забезпечення Excel 2010 та SPSS. Розподіл неперервних даних у групі оцінювали за побудовою діаграм розподілу, за критерієм Ліллієфорса (в групах більше 50 досліджень) та за допомогою W-критерію Шапіро – Вілка (в групах менше 50 досліджень). Описова статистика включала обчислення середнього значення зі стандартним відхиленням та медіани з 25-м та 75-м квантилями. Кількісні показники у групах порівнювали з використанням U-критерію Манна – Вітні, якісні – з використанням двостороннього критерію Пірсона. Статистично значущими відмінностями вважали вірогідності помилки 1-го роду менше 5% ($p < 0,05$).

Результати

Показник регресії пухлини після проведення неoad'ювантної ТТ коливався від 0 до 60% і в середньому ($M \pm SD$) становив ($20,4 \pm 14,4$)% (95% ДІ 17,1 – 23,8). Прогресії захворювання не було у жодного хворого. Відсутність відповіді на проведення ТТ (показник регресії 0%) відмічено у 9 (12%) хворих. Переважна більшість пацієнтів – 48 (64%) мала незначну позитивну відповідь на проведення ТТ за шкалою RECIST 1.1 (показник регресії локалізованого НКР від 1 до 29% – стабілізація процесу). Часткову відповідь за шкалою RECIST 1.1 відмічено у 18 (24%) хворих – показник регресії сягав 60%. На жаль, у жодному спостереженні не було констатовано повної відповіді локалізованого НКР на проведення неoad'ювантної ТТ.

Загалом під впливом проведення неoad'ювантної ТТ у хворих з локалізованим НКР статистично значущо – $M \pm SD$ (95% ДІ) – зменшився розмір пухлини на $11,4$ мм – з $61,2 \pm 19,2$ (56,8 – 65,7) до $49,8 \pm 16,6$ (46,0 – 53,6) мм (t -test; $p < 0,001$) та збільшилась медіана (Me [25%; 75%]) об'єму функціонуючої паренхіми нирки на 21% – з 62 [57; 77] до 83 [70; 90]% (U-критерій Манна – Вітні; $p < 0,001$), що зіграло ключову роль у виборі методу оперативного лікування локалізованого НКР на користь виконання органозберігаючого оперативного втручання. Однак представлені дані свідчать не про збільшення кількості паренхіми нирки загалом, а лише про збільшення її частки за рахунок зменшення НКР, оскільки показник є відносним, а не абсолютним.

Ми порівняли кількість виконаних РН та НЕ у хворих, яким проводили неoad'ювантну ТТ, і у хворих, яким не проводили ТТ (табл. 2) і дійшли висновку, що за умови



Розподіл виконаних оперативних втручань у досліджуваних групах хворих.

Таблиця 2. Розподіл виконаних оперативних втручань у досліджуваних групах хворих (n = 152)

Вид оперативного лікування	Групи хворих				Статистична оцінка
	основна (з ТТ), n = 75		контрольна (без ТТ), n = 77		
	абс.	%	абс.	%	
РН	68	90,7	35	45,5	$\chi^2 = 35,5;$ $p < 0,001$
НЕ	7	9,3	42	54,5	

Таблиця 3. Ускладнення під час виконання РН у хворих досліджуваних груп

Ускладнення	Групи хворих		Статистична оцінка
	основна (з ТТ), n = 68	контрольна (без ТТ), n = 35	
Кровотеча понад 1000 мл, n (%)	2 (2,9)	1 (2,9)	$\chi^2 = 0,001$; p = 0,98
Кровотеча понад 500 мл, n (%)	13 (19,1)	5 (14,3)	$\chi^2 = 0,37$; p = 0,54
Травма сусідніх органів, n (%)	1 (1,5)	1 (2,9)	$\chi^2 = 0,23$; p = 0,23
Об'єм інтраопераційної крововтрати, мл $\bar{x} \pm SD$ (95% ДІ)	407 ± 224 (352 - 460)	317 ± 210 (245 - 390)	U-критерій Манна-Вітні; p=0,013
Тривалість операції, хв $\bar{x} \pm SD$ (95% ДІ)	95 ± 19 (90 - 99)	108 ± 53 (88 - 127)	U-критерій Манна-Вітні; p = 0,62
Тривалість післяопераційного лікування, ліжко-дні $\bar{x} \pm SD$ (95% ДІ)	5,6 ± 1,9 (4,5 - 6,7)	5,2 ± 2,3 (4,3 - 6,8)	U-критерій Манна-Вітні; p = 0,47

