

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

ГААС Маргарита Яковлевна

**ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И АНАЛИЗ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА ПОЧКИ**

- 3.1.13. Урология и андрология
3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Каприн Андрей Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН, заслуженный врач РФ
Костин Андрей Александрович
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА ПОЧКИ (обзор литературы).....	9
1.1. Эпидемиология рака почки	9
1.2. Лечение больных раком почки	10
1.3. Онкологические исходы лечения пациентов с раком почки	11
1.4. Предрасполагающие факторы возникновения местного рецидива рака почки.....	13
1.5. Прогностические модели с целью оценки риска рецидива рака почки ..	16
1.6. Модели послеоперационного наблюдения за пациентами для выявления рецидива рака почки	20
1.7 Лечение больных местным рецидивом рака почки	23
1.7.1. <i>Лечение по поводу местного рецидива после органосохраняющего лечения.....</i>	24
1.7.2. <i>Лечение по поводу местного рецидива после нефрэктомии</i>	27
1.8. Выбор доступа для хирургического вмешательства по поводу местного рецидива рака почки	31
1.9. Роль системной терапии в лечении больных с местным рецидивом рака почки	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1. Дизайн исследования	37
2.2. Общая характеристика клинических наблюдений	39
2.3. Характеристика проведенного хирургического лечения пациентов с местным рецидивом рака почки	42
2.4. Методы обследования.....	46
2.5. Диагностика местного рецидива рака почки.....	46
2.6. Хирургическая техника	48
2.7. Методы статистической обработки данных	50
Глава 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА ПОЧКИ.....	52
3.1 Оценка интраоперационных и ранних послеоперационных результатов хирургического лечения	52
3.2. Непосредственные результаты лечения пациентов в группах лапароскопического и открытого доступов	58
3.3. Результаты послеоперационного патоморфологического исследования	59

3.4. Отдаленные результаты лечения больных с местным рецидивом рака почки	69
3.5. Анализ предикторов местного рецидива рака почки	74
3.6. Факторы прогноза при местном рецидиве рака почки.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
Выводы	85
Практические рекомендации.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Частота возникновения местных рецидивов после первичного лечения больных раком почки, по данным литературы, разнится от 1,8% до 40% [1; 2]. Изолированный местный рецидив рака почки является довольно редким явлением, и, согласно ряду исследований, его распространенность колеблется от 1 до 2% [3–5].

В большинстве случаев рецидив развивается в течение первых 5 лет после операции [6], при этом в 6–10% случаев отмечается в более позднем периоде (вплоть до 45 лет) [7; 8].

Существует мнение, что регулярное послеоперационное обследование пациентов позволяет на раннем этапе выявить рецидив рака почки даже при асимптоматическом течении и небольшом размере, что способствует более эффективному лечению, тем самым улучшая выживаемость пациентов. Однако в настоящее время отсутствует единая универсальная модель послеоперационного наблюдения за данной группой пациентов [9].

Лечение по поводу местного рецидива рака почки представляет собой серьезную хирургическую и терапевтическую проблему, поскольку почти у половины пациентов с локальным рецидивом могут наблюдаться синхронные метастазы, что значительно ухудшает прогноз заболевания [5].

В настоящее время отсутствует единая стандартная стратегия лечения пациентов с местным рецидивом рака почки, и существует несколько подходов, таких как: хирургическое лечение, термическая абляция, лучевая терапия, системная медикаментозная терапия и наблюдение. При этом оптимальная последовательность лечения пациентов с локальным рецидивом рака почки все еще обсуждается [5].

Ни один из альтернативных вариантов лечения местного рецидива рака почки, по данным литературы, не превосходит онкологические результаты R0-резекции [10].

Степень разработанности темы исследования

Выбор метода лечения пациентов с местным рецидивом рака почки остается сложной задачей для практикующего онкоуролога. В настоящее время существует

несколько подходов к лечению данной группы пациентов: хирургическое лечение, термическая абляция, лучевая терапия, системная медикаментозная терапия и наблюдение.

В настоящий момент не определена роль хирургии в лечении данной группы пациентов, в связи с чем нами было проведено исследование на базе онкоурологического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена с целью освещения всех аспектов и особенностей данного метода лечения.

В рамках исследования определена безопасность и высокая эффективность хирургического лечения пациентов с разными формами и объемами местного рецидива рака почки. Кроме того, нами был выполнен всесторонний анализ предикторов самого возникновения местного рецидива рака почки, а также факторов, определяющих выживаемость данной группы пациентов.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов по поводу локального рецидива рака почки путем определения алгоритма выбора лечебной тактики и этапов хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Определить показания к хирургическому лечению и алгоритм выбора лечебной тактики при местном рецидиве рака почки.
2. Изучить интра- и ранние послеоперационные результаты хирургического лечения больных по поводу локального рецидива рака почки.
3. Определить факторы, влияющие на возникновение послеоперационных осложнений.
4. Оценить выживаемость пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу местного рецидива рака почки.
5. Определить основные предикторы местного рецидива рака почки
6. Определить прогностические факторы, влияющие на выживаемость пациентов с местным рецидивом рака почки.

Научная новизна исследования

Существует ограниченный объем доступных данных, которые свидетельствуют о том, что у отдельных пациентов хирургическое лечение по поводу местного рецидива рака почки может способствовать надежному контролю опухоли. Впервые на репрезентативном клиническом материале изучены непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с местным рецидивом рака почки после различных видов первичного лечения (резекция почки, нефрэктомия, радиочастотная аблация). Впервые был проведен анализ прогностических факторов, влияющих на возникновение местного рецидива, а также факторов, определяющих онкологические исходы лечения пациентов в отдаленном периоде.

Теоретическая и практическая значимость

На основании анализа представленной когорты пациентов ($n = 53$) предложен алгоритм диагностики и дальнейшего ведения пациентов при выявлении местного рецидива рака почки. На основании результатов проведенного исследования определены основные показания к проведению хирургического лечения данной когорты пациентов. Предложенные факторы прогноза позволяют на дооперационном этапе оценить эффективность предстоящего хирургического вмешательства. Предложенный алгоритм лечения позволил определить место хирургического удаления местного рецидива рака почки в лечении данной группы пациентов. Выявлено, что радикальное удаление рецидивного образования является высокоэффективным методом лечения данной категории пациентов, который обеспечивает высокие показатели 5-летней и 10-летней общей, опухолевоспецифической, безрецидивной, локальной безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Полученные результаты нашли применение в отделении онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Основные теоретические результаты диссертации, полученные в ходе исследования, используются при чтении лекций и на семинарских занятиях со студентами кафедры урологии и оперативной

нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Методология и методы исследования

Работа представляет собой спланированное ретроспективное исследование для оценки безопасности и эффективности хирургического лечения пациентов с местным рецидивом рака почки. При выполнении исследования соблюдены принципы доказательной медицины. Статистические расчеты в ходе исследования проводились с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM, США) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Личный вклад автора в получение результатов диссертации

Разработка дизайна, формулирование цели и задач исследования, аналитический обзор литературы, систематизация клинических наблюдений, их анализ, выбор методов исследования и интерпретация полученных данных были выполнены автором лично. Автором осуществлялось дистанционное динамическое наблюдение за пациентами после операции.

Научные рекомендации и результаты, изложенные в диссертации и лежащие в основе выводов, получены лично автором. Автор принимал активное участие в подготовке научных материалов к публикациям.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое вмешательство является эффективным способом лечения при местном рецидиве рака почки
2. Предикторами местного рецидива рака почки являются некроз опухоли, микроваскулярная инвазия опухоли, наличие положительного хирургического края, высокая степень злокачественности
3. Факторами, оказывающими наибольшее влияние на общую выживаемость пациентов, являются: количество рецидивных опухолевых узлов и микросудистая инвазия
4. Факторами, оказывающими наибольшее влияние на опухолево-специфическую выживаемость, являются: количество рецидивных опухолевых узлов и высокая степень злокачественности.

Апробация работы и реализация полученных результатов

Основные положения работы доложены на конференции «Мужское здоровье» (Россия, г. Сочи, 29.04.2021), на II конференции онкологов МО (Россия, г. Москва, 04.06.2021), на Первой всероссийской урологической конференции молодых ученых с международным участием (Россия, г. Москва, 17.12.2021), конференции «Актуальные вопросы современной онкологии» (Россия, г. Москва, 27.10.2023), на XIV Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Таджикистан, г. Душанбе, 26.04.2024). По теме диссертации опубликовано 4 статьи в международных базах данных Scopus.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

В работе использованы современные методы обследования пациентов, статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Показатели выживаемости оценивались с использованием метода Каплана – Мейера.

Для определения факторов, оказывающих влияние на выживаемости пациентов и на риск развития местного рецидива рака почки, использовались одномерные и многомерные модели регрессии Кокса.

Статистически значимым считалось значение показателей $p < 0,05$.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 103 страницах, иллюстрирована 5 рисунками, 9 графиками, 24 таблицами; содержит введение, 3 главы результатов исследования и обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, который включает 10 отечественных источников и 119 иностранный.

Глава 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА ПОЧКИ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология рака почки

Рак почки составляет около 3% среди всех видов рака и занимает 14-е место среди наиболее распространенных видов рака [11; 12].

В 2020 году в мире было выявлено свыше 400 тысяч новых случаев рака почки [13]. Показатели самой высокой заболеваемости отмечены в западных странах, а за последние 2 десятилетия ежегодный прирост заболеваемости составил приблизительно 2%. По данным А. Д. Каприна с соавт. за 2023 год, злокачественные новообразования почки в общей структуре онкологической заболеваемости составляют 3,9% [14]. При этом не отмечается повышения уровня смертности от рака почки в целом. Данная закономерность объясняется широким внедрением в рутинную практику УЗИ брюшной полости, благодаря которому удается выявлять небольшие опухоли почек на ранних стадиях, что обеспечивает высокую курабельность заболевания [11; 12]. К хорошо известным факторам риска рака почки относятся курение, ожирение и артериальная гипертензия. В настоящее время продолжаются поиски как предрасполагающих, так и защитных факторов развития рака почки. Не так давно было опубликовано исследование, в ходе которого было обнаружено, что потребление кофе с кофеином связано со снижением риска ПКР. При этом кофе без кофеина оказывает негативное влияние на риск развития агрессивного светлоклеточного ПКР (скПКР) [15].

Кроме того, рак почки также чаще встречается у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или приобретенной кистозной болезнью почек, а также у пациентов, находящихся на диализе, после трансплантации почки и у пациентов с синдромом туберозного склероза [16].

Примерно 2–3% ПКР носит наследственный характер. На данный момент, в литературе описано несколько аутосомно-доминантных синдромов, каждый из которых имеет различную генетическую основу и фенотип. Наиболее распространен-

ным из них является болезнь фон Гиппеля – Линдау. Почечно-клеточный рак является наиболее распространенным солидным поражением почек и составляет около 90% всех злокачественных новообразований почек. На долю светлоклеточного подтипа (скПКР) приходится 70% случаев, папиллярного ПКР (пПКР) – 10–15% и хромофобного ПКР (хПКР) – 5%. Остальные подтипы встречаются редко (менее 1% на каждый подтип) [17].

1.2. Лечение больных раком почки

Основным методом лечения пациентов с раком почки является хирургический. Стадия заболевания, включая размер и распространенность образования, определяет характер операции [18].

Резекция почки (РП) рекомендована как предпочтительный вариант лечения при опухолях размером до 7 см (элективное показание). Это основано на систематическом обзоре, включающем многочисленные ретроспективные и проспективное рандомизированное контролируемое исследования, в котором проводилось сравнение нефрэктомии с РП при одиночных опухолях почки T1a-b-стадии размером < 5 см при наличии нормально функционирующей контралатеральной почки [19].

РП может быть проведена посредством открытого, лапароскопического или робот-ассистированного доступов. У пациентов с нарушенной функцией почек, единственной почкой или двусторонним процессом РП также является методом выбора без ограничения размера опухоли (обязательное показание). Согласно рекомендациям Европейского Общества Урологов, резекция почки (РП) является золотым стандартом лечения при стадии T1a (< 4 см) [20]. При более крупных опухолях почки и технической невозможности выполнения органосохраняющей операции предпочтительным методом лечения является нефрэктомия (НЭ) [21].

Альтернативными нехирургическими методами лечения пациентов с раком почки являются термическая абляция (ТА), включающая радиочастотную абляцию и криодеструкцию, и стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), которые могут

быть предложены отдельной группе пациентов (с осложненным соматическим статусом, нерезектабельными опухолями и короткой ожидаемой продолжительностью жизни) [22; 23].

1.3. Онкологические исходы лечения пациентов с раком почки

К основным онкологическим показателям относятся: общая выживаемость (ОВ; время между проведенным лечением и смертью или крайним наблюдением); опухолевоспецифическая выживаемость (ОСВ; время между проведенным лечением и смертью, обусловленная заболеванием); выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП; время от проведенного лечения до первых признаков прогрессирования заболевания, к которым относятся местный рецидив и/или метахронное метастазирование); безрецидивная выживаемость (БРВ; время от проведенного лечения до появления рецидива); локальная безрецидивная выживаемость (лБРВ; время от проведенного лечения до появления местного рецидива).

Вопрос влияния характера операции на общую выживаемость остается открытым. РП обеспечивает лучшее сохранение функции почек [24], что может снизить риск тяжелых сердечно-сосудистых событий и оказывает положительное влияние на ОВ пациентов [25]. Однако это преимущество не наблюдалось в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании EORTC 30904 [26; 27].

При этом многоцентровое ретроспективное исследование группы ученых из Италии в 2018 году показало, что ухудшение функции почек связано с более короткой ОСВ у пациентов, перенесших операцию по поводу опухолей почек, что также указывает на преимущество органосохраняющей операции [28].

На данный момент все еще требуется проведение дополнительных исследований для определения роли РП в лечении пациентов с раком почки T1b-стадии. Несколько анализов показало, что резекция почки обеспечивает онкологический контроль наравне с нефрэктомией при раке почки как T1b, так и T2-стадий [29–33].

В систематическом обзоре и мета-анализе 2017 года была определена роль РП при опухолях почки T1b-стадии и выше [34]. При сравнении онкологических исходов после РП и НЭ при опухолях T1b и T2-стадий было установлено, что РП может

обеспечить приемлемый контроль рака и лучшее сохранение функции почек при более высоком риске осложнений. Однако пациенты, перенесшие РП, были в среднем на 2,5 года моложе, а опухоли в среднем были меньшего диаметра (показатель взвешенной средней разности [WMD] – 0,65 см, 95%-й доверительный интервал [ДИ] [-0,81; -0,49]; $p < 0,001$), при этом авторы не проводили отдельный анализ результатов для T1b-стадии.

В более позднем мета-анализе 2021 года, включавшем 13 ретроспективных исследований, было проведено сравнение онкологических результатов резекции почки и нефрэктомии для пациентов с раком почки T1b-стадии. Так, не было выявлено различий в показателях выживаемости без прогрессирования (HR 0,70, 95%-й ДИ 0,40–1,24; $p = 0,22$), опухоловоспецифической выживаемости (HR 0,91, 95%-й ДИ 0,66–1,26; $p = 0,57$) или смертность от всех причин (HR 1,01, 95%-й ДИ 0,81–1,26; $p = 0,96$). Только в двух исследованиях был проведен анализ показателя выживаемости без прогрессирования, в ходе которого был сделан вывод, что частота рецидивов была ниже после РП (HR 0,53, 95%-й ДИ 0,32–0,86; $p = 0,010$) [35].

В сравнительном исследовании 2021 года, включавшем 228 пациентов, при оценке онкологических исходов после РП и НЭ были получены следующие результаты: статистически значимая разница в показателях ОСВ, ВБП и ОВ в пользу резекции почки ($p = 0,006$; 0,036 и 0,034, соответственно). Также после РП реже выявлялись местные рецидивы\отдаленные метастазы (8 пациентов против 16 после НЭ), был ниже показатель общей (4 пациента против 15 после НЭ) и опухоловоспецифической смертности (2 пациента против 8 после НЭ) [36].

Однако на онкологические исходы оказывает влияние не только характер лечения. Так как основная тема данной работы связана с местным рецидивом рака почки, сделаем акцент на таком показателе, как безрецидивная выживаемость. Стоит отметить, что в англоязычной литературе существует два термина, имеющих совершенно разное смысловое значение, которые в русском языке имеют единый перевод «рецидив»: «recurrence» и «relapse». Так, под «recurrence» подразумева-

ются любые виды рецидива заболевания (местные, локорегиональные, отдаленные), а также смерть пациента по любым причинам. Взаимозаменяемым понятием для безрецидивной выживаемости является «выживаемость без заболевания» («disease-free survival»). В определение «relapse» также входят любые виды рецидива, однако исключается смерть пациента по тем или иным причинам [37]. Важным является тот факт, что в большинстве опубликованных исследований представленные результаты освещаются в формате общей безрецидивной выживаемости без акцента на характер рецидива, что значительно снижает информативность показателя. Поэтому определяя критерии, оказывающие влияние на возникновение местного рецидива, мы будем отдельно рассматривать показатели общей и локальной безрецидивной выживаемости.

1.4. Предрасполагающие факторы возникновения местного рецидива рака почки

Для определения предрасполагающих факторов рецидива, в первую очередь, необходимо определиться с самим понятием «рецидив». Местный рецидив после резекции почки и нефрэктомии имеет ряд отличий. Так, рядом авторов была предложена следующая классификация ипсилатерального рецидива рака почки после резекции почки, основанная на 3 механизмах его формирования [38]. В первую очередь, возможен рост опухолевого узла из резидуальной ткани при субтотальном удалении первичной опухоли (патоморфологическая стадия R1-2). Соответственно, этот процесс обусловлен дефектом хирургической техники. Данная патология получила название «продолженный рост опухоли» и выявляется в течение первых 6 месяцев после операции [39].

При продолженном росте первичная и вторичная опухоли имеют единый гистологический подтип и локализацию, что подтверждается наличием опухолевых клеток в гранулемах вокруг швов после предшествующей операции. Другой механизм представлен микроскопическим распространением опухолевых клеток первичной опухоли по кровеносным или лимфатическим сосудам, получившим название «микрометастазирование опухоли». Для данной патологии характерен единый гистологический подтип первичной и рецидивирующей опухолей, а также наличие

неопластических эмболов в микрососудах пораженного органа. И, наконец, третий механизм рассматривается в аспекте мультифокальности опухоли, которая встречается в 5–25% случаев [40; 41].

Данная патология представляет собой наличие в пораженной почке дополнительных скрытых опухолей. Чаще всего первичные и рецидивирующие опухоли имеют разную локализацию и гистотип и/или гистотип с хорошо известной предрасположенностью к мультифокальности (например, хромофобный и папиллярный) [42]. Все вышеописанные состояния имеют разную биологию и, следовательно, имеют разные предрасполагающие факторы и прогноз. В настоящее время, данные, освещающие вопрос местного рецидива, довольно скучны и подчас противоречат друг другу, и, насколько известно, не было сделано никаких попыток определить характер рецидива на основе его патогенеза [38]. Однако в 2019 году группой ученых из США было предложено определение «истинного местного рецидива рака почки». Так, они считают, что истинный местный рецидив после резекции почки представляет собой опухолевый узел, выявленный после радикального удаления первичной опухоли того же гистологического типа в ложе удаленной опухоли [43].

Согласно общепринятыму определению, истинным местным рецидивом после нефрэктомии считается опухолевый процесс, развивающийся после операции исключительно в ложе почки [44].

Однако ряд исследователей включает в данное понятие также поражение региональных лимфатических узлов и ипсилатерального надпочечника [4]. Развитие локорегионального рецидива после нефрэктомии может быть результатом микрометастатического поражения окружающих органов и тканей, которые не были удалены во время первичной операции (ипсилатеральный надпочечник [4], регионарные лимфоузлы [45], околопочечная клетчатка, ложе почки [5]) [39]. Соответственно, данная патология определяется, в основном, биологией опухоли. Другой причиной местного рецидива после нефрэктомии может быть также продолженный рост опухоли, что, как и в случае с продолженным ростом после резекции почки, является дефектом хирургической техники [46].

Частота возникновения местных рецидивов после первичного лечения пациентов с раком почки, по данным литературы, разнится от 1,8% до 40% [1; 2]. Изолированный местный рецидив рака почки является довольно редким явлением, и, согласно ряду исследований, его распространенность колеблется от 1 до 2% [3–5]. В большинстве случаев рецидив развивается в течение первых 5 лет после операции [6], при этом в 6–10% случаев отмечается в более позднем периоде (вплоть до 45 лет) [7; 8].

В последнее время, популярность приобрел поиск специфических биохимических маркеров, определяющих клиническое течение онкологического процесса, в том числе его предрасположенность к рецидиву [47]. К факторам, оказывающим негативное влияние на безрецидивную выживаемость, авторы относят:

- гистологические (светлоклеточный подтип [48], высокая степень злокачественности [49], лимфоваскулярная инвазия [8], стадия опухоли > pT1 [8; 50], саркоматоидная и рабдоидная дифференцировка [51], некроз опухоли [52], микроваскулярная инвазия [53], инвазия компонентов собирательной системы канальцев нефрона [54]);
- анатомические (размер опухоли более 7 см [54], одновременная инвазия околопочечной клетчатки, клетчатки почечного синуса и почечных вен [55], опухолевый тромб в нижней полой вене [54], инвазия капсулы почки [56]);
- клинические (низкий ИМТ [57], тромбоцитоз [58]);
- характер лечения (нефрэктомия в сравнении с резекцией почки, термоабляция в сравнении с хирургическими методами [59]);
- положительный хирургический край [60];
- иммунофенотип (PD-1, PD-L1 и PD-L2 [61]; присутствие CD8 + PD-1 + TIM3 + LAG3 + опухолево-инфилтративных лимфоцитов (TIL) с CD4 + ICOS + T-reg клетками [62]);
- генотип (уровень экспрессии гена CD146 [63]).

На данный момент, вероятность местного рецидива рака почки после первичного лечения больных с раком почки рассматривается исследователями, в основном, в аспекте безрецидивной выживаемости. К сожалению, имеется небольшой

объем исследований, которые ставили бы перед собой вопрос оценки влияния вышеописанных биомаркеров на вероятность развития непосредственно местного рецидива рака почки. Суммируя результаты различных исследований с разными уровнями достоверности, к факторам, оказывающим наибольшее влияние на локальную безрецидивную выживаемость, авторы относят:

- гистологические (некроз опухоли и микроваскулярная инвазия [64], высокая степень злокачественности [65]);
- анатомические (размер опухоли [66]);
- характер лечения (термоабляция в сравнении с хирургическими методами [67]);
- положительный хирургический край [46].

1.5. Прогностические модели с целью оценки риска рецидива рака почки

На протяжении многих лет на основании ранее описанных факторов риска рецидива учеными посредством анализа различных комбинаций показателей предлагалось несколько прогностических моделей с целью оценки риска рецидива ПКР после радикального хирургического вмешательства. Однако уникальная, универсальная и общепринятая модель по-прежнему отсутствует. Более того, несмотря на недавние успехи, которых добились ученые в понимании молекулярных механизмов прогрессирования опухоли, применение проверенных молекулярных маркеров пока невозможно в повседневной практики ввиду своей низкой доступности [68].

«Интегрированная система стадирования UCLA» (UISS), опубликованная в 2001 году, была предназначена для объединения информации о патоморфологии опухоли с другими показателями с целью стратификации пациентов по прогностическим категориям. В исследование были включены 477 пациентов, которые перенесли хирургическое вмешательство по поводу ПКР в объеме резекции почки либо нефрэктомии. Стратификация проводилась по трем параметрам: стадия опухоли (определенная в соответствии с пятым изданием (1997 г.) классификации TNM), степень дифференцировки и соматический статус пациентов по критериям ECOG. Конечной точкой интереса была

выживаемость пациентов, определяемая как время от операции до смерти или последнего наблюдения. На основании полученных результатов было определено 5 категорий пациентов со снижением 2- и 5-летней выживаемости от группы I (96% и 94%, соответственно) к группе V (9% и 0%, соответственно) [69].

Шкала «Стадия, размер, степень и некроз» (SSIGN) была разработана на основе анализа данных 1801 пациента, которым планировалось проведение нефрэктомии по поводу скПКР. Оценивались как клинические (возраст, пол, курение, симптомы заболевания), так и патоморфологические показатели (стадия TNM, размер опухоли, степень дифференцировки, некроз опухоли, саркоматоидный компонент, наличие кист, мультифокальность и состояние хирургического края). Конечной точкой интереса была опухоловоспецифическая выживаемость. В ходе многофакторного анализа было определено достоверное влияние следующих показателей на смерть от скПКР: стадия TNM ($pT2-4, pN1-2, pM1 p < 0,001$), размер опухоли > 5 см ($p < 0,001$), степень ядерной дифференцировки ($p < 0,001$) и наличие некроза опухоли ($p < 0,001$). Каждому из показателей выставляется оценка: чем выше общий итоговый балл, тем хуже оценивается показатель опухоловоспецифической выживаемости [70].

Шкала Лейбовича позволяет стратифицировать пациентов по риску рецидива в соответствии со стадией первичной опухоли ($pT1b-4$), статусом регионарных лимфатических узлов ($pN1-2$), размером опухоли (10 см или больше), степенью дифференцировки (G3-4) и наличием некроза опухоли. Каждый фактор риска имеет свою оценку, и посредством их суммации происходит распределение пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска рецидива, с 5-летней выживаемостью без метастазирования 97,1%, 73,8% и 31,2%, соответственно [71]. Учитывая влияние, оказываемое разными гистологическими подтипами ПКР на прогноз заболевания, были предложены соответствующие алгоритмы для каждого гистологического подтипа. Был проведен анализ данных 3633 пациентов с ПКР, из которых у 2726 (75%) был скПКР, у 607 (17%) – папиллярный ПКР и у 222 (6%) – хромофобный ПКР. В группе скПКР 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) соста-

вила 74%. К показателям, определяющим время возникновения рецидива, были отнесены: наличие клинических симптомов, степень дифференцировки опухоли, некроз, саркоматоидная дифференцировка, жировая инвазия, уровень опухолевого тромба, распространение опухоли за пределы почки и поражение регионарных лимфатических узлов. В группе пПКР 5-летняя ВБП составила 91%, а время до начала прогрессирования было связано со степенью дифференцировки, наличием жировой инвазии и уровнем опухолевого тромба. Наконец, в группе хПКР 5-летняя ВБП составила 87%, а показателями, связанными с рецидивом заболевания, были: саркоматоидная дифференцировка, периренальная или синусовая жировая инфильтрация и поражение лимфатических узлов [72].

Другая прогностическая модель, опубликованная в 2007 году Karakiewicz с соавт., была основана на результате анализа данных 2530 пациентов с ПКР, которым была проведена НЭ или РП, при этом конечную точку интереса представляла опухоловоспецифическая выживаемость. При многофакторном анализе стадия TNM, возраст, симптомы, степень дифференцировки и размер опухоли проявили себя как статистически значимые предикторы опухоловоспецифической выживаемости ($p < 0,001$). Прогностическая точность этой номограммы составила 87,8% через год после операции, 87% через 2 года после операции и 84% через 5 лет после операции [73] (Таблица 1).

Помимо шкал на основе клинических факторов, учеными также были разработаны модели на основе молекулярно-генетических данных пациента. Большим преимуществом таких моделей является способность прогнозировать не только исход заболевания в отношении рецидива, но и ответ на адъювантную терапию. Так, Rini с соавт. исследовали мультигенную модель (панель из 16 генов, включая APOLD1, EDNRB, TUBB2A, CEACAM1, IL6, AAMP, ARF1, играющие ключевую роль в ангиогенезе, воспалении, иммунном ответе, клеточном цикле и росте) с целью улучшения прогнозирования риска рецидива опухоли при локализованном ПКР I-III стадии [63].

Таблица 1 – Прогностические модели с целью оценки риска рецидива почечно-клеточного рака

Шкала	ECOG	Симптомы	Степень злокачественности	Размер опухоли	TNM	Стадия Т	Распространение за пределы почки	Лимфатические узлы	Некроз опухоли	Инвазия жировой клетчатки	Саркоматоидная дифференцировка	Опухолевый тромб
UISS (2001)	+		+	+								
Каракевич (2007)		+	+	+	+							
SSIGN (2002)			+	+	+				+			
Лейбович (2003)			+	+		+		+	+			
Лейбович (2018)			+	+			+	+	+	+	+	+

В ходе многофакторного анализа они определили шкалу, позволяющую с высокой вероятностью определить риск рецидива опухоли после поправки на размер опухоли, степень дифференцировки или оценку Лейбовича (HR 3,37, 95%-й ДИ 2,23–5,08, $p < 0,0001$). Аналогично, мультигенная модель под названием «Классификатор ClearCode34» (панель экспрессии из 34 генов на основе РНК) была создана для стратификации локализованного ПКР на подтипы (низкого или высокого риска). Данная модель была разработана на основе специфических молекулярных особенностей, играющих решающую роль в патогенезе рецидива заболевания, что позволило значительно улучшить существующие алгоритмы оценки риска рецидива и смерти у пациентов с неметастатическим ПКР. Этот классификатор позволяет идентифицировать подтип ПКР высокого риска, характеризующийся повышенным риском рецидива опухоли ($OR = 2,3$, 95%-й ДИ 1,6–3,3, $P = 0,000043$) и смерти ($OR = 2,9$, 95%-й ДИ 1,6–5,6; $p = 0,0005$) по сравнению с опухолями низкого риска [74].

Другая мультигенная модель была разработана Morgan с соавт., которые разработали шкалу на основе 31 гена, участвующего в клеточной пролиферации. Шкала прогрессии клеточного цикла проявила себя как предиктор рецидива ПКР

(HR = 1,5, 95%-й ДИ 1,07–2,09). Затем эту панель интегрировали в номограмму Каракевича и посредством объединенной модели стратифицировали пациентов на категории низкого и высокого риска с 99%-й и 84%-й опухоловоспецифической выживаемостью, соответственно ($p < 0,001$) [75].

1.6. Модели послеоперационного наблюдения за пациентами для выявления рецидива рака почки

Основными задачами наблюдения за пациентами, перенесшими хирургическое лечение по поводу рака почки, являются: онкологический контроль, мониторинг функционального состояния почек, выявление послеоперационных осложнений и кардиоваскулярных явлений [76].

Существует мнение, что регулярное послеоперационное обследование пациентов позволяет на раннем этапе выявить рецидив ПКР даже при асимптоматическом течении и небольшом размере. Это способствует его более эффективному лечению, тем самым улучшая выживаемость пациентов [9]. В связи с данным предположением большинство стратегий послеоперационного наблюдения (ПН) адаптировано в зависимости от риска рецидива [77; 78].

Однако для того, чтобы данные стратегии визуализации были применимы на практике, должен соблюдаться ряд условий: течение заболевания должно быть полностью прогнозируемо у большинства пациентов, рост рецидивов должен быть линейным, а их распространение должно происходить в заранее определенные локализации и предсказуемым образом, что не представляется возможным в реальной жизни [9].

В большинстве случаев исходы после хирургического вмешательства по поводу опухоли низкой степени злокачественности Т1а-стадии значительно лучше, чем таковые при опухолях высокой степени злокачественности и/или местно-распространенном заболевании. Так, ученые из Нидерландов в ходе исследования выявили, что пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с ПКР низкого, среднего и высокого риска составила 7,8%, 26,3% и 59,1%, из которых 71,4%, 52,2%

и 23,1% считались потенциально излечимыми, соответственно [79]. Схожие результаты были получены группой ученых из Норвегии: вероятность отсутствия рецидива в течение 5 лет после операции составила 0,98, 0,84 и 0,52 для групп низкого, среднего и высокого риска, соответственно [80]. Поэтому исследователи сходятся во мнении, что стратификация послеоперационного наблюдения должна проводиться с учетом риска развития местного или отдаленного рецидива для каждого типа ПКР [79-81].

Анализ базы данных RECUR показал, что раннее выявление рецидива у пациентов высокого риска не способствует улучшению общей выживаемости [82]. В данном случае стратегия интенсивного ПН нецелесообразна, так как рецидивы у данной группы пациентов чаще всего носят диссеминированный характер, что исключает возможность проведения местного лечения. Таким образом, у пациентов с высоким риском метастатического прогрессирования менее интенсивное наблюдение может не оказывать негативного влияния на стратегию лечения и ОВ. Для пациентов низкого риска интенсивное наблюдение позволяет в ранние сроки провести местное лечение, что положительно влияет на ОВ [83; 84].

Несмотря на отсутствие рандомизированных данных по данной теме, одно исследование показало улучшение ОВ у пациентов, за которыми наблюдали в рамках структурированного протокола наблюдения, по сравнению с пациентами, за которыми ПН не проводилось. При этом ученые также отметили и негативные эффекты ПН. Так, у 23 пациентов (из 312) в ходе динамического наблюдения были получены неоднозначные результаты, потребовавшие дополнительной визуализации, в том числе, проведения биопсии подозрительных участков. По результатам биопсии, двум пациентам была выполнена нефрэктомия. При этом патоморфологическое исследование послеоперационного материала не подтвердило наличие опухоли [80].

Оптимальная концепция ПН после хирургического лечения неметастатического ПКР до сих пор не определена в связи с недостаточным количеством сравнительных исследований, а также отсутствием проспективных исследований [20; 83-85]

В связи с тем, что вероятность выявления рецидива ПКР за пределами брюшной полости и грудной клетки не превышает 16%, именно на контроль данных отделов организма нацелена программа ПН [80].

В 2017 году Европейская ассоциация урологов (EAU) исключила рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) из перечня обязательных методов послеоперационного наблюдения за пациентами, перенесшими лечение по поводу ПКР. При этом стоит отметить, что, по результатам одного исследования, данный метод наиболее часто использовался для оценки состояния ОГК у пациентов, получавших лечение в период с 2006 по 2011 гг. [9].

Та же картина наблюдалась и в проведении ультразвукового исследования: методика применялась значительно чаще, чем было определено в методических рекомендациях EAU. Учитывая обновленные рекомендации, интересен тот факт, что используемый метод визуализации, по-видимому, не приводит к увеличению выживаемости. В связи с чем оправдан вопрос целесообразности проведения компьютерной томографии вместо рентгенологического исследования, с точки зрения экономической выгоды и степени лучевой нагрузки. В ряде исследований было также показано, что частота, как и метод визуализации рецидива рака почки, не оказывает влияния на онкологические исходы [9].

Таким образом, ученые приходят к выводу, что необходимо проведение проспективных исследований для разработки оптимальных стратегий последующего наблюдения за пациентами, перенесшими хирургическое лечение больных ПКР, которые могут быть менее интенсивными, но более персонализированными.

Тем не менее, на данный момент, в стандарты ПН входят КТ грудной клетки и брюшной полости, которые проводятся регулярно, с определенными временными интервалами в зависимости от факторов риска. Так, в соответствии с рекомендациями EAU, в группе низкого риска КТ-диагностика должна проводиться через 6, 18, 30 месяцев после операции, после 3 лет каждые 2 года, после 5 лет обследование не требуется; в группе промежуточного риска: через 6 и 12 месяцев, далее каждый год, а после 5 лет каждые 2 года; в группе высокого риска – через 3, 6 месяцев, далее

каждые полгода в течение двух лет, каждый год до 5 лет, а после 5 лет каждые 2 года.

Согласно рекомендациям ESMO, КТ-диагностика должна проводиться каждые 3–6 месяцев пациентам из группы высокого риска в течение первых двух лет после операции, в то время как для пациентов с низким риском достаточно ежегодного обследования [16].

В некоторых исследовательских институтах предлагается более долгосрочное наблюдение, что объясняется риском возникновения отдаленного рецидива. Однако преимущества такой тактики выявлены не были [82].

Исходя из полученных результатов ПН, определяется характер рецидива заболевания. Хирургически потенциально курабельным рецидивом считается местный рецидив рака почки, солитарный метастатический очаг или олигометастатический процесс (менее трех очагов в одной локализации); под хирургически некурабельным случаем подразумевается наличие 3 и более очагов в одной локализации, а также диссеминированный процесс [82]. На основании характера процесса определяется метод лечения, который может быть местным или системным.

1.7. Лечение больных местным рецидивом рака почки

Лечение по поводу местного рецидива рака почки представляет собой серьезную хирургическую и терапевтическую проблему, поскольку почти у половины пациентов с локальным рецидивом могут наблюдаться синхронные метастазы, что значительно ухудшает общий прогноз заболевания [5; 10; 86].

В настоящее время отсутствует единая стандартная стратегия лечения пациентов с местным рецидивом рака почки, и существует несколько подходов, таких как: хирургическое лечение, термическая абляция, лучевая терапия, системная медикаментозная терапия и наблюдение. При этом оптимальная последовательность лечения пациентов с локальным рецидивом рака почки все еще обсуждается [5].

Ни один из альтернативных вариантов лечения местного рецидива рака почки, по данным литературы, не превосходит онкологические результаты R0-ре-

зекции [10]. Так, уже на период 2005 года, согласно данным отечественных источников, 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших хирургическое лечение (51%), была значительно выше, чем таковая при адьювантной терапии (18%) или активном наблюдении (13%) [136].

1.7.1. Лечение по поводу местного рецидива после органосохраняющего лечения

A. Лечение пациентов с местным рецидивом после термоабляции

A.1. Повторная термоабляция

Чаще всего повторная термоабляция (пТА) используется как вспомогательный метод для достижения удовлетворительных онкологических результатов первичной ТА [88]. В настоящее время опубликовано незначительное количество исследований, сообщающих о пТА в качестве метода лечения истинного местного рецидива рака почки [89].

Так, в одном из исследований были проанализированы данные 20 пациентов, которым был проведен повторный сеанс криоабляции (КА) по поводу рецидива рака почки после ранее выполненной КА. По данным визуализации после процедуры, степень контроля рака составила 100%, осложнений при этом не наблюдалось. Медиана наблюдения составила 30 месяцев: у трех пациентов (15%) повторно возник местный рецидив. Из них одному пациенту был проведен очередной сеанс КА, а двум – лапароскопическая резекция почки [139].

A.2. Хирургическое вмешательство

Пациенты, которым проведение повторной абляции невозможно из-за крупного размера рецидива или его сложного строения и расположения, являются кандидатами для хирургического вмешательства [91].

На данный момент опубликовано незначительно количество статей, оценивающих данный вид лечения при местном рецидиве рака почки после термоабляции [87–89].

Авторы сходятся во мнении, что выраженный рубцовый процесс после ранее проведенной ТА значительно затрудняет ход операции. В большинстве случаев это

требует выполнения вмешательства открытым доступом, повышая тем самым морбидность лечения. Также ученые указывают, что несмотря на технические возможности выполнения, хирургическое вмешательство сопровождается рядом осложнений, так, осложнения по классификации Клавье – Диндо 3-й степени и выше составили от 20 до 29% [44].

Помимо прочего, сложный характер операции требует высокой квалификации хирургов и оснащенности специализированных центров. Таким образом, ученые считают, что предпочтительным вариантом лечения при местном рецидиве после ТА является пТА. Ограниченные данные по этой теме указывают на низкую частоту осложнений по сравнению с хирургическим вмешательством, высокий успех лечения и хороший онкологический контроль, в также возможность проведения нескольких процедур пТА. Таким образом, хирургическое вмешательство следует проводить в случае крупных и/или местно-распространенных рецидивов, которые не поддаются пТА.

Б. Лечение пациентов с местным рецидивом после нефрон-сберегающей операции

Б.1. Термоабляция после нефрон-сберегающей операции

Спасительная НСО в ряде случаев связана с высоким риском интраоперационных осложнений, которые могут привести, в том числе, к нефрэктомии [90-92].

В таких случаях ТА может представлять собой менее инвазивную, но при этом не менее эффективную альтернативу хирургии. В систематическом обзоре Kriegmair с соавт. представлен анализ 4 исследований, оценивающих результаты ТА при местном рецидиве рака почки после НСО. [44] Стоит отметить, что средний размер рецидива был небольшой (1,65–2,6 см), а показатель успешности лечения, определяемый как отрицательный результат постинтервенционной визуализации, составлял 100% во всех исследованиях. В основном ТА проводилась чрескожно, и только в отдельных случаях манипуляция проводилась посредством лапароскопического или открытого доступа. Частота осложнений была низкой (0–6%), при этом частота серьезных осложнений, связанных непосредственно с лечением, составила

4,2%. Согласно исследованиям, спасительная ТА после НСО характеризуется удовлетворительными показателями выживаемости пациентов. Yang и соавт. [93] сообщили о 100% ОСВ с медианой наблюдения 37,6 мес. В исследовании Hegg и соавт. [94] 3-летняя и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 81% и 73%, соответственно. Примечательно, что большинство рецидивов были также локальными, что позволяло провести повторный сеанс ТА.

Б.2. Спасительная операция после нефрон-сберегающей операции

Спасительная операция представляет собой эффективный вариант лечения при местном рецидиве рака почки после НСО, особенно, когда размер или расположение опухоли не позволяют выполнить ТА. Как было указано ранее, спасительная операция связана с более серьёзными periоперационными осложнениями (от 17 до 58%), в том числе из-за выраженного послеоперационного фиброза [44].

К сожалению, на данный момент, этой теме посвящено небольшое количество исследований, что затрудняет оценку эффективности хирургического метода лечения местного рецидива рака почки. Несмотря на высокие риски, повторная НСО позволяет обеспечить хорошие функциональные результаты, а также онкологический контроль [95].

Так, в исследовании Johnson и соавт. из 46 пациентов, перенесших повторную резекцию почки, все остались живы при среднем сроке наблюдения 56 месяцев. В 19,6% случаев потребовалось проведение повторной операции по поводу дополнительных местных рецидивов или опухолевых образований de novo при среднем сроке наблюдения в 50 месяцев [96].

В большинстве исследований предпочтение отдавалось открытому доступу, однако в литературе описываются как лапароскопический[96], так и роботизированный варианты доступа [97; 98]. В исследовании Watson и соавт. указывается также процент произведенных конверсий спасительных робот-ассистированных ре-резекций почек, который составил 15,4% (4/26 пациентов) [98].

Несмотря на то, что резекция почки при локальном внутрипочечном рецидиве, связана с более высоким риском periоперационных осложнений, вплоть до

удаления органа, она является единственным допустимым вариантом лечения пациентов с единственной почкой, так как нефрэктомия в таких случаях может привести к развитию терминальной почечной недостаточности.

1.7.2. Лечение по поводу местного рецидива после нефрэктомии

A. Спасительная операция

Как было указано ранее, наиболее частыми локализациями местного рецидива после НЭ являются: ложе почки, регионарные лимфатические узлы, ипсилатеральный надпочечник. В редких случаях рецидив может представлять собой венозный опухолевый тромб [99]. Хирургическое иссечение локорегионарного рецидива после НЭ представляет собой наиболее эффективный метод лечения, но является наиболее сложной задачей, так как они относятся к группе высокого риска развития метастатического процесса [100]. В литературе описаны довольно разные онкологические результаты подобного лечения. Так, Boorjian и соавт. [101] сообщили о 2-летней ВБП, которая составила 29,3%, тогда как в исследовании Russell и соавт.[102] 3-летняя ВБП составила 40,5%, при этом некоторым пациентам проводилась адьювантная или неоадьювантная системная терапия. Примечательно, что Boorjian и др. [101] показали, что результаты лечения пациентов после хирургического удаления рецидива в забрюшинных лимфатических узлах были аналогичны таковым при выполнении лимфаденэктомии в виду метастазов во время первичной НЭ.

В исследовании 2015 года, включающем 102 пациента с местным рецидивом после НЭ, которым было проведено хирургическое иссечение последнего, были получены следующие результаты. В ходе послеоперационного наблюдения (медиана наблюдения составила 32 месяца) у 42 (41,2%) человек не было выявлено признаков заболевания, что исключило необходимость проведения дальнейшего лечения. У 60 пациентов (59%) после операции был выявлен рецидив: у 10 – только местный, у 43 – только отдаленный, а у 7 – как локальный, так и отдаленный. Из 60 пациентов, 48 (80%) потребовалось проведение спасительной системной терапии [103].

В исследовании 2019 года ученые также получили достаточно убедительные итоги: после хирургического вмешательства у 5 (41,6%) пациентов из 12, по результатам патоморфологического исследования, был выявлен отрицательный хирургический край (R0). Прогрессирование заболевания после операции наблюдалось у 7 пациентов (58,3%) с метастатическим поражением легких, костей и печени. Всем им проводилась спасительная таргетная терапия [100]. Thomas с соавт.[103] сообщили о следующих результатах хирургического лечения пациентов по поводу местного рецидива рака почки после НЭ: у 42 (41,2%) пациентов после операции не было выявлено признаков заболевания, что исключило необходимость дальнейшей терапии. При этом показатель 5-летней ОСВ в подгруппе изолированного местного рецидива рака почки составил 52%, что сравнимо с результатами исследования Itano с соавт.[3], в котором данный показатель составил 51%, и с результатами исследования аргентинской группы ученых, в котором 4-летняя ОСВ пациентов после хирургического вмешательства по поводу рецидива ПКР после нефрэктомии составила 69,2%. [100] В исследовании 2020 года ученые также предоставили довольно убедительные данные: 5-летняя ОВ составила 60% в группе изолированного местного рецидива и 80% в группе локального рецидива на фоне удаленных метастазов. Никакой разницы в средней выживаемости между группами не наблюдалось: 98,4 месяца в группе изолированного местного рецидива и 116,0 месяцев в группе локального рецидива на фоне удаленных метастазов ($p = 0,881$). Что касается ОСВ, то в данном показателе также не было обнаружено различий между группами: 98,4 месяца в группе изолированного местного рецидива и 116,0 месяцев в группе локального рецидива на фоне удаленных метастазов ($p = 0,265$) [39].

В одном исследовании оценивались результаты хирургического удаления рецидивирующего венозного опухолевого тромба после нефрэктомии. Так, в исследовании Parker с соавт. [99] сообщалось о полном удалении венозного опухолевого тромба при первичной НЭ у 9 пациентов из 13. Хирургическое иссечение рецидива венозного опухолевого тромба было признано успешным в 11 случаях. Однако через 12 месяцев наблюдения была установлена смерть всех пациентов от рецидива и/или прогрессирования опухоли.

В ряде исследований оценивалась эффективность хирургического вмешательства в сочетании с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) при местном рецидиве рака почки. В одном исследовании, включающем всего 14 пациентов, не было выявлено значимой разницы в показателях выживаемости между группами пациентов с и без ИОЛТ при том, что средний размер рецидива был больше в группе с ИОЛТ (7,5 см против 4,5 см) [104]. В исследовании немецкой группы ученых гетерогенность исходных показателей сравниваемых групп пациентов не позволила получить какие-либо достоверные результаты относительно эффективности ИОЛТ [105]. Таким образом, определение четких критериев отбора пациентов с дальнейшим проведением больших сравнительных исследований является необходимым условием для определения роли ИОЛТ в лечении местного рецидива рака почки. Однако на основании уже полученных данных, выявлена следующая закономерность: в исследованиях, посвященных ИОЛТ, размер рецидива был больше, а ПХК встречался чаще по сравнению с исследованиями, посвященными только хирургическому удалению местного рецидива рака почки. Так, ученые предполагают роль ИОЛТ в потенциальном повышении эффективности лечения местного рецидива рака почки, особенно в случаях, когда хирургическое иссечение не может быть радикальным.

Несмотря на технические сложности выполнения повторной операции по поводу местного рецидива рака почки, авторы сходятся во мнении, что хирургическое вмешательство значительно улучшает онкологические исходы данной группы пациентов. Согласно данным литературы, наличие отдаленных очагов является весомым фактором, оказывающим значительное негативное влияние на онкологические исходы хирургического иссечения местного рецидива рака почки. Так, в исследовании Romeo с соавт. неизолированный местный рецидив был фактором риска смерти с HR 11,4 (4,8–27,2) по сравнению с изолированным рецидивом или его отсутствием. Ни один из пациентов с неизолированным рецидивом не выжил в течение 4 лет после операции [100]. Группа ученых из онкологического центра им. Н. Н. Блохина в своем исследовании от 2008 года пришли к выводу, что на исходы лечения по поводу местного рецидива рака почки после нефрэктомии значительное

влияние оказывает как радикальность хирургического вмешательства, так и сам источник рецидивного узла [106].

Стоит отметить, что на данные показатели также будут влиять и факторы, не связанные с самой операцией. Так, время появления рецидива также влияет на успешность лечения: чем позже возник рецидив, тем выше шансы положительного исхода спасительной операции [10; 106]. Прогностическими факторами, оказывающими негативное влияние на онкологические исходы повторной операции, являются также: саркоматоидная дифференцировка опухоли, высокая степень злокачественности, большой размер рецидивной опухоли, наличие ПХК после резекции рецидива, а также вовлеченность региональных лимфатических узлов при первичном опухолевом процессе [44].

Б. Консервативное лечение

Хирургическое вмешательство является наиболее эффективным методом лечения местного рецидива, однако размер и близость к соседним органам могут оказывать значительное влияние на риск периоперационных осложнений [44]. Случаи с нерезектабельными опухолями остаются, на данный момент, серьезной проблемой, учитывая относительную резистентность рака почки к лучевой терапии. Однако появляется все больше доказательств того, что стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) с высокой дозой на фракцию может преодолеть эту резистентность и может стать единственной альтернативой хирургическому лечению. Чаще всего данный метод изучается как метод лечения первичного рака и метастазов рака почки, который обеспечивает хороший местный контроль и безрецидивную выживаемость [107].

По результатам исследования 2022 года ученые пришли к выводу, что стереотаксическая лучевая терапия является эффективным методом лечения пациентов с локально-рецидивирующими раком почки наравне с хирургическим лечением [108]. При этом при сравнимой эффективности данный вид лечения характеризуется меньшей токсичностью (токсичность 2-й стадии и выше в послеоперационном периоде была выявлена всего в 2 случаях [5,1%] против 7 случаев [20,6%] в группе

хирургического лечения). Другим преимуществом лучевой терапии является ее меньшая избирательность в отношении возраста пациентов и их функционального статуса, а также сопутствующих заболеваний, факторов риска и локализации опухоли [109].

ТА также может представлять собой альтернативу хирургическому лечению или лучевой терапии. Так, в исследовании Monfardini с соавт. [110] четырем пациентам была выполнена РЧА по поводу местного рецидива после нефрэктомии. Основной вид доступа при данной манипуляции был чрескожный. Только в двух случаях была выполнена лапаротомия для обеспечения доступа к образованиям, прилегающим к передней поверхности поджелудочной железы. К другим альтернативам относится эмболизация, эффективность которой оценивалась только в одном исследовании [111].

Таким образом, авторы на основании результатов своих исследований относительно эффективности различных методов лечения пациентов с местным рецидивом рака почки предлагают несколько возможных опций для каждой из групп пациентов:

- при местном рецидиве после термоабляции: повторная термоабляция, хирургическое лечение;
- при местном рецидиве после нефрон-сберегающей операции: термоабляция, повторная резекция почки, нефрэктомия;
- при местном рецидиве после нефрэктомии: хирургическое иссечение местного рецидива в сочетании с адьювантной и неоадьювантной системной терапией и без; хирургическое иссечение местного рецидива в сочетании с интраоперационной лучевой терапией; стереотаксическая лучевая терапия; термоабляция; системная терапия; эмболизация сосудов, питающих рецидивный опухолевый узел.