Таблиця 4. Ускладнення під час виконання НЕ у хворих досліджуваних груп

Ускладнення	Групи хворих		Статистична оцінка
	основна (з ТТ), n = 7	контрольна (без ТТ), n = 42	
Кровотеча понад 1000 мл, n (%)	0	3 (7,1)	$\chi^2 = 0,53$; p = 0,46
Кровотеча понад 500 мл, n (%)	2 (28,6)	5 (11,9)	$\chi^2 = 1,36$; p = 0,24
Травма сусідніх органів, n (%)	-	1 (2,4)	$\chi^2 = 0,18$; p = 0,68
Об'єм інтраопераційної крововтрати, мл $\bar{x} \pm SD$ (95% ДІ)	250 ± 96 (161 - 339)	278 ± 160 (196 - 352)	U-критерій Манна-Вітні; p = 0,78
Тривалість операції, хв $\bar{x} \pm SD$ (95% ДІ)	102 ± 18 (86 - 119)	111 ± 31 (87 - 135)	U-критерій Манна-Вітні; p = 0,75
Тривалість післяопераційного лікування, ліжко-дні $\bar{x} \pm SD$ (95% ДІ)	4,5 ± 1,7 (3,6 - 6,7)	4,4 ± 2,0 (3,5 - 5,7)	U-критерій Манна-Вітні; p = 0,63

однакових вихідних клінічних та нефрометричних параметрів у хворих обох груп до проведення лікування, зменшення розмірів НКР під впливом неoad'ювантної ТТ дало змогу виконати РН у 2 рази більшій кількості хворих, ніж у групі, де ТТ не проводили (*див. рисунок*).

Основними ускладненнями (*табл. 3, 4*), які можуть виникнути під час виконання операції на нирках, є насамперед інтраопераційне ятрогенне пошкодження суміжних з ниркою органів. Справа особливо травмонебезпечними можуть бути дванадцятипала кишка та печінка, а зліва – підшлункова залоза та селезінка. Як правило, суміжні органи залучаються у пухлинний процес, що розповсюджується із нирки, за наявності місцево-поширених форм НКР. З огляду на те що у досліджуваних хворих з НКР пухлини були локалізованими, ризик травмування сусідніх органів був мінімальним. Загалом у хворих обох груп було відмічено по 1 травмі суміжних органів. У 1 (1,5%) хворого, якому була проведена неoad'ювантна ТТ, під час операції було травмовано збільшену дислоковану селезінку. Розрив паренхіми селезінки до 2 см діагностовано інтраопераційно і ліквідовано шляхом вико-

ристання монополярної коагуляції та гемостатичної губки. Через травму селезінки хворому встановили додатковий дренаж у черевну порожнину. Дренаж був видалений на 2-гу добу після операції.

У контрольній групі у 1 (2,9%) хворого відмічено інтраопераційну травму дванадцятипалої кишки під час виділення правої нирки. Пошкодження кишки було ушито дворядним вікриловим швом і не призвело до змін ведення післяопераційного періоду.