1.8. Выбор доступа для хирургического вмешательства по поводу местного рецидива рака почки

В большинстве случаев предпочтительным является открытый доступ, позволяющий обеспечить радикальное удаление опухоли. Также авторы указывают,

что подобная операция зачастую требует резекции соседних органов (селезенки, толстой кишки или поджелудочной железы) ввиду высокой частоты врастания в них рецидивного опухолевого узла [106-108].

Так, в исследовании российской группы ученых в 2008 году, включавшем 119 пациентов, вовлечение в опухолевый процесс соседних органов и тканей был зарегистрировано у 59 (49,6%) пациентов, при этом в 13 (10,9%) случаях отмечено вовлечение 2 и более смежных органов [112].

Однако в литературе описаны и небольшие ретроспективные исследования, в которых оценивались исходы лапароскопического удаления местного рецидива рака почки. Nakada с соавт. были первыми, кто представил результаты лапароскопического удаления рецидивной опухоли в виде публикации клинического случая [113].

Следом американская группа ученых увеличила выборку пациентов и сообщила о своем опыте лапароскопического удаления местного рецидива у 5 пациентов [114]. Среди прооперированных пациентов только в одном случае была выполнена конверсия, а у одного пациента после тотального удаления рецидива (R0) снова возник локальный рецидив в течение 43 месяцев наблюдения. Смерть данного пациента возникла по причине прогрессирования опухоли. По результатам исследования, авторы пришли к выводу, что лапароскопический доступ может быть применим в отдельных случаях при небольшом объеме рецидива, не затрагивающем соседние органы. Несмотря на то, что резекция почки при локальном внутрипочечном рецидиве связана с более высоким риском периоперационных осложнений, вплоть до удаления органа, она является единствено допустимым вариантом лечения пациентов с единственной почкой, так как нефрэктомия в таких случаях может привести к развитию терминальной почечной недостаточности. Дальнейшие исследования, проведенные по данной теме, подтвердили ранее полученные результаты: лапароскопический доступ при хирургическом вмешательстве по поводу местного рецидива рака почки является технически осуществимым и не снижает

эффективность самой операции [115; 116]. Таким образом, ученые сходятся во мнении, что вариант доступа зависит не только от технических возможностей, но и от опыта хирурга [111; 117-119].

В литературе также неоднократно сообщалось о возможности применения роботизированной техники для данных случаев [97; 120]. В 2015 году группа ученых сообщила о результатах лечения 3 пациентов, у которых были выявлены изолированные забрюшинные рецидивы рака почки. Во всех случаях применялся роботизированный трансперитонеальный доступ в сочетании с интраоперационной лапароскопической ультрасонографией для определения локализации опухоли. В этой серии случаев ни одному пациенту не было выполнено конверсий, при этом все опухолевые очаги были успешно удалены в пределах здоровых тканей (R0). Ввиду благополучного течения послеоперационного периода больные были выписаны в первые сутки. В течение 2 лет наблюдения ни у одного из них не было выявлено повторных рецидивов [120]. Коллеги из центра урологии Мариинской больницы в 2023 г. также предоставили свои результаты хирургического лечения пациентов ($n = 7$) с местным рецидивом рака почки посредством робот-ассистированного доступа. В 100% случаев операция прошла успешно, исходя из чего авторы пришли к выводу, что роботизированный доступ является безопасным и эффективным для лечения данной группы пациентов, несмотря на технические сложности, обусловленные рубцовыми изменениями окружающих тканей [121].

Авторы указывают на большие преимущества данного доступа:

- уменьшение времени ишемии и операции в целом,
- уменьшение объема кровопотери,
- улучшение визуализации,
- облегчение доступа к опухолевому узлу,
- обеспечение большего комфорта для хирурга,
- высокая безопасность выполнения ввиду большей мобильности рабочих инструментов,
- сокращение периода госпитализации.

1.9. Роль системной терапии в лечении больных с местным рецидивом рака почки

Для пациентов, которые не являются кандидатами на хирургическое вмешательство, в ряде исследований оценивалась роль системной терапии в виде таргетной или иммунотерапии в качестве основного метода лечения. В исследовании 2022 года китайской группой ученых была проведена сравнительная оценка различных способов лечения пациентов с локорегиональным рецидивом после нефрэктомии [108]. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа местного лечения (хирургическое удаление рецидива или стереотактическая лучевая терапия) и 2-я группа системного лечения (таргетная терапия или терапия PD-1-ингибиторами). В ходе исследования было установлено, что в первой группе показатель ВБП был значительно выше, чем во второй (19,7 против 7,5 месяцев, $p = 0,001$). После сопоставления показатель ВБП в группе местного лечения также оставался выше (23,9 против 7,5 месяцев, $p = 0,001$). 2-летняя ОВ в первой и второй группах составила 91,6% и 71,8%, соответственно ($p = 0,084$). По данным многофакторного анализа, местное лечение также было связано с лучшими показателями ВБП ($OP = 0,37$; $p = 0,0003$) и ОВ ($OP = 0,23$; $p = 0,002$). Исходя из этого, ученые пришли к выводу, что местное лечение позволяет замедлить прогрессирование заболевания по сравнению с системной терапией, проведенной в моно-режиме. В исследовании 2021 года также оценивалось влияние системной терапии как в моно-режиме, так и в комбинации с хирургическим лечением [122]. Трехлетняя онкологическая выживаемость составила 92,3% для тех пациентов, кто получал хирургическое лечение в сочетании с системной терапией, 63,2% для тех, кто перенес только операцию, 22,7% для тех, кто получал только системную терапию, и 20,5% для тех, кто не получал никакого лечения ($p < 0,001$). Исследователи уточняют, что системная терапия в моно-режиме ($OP = 5,40$, 95%-й ДИ 2,06–14,15; $p=0,001$), как и полное отсутствие какого-либо лечения ($OP = 5,63$, 95%-й ДИ 2,21–14,92; $p = 0,001$) независимо от других факторов ассоциировано с более высокими показателями опухолевоспецифической смертности, даже после многофакторного анализа.

Примечательно, что в некоторых исследованиях оценивалась возможность дооперационного проведения таргетной терапии для уменьшения количества и объема местных рецидивов или метастазов и обеспечения полного местного контроля. Brehmer с соавт. [123] обследовали 34 пациента, из которых у 29 человек (85,3%) было достигнуто адекватное уменьшение опухолевой массы благодаря системной терапии, что позволило провести в дальнейшем местное лечение: хирургическое вмешательство – в 25 случаях, лучевая терапия – в 4, РЧА – в 5 (с учетом метастазов). Медиана общей выживаемости данной группы пациентов составила 67 месяцев, а медиана безрецидивной выживаемости – 12 месяцев. В 73,5 % случаев был достигнут полный эффект от местного лечения, в результате чего таргетная терапия была прекращена. Авторы пришли к выводу, что таргетная терапия позволяет проводить последующее местное лечение у отдельной группы пациентов с высокой эффективностью последнего.

Применение на практике ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами заметно изменило лечение метастатического рака почки и показало потенциальную пользу в лечении пациентов с неметастатическим раком почки [124; 125]. При этом остается неясным вопрос о преимуществах предоперационной терапии ИИКТ для пациентов с местным ретроперитонеальным рецидивом после нефрэктомии [125]. В исследовании 2022 года группа ученых из Китая оценивала роль предоперационной таргетной терапии (сунитиниб, либо сорафениб, либо пазопаниб) в лечении пациентов по поводу локального ретроперитонеального рецидива после нефрэктомии и пришла к выводам, что подобная терапия может повысить резектабельность рецидивной опухоли. По сравнению с пациентами, получившими только таргетную терапию, пациенты, перенесшие терапию с последующим хирургическим лечением, имели лучшую онкологическую выживаемость [126]. При этом остается неясным, увеличивает ли проведение таргентной терапии на предоперационном этапе риск интраоперационных осложнений. Препараты, нацеленные на фактор роста эндотелия сосудов, ингибируют ангиогенез опухоли, что может влиять на нормальные сосуды и увеличивать риск кровотечения [127; 128].

Таким образом, при оценке безопасности предоперационной терапии не следует игнорировать потенциальный риск кровотечения и послеоперационных осложнений. Так, в исследовании 2011 года Chapin с соавт. сравнил частоту и типы осложнений у пациентов, получавших предоперационную таргетную терапию перед циторедуктивной нефрэктомией, и у пациентов, перенесших операцию без предшествующего лечения. Авторы пришли к выводу, что предоперационная терапия была связана с повышенным риском расхождения поверхностных ран и инфекций, при том, что частота тяжелых осложнений была сопоставима между группами [127]. Однако в исследовании 2023 года при оценке частоты периоперационных осложнений результаты показали, что предоперационное проведение таргетной терапии безопасно для пациентов [129].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Диссертация выполнена на кафедре урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского Института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». В основе работы лежит анализ результатов лечения 53 пациентов с местным рецидивом рака почки на базе онкоурологического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в период с мая 2007 года по апрель 2024 года (Рисунок 1). Работа является спланированным ретро-проспективным исследованием. При сопоставлении с пятиуровневой шкалой, рекомендованной в руководствах Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), данное исследование можно отнести к третьему уровню доказательности из пяти возможных.

В качестве критериев оценки ближайших результатов лечения рассматривались такие показатели, как: тип операции, доступ хирургического пособия, продолжительность операции, интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения, объем интраоперационной кровопотери, объем гемотрансфузии и технические особенности хирургического пособия.

В изучаемой когорте пациентов исследовались отдаленные результаты лечения: общая, опухоловоспецифическая, безрецидивная, локальная безрецидивная выживаемости и выживаемость без прогрессирования пациентов. Согласно определению, общая выживаемость определялась как период от хирургического удаления местного рецидива рака почки до смерти пациента от любых причин или его крайнего наблюдения. Опухоловоспецифическая выживаемость – время от хирургического удаления местного рецидива рака почки до смерти пациента от рака почки, при условии, что другие причины смерти исключены. Показатель безрецидивной выживаемости был определен как период времени от хирургического удаления местного рецидива рака почки до выявления любой формы рецидива, включая от-

даленные метастазы, а локальная безрецидивная выживаемость оценивалась как период времени от хирургического удаления местного рецидива рака почки до выявления именно местной формы рецидива. Под выживаемостью без прогрессирования понимается время от момента радикального хирургического лечения пациента по поводу местного рецидива рака почки (в объеме R0) до момента выявления метастазов.

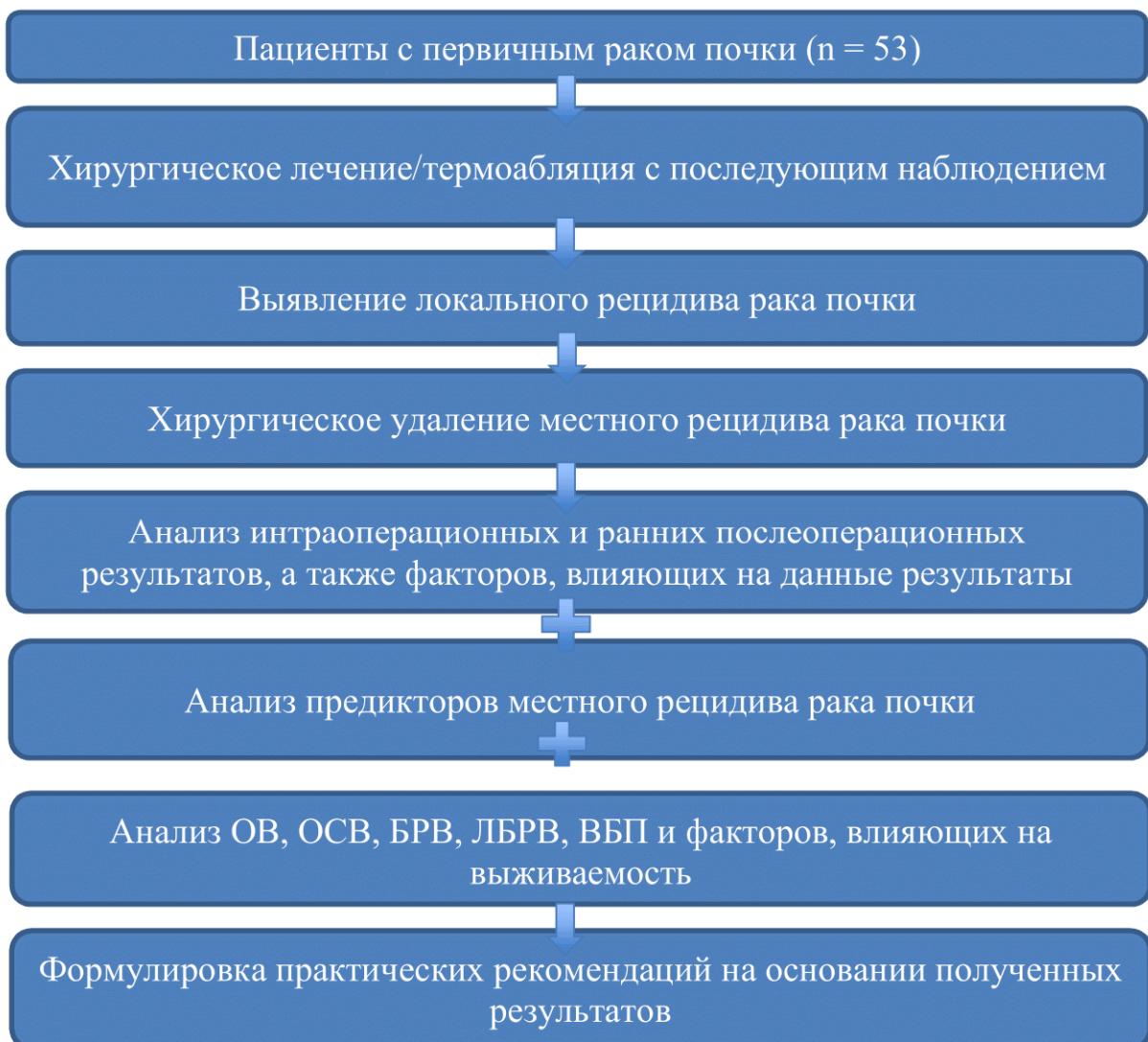


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Также дополнительно оценивались 5-летние и 10-летние показатели общей и опухолевоспецифической выживаемости. Под 5-летней и 10-летней общей выживаемостью определена доля пациентов (%), которая пережила рубеж в 5 и 10 лет, соответственно; под 5-летней и 10-летней опухолевоспецифической выживаемо-

стью— доля пациентов, которая не умерла от причин, связанных с основным заболеванием, за период в 5 и 10 лет, соответственно; под 5- и 10-летней выживаемостью без прогрессирования— доля пациентов, которая пережила соответствующие периоды времени без признаков прогрессирования заболевания, а в случае 5-летней и 10-летней локальной безрецидивной выживаемости- без признаков местного рецидива.

Под местным рецидивом понимался опухолевый узел, выявленный после радикального удаления первичной опухоли того же гистологического типа в ложе удаленной опухоли после резекции почки, либо опухолевый процесс, развивающийся в ложе почки, региональных лимфатических узлах и ипсилатеральном надпочечнике после нефрэктомии. В случае первичной термоабляции местный рецидив был представлен опухолевым узлом, ранее подверженным абляции.

2.2. Общая характеристика клинических наблюдений

Для данного исследования было отобрано 53 пациента с местным рецидивом рака почки, которым было проведено хирургическое лечение с мая 2007 г. по апрель 2024 г. в МНИОИ им. П. А. Герцена. Исследуемая группа представлена 33 мужчинами (62,3%) и 20 женщинами (37,7%). Распределение пациентов в зависимости от стороны поражения было следующим: левосторонняя локализация местного рецидива— 27 пациентов (50,9%), правосторонняя—26 человек (49,1%). Средний возраст пациентов составил $59,38 \pm 8,9$ лет (IQR – 53,0–64,8). У 19 пациентов (35,8%) местный рецидив был выявлен после резекции почки, в 29 (54,7%) -после нефрэктомии, а у 5 (9,4%)- после первичной радиочастотной абляции. При первичной операции доступом выбора был открытый (58,5%). В среднем, диагноз местного рецидива рака почки был установлен через 23,50 месяцев после операции. В 71,7% рецидив был истинным, то есть возникал через 12 и более месяцев после первичного лечения, продолженный рост опухоли был отмечен в 28,3% случаев (Таблица 2).

В связи с тем, что большинству пациентов (74,4%) операция по поводу первичной опухоли была проведена в стороннем учреждении, готовые гистологические препараты были пересмотрены в условиях института МНИОИ им. П. А. Герцена одним специалистом-патоморфологом с целью сравнительного анализа первичной и рецидивной опухолей.

Таблица 2 – Предоперационные характеристики пациентов

Предоперационные показатели		Пациенты (n = 53)
Пол	мужской	33 (62,3%)
	женский	20 (37,7%)
Средний возраст, года		59,38
ИМТ		29,12
Характер первичного лечения	резекция почки	19 (35,8%)
	нефрэктомия	29 (54,7%)
	РЧА	5 (9,4%)
Сторона	левая	27 (50,9%)
	правая	26 (49,1%)
Доступ первичной операции	лапароскопия	17 (32,1%)
	лапаротомия	31 (58,5%)
Время до местного рецидива	продолженный рост (до 12 мес)	15 (28,3%)
	истинный местный рецидив (более 12 мес)	38 (71,7%)
Среднее время до появления местного рецидива (мес)		23,50

В основном рецидив почки возникал у пациентов при p T1 стадии (58,5%). Средний размер первичной опухоли составлял 56,3 мм (диапазон 10–130 мм). Диаметр первичной опухоли ≤ 4 см выявлен у 17 (32,1%) пациентов, более 4 см – у 36 (67,9%) пациентов. Основной гистотип первичного ПКР был представлен светлоклеточным типом ПКР (92,4% по сравнению с 1,9% папиллярного рака и 5,7% других гистологических вариантов). В основном, местный рецидив был представлен в группе пациентов с первичной опухолью 3-й и 4-й степеней злокачественности (52,8%). Признаки инвазии компонентов собирательной системы и капсулы почки были выявлены в 7,5% и 52,8% случаев, соответственно. Некроз опухоли был выявлен в 73,6% случаев, а признаки микроваскулярной инвазии и кровоизлияний опухоли в 50,9% и 58,5%, соответственно. Частота выявления положительного хирургического края после первичной операции составила 32,1% (Таблица 3).

Большинству пациентов ($n = 39$; 73,6%) диагноз был установлен при контролльном обследовании по месту жительства, остальным пациентам ($n = 14$; 26,4%) в условиях МНИОИ им. П. А. Герцена в ходе регулярного контрольного обследования. Основной метод диагностики местного рецидива при обследовании по месту жительства представлен мультиспиральной компьютерной томографией (83%), в остальных случаях рецидив был обнаружен посредством магнитно-резонансной томографии (3,8%) и ультразвукового исследования (13,2%).

Таблица 3 – Характеристики первичной опухоли

<i>Показатель</i>		<i>Пациенты (n = 53)</i>
T-стадия	pT1a/1b	14 (26,4%) / 17 (32,1%)
	pT2a/2b	8 (15,1%) / 1 (1,9%)
	pT3a/3b	9 (16,9%) / 2 (3,8%)
	pT4	2 (3,8%)
Степень злокачественности	1–2	25 (47,2%)
	3–4	28 (52,8%)
Размер опухоли (мм)	менее 40 мм	17 (32,1%)
	более 40 мм	36 (67,9%)
Гистотип первичной опухоли	светлоклеточный	49 (92,4%)
	папиллярный	1 (1,9%)
	другое	3 (5,7%)
Инвазия компонентов собирательной системы		4 (7,5%)
Инвазия капсулы опухоли		28 (52,8%)
Некроз первичной опухоли		39 (73,6%)
Микроваскулярная инвазия		27 (50,9%)
Участки кровоизлияния опухоли		31 (58,5%)
Наличие ПХК после первичной операции		17 (32,1%)

В последнем случае, с целью подтверждения диагноза, пациенту дополнительно проводилась МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием в условиях МНИОИ им. П. А. Герцена. В ходе анализа результатов визуализирующих методов диагностики местного рецидива рака почки была определена наиболее частая локализация местного рецидива после основной операции, представленные в Таблице 4.

Таблица 4 – Наиболее частая локализация местного рецидива рака почки

<i>Локализация</i>	<i>Частота выявления (n/%)</i>
Ложе почки	28 (52,8%)
Забрюшинные лимфатические узлы	24 (45,3%)
Ложе опухоли	23 (43,4%)
Ипсилатеральный надпочечник	18 (33,9%)
Окружающие органы (печень, поджелудочная железа, диафрагма, селезенка и др.).	18 (33,9%)
Почечная ножка	10 (18,9%)
Нижняя полая вена	9 (16,9%)

Среднее количество рецидивных узлов рака почки составило 2 узла, при этом средний размер рецидивного узла составил 37,9 мм (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов по размеру и количеству рецидивных узлов

Количество рецидивных узлов	1	30 (56,6%)
	более 1	23 (43,4%)
Размер рецидивного опухолевого узла (мм)	менее 40 мм	32 (60,4%)
	более 40мм	21 (39,6%)

2.3. Характеристика проведенного хирургического лечения пациентов с местным рецидивом рака почки

В исследуемой группе пациентов проведённое лечение представлено только хирургическим методом. Оценивая объемы операций, классическая резекция почки чаще выполнялась в группе лапароскопического доступа по сравнению с группой открытого доступа ($p = 0,038$). Так, из 14 резекций органа 9 (64,3%) было выполнено лапароскопически. Стоит отметить, что в группе лапароскопического доступа ($n=13$) в остальных случаях ($n = 4$) также был выполнен стандартный объем операций: 1 – лапароскопическая нефрадреналэктомия, 1 – лапароскопическая нефрэктомия, 1 – лапароскопическая нефрэктомия с забрюшинной лимфадреналэктомией, 1 – иссечение местного рецидива в виде одного опухолевого узла из ложа почки. И, наоборот, в группе открытой хирургии преобладают расширенные операции (иссечение рецидива в сочетании со спленэктомией, адреналэктомией, забрюшинной

лимфаденэктомией, а также резекцией соседних органов) по сравнению с группой лапароскопических вмешательств ($p = 0,032$). (Таблица 6)

Таблица 6 – Объем хирургического вмешательства и соотношение доступа

<i>Объем хирургического вмешательства</i>	<i>Количество случаев (n = 53)</i>	<i>Лапароскопи-ческий (n = 13)</i>	<i>Открытый (n = 40)</i>
После первичного органосохраняющего лечения			
Резекция почки	14	9	5
Нефрэктомия	2	1	1
Нефрэктомия с удалением/резекцией соседних органов и тканей	8	2	6
После первичной нефрэктомии			
Удаление местного рецидива из ложа почки с удалением/резекцией n ≤ 3 соседних органов/тканей	18	1	17
Удаление местного рецидива из ложа почки с удалением/резекцией n > 3 соседних органов/тканей	7	0	7
Удаление местного рецидива из ложа почки с интраоперационной лучевой терапией, забрюшинной лимфаденэктомией, резекцией участка брыжейки толстой кишки	1	0	1
Забрюшинная лимфаденэктомия	1	0	1
Забрюшинная лимфаденэктомия с резекцией соседних органов	2	0	2

В целом, предпочтительным вариантом доступа в исследуемой группе пациентов был открытый ($n=40$; 75,5%), особенно при большом объеме рецидивного образования, а также в случаях, когда по поводу первичной опухоли был выполнен открытый доступ. Так, в 70% случаев после первичного открытого доступа повторная операция также была выполнена открыто.

Лапароскопический доступ выполнен в 13 случаях, из них в 23,1% после первичного открытого доступа, в 61,5% после первичной лапароскопической операции, причем ни в одном случае не потребовалось выполнить конверсию.

Доступом выбора при операции по поводу местного рецидива после радиочастотной абляции в 60% случаев был открытый, в 40% – лапароскопический.

Сводная информация по вариантам доступа представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Соотношение доступов первичной и повторной операций

<i>Характер первичного лечения (доступ)</i>	<i>Открытый доступ повторной операции</i>	<i>Лапароскопический доступ повторной операции</i>	<i>p</i>
Открытый (n = 31)	28 (70%)	3 (23,1%)	0,011
Лапароскопический (n = 17)	9 (22,5%)	8 (61,5%)	
Термоабляция (n = 5)	3 (7,5%)	2 (15,4%)	
Всего	40 (100%)	13 (100%)	

Что касается размера рецидивного узла, в группе лапароскопического доступа размер опухоли менее 40 мм встречался в 11 случаях (84,6%), а в группе открытого доступа данный показатель оказался меньше и составил 52,5% ($p < 0,001$). Выбор доступа в зависимости от размера опухоли представлен в Таблице 8.

Таблица 8 – Хирургический доступ в зависимости от размера рецидивной опухоли

<i>Размер рецидивной опухоли</i>	<i>Открытый</i>		<i>Лапароскопический</i>		<i>p</i>
	<i>Абс.</i>	<i>%</i>	<i>Абс.</i>	<i>%</i>	
< 40 мм	21	52,5	11	84,6	< 0,001
≥40 мм	19	47,5	2	15,4	
Всего	40	100,0	13	100,0	

Соотношение стороны локализации опухоли с характером хирургического доступа представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Соотношение стороны локализации опухоли с хирургическим доступом

<i>Сторона поражения</i>	<i>Открытый</i>		<i>Лапароскопический</i>		<i>p</i>
	<i>Абс.</i>	<i>%</i>	<i>Абс.</i>	<i>%</i>	
Слева	21	52,5	6	46,2	0,087
Справа	19	47,5	7	53,8	
Всего	40	100,0	13	100,0	

В группе открытого вмешательства опухолевый процесс чаще был левосторонний и составил 52,5% (n = 21) по сравнению с группой лапароскопического доступа, где преобладало правостороннее поражение (53,8%, n = 7). Статистически значимых различий в зависимости от стороны поражения не выявлено ($p = 0,087$).

Относительно небольшое количество пациентов, которым операция проводилась лапароскопически, связано со значительной распространенностью опухолевого процесса в данной группе пациентов в большинстве случаев (большие размеры и количество узлов, вовлечение в опухолевый процесс соседних органов и тканей, наличие опухолевых тромбов в почечной и нижней полой вене), которая требует выполнения более расширенного объема вмешательства.

После иссечения рецидивной опухоли ни у одного пациента не было выявлено положительного хирургического края (R0). Все пациенты оставались под динамическим наблюдением.

В связи с тем, что в настоящее время отсутствует единая общепринятая тактика наблюдения за пациентами, перенесшими хирургическое лечение по поводу местного рецидива рака почки, нами был предложен следующий план динамического наблюдения: выполнение общего и биохимического анализов крови, а также МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием и МСКТ органов грудной клетки каждые 3 месяца в течение 1 года, далее каждые 6 месяцев в течение 2-го и 3-го года наблюдения, далее – ежегодно.

Выбор лечебной тактики в каждом случае был определен на мультидисциплинарном консилиуме, состоящем из онколога-уролога, химиотерапевта и лучевого терапевта на основании результатов обследования.

При выявлении прогрессирования заболевания в ходе динамического наблюдения 10 пациентам (18,9%) назначалась лекарственная терапия. В одном случае (1,9%) проводилась эмболизация афферентный артерий метастатического опухолевого узла.

При выявлении повторного местного рецидива пациентам было выполнено либо повторное хирургическое иссечение рецидивной опухоли (3,8%), либо стереотаксическая лучевая терапия (1,9%), либо РЧА опухолевого узла (1,9%), а в ряде случаев (1,9%) было рекомендовано динамическое наблюдение в связи с отсутствием признаков злокачественности рецидивной опухоли по результатам морфологического исследования, а также незначительным размером опухоли (до 2 см).

2.4. Методы обследования

Все пациенты перед хирургическим вмешательством проходили стандартное обследование, которое представляло собой сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулологическое исследование крови, электрокардиографию, эхокардиографию (для пациентов старше 60 лет или при наличии кардиальной патологии), ультразвуковую допплерографию (УЗДГ) вен нижних конечностей.

Визуализирующие методы диагностики включали в себя: МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, МСКТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с целью выявления и определения локализации по-слеоперационных спаек для предупреждения интраоперационных осложнений при осуществлении доступа.

2.5. Диагностика местного рецидива рака почки

Для данного исследования было отобрано 53 пациента обоих полов с местным рецидивом рака почки. Всем пациентам по данному поводу было проведено хирургическое лечение с мая 2007 г. по апрель 2024 г. в МНИОИ им. П. А. Герцена. Большинству пациентов исследуемой группы (39 человек, 73,6%) диагноз был установлен при контрольном обследовании по месту жительства. Основной метод диагностики местного рецидива при обследовании по месту жительства представлен мультиспиральной компьютерной томографией ($n=30$; 76,9%), в остальных случаях рецидив был обнаружен посредством магнитно-резонансной томографии ($n=2$; 5,1%) и ультразвукового исследования ($n=7$; 18,0%). Остальным пациентам (14 человек, 26,4%) диагноз был установлен при контрольном регулярном обследовании на базе МНИОИ им. П. А. Герцена, представленным в 100% случаев МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием.

С целью проведения сравнительной оценки чувствительности УЗИ и МСКТ в диагностике местного рецидива рака почки, всем пациентам в условиях МНИОИ

им. П. А. Герцена на догоспитальном этапе было выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В случаях, когда исходный диагноз был установлен по результатам ультразвукового исследования, пациентам была выполнена МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием с целью уточнения диагноза. Потенциальная злокачественность образования определялась посредством оценки степени накопления контрастного вещества опухолью. В случаях ($n = 2$), когда пациентам исходно была выполнена МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием с целью постановки диагноза, контрольная компьютерная томография не выполнялась ввиду наличия явных признаков местного опухолевого процесса. Сравнительная оценка МРТ с УЗИ или МСКТ не проводилась. Сравнительный анализ чувствительности ультразвукового исследования и компьютерной томографии в диагностике местного рецидива рака почки представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Чувствительность УЗИ и МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в диагностике местного рецидива рака почки

Чувствительность диагностики	Наличие местного рецидива				p
	да		нет		
УЗИ	39	73,6 %	14	26,4%	< 0,001
КТ	53	100 %	0	0%	

Чувствительность метода определяется как соотношение истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и истинно отрицательных результатов. По данным УЗИ, у 14 (26,4%) пациентов опухоли выявлено не было, несмотря на наличие положительного результата, по данным МСКТ. Таким образом, чувствительность УЗИ в диагностике местного рецидива составила 73,6%. При МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением местный опухолевый процесс в зоне ранее проведенной операции был выявлен у всех пациентов (100%). Однако при морфологическом ис-

следовании послеоперационного материала у 3 пациентов (5,7%) не была подтверждена злокачественность опухоли, что говорит о высокой, но не 100%-й специфичности метода.

Чаще всего местный рецидив рака почки возникает в первые 2 года после лечения (по нашим данным, среднее время появления рецидива составляет 23,50 месяца). Данный период является наиболее важным в вопросе динамического наблюдения, которое позволяет вовремя обнаружить патологию и начать необходимое лечение. В связи с этим определена оптимальная периодичность обследования пациентов после первичного лечения рака почки в объеме МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием: через 3,6,12 месяцев после операции, далее ежегодно.

2.6. Хирургическая техника

Учитывая топографо-анатомические особенности расположения почек в забрюшинном пространстве, на наш взгляд, наиболее оптимальным доступом при хирургическом иссечении рецидивного узла из ложа ранее удаленной опухоли почки или из ложа самой почки является классический лапароскопический доступ, как при выполнении лапароскопической резекции почки или нефрэктомии при первичной опухоли. Однако имеются ограничения данного подхода, связанные с размером, характером роста опухоли, вовлечением соседних органов и тканей, обусловленные выраженностю спаечного процесса после ранее проведенного вмешательства. В нашей практике лапароскопический доступ чаще применялся при небольших размерах рецидивного узла (менее 4 см) и отсутствии инфильтративного роста образования в соседние структуры, что определялось по данным визуализирующих методов диагностики.

При выполнении лапароскопического доступа для выполнения резекции почки, нефрэктомии или иссечения опухолевого узла из ложа почки пациент укладывался на операционном столе в полубоковое положение в зависимости от стороны поражения. Сторона операции принципиально не оказывала влияния на ос-

новные этапы операции. Техника наложения карбоксиперитонеума также не отличалась от стандартной. В случае подтверждения на предоперационном этапе по УЗИ выраженного спаечного процесса, доступ в брюшную полость осуществлялся в той же точке по методу Хассона. После установки видео-троакара, под визуальным контролем выполнялась установка рабочих троакаров. После рассечения послеоперационных спаек в зоне операции и париетальной брюшины, проводилась мобилизация ободочной кишки (при правосторонней локализации опухоли дополнительно выполняли мобилизацию двенадцатиперстной кишки).

Дальнейшим ориентиром являлись почечные сосуды, после осуществления доступа к которым была выполнена мобилизация почки в соответствующем объеме в зависимости от локализации и размера опухолевого узла. Следующим этапом было выполнение резекции почки в пределах здоровых тканей, которая осуществлялась в условиях как тепловой ишемии, так и без аноксии в зависимости от расположения опухоли и характера роста. Сложность резекции опухоли почки определялась по системе RENAL. В случае выполнения нефрэктомии было выполнено наложение не рассасывающихся клипс на почечные сосуды с последующим пересечением последних. При лапароскопическом иссечении опухолевого узла из ложа ранее удаленной почки отсутствовала необходимость осуществления доступа к почечным сосудам, в связи с чем доступ проводился напрямую к опухолевому узлу после рассечения спаек и мобилизации ободочной кишки. После удаления препарата и выполнения гемостаза, препарат помещали в контейнер Endobag и извлекали через минилапаротомный разрез в соответствующей стороне подвздошной области. Операция завершалась дренированием забрюшинного пространства и ушиванием троакарных отверстий.

Доступ при открытой операции производили в виде либо верхне-срединной лапаротомии, либо срединной лапаротомии, либо косой люмботомии в зависимости от локализации и объема поражения. В случаях, когда требовалась резекция диафрагмы в связи с прорастанием в нее опухолевого конгломерата, был выполнен торакофренопарарактальный доступ. При косой люмботомии пациента укладывали

в полубоковое положение в зависимости от стороны поражения, в остальных случаях пациент укладывался на спину с подложенным валиком в области перехода грудного отдела позвоночника в поясничный, что, на наш взгляд, создает оптимальные и безопасные условия для мобилизации почки, резекции соседних органов и тканей и выполнения забрюшинной лимфаденэктомии при необходимости. Далее последовательность этапов хирургического вмешательства не отличалась от таких при лапароскопической операции. В большинстве случаев открытое пособие проводилось как при большом объеме самого опухолевого образования, так и при вовлечении соседних органов и тканей в связи с выраженностью послеоперационного спаечного процесса. Данный факт требовал выполнения резекции окружающих органов и тканей (поджелудочная железа, селезенка, кишка и др.) помимо основного этапа в виде иссечения непосредственно опухолевого узла. Заключительный этап операции представлял собой дренирование забрюшинного пространства.

При морфологическом исследовании проводилась макро- и микроскопическая оценка удаленного препарата. При микроскопическом исследовании определялся гистотип опухоли, оценивалась степень дифференцировки, наличие очагов некроза, инвазии капсулы опухоли, а также лимфатической, периневральной и микроваскулярной инвазии, состояние хирургического края. После этого проводился сравнительный анализ рецидивной и первичной опухолей.

2.7. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics 23 (IBM, США).

Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные – с помощью медианы (M_e) и квартилей ($M_e [50\%]$).

Для оценки статистической достоверности различий между группами использовались следующие методы:

- 1) количественные показатели – метод Манна – Уитни;
- 2) качественные показатели – метод χ^2 (критерий Пирсона)

Критерий Пирсона использовался для проверки нормальности закона распределения данных в сравниваемых группах, а также для сопоставления двух и более эмпирических распределений одного и того же признака.

Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$. Выживаемость в группах больных в определенный период времени осуществлялся с применением метода Каплана – Мейера.

Для определения факторов, оказывающих влияние на показатели общей и опухолевоспецифической выживаемости, а также факторов риска развития местного рецидива после первичной операции, использовались одномерные и многомерные модели регрессии Кокса.

Глава 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА ПОЧКИ

3.1. Оценка интраоперационных и ранних послеоперационных результатов хирургического лечения

Исходная разнородность группы исследования по характеру и распространенности опухолевого процесса и объему проведенного лечения не позволяет провести сравнительный анализ результатов хирургического лечения по отношению к потенциальной группе контроля. В связи с этим проведена оценка интраоперационных и ранних послеоперационных результатов хирургического лечения пациентов по поводу местного рецидива рака почки, представленных в Таблице 11.

Таблица 11 – Интраоперационные и ранние послеоперационные параметры

<i>Параметры</i>		<i>Пациенты (n = 53)</i>
Характер доступа операции	лапароскопия	13 (24,5%)
	лапаротомия	40 (75,5%)
Продолжительность операции (мин)		167,5
Объем кровопотери (мл)		300
Продолжительность ишемии при резекции почки (мин)		20
Гемотрансфузия (n человек)		13 (24,5%)
Средний объем трансфузии (мл)	свежезамороженная плазма	600
	эритроцитарная масса	331,50
Продолжительность пережатия НПВ (мин)		20
Протяженность дефекта НПВ (мм)		25
Проведение интраоперационного УЗИ (n/%)		8 (15,1%)
Средний предоперационный уровень гемоглобина (г/л)		139,39
Средний уровень гемоглобина на момент выписки (г/л)		122,03
Средний предоперационный уровень СКФ(мл/мин/1,73м ²)		64,4
Средний уровень СКФ на момент выписки (мл/мин/1,73м ²)		56,6
Средняя продолжительность нахождения в реанимации (ч)		11,25
Средняя продолжительность нахождения в стационаре (дни)		8,92

Средняя продолжительность операции составила 167,5 минут (121,25; 213,75), а средний объем интраоперационной кровопотери – 300 мл (100; 700). Гемотрансфузия потребовалась 13 (24,5%) пациентам. При этом ни в одном случае объем кровопотери не потребовал использования системы для аутогемотрансфузии Sell-saver и дополнительного переливания компонентов крови в раннем послеоперационном периоде.

В 12 случаях (22,6%) после предшествующей резекции почки размер, локализация и послеоперационные изменения окружающих тканей позволили выполнить повторную резекцию почки, среди них у 3 пациентов в связи с наличием единственной почки показание к проведению органосохраняющего лечения было абсолютным. В одном случае при попытке выполнить резекцию почки, ввиду субтотального прорастания опухоли в чашечно-лоханочную систему почки была выполнена нефрэктомия. В одном случае ложе местного рецидива рака почки было представлено местом предшествующей резекции печени ввиду прорастания первичной опухоли в ткань органа. В связи с этим данному пациенту по поводу местного рецидива была выполнена повторная резекция печени с использованием интраоперационного УЗИ. Лишь в одном случае пациенту была выполнена интраоперационная лучевая терапия, что было обусловлено объемом поражения в виде большого количества опухолевых узлов (4 узла) в клетчатке ложа удаленной почки с распространением на структуры соседних органов и тканей (тонкая кишечка, толстая кишечка и их брыжейка).

Удаление местного рецидива после нефрэктомии требовало резекции соседних органов ввиду локального прорастания опухоли в их структуру и окружающую их клетчатку, а также в связи с выраженным рубцовым процессом в зоне предшествующей операции: селезенка – 15,1%, тонкая кишечка – 3,8%, брыжейка тонкой или толстой кишки – 5,7%, нижняя полая вена – 16,9%, поджелудочная железа – 5,7%, надпочечник – 33,9%, передняя брюшная стенка – 1,9%, почечная ножка – 18,9%, ребро – 1,9%, брюшина – 3,8%, сальник – 3,8%, диафрагма – 13,2%, большая поясничная мышца – 13,2%, желчный пузырь – 1,9%. В 2 случаях удалось избежать

резекции печени при интимном прилежании опухолевого узла посредством его выделения тупым способом, в результате чего потребовалась электрокоагуляция дефекта печени.

Краевая резекция нижней полой вены была выполнена в 9 случаях: при удалении опухолевого тромба из почечной вены ($n = 4$), при интимном прилегании опухолевого узла к сосуду ($n = 5$). В 6 случаях при резекции нижней полой вены было выполнено пережатие последней, средняя продолжительность пережатия сосуда заживом Сатинского составила 20 мин (17,5; 80). Средний размер дефекта НПВ составил 25 мм. При ушивании непрерывным швом дефекта НПВ была использована нить Prolene-5.0. В одном случае ввиду большой протяженности дефекта (40мм) с целью предотвращения сужения просвета вены в области резекции был выполнен пластический этап фрагментом перикарда, который был вшият в стенку НПВ при помощи атравматической нити Prolene-5.0. После чего был дополнительно сформирован анастомоз при помощи армированного гraftа атравматическим швом Prolene-5.0. В случаях, когда пациентам была выполнена резекция почки (14 человек), в 57,1% (8 человек) проводилось пережатие почечной артерии, средняя продолжительность ишемии составила 20 минут, в остальных случаях ($n=6$; 42,9%) резекция была выполнена без аноксии. В одном случае во время открытой резекции единственной почки было выполнено временное локальное пальцевое пережатие паренхимы (11 минут) для предупреждения развития ОПН в раннем послеоперационном периоде. В среднем исходный уровень гемоглобина после операции снизился на 17,40 г/л, а показатель СКФ на 7,8 мл/мин/1,73м² (0,63; 26,2) ($p = 0,386$).

В 7 случаях было проведено интраоперационное ультразвуковое исследование для определения границ резекции с целью повышения радикальности хирургического вмешательства: в 4 случаях в связи с эндофитным ростом опухолевого узла или его небольшим размером было выполнено УЗИ почки при выполнении резекции органа, из них 3 пациентам во время операции на единственной почке. В 1 случае интраоперационное УЗИ потребовалось для определения границ резекции по-

ясничной мышцы, в 1 случае – в связи с обнаружением фиксированного опухолевого тромба в сегментарной почечной вене, в 1 случае – в связи с интраоперационным выявлением подозрительных узлов в толще сальника.

В исследуемой группе пациентов главной технической проблемой был выраженный спаечный процесс в зоне предшествующей операции, который в большинстве случаев стал причиной интраоперационных осложнений (Таблица 12), что в свою очередь увеличивало время операции.

Таблица 12 – Интраоперационные осложнения

<i>Интраоперационные осложнения</i>	<i>Количество случаев (n)</i>
Вскрытие плевральной полости	9 (16,9%)
Десерозация селезенки	4 (7,5%)
Десерозация кишки	3 (5,7%)
Дефект аорты	1 (1,9%)
Вскрытие компонентов ЧЛС	2 (3,8%)

В ходе операций были отмечены следующие интраоперационные осложнения: вскрытие плевральной полости при иссечении опухолевого узла либо при мобилизации почки (9 случаев, из которых в 7 случаях потребовалось выполнение резекции диафрагмы). Минимальный размер дефекта диафрагмы составил 1 см, максимальный – 5,5 см. Во всех случаях было выполнено ушивание дефекта непрерывным атравматическим швом нитью Vicryl-1.0 с установкой страхового дренажа в плевральную полость. У 4 пациентов из 8 (50%) спленэктомия была выполнена по причине десерозации органа на протяжении 1,5–2,2 см в процессе мобилизации селезеночного угла ободочной кишки, в ходе которой было выявлено вовлечение селезенки. В 3 случаях в связи с интимным прилежанием опухолевого узла к стенке кишки (тонкая кишка – 2, толстая кишка – 1) произошла десерозация последней, потребовавшая ушивания дефекта непрерывным швом нитью Vicryl-4.0. В 1 случае в ходе мобилизации единственной левой почки выявлен дефект аорты протяженностью не более 1 мм, который был ушит атравматическим Z-образным швом Prolene-5.0. У двух пациентов в про-

цессе иссечения опухолевого узла произошло вскрытие компонентов чащечно-лоханочной системы в связи с его глубоким прорастанием, что в одном случае потребовало установки в верхние мочевые пути мочеточникового стента с последующим ушиванием дефекта непрерывным швом нитью Vicryl-4.0, а в другом – выполнения нефрэктомии.

Одним из основных критериев оценки хирургического вмешательства в раннем послеоперационном периоде является анализ послеоперационных осложнений различной степени тяжести по классификации Clavien – Dindo (The Clavien–Dindo classification of surgical complications, 2009) (Таблица 13). Среди всех пациентов у 10 (18,9%) наблюдались осложнения различной степени тяжести, послеоперационная летальность составила 1,9% ($n = 1$). Осложнение 1-й степени по Клавье – Диндо прислось на 1 случай (на 4-е сутки после операции отмечено нагноение послеоперационной раны, что потребовало проведения местной антибактериальной и противовоспалительной терапии), 2-й степени – на 3 пациентов (у 1 пациента на 6-е сутки после операции, по данным УЗИ, выявлены признаки окклюзивного тромбоза мышечных вен средней и верхней третей левой голени без перехода на большеберцовую вену, в результате чего была назначена антикоагулянтная терапия с положительным эффектом; у одного пациента на 4-е сутки, по данным УЗИ, выявлены признаки окклюзивного тромбоза вен обеих голеней, в результате чего была назначена антикоагулянтная терапия с положительным эффектом), 3а степени – на 4 пациентов (у одного пациента на 2 сутки после операции выявлены признаки реактивного плеврита со стороны резекции 12 ребра, с лечебной целью выполнена пункция плевральной полости, в ходе которой было эвакуировано 500 мл серозно-геморрагического отделяемого; у двух пациентов на 12 сутки выявлен флотирующий тромб общей бедренной вены, по поводу чего была выполнена имплантация кава-фильтра Cordis Optease из яремного доступа; у одного пациента на 3-е сутки выявлен некроз в области хвоста поджелудочной железы, потребовавший промывания брюшной полости через страховую дренаж раствором диоксидина и смены антибактериальной терапии); 4а степени – на двух пациентов (у одного пациента на 2-е сутки выявлены признаки острой дыхательной недостаточности, по поводу чего

был переведен в ОРИТ с целью проведения консервативной терапии; у одного пациента на 3-й день после резекции единственной почки развилась острая почечная недостаточность, потребовавшая проведения гемодиализа), 5-й степени – на 1 пациента (на фоне нарастания явлений сердечно-сосудистой недостаточности была зарегистрирована смерть в первые сутки после операции).

Таблица 13 – Послеоперационные осложнения по Клавье – Диндо

Степень	Вид осложнения	Пациенты (n = 53)	
		Абс.	%
I	Нагноение послеоперационной раны	1	10
II	Окклюзивный тромбоз мышечной вены	2	20
IIIa	Реактивный плеврит, флотирующий тромб общей бедренной вены, некроз в области хвоста поджелудочной железы	4	40
IIIb	–	0	–
IVa	Острая дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность	2	20
IVb	–	0	–
V	Сердечно-сосудистая недостаточность	1	10
Всего		10	100,0

Так, мы видим, что наиболее частым осложнением, согласно классификации Clavien – Dindo, явились II и IIIa степени, которые наблюдались у 3 (30%) и 3 (30%) пациентов, соответственно. На втором месте по частоте встречаемости – IVa степень, которая регистрировалась у 2 (20%) пациентов, а третье место между собой разделили наиболее низкая и наиболее высокая степени осложнений (I и V степени), которые регистрировалась у 2 пациентов (I степень [n = 1]), V степень [n = 1]). Также были определены факторы, оказывающие наибольшее влияние на частоту послеоперационных осложнений (Таблица 14).

Таблица 14 – Факторы риска ранних послеоперационных осложнений

Фактор	Коэффициент корреляции	p	N
Наличие сопутствующей патологии	0,640	< 0,001	53
Объем хирургического вмешательства	0,243	0,007	53

При однофакторном анализе выявлена статистически значимая корреляция между развитием послеоперационных осложнений и наличием сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, варикозное расширение вен нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца и др.). Благоприятным фактором прогноза является меньший объем хирургического вмешательства (чем меньше вмешательство, тем меньше осложнений). Так, послеоперационные осложнения реже встречались при удалении местного рецидива из ложа почки с удалением/резекцией $n \leq 3$ соседних органов/тканей, чем в группе пациентов, которым было выполнено иссечение опухолевого узла с удалением/резекцией $n > 3$ соседних органов/тканей. Таким образом, ранние послеоперационные осложнения обусловлены, прежде всего, большим объемом хирургического вмешательства и наличием сопутствующих заболеваний в группе исследования.

Средняя продолжительность нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде составила 11,25 часов, средняя продолжительность нахождения в стационаре после операции – 8,92 дней.

3.2. Непосредственные результаты лечения пациентов в группах лапароскопического и открытого доступов

Нами была проведена оценка ранних результатов хирургического лечения в группах лапароскопического ($n = 13$) и открытого доступа ($n = 40$). Критерии оценки включали в себя продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери, частоту послеоперационных осложнений, число послеоперационных койко-дней (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная оценка интраоперационных и ранних послеоперационных параметров в группах лапароскопического и открытого доступа

<i>Параметры</i>	<i>Лапароскопический доступ (n = 13)</i>	<i>Открытый доступ (n = 40)</i>	<i>p</i>
Продолжительность операции (мин)	$263,8 \pm 6,0$	$208,6 \pm 8,5$	< 0,0001
Объем кровопотери (мл)	$326,1 \pm 34,7$	$831 \pm 84,4$	0,014
Послеоперационные осложнения (n)	0	10	0,041
Число койко-дней в стационаре	$6,2 \pm 1,2$	$10,6 \pm 2,8$	0,072

Медиана продолжительности хирургического вмешательства в группе лапароскопии была выше и составила $263,8 \pm 6,0$ мин, в группе открытого доступа – $208,6 \pm 8,5$ мин ($p < 0,0001$). При этом объем кровопотери был меньше в группе лапароскопии по сравнению с лапаротомией – $326,1 \pm 34,7$ мл против $831 \pm 84,4$ мл, соответственно ($p = 0,014$). Все ранее описанные послеоперационные осложнения наблюдались исключительно в группе открытого доступа ($p = 0,041$). Медиана времени нахождения в стационаре при лапароскопическом доступе составила $6,2 \pm 1,2$ дней, при лапаротомии – $10,6 \pm 2,8$ дней ($p = 0,072$).

3.3. Результаты послеоперационного патоморфологического исследования

Операционный материал был подвергнут морфологическому исследованию, в ходе которого был проведен сравнительный анализ с результатами патоморфологического исследования материала после первичной операции, исходя из которого были получены следующие результаты. В большинстве случаев рецидивная опухоль имела сходное строение с первичной. Лишь в 9 случаях (16,9%) выявлено изменение строения опухоли в виде: появление зернистоклеточного компонента ($n = 1$), папиллярного компонента ($n = 3$), эозинофильноклеточного компонента ($n = 2$). В 3 случаях (5,7%) были выявлены доброкачественные изменения (1 – ксантогранулема, 1 – тубуло-интерстициальный нефрит с «тиреоидизацией» почки, 1 – эпителиоидноклеточная ангиомиолипома).

Изменение степени злокачественности опухоли оценивалось посредством сравнения данного показателя у первичной и рецидивной опухолей. Согласно данному анализу, не было выявлено статистически значимого изменения степени злокачественности рецидивного опухолевого узла. Всего у 14 человек (26,4%) было выявлено изменение степени злокачественности без явной тенденции к росту или снижению показателя: 8 случаев снижения показателя, 6 случаев повышения показателя ($p = 0,057$). В одном случае опухоль была представлена 3 узлами, 2 из кото-

рых возникли в ложе ранее удаленных узлов, а один был представлен очагом отсева, что подтверждает мультифокальный характер роста опухоли. При этом все узлы были одного гистологического строения.

Исходя из анализа соотношения объема удаленного материала и наличия в нем опухолевой ткани, были получены следующие результаты, представленные в Таблице 16.