Іншим важливим ускладненням, особливо під час виконання РН, є крововтрата. З огляду на те що через нирку щохвилини проходить великий об'єм крові, кровотеча з нирки під час її резекції є неминучою, а профілактика цього ускладнення важлива під час операції. Беручи до уваги вже давно доведений факт, що порушення функціональної здатності нирок прямо пропорційно залежить від тривалості центральної ішемії, у всіх хворих органозберігаючі оперативні втручання виконували в умовах неспинного кровотоку в нирках, тобто без використання центральної ішемії. Це своєю чергою збільшило об'єм інтраопераційної крововтрати, яка стає основним ускладнен-

ням таких операцій. Однією з причин збільшення об'єму інтраопераційної крововтрати під час виконання РН може бути вища технічна складність операцій у групі пацієнтів, яким проводили ТТ, що дуже часто і є показанням до використання такого підходу для потенційного збереження функціональної тканини нирки.

Проведення неoad'ювантної ТТ не вплинуло на тривалість операції та післяопераційного лікування.

Так само був проведений аналіз ускладнень у пацієнтів, яким виконували НЕ: у 7 (9,3%) – основної та у 42 (54,5%) – контрольної групи ускладнення під час операції з видалення нирки оцінювали за параметрами, схожими з параметрами оцінки ускладнень під час РН (табл. 4).

Під час виконання НЕ середній об'єм крововтрати в досліджуваних групах був однаковим і меншим від середнього об'єму крововтрати під час виконання РН. Ці дані не відрізняються від наведених у літературі. Проведення неoad'ювантної ТТ не вплинуло на тривалість операції та післяопераційного лікування.

Травму селезінки відмітили лише у 1 (2,4%) хворого контрольної групи. Внаслідок масивного розриву капсули селезінки ранорозширювачем виникла кровотеча, яку неможливо було зупинити, і об'єм втручання розширили до видалення нирки та селезінки одномоментно.

Загалом у післяопераційному періоді виникло 9 (5,9%) ускладнень. У відсотковому співвідношенні такі показники післяопераційних ускладнень нижчі за відповідні дані, наведені в літературі з даної проблематики. Незначна кількість ускладнень пов'язана з ефективною хірургічною технікою, застосуванням нових гемостатичних засобів, сучасних антибактеріальних препаратів та ранньою активізацією хворих у рамках мультимодального підходу хірургії швидкого відновлення (Fast Track Surgery). Аналіз

післяопераційних ускладнень (табл. 5) показав, що після виконання НЕ ускладнень не було взагалі.

Аналіз даних показав, що найбільш частим післяопераційним ускладненням була сечова нориця, яка розцінювалась нами як ускладнення через підтікання сечі в рани більше 3 дб. В усіх спостереженнях встановлення стенту в оперовану нирку допомогло вилікувати ускладнення впродовж 7 – 21 доби після операції. Нориць, які загоювалися б більше ніж 14 днів або призвели б до НЕ у віддаленому післяопераційному періоді, у хворих досліджуваних група не виникало.

Враховуючи те у більшості хворих, яким виконали РН, пухлини локалізувалися в центральному сегменті, інтимно прилягаючи до ниркового синусу, у 2 (2,6%) хворих основної групи під час виконання РН превентивно для профілактики формування сечової нориці встановили стент у порожнинну систему, який видалили через місяць після операції.

Кровотечі в післяопераційному періоді не було відмічено у жодного хворого.

Гнійно-септичні ускладнення спостерігали доволі рідко. Пієлонефрит з гіпертермією більше 5 дб діагностований у 4 (2,6%), а нагноєння післяопераційної рани – лише у 2 (1,3%) хворих, у одного з них воно ускладнилось неспроможністю швів рани, розвитком евентрації на 7-му добу після операції, через що виникла потреба повторного ушивання рани. Загалом кореляційної залежності між виникненням пієлонефриту та нагноєнням рани і розмірами пухлини не знайдено. Таким чином, частота повторних оперативних втручань після РН становила лише 0,7%.

Ускладнення, що виникли під час та після операції у хворих порівнюваних груп, були узагальнені та оцінені за класифікацією Clavien–Dindo (табл. 6).

Таблиця 5. Ускладнення після РН у хворих досліджуваних груп (n=152)

Післяопераційні ускладнення	Групи хворих				Статистична оцінка
	основна (з ТТ), n = 75		контрольна (без ТТ), n = 77		
	абс.	%	абс.	%	
Сечова нориця	2	2,6	1	1,3	$\chi^2 = 0,14;$ $p = 0,7$
Загострення пієлонефриту	2	2,6	2	2,6	
Нагноєння післяопераційної рани	1	1,3	1	1,3	
Усього ...	5	6,6	4	5,1	

Таблиця 6. Інтра- та післяопераційні ускладнення за класифікацією Clavien–Dindo у хворих досліджуваних груп

Тяжкість ускладнень за Clavien–Dindo	Групи хворих				Разом, n=152		Статистична оцінка
	основна (з ТТ), n = 75		контрольна (без ТТ), n = 77		абс.	%	
	абс.	%	абс.	%			
Ступінь							$\chi^2 = 0,05;$ $p = 0,83$
I	3	4	2	2,6	5	3,3	
II	2	2,7	4	5,2	6	3,9	
III	2	2,7	2	2,6	4	2,6	
Усього ...	7	9,3	8	10,7	15	9,9	

Ускладнення, що виникли під час та після оперативного лікування, зустрічалися в обох досліджуваних групах з однаковою частотою. У 4 (2,6%) хворих загострення пієлонефриту та у 1 хворого нагноєння операційної рани не потребували додаткового лікування і були класифіковані як ускладнення I ступеня. Як ускладнення II ступеня за Clavien–Dindo було оцінено переливання компонентів крові при інтраопераційній крововтраті більше 1000 мл у 6 (3,9%) хворих. До ускладнень III ступеня віднесено сечові нориці у 3 (2%) хворих та розвиток евентрації у 1 (0,7%) хворого, що потребувало повторного оперативного лікування. Ускладнень IV та V ступеня за класифікацією Clavien–Dindo в нашому дослідженні не відмічено, що в першу чергу обумовлено високою ефективністю розроблених методик РН, впровадженням активного ведення пацієнтів, мультимодальної програми «Fast Track Surgery» та розроблених нами заходів профілактики ускладнень.

Обговорення

У нашому дослідженні було висунуто гіпотезу про те, що терапевтичний ефект ТТ може привести до збільшення кількості органозберігаючих оперативних втручань, сприятливо впливаючи на зменшення розміру пухлини, а отже, до потенційного зниження рівня хірургічної складності операції. Постає питання, чи змінюються профіль та частота періопераційних ускладнень за умови додавання ТТ у схему лікування локалізованих пухлин нирки?

Розширення спектра застосування ТТ в онкоурології потребує більш детального підходу до визначення термінів та тривалості її застосування. Основною властивістю інгібіторів тирозинкіназ є інгібування ангиогенезу, що прямо впливає на перебіг процесів репарації в організмі [11]. У розрізі цього факту вкрай важливим є чітке розуміння тривалості проведення неoad'ювантного лікування з метою мінімізації ризику розвитку періопераційних ускладнень. Так, відсоткова пропорція кількості ускладнень збільшується зі збільшенням тривалості прийому препарату [12].

В опублікованих клінічних дослідженнях чітко не визначено кількості циклів неoad'ювантного лікування, а терміни, що використовуються авторами, зазвичай ґрунтуються на їх власному досвіді. Кількість курсів ТТ у цих дослідженнях у середньому становить від 2 до 6, тоді як хірургічне втручання виконували лише пацієнтам, у яких було отримано високі показники регресії [13]. Важливим фактором, котрий необхідно враховувати, є наявність пацієнтів, що не відреагують на призначене лікування, і у них можлива прогресія протягом вказаного періоду [14].

Що стосується необхідного періоду відміни препарату напередодні хірургічного втручання, то він також залишається остаточно невизначеним. Переважна більшість дослідників рекомендує відміну препарату за 14 днів до запланованого хірургічного втручання, враховуючи терміни виведення препарату та відновлення ангиогенезу [7, 8, 15, 16]. У середньому періопераційні ускладнення за даними різних досліджень виникають у 13 – 20% хворих [18].