Таблица 16 – Наличие опухолевых клеток в удаленных органах/тканях

	Объем удаленных органов/ тканей (n)	Наличие в удаленном материале опухолевых клеток (n/%)	P
Почка	9	9 (100%)	< 0,001
Узел в ложе ранее удаленной опухоли	13	11 (84,6%)	0,002
Почечная ножка	10	9 (90%)	< 0,001
Брюшина (РУ)	2	2 (100%)	0,001
Селезенка	8	3 (37,5%)	0,003
Надпочечник	18	5 (27,8%)	0,002
Поджелудочная железа (РУ)	3	1 (33,3%)	0,038
Забрюшинные лимфатические узлы	24	10 (41,7%)	< 0,001
Печень (РУ)	3	3 (100%)	0,003
Кишка (РУ)	2	1 (50%)	0,038
Брыжейка кишки (РУ)	3	2 (66,7%)	0,002
Сальник (РУ)	2	1 (50%)	0,021
Поясничная мышца (РУ)	7	5 (71,4%)	< 0,001
Диафрагма (РУ)	7	3 (42,9%)	0,001
Ребро	1	1 (100%)	0,002
Нижняя полая вена (РУ)	9	3 (33,3%)	0,004
Передняя брюшная стенка	1	1 (100%)	0,019
Желчный пузырь	1	0	0,030
Всего	123 (100%)	70 (56,9%)	0,043
Примечание: РУ-резецированный участок			

Таким образом, в 56,9% в удаленном операционном материале были выявлены опухолевые клетки, то есть в достаточно большом проценте случаев (43,1%) резекция/удаление рядом расположенных органов и тканей были связаны не с опухолевой инвазией, а с техническими трудностями мобилизации рецидивного узла, обусловленными выраженным спаечным процессом в зоне ранее выполненной операции. Данные результаты должны учитываться на этапе планирования операции, так как потенциальная резектабельность самого опухолевого узла, определяемая по данным МСКТ, может значительно осложняться спаечным процессом. Наличие в большинстве случаев (90%) опухолевых клеток в просвете почечных сосудов может быть результатом оставления во время первичной операции длинной культи почечных сосудов.

Распределение пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли представлено в Таблице 17. У 47,2% пациентов рецидивный опухолевый узел представлял собой низкодифференцированную опухоль (G3). Высоко- и умеренно дифференцированные опухоли встречались у 5 (9,4%) и 22 (41,5%) пациентов, соответственно. Недифференцированная опухоль выявлена всего у 1 (1,9%) пациента.

Таблица 17 – Степень дифференцировки опухоли

<i>Степень дифференцировки</i>	<i>Местный рецидив (n = 53)</i>	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>
G1	5	9,4
G2	22	41,5
G3	25	47,2
G4	1	1,9
Всего	53	100,0

При морфологическом исследовании также оценивалось наличие некроза опухоли, микроваскулярной инвазии, лимфоплазмоцитарной инвазии, участков кровоизлияния опухоли, инвазии капсулы опухоли, состояние хирургического края (Таблица 18).

Некроз опухоли чаще всего выявлялся в группе пациентов: у 28 (52,8%) пациентов. Вслед за наличием некроза опухоли, второе место занимает инвазия капсулы опухоли, которая встречалась у 23 (43,4%) пациентов. На третьем по частоте выявления месте- микроваскулярная инвазия в опухолевом узле, которая наблюдалась у 21 (39,6%) пациента.

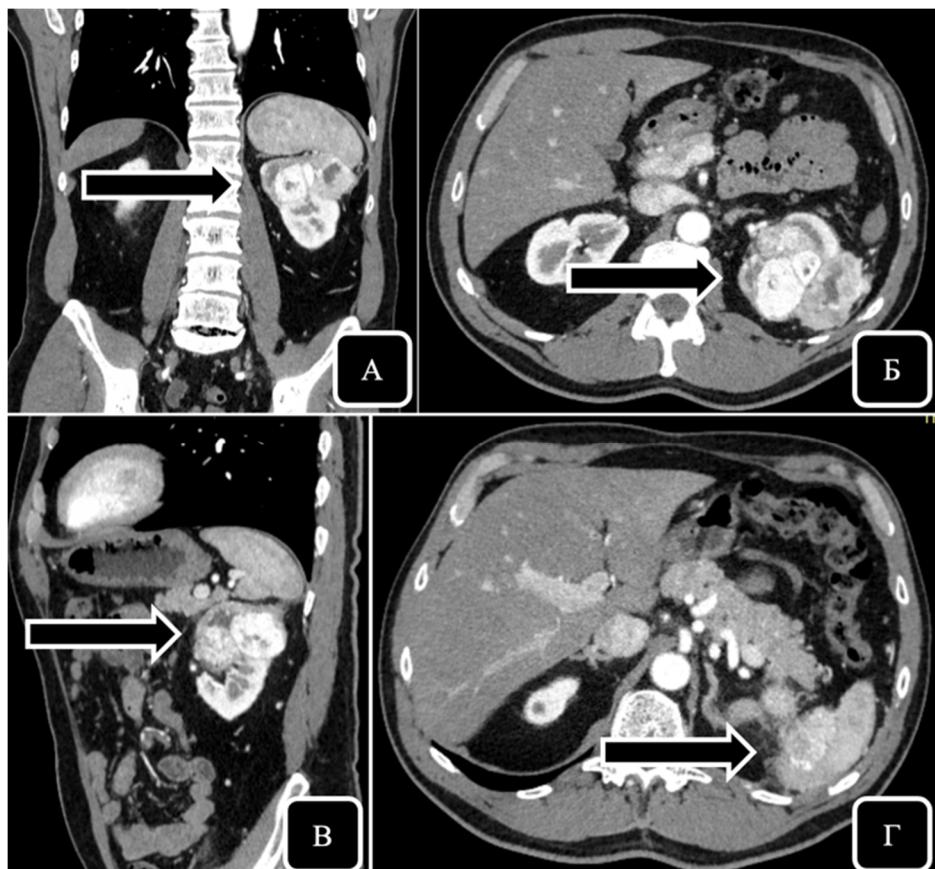
Таблица 18 – Частота выявления некроза опухоли, микроваскулярной и лимфоплазмоцитарной инвазии, участков кровоизлияния опухоли, инвазии капсулы опухоли и положительного хирургического края

Степень дифференцировки	Местный рецидив (n = 53)	
	Число пациентов	%
Некроз опухоли	28	52,8
Инвазия капсулы опухоли	23	43,4
Лимфоплазмоцитарная инвазия	13	24,5
Микроваскулярная инвазия	21	39,6
Участки кровоизлияния опухоли	19	35,8
Наличие положительного хирургического края	0	0

Клинический пример № 1

Пациенту Ц., 55 лет, по поводу рака левой почки стадии pT1bN0M0 в декабре 2014 года проведено хирургическое лечение по месту жительства в объеме открытой резекции левой почки. По данным гистологического заключения, выявлен светлоклеточный тип почечно-клеточного рака, G2, с признаками некроза и микроваскулярной инвазии. Пациент был оставлен под динамическое наблюдение в объеме: МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев в течение первых 3-лет после операции, далее каждый год в течение 2 лет, далее каждые 2 года. В марте 2023 года обратился за консультацией в МНИОИ им. П. А. Герцена в связи с жалобами на появление примеси крови в моче. Пациенту в условиях МНИОИ им. П. А. Герцена было выполнено МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием. По результатам исследования, было выявлено ки-

стозно-солидное многоузловое образование общими размерами $75 \times 45 \times 70$ мм, интенсивно накапливающее контрастное вещество в артериальную и венозную фазы. Образование прорастает верхние, средние и часть нижней чашечек, а также лоханку (6 мм до ЛМС), периренальное и заднее параренальное пространство. Опухоль плотно прилегает к селезенке с признаками инвазии в ее структуру.



Примечание – А – местный рецидив левой почки (фронтальная плоскость), Б – местный рецидив левой почки (аксиальная плоскость), В – местный рецидив левой почки (сагиттальная плоскость), Г – отсутствие границы между опухолевым узлом левой почки и селезенкой (аксиальная плоскость)

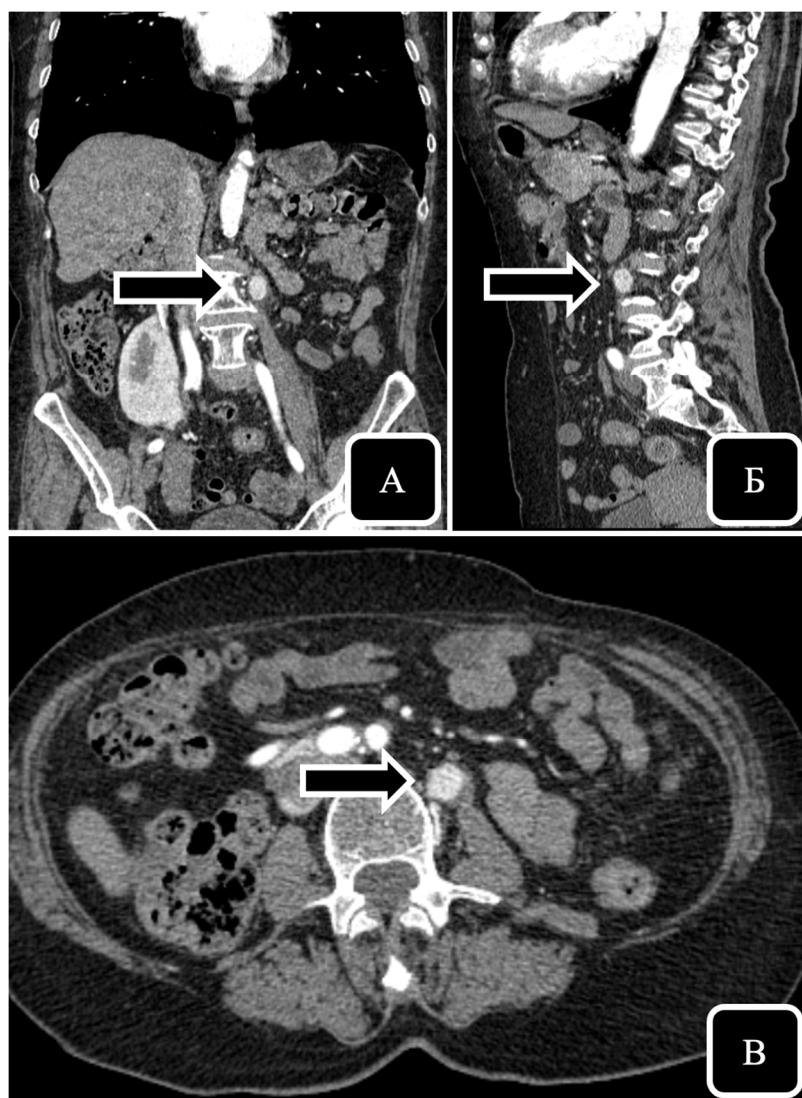
Рисунок 2 – МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием

При комплексном обследовании, по данным динамической нефросцинтиграфии, установлена средняя, ближе к тяжелой, степень нарушения паренхиматозно-выделительной функции левой почки. По данным МСКТ органов грудной клетки, признаков вторичного поражения легких не выявлено. По данным остеоцинтиграфии, признаков вторичного очагового поражения костей не выявлено. Учитывая наличие изолированного поражения левой почки, длительный период выживаемо-

сти без прогрессирования, принято решение о проведении хирургического вмешательства. 23.04.2023 проведено хирургическое вмешательство в объеме: лапароскопическая нефрадреналэктомия слева, спленэктомия (учитывая интимное прилежание опухолевого образования верхнего полюса левой почки к селезенке), парааортальная ЛАЭ. Послеоперационный период без осложнений, в отделении проводилась плановая антибактериальная, противовоспалительная, инфузционная терапия. Количество койко-дней – 4. При морфологическом исследовании послеоперационного материала подтвержден светлоклеточный рак левой почки, G3. В паренхиме опухоли очаги кровоизлияния, лимфоцитарная инфильтрация, кисты. Опухоль врастает в просвет притоков почечной вены с формированием опухолевого тромба в просвете, прорастает капсулу почки, врастает в капсулу селезенки без инвазии в ее паренхиму. В надпочечнике, селезенке вне зоны опухолевого роста и 6 исследованных лимфатических узлах паракавальной клетчатки признаков опухолевого роста не выявлено. Согласно решению междисциплинарного консилиума, пациенту рекомендовано динамическое наблюдение в объеме: УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства 1 раз в три месяца, контрольное МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, грудной клетки с в/в контрастированием 1 раз в 6 месяцев. На момент последнего контрольного обследования (20 месяцев после хирургического вмешательства) признаков местного и отдаленного прогрессирования не выявлено.

Клинический пример № 2

Пациентке З., 70 лет, по поводу рака левой почки pT1aN0M0, в феврале 2000 г. было проведено хирургическое лечение в МНИОИ им. П. А. Герцена в объеме открытой резекции левой почки. По данным гистологического заключения, выявлен светлоклеточный тип ПКР G2. Пациентка оставлена под динамическое наблюдение в объеме: УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства каждый год. В марте 2008 года выявлен местный рецидив ПКР, по поводу чего было проведено хирургическое лечение в МНИОИ им. П. А. Герцена в объеме открытой нефрадреналэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии, спленэктомии.



Примечание – А – местный рецидив рака левой почки паравертебрально (фронтальная плоскость), Б – опухолевый узел паравертебрально слева (сагиттальная плоскость), В – опухолевый узел паравертебрально слева, под медиальным контуром левой большой поясничной мышцы (аксиальная плоскость)

Рисунок 3 – МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием

По данным гистологического заключения, выявлен светлоклеточный тип ПКР G3, без инвазии за пределы капсулы почки, с врастанием в стенку лоханки, без признаков поражения парааортальных лимфатических узлов. Пациентка оставлена под динамическое наблюдение в объеме: МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев в течение первых 3-лет после операции, далее каждый год в течение 2 лет, далее каждые 2 года. При контрольном обследовании от 22.11.2020 паравертебрально на уровне L3 визуализировано объемное образование, размерами 9×9 мм. Пациентка

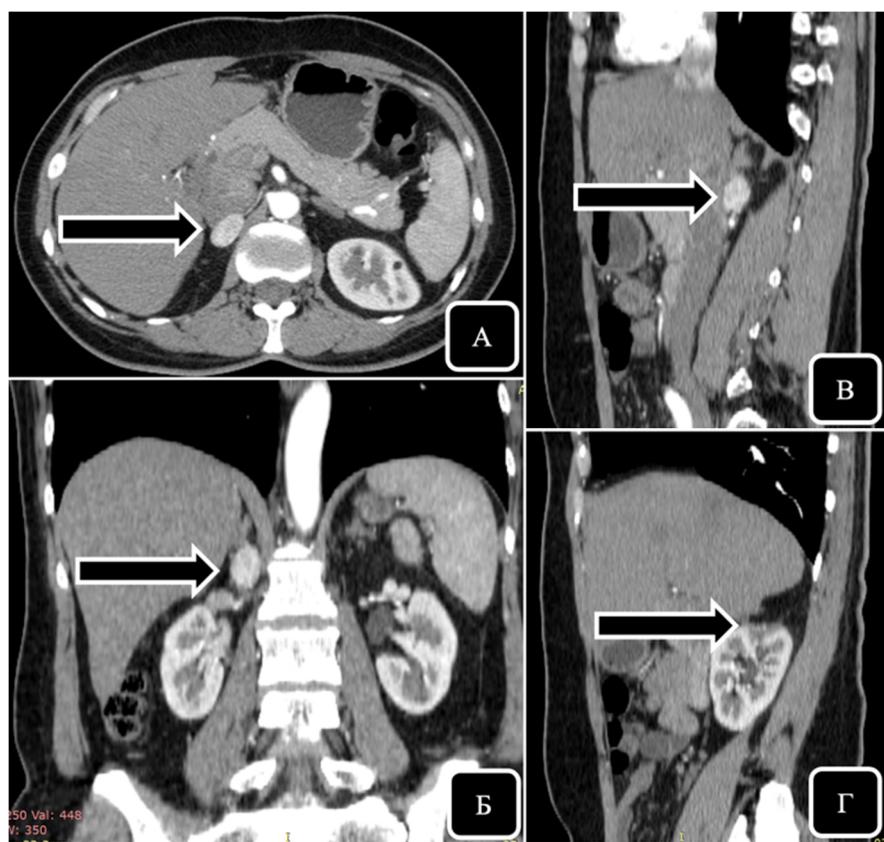
оставлена под динамическое наблюдение в объеме: МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев. При очередном обследовании от сентября 2022 г. выявлено увеличение образования до $14 \times 14 \times 18$ мм. Образование частично расположено под медиальным контуром левой большой поясничной мышцы. Без вовлечения последней. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. Для дообследования и решения вопроса о тактике лечения пациентка была направлена в МНИОИ им. П. А. Герцена. При комплексном обследовании, по данным МСКТ органов грудной клетки, признаков вторичного поражения легких не выявлено. По данным остеоцинтиграфии, признаков вторичного очагового поражения костей не выявлено. Учитывая морфологическую структуру опухоли, ее резектабельность, отсутствие данных за регионарное и отдаленное метастазирование, принято решение о проведении хирургического вмешательства. 17.10.2022 проведено хирургическое вмешательство в объеме: косая лапаротомия с иссечением послеоперационного рубца, адгезиолизис, мобилизация нисходящий ободочной кишки, интраоперационное УЗИ с целью определения границ опухоли в пределах большой поясничной мышцы, мобилизация и иссечение опухолевого образования в пределах здоровых тканей с резекцией большой поясничной мышцы; контрольное интраоперационное УЗИ с целью оценки радикальности иссечения опухолевого узла. Послеоперационный период без осложнений, в отделении проводилась плановая антибактериальная, противо воспалительная, инфузионная терапия. Количество койко-дней – 4. При морфологическом исследовании послеоперационного материала подтвержден светлоклеточный почечно-клеточный рак G3, частью – эозинофильного строения, с очагами кровоизлияний опухоли. Опухолевый узел покрыт псевдокапсулой с фокусами инвазии в нее. В крае резекции без признаков опухолевого роста. Согласно решению междисциплинарного консилиума, пациентке рекомендовано динамическое наблюдение в объеме: УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства 1 раз в три месяца, контрольное МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, грудной клетки с в/в контрастированием 1 раз в 6 месяцев. На момент

последнего контрольного обследования (22 месяца после хирургического вмешательства) признаков местного и отдаленного прогрессирования не выявлено.

Клинический пример № 3

Пациентке К., 50 лет, по поводу рака правой почки стадии pT1bN0M0 в апреле 2020 года проведено хирургическое лечение по месту жительства в объеме открытой резекции правой почки. По данным гистологического заключения, выявлен светлоклеточный тип почечно-клеточного рака, G2, с признаками лимфоваскулярной инвазии. Пациентка была оставлен под динамическое наблюдение в объеме: МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием каждые 6 месяцев в течение первых 3 лет после операции, далее каждый год в течение 2 лет, далее каждые 2 года. В сентябре 2021 года обратилась за консультацией в МНИОИ им. П. А. Герцена по результатам контрольного обследования. По данным МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, было выявлено солидное образование, с четкими ровными контурами, гомогенно накапливающее контрастный препарат, размерами $26 \times 14 \times 27$ мм, располагающееся забрюшинно справа, ретрокавально, между телом надпочечника и правой почкой.

При комплексном обследовании, по данным динамической нефросцинтиграфии, установлена низкая степень нарушения паренхиматозно-выделительной функции правой почки. По данным МСКТ органов грудной клетки, признаков вторичного поражения легких не выявлено. По данным остеоцинтиграфии, признаков вторичного очагового поражения костей не выявлено. Учитывая наличие изолированного поражения правой почки, высокую ожидаемую продолжительность жизни пациентки, принято решение о проведении хирургического вмешательства. 29.10.21 проведено хирургическое вмешательство в объеме верхне-среднесрединная лапаротомия с иссечением послеоперационного рубца, адгезиолизис, удаление рецидивной опухоли рака правой почки, резекция правого надпочечника. Послеоперационный период без осложнений, в отделении проводилась плановая антибактериальная, противовоспалительная, инфузционная терапия. Количество койко-дней – 5.



Примечание – А – местный рецидив рака почки в забрюшинном пространстве справа (аксиальная плоскость), Б – опухолевый узел забрюшинного пространства справа (фронтальная плоскость), В – опухолевый узел забрюшинного пространства справа (сагиттальная плоскость), Г – область предыдущей резекции правой почки (сагиттальная плоскость)

Рисунок 4 – МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием

При морфологическом исследовании послеоперационного материала в удаленном узле, который соответствовал строению лимфатического узла, подтвержден метастаз почечно-клеточного светлоклеточного рака почки, G2, папиллярного строения с очагами кровоизлияний опухоли. Опухоль врастает в капсулу лимфатического узла без экстранодулярного распространения. Край резекции по надпочечнику интактен. Согласно решению междисциплинарного консилиума, пациенту рекомендовано динамическое наблюдение в объеме: УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства 1 раз в три месяца, контрольное МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, грудной клетки с в/в контрастированием 1 раз в 6 месяцев. На момент последнего контрольного обследования (38 месяцев после хирургического вмешательства) признаков местного и отдаленного прогрессирования не выявлено.

3.4. Отдаленные результаты лечения больных с местным рецидивом рака почки

Медиана времени наблюдения за пациентами составила $79,60 \pm 5,03$ (ДИ 47,50–123,50) месяцев. На момент проведения исследования, 19 (35,8%) пациентов из 53 скончалось, при этом:

- 13 (68,4%) пациентов – от прогрессирования основного заболевания,
- 6 (31,6%) пациентов – от причин, не связанных с онкологическим процессом (острый инфаркт миокарда ($n = 3$), острая почечная недостаточность ($n = 1$), острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 1$), осложнения после короновирусной инфекции COVID-19 ($n = 1$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Отдаленные онкологические результаты (метод Каплана – Майера)

<i>Показатель</i>	<i>Пациенты (n = 53)</i>
Медиана времени наблюдения (мес)	$79,60 \pm 5,03$ (ДИ 47,50–123,50)
Повторный местный рецидив (n/%)	7 (13,2%)
Прогрессирование процесса (n/%)	12 (22,6%)
Смерть по любым причинам (n/%)	19 (35,8%)
Смерть по причине основного заболевания (n/%)	13 (24,5 %)
Смерть по причинам, не связанным с опухолью (n/%)	6 (11,3%)

Небольшая выборка пациентов, а также ее значительная разнородность как по объему поражения, так и по объему проведенной операции не позволяют провести сравнительный анализ выживаемости пациентов разных групп. Так как на момент исследования большинство пациентов ($n=34$; 64,2%) осталось живыми, определить медианы выживаемости не представляется возможным. В этой связи на основании метода Каплана – Майера нами были рассчитаны средние показатели длительности дожития пациентов за временные интервалы в 60 и 120 месяцев.

Для ОВ и ОСВ средняя длительность дожития за период наблюдения в 5 лет оказалась идентичной и в обоих случаях составила 56,31 месяцев (95%-й ДИ 53,28–

59,34) (График 1). 5-тилетний показатель ОВ и ОСВ в обоих случаях составил 84,6%.



График 1 – Графики 5-летней ОВ и ОСВ пациентов (графики совпадают и представлены единой кривой)

За 10-летний период наблюдения данный показатель был различным для ОВ и ОСВ и составил 94,31 месяца (95%-й ДИ 83,29–105,33 месяцев) и 99,59 месяцев (95%-й ДИ 88,67–110,51 месяцев) для ОВ и ОСВ, соответственно. 10-тилетняя ОВ составила 73,1%, 10-тилетняя ОСВ-80,8% (Графики 2 и 3).