Проведення оперативного лікування у більш стислі строки зазвичай асоціюється з вищими ризиками розвитку післяопераційних ускладнень, найбільш значущим з яких є зниження загоювання глибоких ран [7]. Проте проведення дослідження, у якому показано, що у разі одноденного періоду відміни препарату і 14–денного кількості інтра- та післяопераційних ускладнень статистично не відрізнялися [17]. Е. Jonasch і співавтори також не виявили періопераційних ускладнень та повідомили, що хірургічна складність більше впливала на перебіг раннього післяопераційного періоду, ніж, власне, сам прийом препарату [18].

Отримані в нашому дослідженні дані свідчать про клінічну ефективність проведення неoad'ювантною ТТ у пацієнтів з локалізованим НКР з метою зменшення розмірів пухлини нирки та подальшої органозберігаючої тактики лікування, що уможливило значне зниження вірогідності розвитку ХНН, збільшення тривалості та підвищення якості життя пацієнтів внаслідок зниження інвалідизації.

Факторами, що можуть вплинути на можливий розвиток ускладнень під час виконання органозберігаючих оперативних втручань на нирках, є: розмір пухлини, її локалізація та відношення до основних ниркових структур (судинної ніжки та порожнинної системи). За даними світової літератури частота ускладнень при виконанні органозберігаючих оперативних втручань з приводу пухлин нирки не перевищує 10% [19].

Враховуючи те що невеликий розмір пухлин був одним із критеріїв включення хворих у дослідження, РН була пріоритетним напрямком ходу кожної операції. Локалізація пухлини в нирковому синусі, анатомічно близько до магістральних судин нирки дуже часто вносила невизначеність у можливість застосування органозберігаючої тактики операції. Інтраопераційна оцінка безпеки РН у межах здорових тканин з адекватним гемостазом та негативним хірургічним краєм була підставою для виконання РН. Але траплялися ситуації, коли згадані умови не могли бути забезпечені, і саме видалення всього органа ставало результатом такого хірургічного лікування. У такому аспекті зменшення пухлини під впливом використання неoad'ювантною ТТ було логічним кроком до підвищення імовірності виконання РН.

Основними ускладненнями, що виникали у хворих порівнюваних груп, були кровотеча та травми суміжних органів. В основному НЕ супроводжується меншою інтраопераційною крововтратою, ніж РН, оскільки перев'язка основної артерії нирки та лігування ниркової вени є першими кроками оперативного втручання з видалення ураженого пухлиною органа. Але, беручи до уваги, що всі операції мали на меті збереження органа, лише після початку резекції або закінчення ушивання дефекту ставала зрозумілою необхідність виконання видалення всього органа.

Проведена нами в межах рандомізованого дослідження пряма порівняльна оцінка результатів аналізу періопераційних ускладнень, що виникли після проведення неoad'ювантною ТТ, та подальшого оперативного лікування із залученням достатньо великої кількості пацієнтів засвід-

чила прийнятні частоту та складність періопераційних ускладнень, що статистично значущо не відрізнялися від таких у хворих контрольної групи. Однак слід відмітити, що оперативне втручання в усіх спостереженнях виконували не раніше 14-ї доби після відміни таргетних препаратів, що, можливо, вплинуло на низьку частоту ускладнень гнійно-септичного характеру. Єдиною особливістю при проведенні оперативного лікування хворим, які отримали неoad'ювантну ТТ, був помірно виражений заочеревинний фіброз, що утруднював виділення нирки з навколониіркової клітковини при виконанні РН, однак це не вплинуло на тривалість як самої операції, так і післяопераційного лікування.

Висновки

1. Під впливом неoad'ювантної ТТ у хворих з локалізованим НКР відбувається регресія пухлини розміром ($61,3 \pm 19,5$) мм, яка в середньому становить $20,4 \pm 14,4$ (95% ДІ 17,1 – 23,8)%, що дозволяє достовірно підвищити частоту органозберігаючого втручання до 90,7% ($\chi^2 = 35,5$; $p < 0,001$).