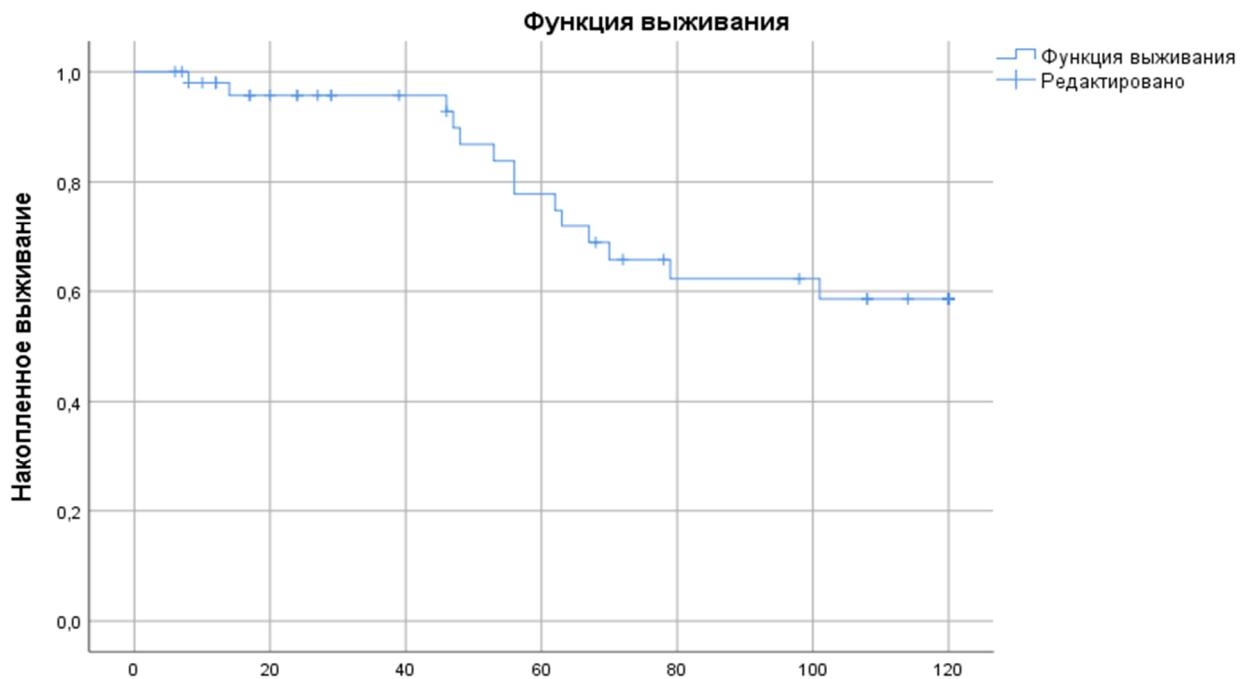


График 2 – 10-летняя ОВ пациентов

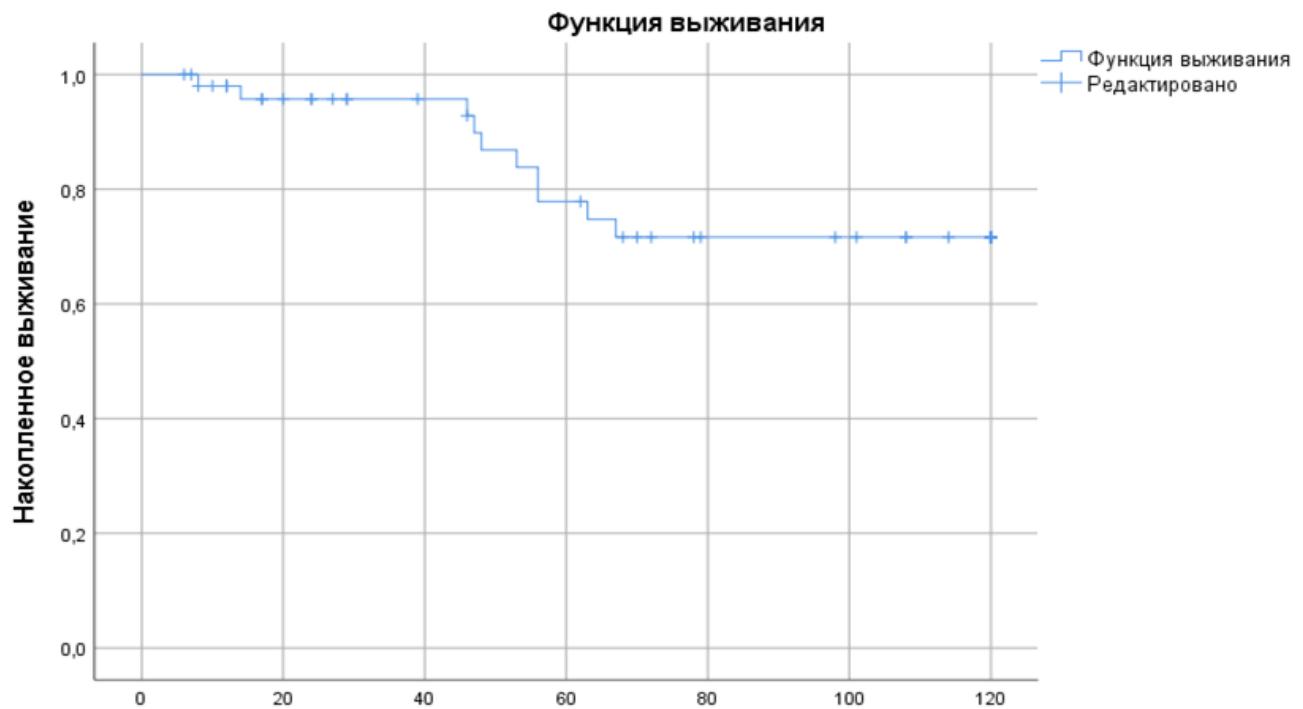


График 3 – 10-летняя ОСВ пациентов

Средняя длительность дожития пациентов до любой формы рецидива (БРВ) за 5-летний период составила 49,37 месяцев (95%-й ДИ 44,10–54,65 месяцев), а за 10-летний период – 82, 80 месяцев (95%-й ДИ 68,13–97,48 месяцев). 5-тилетняя БРВ составила 71,2%, 10-тилетняя БРВ-67,3% (График 4).

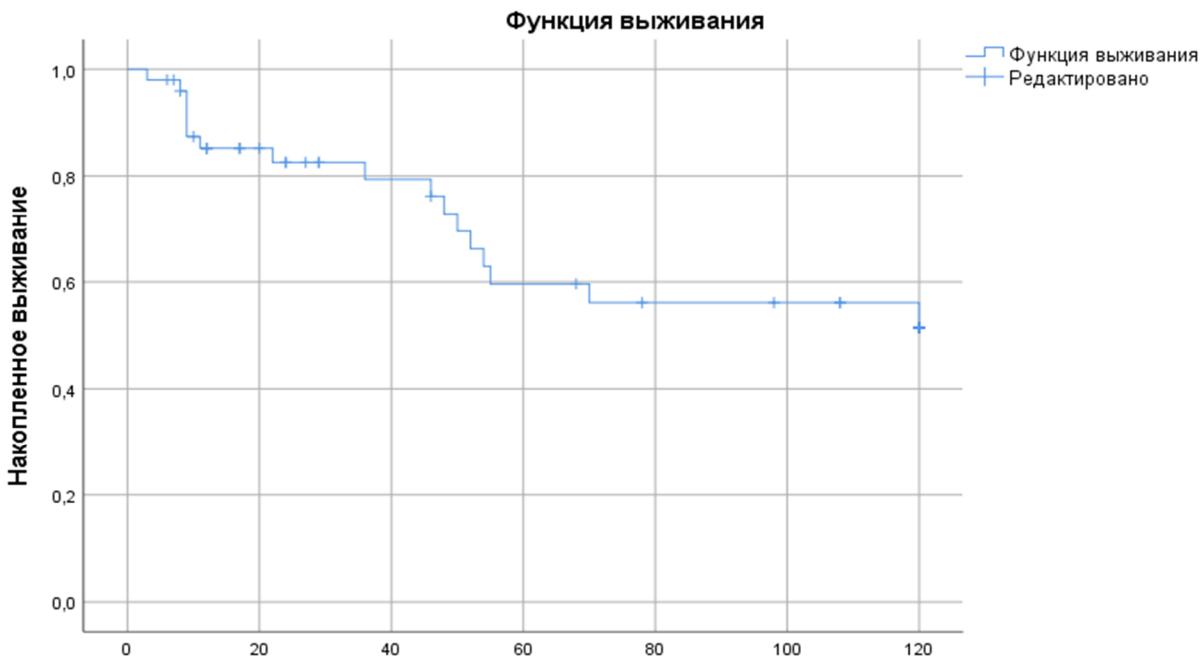


График 4 – Безрецидивная выживаемость пациентов

Показатель средней длительности дожития пациентов до локальной формы рецидива оказался выше как при 5-летнем, так и при 10-летнем наблюдении и составил 53,99 месяцев (95%-й ДИ 49,19–58,79 месяцев) и 102,40 месяцев, соответственно (95%-й ДИ 79,47–115,32 месяцев). 5-тилетняя и 10-тилетняя ЛБРВ оказались идентичными и составили по 88,5% (График 5).

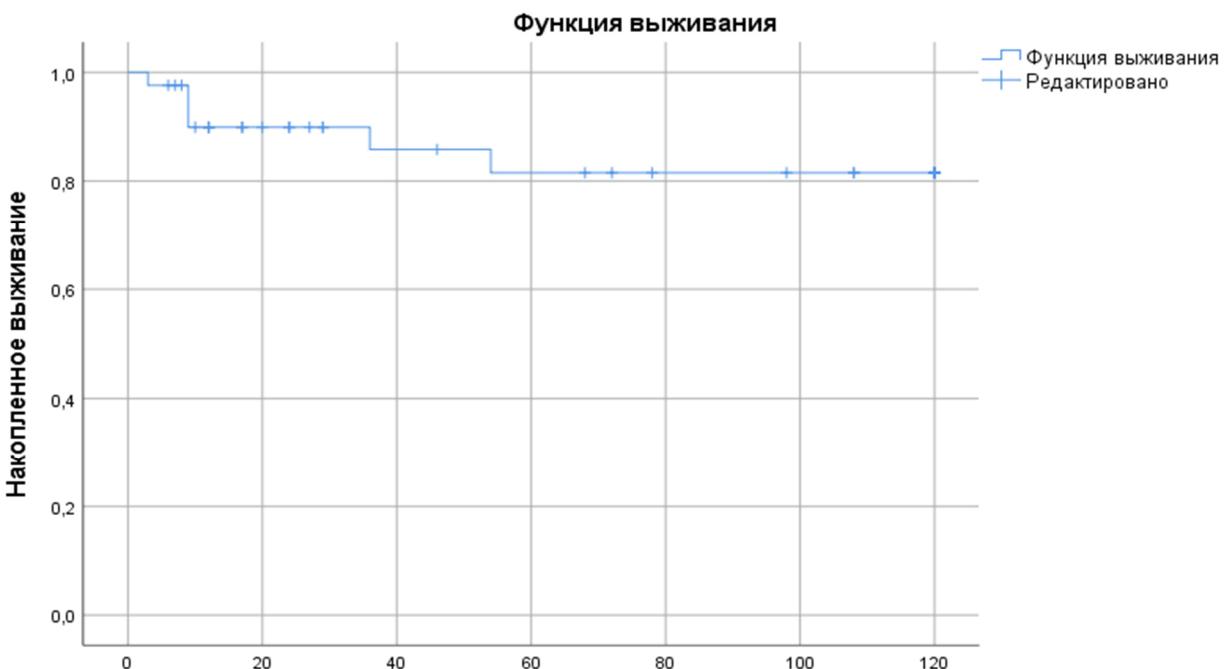


График 5 – Локальная безрецидивная выживаемость пациентов

Средняя длительность дожития пациентов до прогрессирования составила 52,41 месяцев (95%-й ДИ 47,79–57,02 месяцев) при 5-летней наблюдении и 90,47 месяцев (95%-й ДИ 76,07–104,87 месяцев) при 10-летнем наблюдении. 5-тилетняя ВБП составила 78,8%, 10-тилетняя ВБП-75,0%. (График 6).



График 6 – Выживаемость без прогрессирования

Ряду пациентов в отдаленном периоде было проведено дополнительное лечение, продемонстрированное в Таблице 20. Так, пациентам с зарегистрированным повторным местным рецидивом ($n = 7$) было выполнено повторное хирургическое иссечение в 2 случаях, стереотаксическая лучевая терапия в 1 случае, РЧА опухолевого узла в 1 случае, в одном случае пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение в связи с доброкачественностью ранее удаленной опухоли, а также незначительным размером опухоли (до 2 см). Остальным пациентам ($n = 2$) была проведена системная терапия в связи с наличием отдаленных метастазов на фоне появления местного очага. Эффективность повторного лечения была достигнута у всех пациентов. Среди пациентов с установленным прогрессированием онкологического процесса ($n = 12$) 8 человек (66,7%) получило системную терапию с эффектом, а одному пациенту (8,3%) была выполнена эмболизация левой и правой межреберных аfferентных артерий в области поясничного позвонка L2, питающих опухолевый конгломерат. Остальные пациенты ($n = 3$) умерли до начала системной терапии.

Таблица 20 – Дополнительное лечение в отдаленном послеоперационном периоде

Характер лечения	Количество случаев (n/%)
Локальное лечение по поводу местного рецидива – хирургия	2/3,8%
Локальное лечение по поводу местного рецидива – РЧА	1/1,9%
Локальное лечение по поводу местного рецидива – лучевая терапия	1/1,9%
Локальное лечение опухолевого метастаза – эмболизация сосуда, питающего узел	1/1,9%
Системная терапия при метастазировании на фоне появления местного очага	2/3,8%
Системная терапия при прогрессировании без признаков местного процесса	8/15,1%

3.5. Анализ предикторов местного рецидива рака почки

В связи с тем, что большинству пациентов (74,4%) операция по поводу первичной опухоли была проведена в стороннем учреждении готовые гистологические препараты были пересмотрены в условиях института МНИОИ им. П.А.Герцена одним специалистом-патоморфологом с целью сравнительного анализа первичной и рецидивной опухолей. Оценивались такие показатели, как: стадия заболевания, степень злокачественности опухоли, некроз опухоли, саркоматоидные и рабдоидные изменения, микроваскулярная инвазия, кровоизлияния опухоли и инвазия компонентов собирательной системы (КСС), инвазия в околопочечную клетчатку.

В ходе исследования была проведена оценка влияния ряда предоперационных показателей на вероятность развития местного рецидива ПКР. В ходе однофакторного анализа были определены наиболее вероятные факторы риска местного рецидива ПКР. Так, вероятность возникновения местного рецидива была выше в группе пациентов с диаметром первичной опухоли более 40 мм ($HR = 5,775$, $p < 0,001$), а также при наличии таких патоморфологических признаков первичной опухоли, как микрососудистая инвазия и участки кровоизлияния в опухолевой ткани ($HR = 15,120$, $p = 0,001$ и $HR = 3,277$, $p = 0,008$, соответственно). Однако негативное влияние на риск местного рецидива ПКР в ходе как однофакторного, так и многофакторного анализа было доказано только у таких показателей, как некроз опухоли ($HR = 15,377$, $p < 0,001$ и $HR = 53,555$, $p = 0,002$, соответственно), положительный хирургический край после первичной операции ($HR = 10,138$,

$p = 0,004$ и $HR = 20,782$, $p = 0,009$, соответственно) и высокая степень злокачественности ($HR = 10,909$, $p = 0,042$ и $HR = 5,679$, $p = 0,032$, соответственно). Результаты сравнительного анализа представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Однофакторный и многофакторный анализ влияния показателей на вероятность местного рецидива рака почки

<i>Параметры</i>	<i>Однофакторный анализ</i>			<i>Многофакторный анализ</i>		
	HR	95%-й ДИ	р	HR	95%-й ДИ	р
Размер опухоли (мм)	< 40	0,173	0,068–0,442	< 0,001	0,201	0,013–3,216
	> 40	5,775	2,263–14,739	< 0,001	4,971	0,311–79,482
Степень злокачественности	G1,2	1,655	0,167–16,382	0,667	5,679	1,164–27,706
	G3,4	10,909	1,096–108,552	0,042	5,679	1,164–27,706
Некроз опухоли	15,377	5,332–44,346	< 0,001	53,555	4,274–671,104	0,002
Микроваскулярная инвазия	15,120	3,233–70,704	0,001	12,100	0,814–179,798	0,070
Кровоизлияния опухоли	3,277	1,358–7,909	0,008	0,676	0,036–12,666	0,794
Наличие ПХК после первичной операции	10,138	2,140–48,020	0,004	20,782	2,132–202,553	0,009

При пошаговом алгоритме логистической регрессии были получены следующие результаты оценки влияния наиболее значимых факторов на вероятность местного рецидива рака почки, отображенные в Таблице 22. Исходя из этих данных, мы можем сделать вывод, что наиболее значимыми предикторами местного рецидива рака почки являются некроз опухоли ($p < 0,001$), микрососудистая инвазия ($p = 0,019$), положительный хирургический край после первичной операции ($p = 0,009$) и высокая степень злокачественности ($p = 0,04$).

Таблица 22 – Результаты пошагового алгоритма логистической регрессии

<i>Показатели</i>	<i>HR</i>	<i>95%-й ДИ для OR</i>	<i>P</i>
Некроз опухоли	10,624	[2,856; 39,521]	< 0,001
Микроваскулярная инвазия	9,051	[1,445; 56,692]	0,019
ПХК после первичной операции	20,782	[2,132; 202,553]	0,009
Степень злокачественности	6,127	[1,771; 21,202]	0,004

На основании данных результатов была создана прогностическая модель (График 7), отображающая значительное влияние вышеописанных критериев на вероятность развития местного рецидива рака почки ($AUC = 0,947$).

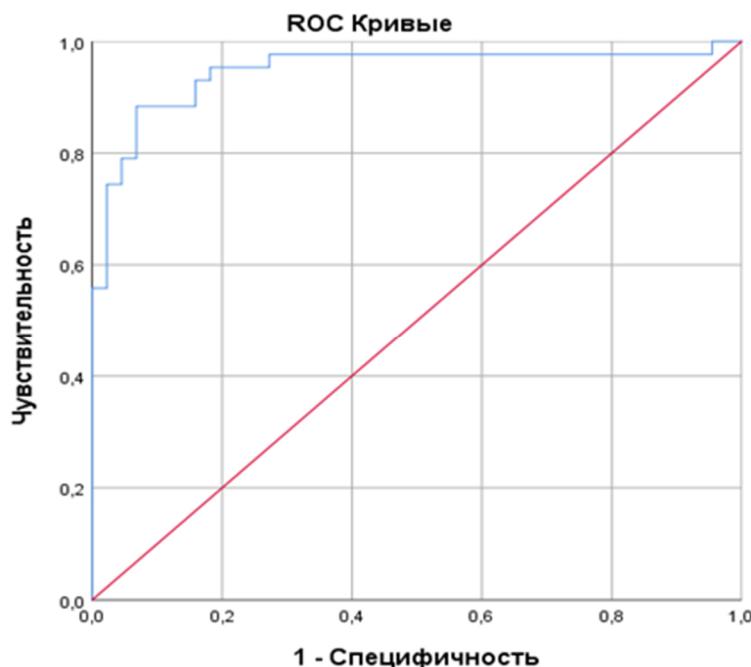


График 7 – Влияние факторов на вероятность развития местного рецидива рака почки

3.6. Факторы прогноза при местном рецидиве рака почки

В качестве предикторов, влияющих на общую и опухолево-специфическую выживаемость пациентов, оценивалось влияние следующих показателей:

- 1) пол и возраст;
- 2) индекс массы тела;
- 3) время диагностики местного рецидива;
- 4) сторона поражения;
- 5) количество опухолевых узлов;
- 6) размер опухолевых узлов;
- 7) морфологический тип опухоли;
- 8) вовлечение соседних органов и тканей;
- 9) степени злокачественности опухоли;
- 10) наличие микроваскулярной инвазии и участков кровоизлияний опухоли

- 11) наличие или отсутствие некроза в опухоли;
- 12) наличие лимфоплазмоцитарной инвазии;
- 13) наличие опухолевого тромба в почечной и нижней полой венах;
- 14) наличие вторичного поражения регионарных лимфатических узлов;
- 15) объем кровопотери;
- 16) продолжительность операции;
- 17) уровень СКФ и гемоглобина.

В ходе однофакторного и многофакторного анализа были определены основные факторы, влияющие на общую и опухолево-специфическую выживаемость пациентов. В ходе данного анализа были получены следующие результаты для общей выживаемости (Таблица 23). При однофакторном анализе для ОВ наиболее значимыми факторами оказались: количество опухолевых узлов ($HR = 1,634, p = 0,001$), микрососудистая инвазия ($HR = 5,182, p = 0,021$), вовлечение почечной ($HR = 7,131, p = 0,004$) и нижней полой вены ($HR = 15,848, p = 0,003$), а также продолжительность операции ($HR = 1,015, p < 0,001$) и объем кровопотери ($HR = 1,001, p < 0,001$). При многофакторном анализе наиболее значимыми факторами оказались количество опухолевых узлов ($HR = 3,201, p = 0,003$), микрососудистая инвазия ($HR = 103,330, p = 0,002$).

Таблица 23 – Факторы, влияющие на общую выживаемость

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95%-й ДИ	p	HR	95%-й ДИ	p
Количество опухолевых узлов	1,634	1,222–2,185	0,001	3,201	1,503–6,816	0,003
Микрососудистая инвазия	5,182	1,280–20,974	0,021	103,330	5,228–2042,243	0,002
Вовлечение нижней полой вены	15,848	2,609–96,273	0,003			
Опухолевый тромб в почечной вене	7,131	1,857–27,385	0,004			
Продолжительность операции	1,015	1,008–1,023	<0,001			
Объем кровопотери	1,001	1,001–1,002	<0,001			

Для опухолево-специфической выживаемости результаты оказались следующие (Таблица 24).

Таблица 24 - Факторы, влияющие на опухолево-специфическую выживаемость

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95%-й ДИ	p	HR	95%-й ДИ	p
Количество опухолевых узлов	2,863	1,590–5,154	<0,001	3,201	1,503–6,816	0,003
Диаметр опухоли	1,031	1,004–1,058	0,022			
Высокая степень злокачественности (G3-4)	3,590	1,075–11,988	0,038	6,304	2,016–17,902	0,025
Микроваскулярная инвазия	5,701	1,402–23,186	0,015			
Вовлечение нижней полой вены	13,401	2,213–81,166	0,005			
Опухолевый тромб в почечной вене	5,765	1,508–22,040	0,010			
Продолжительность операции	1,014	1,006–1,022	<0,001			
Объем кровопотери	1,001	1,001–1,002	<0,001			

При однофакторном анализе для ОСВ наиболее значимыми факторами оказались: количество опухолевых узлов ($HR = 2,863$, $p < 0,001$), диаметр опухоли ($HR = 1,031$, $p = 0,022$), высокая степень злокачественности опухоли ($HR = 3,590$, $p = 0,038$), микрососудистая инвазия ($HR = 5,701$, $p = 0,015$), вовлечение почечной ($HR = 5,765$, $p = 0,010$) и нижней полой вены ($HR = 13,401$, $p = 0,005$), а также продолжительность операции ($HR = 1,014$, $p < 0,001$) и объем кровопотери ($HR = 1,001$, $p < 0,001$). При многофакторном анализе наиболее значимыми факторами оказались количество опухолевых узлов ($HR = 3,201$, $p = 0,003$) и высокая степень злокачественности опухоли (G3-4) ($HR = 6,304$, $p = 0,025$).

Влияние продолжительности операции и объема кровопотери как на общую, так и на опухолево-специфическую выживаемость может опосредованно объясняться тем фактом, что данные показатели были выше у пациентов с большим объемом и распространенностью опухолевого процесса.

Для оценки прогностической значимости полученных моделей при многофакторном анализе на длительность общей и опухолево-специфической выживаемостей пациентов после проведения лечения по поводу местного рецидива рака почки были построены ROC-кривые. По данным их построения кривой показатель

AUC оказался статистически значим для обеих моделей (AUC для общей выживаемости = 0,932, AUC для опухолево-специфической выживаемости = 0,886) (Графики 8 и 9).

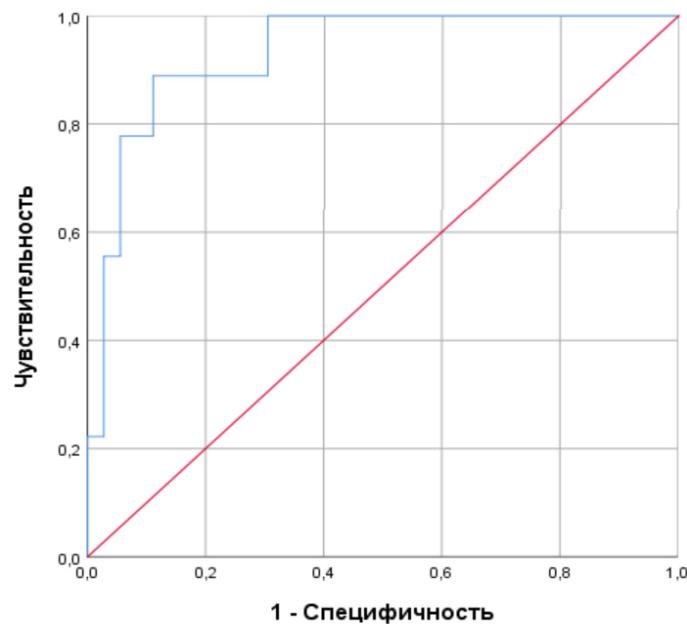


График 8 – Влияние факторов на общую выживаемость

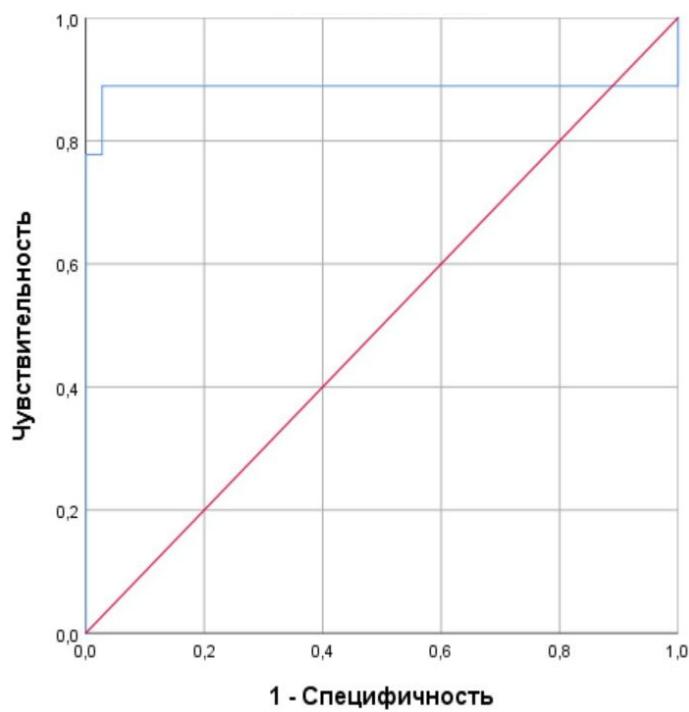


График 9 – Влияние факторов на опухолево-специфическую выживаемость

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическое наблюдение за пациентами, перенесшими лечение по поводу первичного почечно-клеточного рака, позволяет на ранних этапах выявить местный рецидив опухоли. Однако вопрос хирургического лечения данной группы пациентов до настоящего времени остается спорным. В основу работы положен анализ результатов хирургического лечения 53 пациентов с местным рецидивом рака почки разного объема и локализации. Основной метод диагностики местного рецидива в исследованной серии пациентов представлен мультиспиральной компьютерной томографией ($n=44$; 83%), в остальных случаях рецидив был обнаружен посредством магнитно-резонансной томографии ($n=2$; 3,8%) и ультразвукового исследования почек ($n=7$; 13,2%). В последнем случае, с целью подтверждения диагноза, пациентам дополнительно проводилась МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием в условиях МНИОИ им. П. А. Герцена.

Всем пациентам в условиях МНИОИ им. П. А. Герцена на догоспитальном этапе было выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с целью сравнения чувствительности методов. По данным УЗИ, у 14 (26,4%) пациентов опухоли выявлено не было, несмотря на наличие положительного результата, по данным МСКТ. Таким образом, чувствительность УЗИ в диагностике местного рецидива составила 73,6%. Чувствительность МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением составила 100%. Однако при морфологическом исследовании послеоперационного материала у 3 пациентов (5,7%) не была подтверждена злокачественность опухоли, что говорит о высокой, но не 100%-ной специфичности метода.

Чаще всего местный рецидив рака почки возникает в первые 2 года после лечения (по нашим данным, среднее время появления рецидива составляет 23,50 месяца). Данный период является наиболее важным в вопросе динамического наблюдения, которое позволяет вовремя обнаружить патологию и начать необходимое лечение. В связи с этим определена оптимальная периодичность обследования пациентов после первичного лечения рака почки: компьютерная томография

органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием через 3,6,12 месяцев после операции, далее ежегодно.

Объем и доступ хирургического вмешательства при местном рецидиве рака почки зависел от размера и расположения рецидивного опухолевого узла (-ов), а также от степени вовлечения как в опухолевый, так и в спаечный процесс рядом расположенных органов и тканей. Всего было выполнено 13 лапароскопических операций, из которых 9 представлены резекцией почки. В остальном были выполнены также классические варианты операций: 1 – лапароскопическая нефрадреналэктомия, 1 – лапароскопическая нефрэктомия, 1 – лапароскопическая нефрэктомия с забрюшинной лимфадреналэктомией, 1 – лапароскопическое иссечение одного опухолевого узла из ложа почки.

В группе открытого доступа преобладают расширенные операции (иссечение местного рецидива в сочетании с резекцией/удалением соседних органов и тканей) ($p = 0,032$). В большинстве случаев опухолевый процесс характеризуется значительной распространенностью, которая требует выполнения расширенного объема вмешательства. Это объясняет относительно небольшое количество пациентов в группе лапароскопического доступа. Так, например, в группе лапароскопического доступа размер опухоли менее 40 мм встречался в 11 случаях (84,6%), а в группе открытого доступа данный показатель оказался меньше и составил 52,5% ($p < 0,001$). В ходе исследования выявлена значимая корреляция между развитием послеоперационных осложнений и наличием сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, варикозное расширение вен нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца и др.). Благоприятным фактором прогноза является меньший объем хирургического вмешательства (чем меньше вмешательство, тем меньше осложнений), а также доступ операции (все выявленные осложнения были выявлены в группе открытого доступа). С объемом хирургического вмешательства, видом доступа и послеоперационными осложнениями, как следствие, связано увеличение продолжительности койко-дней в группе открытой операции ($10,6 \pm 2,8$ дней против $6,2 \pm 1,2$ дней при лапароскопическом доступе ($p = 0,072$).

Наиболее частым осложнением, согласно классификации Clavien – Dindo, явилась III степень у 4 пациентов (40%) в виде 1 случая реактивного плеврита, 2 случаев флотирующего тромба общей бедренной вены и одного случая некроза в области хвоста поджелудочной железы. На втором месте по частоте встречаемости – II и IVa степени: II степень в виде 2 случаев окклюзивного тромбоза мышечной вены, а IVa степень в виде 1 случая острой дыхательной и 1 случая острой почечной недостаточностей. Третье по частоте встречаемости место между собой разделили наиболее низкая и наиболее высокая степени осложнений (I и V степени), которые регистрировалась у 2 пациентов в виде нагноения послеоперационной раны (I степень, n = 1) и сердечно-сосудистой недостаточности (V степень, n = 1), приведшей к смерти пациента на первые сутки после операции. Все осложнения были отмечены в группе открытого доступа.

Неоднородность исследуемой группы не позволяет определить золотой стандарт лечения данной патологии, однако нам кажется наиболее эффективным проведение хирургического иссечения рецидивного узла (-ов) в пределах здоровых тканей (R0). Выбор доступа должен определяться, в первую очередь, объемом предполагаемой операции и характером ранее проведенного лечения. Предпочтительным вариантом доступа в проведенном исследовании был открытый (75,5%), особенно при большой распространенности образования, а также в случаях, когда по поводу первичной опухоли был выполнен открытый доступ. Лапароскопический доступ был выполнен в 13 случаях, из них в 23,1% после первичного открытого доступа, в 61,5% после первичной лапароскопической операции, причем ни в одном случае не потребовалось выполнить конверсию.

При морфологическом исследовании наиболее часто встречались опухоли до 4 см в диаметре – 60,4% (n = 32). В большинстве случаев рецидивная опухоль имела сходное строение с первичной. Лишь в 9 случаях (16,9%) выявлено изменение строения опухоли в виде: появление зернистоклеточного компонента (n = 1), папиллярного компонента (n = 3), эозинофильноклеточного компонента (n = 2). В 3 случаях (5,7%) удаленное образование было представлено доброкачественными изменени-

ями ткани (1 – ксантогранулема, 1 – тубуло-интерстициальный нефрит с «тиреоидизацией» почки, 1 – эпителиоидноклеточная ангиомиолипома). Не было выявлено статистически значимого изменения степени злокачественности рецидивного опухолевого узла по сравнению с первичной опухолью. Всего у 14 человек (26,4%) было выявлено изменение степени злокачественности без явной тенденции к росту или снижению показателя: 8 случаев снижения показателя, 6 случаев повышения показателя ($p = 0,057$).

Распределение пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли представлено следующим образом: у 47,2% при местном рецидиве выявлены низкодифференцированные опухоли (G3). Высоко- и умеренно-дифференцированные опухоли встречались у 5 (9,4%) и 22 (41,5%) пациентов. Недифференцированная опухоль верифицирована у 1 (1,9%) пациента. Некроз опухоли выявлялся чаще всего: у 28 (52,8%) пациентов. Вслед за наличием некроза опухоли, второе место занимает инвазия капсулы опухоли, которая встречалась у 23 (43,4%) пациентов. На третьем по частоте выявления месте- микроваскулярная инвазия в опухолевом узле, которая наблюдалась у 21 (39,6%) пациента.

В достаточно большом проценте случаев (43,1%) резекция/удаление рядом расположенных органов и тканей была (-о) связана (-о) не с инвазией в них опухолевого узла, а с техническими трудностями мобилизации рецидива, обусловленными выраженным спаечным процессом в зоне ранее выполненной операции. Данные результаты должны учитываться на этапе планирования операции, так как потенциальная резектабельность самого опухолевого узла, определяемая по данным МСКТ, может значительно осложниться спаечным процессом. Наличие в большинстве случаев (90%) опухолевых клеток в просвете почечных сосудов может быть результатом оставления во время первичной операции длинной культи почечных сосудов.

Медиана времени наблюдения за пациентами составила $79,60 \pm 5,03$ (ДИ 47,50–123,50) месяцев. Для ОВ и ОСВ средняя длительность дожития за период наблюдения в 5 лет в обоих случаях составила 56,31 месяцев (95%-й ДИ 53,28–59,34), за 10-летний период - 94,31 месяца (95%-й ДИ 83,29–105,33 месяцев) и 99,59

месяцев (95%-й ДИ 88,67–110,51 месяцев) для ОВ и ОСВ, соответственно. 5-тилетняя ОВ и ОСВ в обоих случаях составила 84,6%. 10-тилетняя ОВ составила 73,1%, 10-тилетняя ОСВ-80,8%. Средняя длительность дожития пациентов до любой формы рецидива за 5-летний период составила 49,37 месяцев (95%-й ДИ 44,10–54,65 месяцев), а за 10-летний–82,80 месяцев (95%-й ДИ 68,13–97,48 месяцев). 5-тилетняя БРВ составила 71,2%, 10-тилетняя БРВ-67,3%. Показатель средней длительности дожития пациентов до локальной формы рецидива составил 53,99 месяцев (95%-й ДИ 49,19–58,79 месяцев) и 102,40 месяцев (95%-й ДИ 79,47–115,32 месяцев) для 5 и 10 лет наблюдения, соответственно. 5-тилетняя и 10-тилетняя лБРВ оказались идентичными и составили по 88,5%. Средняя длительность дожития пациентов до прогрессирования составила 52,41 месяцев (95%-й ДИ 47,79–57,02 месяцев) при 5-летнем и 90,47 месяцев (95%-й ДИ 76,07–104,87 месяцев) при 10-летнем наблюдении. 5-тилетняя ВБП составила 78,8%, 10-тилетняя ВБП-75,0%.

При многофакторном анализе наиболее значимыми факторами для ОВ оказались количество опухолевых узлов ($HR = 3,201$, $p = 0,003$), микрососудистая инвазия ($HR = 103,330$, $p = 0,002$). При многофакторном анализе наиболее значимыми факторами для ОСВ оказались количество рецидивных опухолевых узлов ($HR = 3,201$, $p = 0,003$) и высокая степень злокачественности опухоли (G3-4) ($HR = 6,304$, $p = 0,025$).

В ходе многофакторного анализа были определены следующие предикторы местного рецидива рака почки: высокая степень злокачественности первичной опухоли, некроз первичной опухоли и состояние хирургического края после первичной операции. При пошаговом алгоритме логистической регрессии, наиболее значимыми предикторами местного рецидива рака почки являются некроз опухоли ($p < 0,001$), микрососудистая инвазия ($p = 0,019$), положительный хирургический край после первичной операции ($p = 0,009$) и высокая степень злокачественности ($p = 0,04$).

Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные прогнозированию и разработке номограмм по определению

групп риска местного рецидива рака почки с целью оптимизации как первичного, так и повторного лечения данных групп пациентов.

Также перспективным видится проведение исследований на большой выборке пациентов с целью определения критериев оценки сложности потенциального лечения и дальнейшего определения групп риска.

На основании данных групп целесообразным считается проведение сравнительной оценки различных методов лечения местного рецидива рака почки с целью определения их эффективности для каждой конкретной группы пациентов.

Выводы

1. Показаниями к хирургическому лечению при местном рецидиве рака почки являются отсутствие признаков отдаленного прогрессирования процесса, потенциальная резекtabельность образования и высокая ожидаемая продолжительность жизни пациента (более 5 лет). Срок появления местного рецидива не оказывает влияния на результаты хирургического лечения пациента. Разработан алгоритм выбора лечебной тактики при диагностике местного рецидива рака почки.

2. Хирургическое лечение больных с местным рецидивом рака почки является безопасным вмешательством с небольшой частотой послеоперационных осложнений (18,9%) и низкой летальностью (1,9%). Лапароскопический доступ в сравнении с открытым имеет преимущество в виде уменьшения объема кровопотери ($p = 0,014$), частоты послеоперационных осложнений ($p = 0,041$) и длительности госпитализации пациентов ($p = 0,072$).

3. Благоприятными факторами прогноза в отношении ранних послеоперационных осложнений является меньший объем хирургического вмешательства (чем меньше вмешательство, тем меньше осложнений), лапароскопический доступ и отсутствие выраженной сопутствующей патологии.

4. Хирургическое лечение больных местным рецидивом рака почки характеризуется высокими показателями выживаемости, что подтверждает эффективность данного лечения. Средняя длительность дожития за период наблюдения в 10 лет

составила 94,31 месяца (95%-й ДИ 83,29–105,33 месяцев) и 99,59 месяцев (95%-й ДИ 88,67–110,51 месяцев) для ОВ и ОСВ, соответственно.

5. Предикторами местного рецидива рака почки являются: некроз опухоли ($p < 0,001$), микрососудистая инвазия ($p = 0,019$), положительный хирургический край ($p = 0,009$) и высокая степень злокачественности ($p = 0,04$).

6. При многофакторном анализе наиболее значимыми факторами для ОВ оказались количество опухолевых узлов ($HR = 3,201$, $p = 0,003$), микрососудистая инвазия ($HR = 103,330$, $p = 0,002$); для ОСВ наиболее значимыми факторами оказались: количество рецидивных опухолевых узлов ($HR = 3,201$, $p = 0,003$) и высокая степень злокачественности опухоли (G3-4) ($HR = 6,304$, $p = 0,025$).

Практические рекомендации

1. Для выявления местного рецидива рака почки мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием является обязательным методом обследования, который характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью.

2. При выявлении местного рецидива рака почки для выбора лечебной тактики необходимо ориентироваться на размеры и распространенность опухолевого узла, отсутствие признаков отдаленного прогрессирования процесса, потенциальную резектабельность образования и высокую ожидаемую продолжительность жизни пациента.

3. Срок появления местного рецидива не должен влиять на принятие решения о необходимости проведения хирургического лечения, так как данный критерий не оказывает влияния на отдаленные онкологические результаты лечения.

4. В случае благоприятного прогноза возможно проведение хирургического вмешательства с последующим динамическим наблюдением.

5. Пациенты после лечения первичного рака почки должны находиться под обязательным регулярным динамическим наблюдением, особенно в течение первых пяти лет после операции и при выявлении у них предрасполагающих факторов риска развития местного рецидива рака почки.

6. При неблагоприятном прогнозе предпочтение следует отдавать лекарственному лечению согласно рекомендациям мировых научных сообществ.

7. На основании анализа представленной когорты пациентов ($n = 53$) предлагается следующий алгоритм диагностики и дальнейшего ведения пациентов при выявлении местного рецидива рака почки:

- Прим. 1: МСКТ ОБП и ЗП с внутривенным контрастированием через 3, 6, 12 месяцев, далее ежегодно + рентгенография ОГК ежегодно;
- Прим. 2: УЗИ ОБП и ЗП 1 раз в 3 месяца + МСКТ ОБП и ЗП, ОГК с внутривенным контрастированием 1 раз в 6 месяцев.

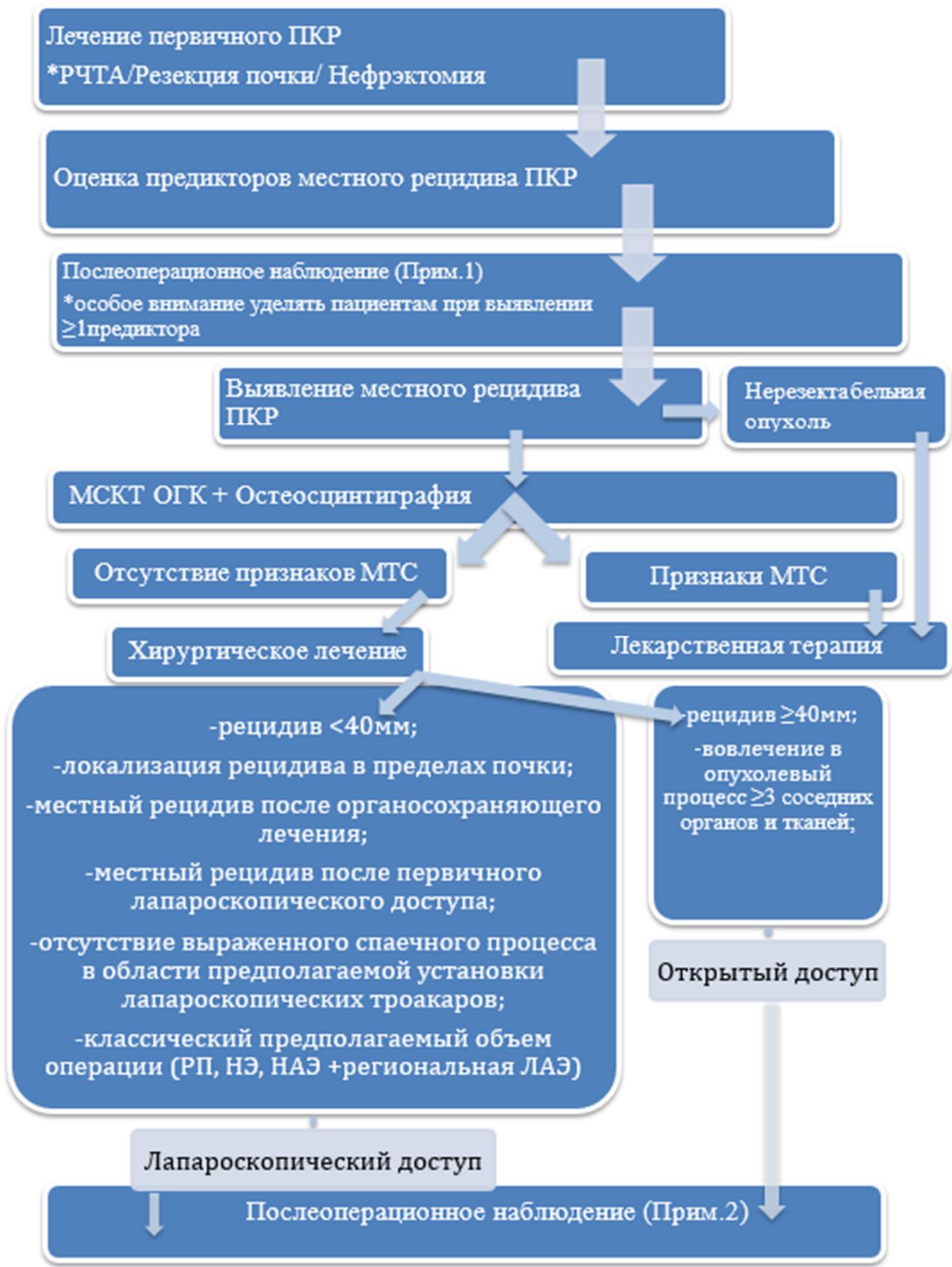


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики и дальнейшего ведения пациентов при выявлении местного рецидива рака почки

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания

ЕАУ – Европейская ассоциация урологов

ИИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек

ИКСС – инвазия компонентов собирательной системы

ИМТ – индекс массы тела

ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия

КА – криоабляция

КСС – компоненты собирательной системы

КТ – компьютерная томография

ЛАЭ – лимфаденэктомия

лБРВ – локальная безрецидивная выживаемость

ЛМС – лоханочно-мочеточниковый сегмент

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НО – некроз опухоли

НПВ – нижняя полая вена

НСО – нефрон-сберегающая операция

НЭ – нефрэктомия

ОВ – общая выживаемость

ОГК – органы грудной клетки

ОПН – острая почечная недостаточность

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОСВ – опухоловоспецифическая выживаемость

ПКР – почечно-клеточный рак

ПН – послеоперационное наблюдение

пПКР – папиллярный почечно-клеточный рак

пТА – повторная термоабляция

ПХК – положительный хирургический край

РП – резекция почки

РУ – резецированный участок

РЧА – радиочастотная абляция

скПКР – светлоклеточный почечно-клеточный рак

СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия

ТА – термоабляция

УЗДГ – ультразвуковая допплерография

хПКР – хромофорбный почечно-клеточный рак

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ESMO – Европейского общества медицинской онкологии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Petros, F. G. Oncologic outcomes of patients with positive surgical margin after partial nephrectomy: a 25-year single institution experience / F. G. Petros, M. J. Metcalfe, K.-J. Yu [et al.]. – DOI 10.1007/s00345-018-2241-7 // World Journal of Urology. – 2018. – № 7 (36). – P. 1093–1101.
- [2] Janzen, N. K. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease / N. K. Janzen, H. L. Kim, R. A. Figlin, A. S. Belldegrun. – DOI 10.1016/S0094-0143(03)00056-9. – W. B. Saunders, 2003.
- [3] Itano, N. B. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy / N. B. Itano, M. L. Blute, B. Spotts, H. Zincke. – PMID: 10893575 // J. Urol. – 2000 Aug. – № 2 (164). – P. 322–325.
- [4] Margulis, V. Predictors of Oncological Outcome After Resection of Locally Recurrent Renal Cell Carcinoma / V. Margulis, M. McDonald, P. Tamboli [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2009.01.043 // Journal of Urology. – 2009 May. – Vol. 181, No. 5. – P. 2044–2051.
- [5] Psutka, S. P. Renal fossa recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: prognostic features and oncological outcomes / S. P. Psutka, M. Heidenreich, S. A. Boorjian [et al.]. – DOI 10.1111/bju.13620 // BJU International. – 2016. – № 1 (119). – P. 116–127.
- [6] Adamy, A. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Recurrence 5 Years After Nephrectomy for Localized Renal Cell Carcinoma / A. Adamy, K. T. Chong, D. Chade [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2010.09.100 // The Journal of Urology. – 2011. – № 2 (185). – P. 433–438.
- [7] Nakano, E. Late Recurrence of Renal Cell Carcinoma after Nephrectomy / E. Nakano, H. Fujioka, M. Matsuda [et al.]. – DOI 10.1159/000463826 // Eur. Urol. – 1984. – № 5 (10). P. 347–379.
- [8] Brookman-May, S. Features Associated with Recurrence Beyond 5 Years After Nephrectomy and Nephron-Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: Development and Internal Validation of a Risk Model (PRELANE score) to Predict Late Recurrence Based on a Large Multicenter Database (CORONA/SATURN Project) / S. Brookman-May, M. May, S. F. Shariat [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2012.06.030 // European Urology. – 2013. – № 3 (64). – P. 472–477.
- [9] Dabestani, S. Increased use of cross-sectional imaging for follow-up does not improve post-recurrence survival of surgically treated initially localized R.C.C.: results from a European multicenter database (R.E.C.U.R.) / S. Dabestani, C. Beisland, G. D. Stewart [et al.]. – DOI 10.1080/21681805.2019.1588919 // Scandinavian Journal of Urology. – 2019. – № 1 (53). – P. 14–20.
- [10] Acar, Ö. Surgical Management of Local Recurrences of Renal Cell Carcinoma / Ö. Acar, Ö. Şanlı. – Hindawi Limited, 2016. – DOI 10.1155/2016/2394942.

- [11] Ferlay, J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejca.2018.07.005 // European Journal of Cancer. – 2018. № 103. P. 356–387.
- [12] Capitanio, U. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma / U. Capitanio, K. Bensalah, A. Bex [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2018.08.036 // European Urology. – 2019. – № 1 (75). – P. 74–84.
- [13] Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. – DOI 10.3322/caac.21660. – PMID: 33538338 / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2021 May. – № 3 (71). – P. 209–249.
- [14] Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
- [15] Antwi, S. O. Coffee consumption and risk of renal cell carcinoma / S. O. Antwi, J. E. Eckel-Passow, N. D. Diehl [et al.]. – DOI 10.1007/s10552-017-0913-z // Cancer Causes & Control. – 2017. – № 8 (28). – P. 857–866.
- [16] Escudier, B. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger [et al.]. – DOI 10.1093/annonc/mdz056 // Annals of Oncology. – 2019.
- [17] Bukavina, L. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update / L. Bukavina, K. Bensalah, F. Bray [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2022.08.019. – PMID: 36100483 // Eur. Urol. – 2022 Nov. – № 5 (82). – P. 529–542.
- [18] MacLennan, S. Systematic Review of Perioperative and Quality-of-life Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer / S. MacLennan, M. Imamura, M. C. Lapitan [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2012.07.028 // European Urology. – 2012. – № 6 (62). – P. 1097–1117.
- [19] MacLennan, S. Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer / S. MacLennan, M. Imamura, M. C. Lapitan [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2012.02.039 // European Urology. – 2012. – № 5 (61). – P. 972–993.
- [20] Ljungberg, B. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update / B. Ljungberg, K. Bensalah, S. Canfield [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2015.01.005 // European Urology. – 2015. – № 5 (67). – P. 913–924.
- [21] Lee, H. J. Outcomes of partial nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors / H. J. Lee, M. A. Liss, I. H. Derweesh. – DOI 10.1097/MOU.000000000000081 // Lippincott Williams and Wilkins. – 2014.
- [22] Siva, S. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney

- (IROCK) / S. Siva, A. V. Louie, A. Warner [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.31156 // Cancer. – 2017. – № 5 (124). – P. 934–942.
- [23] Thompson, R. H. Comparison of Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses / R. H. Thompson, T. Atwell, G. Schmit [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2014.07.021 // European Urology. – 2015. – № 2 (67). – P. 252–259.
- [24] Huang, W. C. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study / W. C. Huang, A. S. Levey, A. M. Serio [et al.]. – DOI 10.1016/s1470-2045(06)70803-8 // The Lancet Oncology. – 2006. – № 7 (9). – P. 735–740.
- [25] Go, A. S. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa041031 // N. Engl. J. Med. – 2004 Sep 23. – № 13 (351). – P. 1296–1305. [Erratum in: N. Engl. J. Med. – 2008. – № 4 (18). – P. 4. – PMID: 15385656].
- [26] Scosyrev, E. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results from EORTC randomized trial 30904 / E. Scosyrev, E. M. Messing, R. Sylvester [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2013.06.044 // Eur. Urol. – 2014 Feb. – Vol. 65, No. 2. – P. 372–377.
- [27] Van Poppel, H. prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma / H. Van Poppel, L. Da Pozzo, W. Albrecht [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2010.12.013. – PMID: 21186077 // Eur. Urol. – 2011 Apr. – № 4 (59). – P. 543–552.
- [28] Antonelli, A. Below Safety Limits, Every Unit of Glomerular Filtration Rate Counts: Assessing the Relationship Between Renal Function and Cancer-specific Mortality in Renal Cell Carcinoma / A. Antonelli, A. Minervini, M. Sandri [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2018.07.029. – PMID: 30104082 // Eur. Urol. – 2018 Nov. – № 5 (74). – P. 661–667.
- [29] Zhang, M. Partial versus radical nephrectomy for T1b-2N0M0 renal tumors: A propensity score matching study based on the SEER database / M. Zhang, Z. Zhao, X. Duan [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0193530. – PMID: 29489911. – PMCID: PMC5830994 // PLoS One. – 2018 Feb 28. – № 2 (13). – P. e0193530.
- [30] Shum, C. F. Matched Comparison between Partial Nephrectomy and Radical Nephrectomy for T2 N0 M0 Tumors, a Study Based on the National Cancer Database / C. F. Shum, C. D. Bahler, C. P. Sundaram. – DOI 10.1089/end.2017.0190 // J. Endourol. – 2017 Aug. – Vol. 31, No. 8. – P. 800–805.
- [31] Meskawi, M. Partial and radical nephrectomy provide comparable long-term cancer control for T1b renal cell carcinoma / M. Meskawi, A. Becker, M. Bianchi [et al.]. – DOI 10.1111/iju.12204. – PMID: 23819700 // Int. J. Urol. – 2014 Feb. – № 2 (21). – P. 122–128.