2. Проведення неoad'ювантної ТТ загалом не збільшує тривалості операції (U-критерій Манна – Вітні; $p = 0,62$), кількості періопераційних ускладнень ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,83$) та післяопераційних ліжко-днів (U-критерій Манна – Вітні; $p = 0,47$), однак статистично значущо збільшує об'єм крововтрати під час виконання РН (U-критерій Манна – Вітні; $p = 0,013$).

Підтвердження

Фінансування. Це дослідження фінансувалося в межах науково-дослідницької роботи «Визначити шляхи зменшення інвалідизації хворих з локалізованим раком нирки на основі розробки та оптимізації інноваційних методів діагностики, неoad'ювантної таргетної терапії та хірургічного лікування», що виконується в Національному інституті раку (шифр теми ВН.14.01.07.178–18, номер держреєстрації 0118U003727).

Інформація про внесок кожного учасника. Войленко О. А., Стаховський О. Е. – аналіз отриманих даних, написання тексту; Кононенко О. А., Семко С. Л., Пікуль М. В., Вітрук Ю. В. – збір та оброблення матеріалів; Стаховський Е. О. – концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних.

Конфлікт інтересів. Автори О. А. Войленко, О. Е. Стаховський та Е. О. Стаховський отримували гонорари доповідача від компаній «Pfizer», «Roche» та «Novartis».

References

- Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guideline. *Eur Urol*. 2007;51(6):1502–10. doi: 10.1016/j.eururo.2007.03.035.
- Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, et al. Chronic Kidney Disease and Outcomes in Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(3):333–42. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000221.
- NCCN Guidelines Version 2.2019. Kidney Cancer. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.

- Abu-Ghanem Y, Dabestani S, Fernández-Pello Montes S, Hofmann F, Kuusk T, Tahbaz R. Renal Cell Carcinoma. In: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
- Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2011;80(6):572–86. doi:10.1038/ki.2011.223.
- Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, Kopp R, Bazzi W, DiBlasio CJ, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int*. 2010;106:1270–6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09357.x.
- Rini BI, Plimack ER, Takagi T, Elson P, Wood LS, Dreicer R, et al. A phase II study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. *J Urol*. 2015;194(2):297–303. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.096.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. 2004; 240(2):205–13. PMID 15273542.
- Tang T, Jiang H, Yu Y, He F, Ji SZ, Liu YY, et al. A new method of wound treatment: targeted therapy of skin wounds with reactive oxygen species-responsive nanoparticles containing SDF-1 α . *Int J Nanomedicine*. 2015;10:6571–85. doi: 10.2147/IJN.S88384.
- Sun M, Lughezzani G, Perrotte P, Karakiewicz PI. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2010;7(6):327–38. doi: 10.1038/nrurol.2010.57.
- Binday A, Hamilton ZA, McDonald ML, Yim K, Millard F, McKay RR, et al. Neoadjuvant therapy for localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2018;36(1):31–7. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.07.015.
- Porta C, Paglino C, Grünwald V. Sunitinib re-challenge in advanced renal-cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1047–53. doi: 10.1038/bjc.2014.214.
- Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, Litwin A, Zhang S, Wilding GE, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;184(3):859–64. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.041.
- Lane BR, Derweesh IH, Kim HL, O'Malley R, Klink J, Ercole CE, et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2015;33(3):112.e15–21. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.11.009.
- Powles T, Kayani I, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, et al. The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1041–7. doi: 10.1093/annonc/mdq564.
- Jonasch E, Wood CG, Matin SF, Tu SM, Pagliaro LC, Corn PG, et al. Phase II Presurgical Feasibility Study of Bevacizumab in Untreated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4076–81. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3660.
- Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*. 2016;69(4):660–73. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.072.

Надійшла 27.11.2019