- [32] Badalato, G. M. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: A propensity scoring approach / G. M. Badalato, M. Kates, J. P. Wisnivesky [et al.]. – DOI 10.1111/j.1464-410X.2011.10597.x // BJU Int. – 2012 May. – Vol. 109, No. 10. – P. 1457–1462.
- [33] Alanee, S. Partial nephrectomy for T2 renal masses: contemporary trends and oncologic efficacy / S. Alanee, M. Nutt, A. Moore [et al.]. – DOI 10.1007/s11255-015-0975-3. – PMID: 25864101 // Int. Urol. Nephrol. – 2015 Jun. – № 6 (47). – P. 945–950.
- [34] Mir, M. C. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies / M. C. Mir, I. Derweesh, F. Porpiglia [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2016.08.060 // Eur. Urol. – Elsevier B. V., 2017 Apr. – № 4 (71). – P. 606–617.
- [35] Zhang, Y. Comparison of the oncological, perioperative and functional outcomes of partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies / Y. Zhang, G. Long, H. Shang [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajur.2019.11.004. – PMID: 33569278. – PMCID: PMC7859367 // Asian J. Urol. – 2021 Jan. – № 1 (8). – P. 117–125.
- [36] Xiong, S. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Endophytic Renal Tumors: Comparison of Operative, Functional, and Oncological Outcomes by Propensity Score Matching Analysis / S. Xiong, M. Jiang, Y. Jiang [et al.]. – DOI 10.3389/fonc.2022.916018. – PMID: 35957884; – PMCID: PMC9360524 // Front Oncol. – 2022 Jul 26. – № 12. – P. 916018.
- [37] Liu, Y. What is the difference between overall survival, recurrence-free survival and time-to-recurrence? / Y. Liu, T. Yang, Y.-W. Wei. – DOI 10.1002/bjs.11945 // Br. J. Surg. – 2020 Nov. – Vol. 107, No. 12. – P. e634.
- [38] Antonelli, A. Features of Ipsilateral Renal Recurrences After Partial Nephrectomy: A Proposal of a Pathogenetic Classification / A. Antonelli, M. Furlan, R. Tardanico [et al.]. – DOI 10.1016/j.clgc.2017.04.028. – PMID: 28533051 // Clin. Genitourin. Cancer. – 2017 Oct. – № 5 (15). – P. 540–547.
- [39] Di Franco, G. Renal cell carcinoma: The role of radical surgery on different patterns of local or distant recurrence / G. Di Franco, M. Palmeri, A. Sbrana [et al.]. – DOI 10.1016/j.suronc.2020.08.002. – PMID: 32866943 // Surg. Oncol. – 2020 Dec. – № 35. – P. 106–113.
- [40] Melissourgos, N. Multicentricity in renal cell carcinoma: can primary tumor location serve as a co-determinant of surgical treatment? / N. Melissourgos, K. Doumas, I. Messini [et al.]. – DOI 10.1016/s0302-2838(02)00037-4. – PMID: 12180226 // Eur. Urol. – 2002 Mar. – № 3 (41). – P. 262–266.
- [41] Whang, M. The Incidence of Multifocal Renal Cell Carcinoma in Patients Who are Candidates for Partial Nephrectomy / M. Whang, K. O'Toole, R. Bixon [et al.]. – DOI

- 10.1016/s0022-5347(01)66945-3 // The Journal of Urology. – 1995. – № 3 (154). – P. 968–971.
- [42] Tsivian, M. Predicting Occult Multifocality of Renal Cell Carcinoma / M. Tsivian, D. M. Moreira, J. R. Caso [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2010.03.011 // European Urology. – 2010. – № 1 (58). – P. 118–126.
- [43] Wood, E. L. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses / E. L. Wood, M. Adibi, W. Qiao [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2017.09.072. – PMID: 28941919 // J. Urol. – 2018 Feb. – № 2 (199). – P. 393–400.
- [44] Kriegmair, M. C. Young Academic Urologists Kidney Cancer working group of the European Association of Urology. Systematic Review of the Management of Local Kidney Cancer Relapse / M. C. Kriegmair, R. Bertolo, P. I. Karakiewicz [et al.]. – DOI 10.1016/j.euo.2018.06.007. – PMID: 31158097 // Eur. Urol. Oncol. – 2018 Dec. – № 1 (6). – P. 512–523.
- [45] Gires, B. Impact of routine imaging in the diagnosis of recurrence for patients with localized and locally advanced renal tumor treated with nephrectomy / B. Gires, Z. E. Khene, P. Bigot [et al.]. – DOI 10.1007/s00345-019-02724-8. – PMID: 30895362 // World J. Urol. – 2019 Dec. – № 12 (37). – P. 2727–2736.
- [46] Abu-Ghanem, Y. Positive surgical margin following radical nephrectomy is an independent predictor of local recurrence and disease-specific survival / Y. Abu-Ghanem, J. Ramon, R. Berger [et al.]. – DOI 10.1186/s12957-017-1257-6. – PMID: 29096642. – PMCID: PMC5668980 // World J. Surg. Oncol. – 2017 Nov 2. – № 1 (15). – P. 193.
- [47] Вторушин, С. В. Молекулярно-биологические факторы прогноза рака почки / С. В. Вторушин, В. О. Тараканова, М. В. Завьялова. – DOI 10.17116/patol201678156-61 // Архив патологии. – 2016. – № 1 (78). – С. 56–61.
- [48] Coons, B. J. Prognostic factors in T3b renal cell carcinoma / B. J. Coons, A. A. Stec, K. L. Stratton [et al.]. – DOI 10.1007/s00345-008-0358-9. – PMID: 19039590. – PMCID: PMC2963091 // World J. Urol. – 2009 Feb. – № 1 (27). – P. 75–79.
- [49] Sorbellini, M. Postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma / M. Sorbellini, M. W. Kattan, M. E. Snyder [et al.]. – DOI 10.1097/01.ju.0000148261.19532.2c. – PMID: 15592023 // J. Urol. – 2005 Jan. – № 1 (173). – P. 48–51.
- [50] Capogrosso, P. Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines / P. Capogrosso, U. Capitanio, G. La Croce [et al.]. – DOI 10.1016/j.euf.2015.04.001. – PMID: 28723399 // Eur. Urol. Focus. – 2016 Feb. – № 1 (3). – P. 272–281.
- [51] Yang, B. Impact of sarcomatoid differentiation and rhabdoid differentiation on prognosis for renal cell carcinoma with vena caval tumour thrombus treated surgically / B. Yang,

- H. Xia, C. Xu [et al.]. – DOI 10.1186/s12894-020-0584-z. – PMID: 32070319. – PMCID: PMC7029456 // BMC Urol. – 2020 Feb 18. – № 1 (20). – P. 14.
- [52] Zhang, L. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis / L. Zhang, Z. Zha, W. Qu [et al.]. – DOI 10.1186/s12885-018-4773-z. – PMID: 30176824. – PMCID: PMC6122538 // BMC Cancer. – 2018 Sep 3. – № 1 (18). – P. 870.
- [53] Huang, H. Microvascular invasion as a prognostic indicator in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis / H. Huang, X. W. Pan, Y. Huang [et al.]. – PMID: 26379872. – PMCID: PMC4565255 // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015 Jul 15. – № 7 (8). – P. 10779–10792.
- [54] Shimizu, T. Clinical Significance of Tumor Size, Pathological Invasion Sites Including Urinary Collecting System and Clinically Detected Renal Vein Thrombus as Predictors for Recurrence in pT3a Localized Renal Cell Carcinoma / T. Shimizu, M. Miyake, S. Hori [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics10030154. – PMID: 32178485. – PMCID: PMC7151108 // Diagnostics (Basel). – 2020 Mar 12. – № 3 (10). – P. 154.
- [55] Chen, L. Influence of tumor size on oncological outcomes of pathological T3aN0M0 renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy / L. Chen, X. Ma, H. Li [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0173953. – PMID: 28288191. – PMCID: PMC5348019 // PLoS One. – 2017 Mar 13. – № 3 (12). – P. e0173953.
- [56] Ha, U. S. Renal capsular invasion is a prognostic biomarker in localized clear cell renal cell carcinoma / U. S. Ha, K. W. Lee, J. H. Jung [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-25182-5. – PMID: 29317731. – PMCID: PMC5760639 // Sci. Rep. – 2018 Jan 9. – № 1 (8). – P. 202. – DOI 10.1038/s41598-017-18466-9. [Erratum in: Sci Rep. – 2018 May 11. – № 1 (8). – P. 7633].
- [57] Tiwari, P. Patient reported weight loss predicts recurrence rate in renal cell cancer cases after nephrectomy / P. Tiwari, L. Kumar, S. Thulkar [et al.]. – DOI 10.22034/APJCP.2018.19.4.891 // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2018 Apr. – Vol. 19, No. 4. – P. 891–895.
- [58] Ha, Y. S. KORCC study group. Impact of preoperative thrombocytosis on prognosis after surgical treatment in pathological T1 and T2 renal cell carcinoma: results of a multi-institutional comprehensive study / Y. S. Ha, J. W. Chung, S. Y. Chun [et al.]. – DOI 10.18632/oncotarget.16136. – PMID: 28969084. – PMCID: PMC5610016 // Oncotarget. – 2017 Mar 11. – № 8 (38). – P. 64449–64458.
- [59] Oh, J. J. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for non-metastatic pathological T3a renal cell carcinoma: a multi-institutional comparative analysis / J. J. Oh, S. S. Byun, S. E. Lee [et al.]. – DOI 10.1111/iju.12283. – PMID: 24118633 // Int. J. Urol. – 2014 Apr. – № 4 (21). – P. 352–357.
- [60] Серегин, А. А. Влияние хирургического края и патологической стадии опухоли на развитие рецидива опухоли после открытой резекции почки / А. А. Серегин, А. В.

Серегин, К. Б. Колонтарев, О. Б. Лоран. – DOI 10.24060/2076-3093-2024-14-1-13-19 // Креативная хирургия и онкология. – 2024. – № 1.

- [61] Wang, Q. Soluble immune checkpoint-related proteins as predictors of tumor recurrence, survival, and T cell phenotypes in clear cell renal cell carcinoma patients / Q. Wang, J. Zhang, H. Tu [et al.]. – DOI 10.1186/s40425-019-0810-y. – PMID: 31783776. – PMCID: PMC6884764 // J. Immunother Cancer. – 2019 Nov 29. – № 1 (7). – P. 334.
- [62] Giraldo, N. A. Tumor-Infiltrating and Peripheral Blood T-cell Immunophenotypes Predict Early Relapse in Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma / N. A. Giraldo, E. Becht, Y. Vano [et al.]. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-16-2848. – PMID: 28213366 // Clin. Cancer. Res. – 2017 Aug 1. – № 15 (23). – P. 4416–4428.
- [63] Rini, B. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies / B. Rini, A. Goddard, D. Knezevic. – DOI 10.1016/S1470-2045(15)70167-1. – PMID: 25979595 // Lancet Oncol. – 2015 Jun. – № 6 (16). – P. 676–685.
- [64] Barbas Bernardos, G. Influence of venous tumour extension on local and remote recurrence of stage pT3a pN0 cM0 kidney tumours / G. Barbas Bernardos, F. Herranz Amo, J. Caño Velasco [et al.]. – DOI 10.1016/j.acuro.2018.06.007. – PMID: 30268687 // Actas Urol. Esp. (Engl. Ed.). – 2019 Mar. – № 2 (43). – P. 77–83. [English, Spanish].
- [65] Marchiñena, P. G. Positive surgical margins are predictors of local recurrence in conservative kidney surgery for pT1 tumors / P. G. Marchiñena, S. Tirapegui, I. T. Gonzalez [et al.]. – DOI 10.1590/S1677-5538.– IBJU.2017.0039 // International Braz. J. Urol. – 2018 May. – Vol. 44, No. 3. – P. 475–482.
- [66] Crispen, P. L. Outcomes following partial nephrectomy by tumor size / P. L. Crispen, S. A. Boorjian, C. M. Lohse [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2008.07.047. – PMID: 18801543 // J. Urol. – 2008 Nov. – № 5 (180). – P. 1912–1917.
- [67] Andrews, J. R. Oncologic Outcomes Following Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses / J. R. Andrews, T. Atwell, G. Schmit [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2019.04.026. – PMID: 31060824 // Eur. Urol. – 2019 Aug. – № 2 (76). – P. 244–251.
- [68] Ciccarese, C. Post nephrectomy management of localized renal cell carcinoma. From risk stratification to therapeutic evidence in an evolving clinical scenario / C. Ciccarese, A. Strusi, D. Arduini [et al.]. – DOI 10.1016/j.ctrv.2023.102528. – PMID: 36905896 // Cancer. Treat. Rev. – 2023 Apr. – № 115. – P. 102528.
- [69] Zisman, A. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system / A. Zisman, A. J. Pantuck, F. Dorey [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2001.19.6.1649. – PMID: 11250993 // J. Clin. Oncol. – 2001 Mar 15. – № 6 (19). – P. 1649–1657.
- [70] Frank, I. An Outcome Prediction Model for Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treated with Radical Nephrectomy Based on Tumor Stage, Size, Grade and Necrosis:

- The Ssign Score / I. Frank, M. L. Blute, J. C. Cheville [et al.]. – DOI 10.1016/S0022-5347(05)64153-5 // Journal of Urology. – 2002 Dec. – Vol. 168, No. 6. – P. 2395–2400.
- [71] Leibovich, B. C. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials / B. C. Leibovich, M. L. Blute, J. C. Cheville [et al.]. – DOI 10.1002/cncr. 11234. – PMID: 12655523 // Cancer. – 2003 Apr 1. – № 7 (97). – P. 1663–1671.
- [72] Leibovich, B. C. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery / B. C. Leibovich, C. M. Lohse, J. C. Cheville [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo. 2018.01.005. – PMID: 29398265 // Eur. Urol. – 2018 May. – № 5 (73). – P. 772–780.
- [73] Karakiewicz, P. I. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram / P. I. Karakiewicz, A. Briganti, F. K. Chun [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2006.06.1218. – PMID: 17416852 // J. Clin. Oncol. – 2007 Apr 10. – № 11 (25). – P. 1316–1322.
- [74] Brooks, S. A. ClearCode34: A prognostic risk predictor for localized clear cell renal cell carcinoma / S. A. Brooks, A. R. Brannon, J. S. Parker [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo. 2014.02.035. – PMID: 24613583. – PMCID: PMC4058355 // Eur. Urol. – 2014 Jul. – № 1 (66). – P. 77–84.
- [75] Morgan, T. M. A Multigene Signature Based on Cell Cycle Proliferation Improves Prediction of Mortality Within 5 Yr of Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma / T. M. Morgan, R. Mehra, P. Tiemeny [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2017.12.002. – PMID: 29249291 // Eur. Urol. – 2018 May. – № 5 (73). – P. 763–769.
- [76] Brandenbarg, D. Patients' expectations and preferences regarding cancer follow-up care / D. Brandenbarg, A. J. Berendsen, G. H. de Bock. – Elsevier Ireland Ltd, 2017 Nov. 01. – DOI 10.1016/j.maturitas.2017.07.001.
- [77] Motzer, R. J. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / R. J. Motzer, E. Jonasch, N. Agarwal [et al.]. – DOI 10.6004/jnccn.2022.0001. – PMID: 34991070. – PMCID: PMC10191161 // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2022 Jan. – № 1 (20). – P. 71–90.
- [78] Donat, S. M. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline / S. M. Donat, M. Diaz, J. T. Bishoff [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2013.04.121. – PMID: 23665399 // J. Urol. – 2013 Aug. – № 2 (190). – P. 407–416.
- [79] Kuijpers, Y. A. Potentially curable recurrent disease after surgically managed non-metastatic renal cell carcinoma in low-, intermediate- and high-risk patients / Y. A. Kuijpers, R. P. Meijer, G. N. Jonges [et al.]. – DOI 10.1007/s00345-016-1822-6. – PMID: 27055532 // World J. Urol. – 2016 Aug. – № 8 (34). – P. 1073–1079.
- [80] Beisland, C. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use / C. Beisland, G. Guðbrandsdóttir, L. A. R. Reisæter [et al.]. – DOI 10.1007/s00345-016-1796-4 // World J. Urol. – 2016 Aug. – Vol. 34, No. 8. – P. 1087–1099.

- [81] Capitanio, U. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study / U. Capitanio, V. Cloutier, L. Zini [et al.]. – DOI 10.1111/j.1464-410X.2008.08259.x. – PMID: 19076149 // BJU Int. – 2009 Jun. – № 11 (103). – P. 1496–1500.
- [82] Dabestani, S. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis / S. Dabestani, C. Beisland, G. D. Stewart [et al.]. – DOI 10.1016/j.euf.2018.02.010. – PMID: 29525381 // Eur. Urol. Focus. – 2019 Sep. – № 5 (5). – P. 857–866.
- [83] Sternberg, C. N. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial / C. N. Sternberg, I. D. Davis, J. Mardiak [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2009.23.9764. – PMID: 20100962 // J. Clin. Oncol. – 2010 Feb 20. – № 6 (28). – P. 1061–1068.
- [84] Motzer, R. J. RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors / R. J. Motzer, B. Escudier, S. Oudard [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.25219. – PMID: 20549832 // Cancer. – 2010 Sep 15. – № 18 (116). – P. 4256–4265.
- [85] van Oostenbrugge, T. J. The blind spots in follow-up after nephrectomy or nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma / T. J. van Oostenbrugge, S. G. C. Kroese, J. L. H. R. Bosch, H. H. E. van Melick. – DOI 10.1007/s00345-014-1390-6 // World J. Urol. – 2015 Jun. – Vol. 33, No. 6. – P. 881–887.
- [86] Бойко, Е. В. Хирургическое лечение рецидивов почечно-клеточного рака / Е. В. Бойко, Р. М. Тилляшайхова, Ш. Т. Хасанов // Новости хирургии. – 2021. – № 2. – С. 234–241.
- [87] Велиев, Е. И. Особенности метастазирования рака почки, хирургическое лечение рецидивов и метастазов / Е. И. Велиев, А. Б. Богданов // Практическая онкология, практическая онкология. – 2005 Sep. – Т. 6, № 3. – С. 167–171.
- [88] Johnson, B. A. Current opinion in urology 2017: Focal therapy of small renal lesions / B. A. Johnson, J. A. Cadeddu. – Lippincott Williams and Wilkins, 2018 Mar 01. – DOI 10.1097/MOU.0000000000000475
- [89] Psutka, S. P. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma / S. P. Psutka, A. S. Feldman, W. S. McDougal [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2012.08.062 // Eur. Urol. – 2013 Mar. – Vol. 63, No. 3. – P. 486–492.
- [90] Okhunov, Z. Salvage Percutaneous Cryoablation for Locally Recurrent Renal-Cell Carcinoma After Primary Cryoablation / Z. Okhunov, J. Chamberlin, D. M. Moreira [et al.]. – DOI 10.1089/end.2016.0088. – PMID: 27009377 // J. Endourol. – 2016 Jun. – № 6 (30). – P. 632–637.
- [91] Nguyen, C. T. Surgical salvage of renal cell carcinoma recurrence after thermal ablative therapy / C. T. Nguyen, B. R. Lane, J. H. Kaouk [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2008.03.046. – PMID: 18485401 // J. Urol. – 2008 Jul. – № 1 (180). – P. 104–109.

- [92] Kowalczyk, K. J. Partial Nephrectomy After Previous Radio Frequency Ablation: The National Cancer Institute Experience / K. J. Kowalczyk, H. B. Hooper, W. M. Linehan [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2009.07.064 // Journal of Urology. – 2009 Nov. – Vol. 182, No. 5. – P. 2158–2163.
- [93] Yang, B. Probe ablation as salvage therapy for renal tumors in von Hippel-Lindau patients: the Cleveland Clinic experience with 3 years follow-up / B. Yang, R. Autorino, E. M. Remer [et al.]. – DOI 10.1016/j.urolonc.2011.05.008. – PMID: 21723752 // Urol. Oncol. – 2013 Jul. – № 5 (31). – P. 686–692.
- [94] Hegg, R. M. Percutaneous renal cryoablation after partial nephrectomy: technical feasibility, complications and outcomes / R. M. Hegg, G. D. Schmit, S. A. Boorjian [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2012.10.066. – PMID: 23123377 // J. Urol. – 2013 Apr. – № 4 (189). – P. 1243–1248.
- [95] Гулиев, Б. Г. Рецидив рака почки: предикторы и результаты повторной парциальной нефрэктомии (обзор литературы) / Б. Г. Гулиев. – DOI 10.17650/1726-9776-2023-19-1-141-150 // Онкоурология. – 2023.– № 1 (19). – С. 141–150.
- [96] Johnson, A. Feasibility and Outcomes of Repeat Partial Nephrectomy / A. Johnson, S. Sudarshan, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2008.03.030 // Journal of Urology. – 2008 Jul. – Vol. 180, No. 1. – P. 89–93.
- [97] Autorino, R. Repeat robot-assisted partial nephrectomy (RAPN): feasibility and early outcomes / R. Autorino, A. Khalifeh, H. Laydner [et al.]. – DOI 10.1111/j.1464-410X.2013.11800.x. – PMID: 23578234 // BJU Int. – 2013 May. – № 5 (111). – P. 767–772.
- [98] Watson, M. J. Repeat Robotic Partial Nephrectomy: Characteristics, Complications, and Renal Functional Outcomes / M. J. Watson, A. Sidana, A. W. Diaz [et al.]. – DOI 10.1089/end.2016.0517. – PMID: 27650937. – PMCID: PMC5107716 // J. Endourol. – 2016 Nov. – № 11 (30). – P. 1219–1226.
- [99] Parker, W. P. Surgical Management and Oncologic Outcomes of Recurrent Venous Tumor Thrombus after Prior Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma / W. P. Parker, S. A. Boorjian, H. B. Zaid [et al.]. – DOI 10.1016/j.euf.2016.05.003 // Eur. Urol. Focus. – 2016 Dec. – Vol. 2, No. 6. – P. 625–630.
- [100] Romeo, A. Renal fossa recurrence after radical nephrectomy: Current management, and oncological outcomes / A. Romeo, P. Garcia Marchiñena, A. M. Jurado, G. Gueglio. – DOI 10.1016/j.urolonc.2019.10.004 // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. – 2020 Feb. – Vol. 38, No. 2. – P. 42.e7–42.e12.
- [101] Boorjian, S. A. Surgical Resection of Isolated Retroperitoneal Lymph Node Recurrence of Renal Cell Carcinoma Following Nephrectomy / S. A. Boorjian, P. L. Crispen, C. M. Lohse [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2008.03.025 // Journal of Urology. – 2008 Jul. – Vol. 180, No. 1. – P. 99–103.

- [102] Russell, C. M. Oncological control associated with surgical resection of isolated retroperitoneal lymph node recurrence of renal cell carcinoma / C. M. Russell, K. Lue, J. Fisher [et al.]. – DOI 10.1111/bju.13212. – PMID: 26118331 // BJU Int. – 2016 Jun. – № 6B (117). – P. E60–E66.
- [103] Thomas, A. Z. Surgical Management of Local Retroperitoneal Recurrence of Renal Cell Carcinoma after Radical Nephrectomy / A. Z. Thomas, M. Adibi, L. D. Borregales [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2015.02.2943. – PMID: 25758610. – PMCID: PMC4666307 // J. Urol. – 2015 Aug. – № 2 (194). – P. 316–322.
- [104] Master, V. A. Carroll Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy / V. A. Master, A. R. Gottschalk, C. Kane, P. R. Carroll. – DOI 10.1097/01.ju.0000165574.62188.d0 // Journal of Urology. – 2005. – Vol. 174, No. 2. – P. 473–477.
- [105] Du, Y. J. Local Recurrence After Curative Surgical Treatment of Renal Cell Cancer: A Study of 91 Patients / Y. J. Du, C. Grüllich, B. Hadaschik [et al.]. – DOI 10.1016/j.clgc.2016.01.012 // Clin. Genitourin Cancer. – 2016 Aug. – Vol. 14, No. 4. – P. e379–e385.
- [106] Гура́рий, Л. Л. Хирургическое лечение рецидива рака почки / Л. Л. Гура́рий, Я. В. Гри́днева // Онкоурология. – 2008 Jan. – Т. 1. – С. 56–58.
- [107] De Meerleer, G. Radiotherapy for renal-cell carcinoma / G. De Meerleer, V. Khoo, B. Escudier [et al.]. – DOI 10.1016/S1470-2045(13)70569-2. – PMID: 24694640 // Lancet Oncol. – 2014 Apr. – № 4 (15). – P. e170–e177.
- [108] Liu, Y. Locoregional recurrence after nephrectomy for localized renal cell carcinoma: Feasibility and outcomes of different treatment modalities / Y. Liu, X. Zhang, H. Ma [et al.]. – DOI 10.1002/cam4.4790. – PMID: 35506551. – PMCID: PMC9741970 // Cancer. Med. – 2022 Dec. – № 11 (23). – P. 4430–4439.
- [109] Stenman, M. Overall survival after stereotactic radiotherapy or surgical metastasectomy in oligometastatic renal cell carcinoma patients treated at two Swedish centres 2005–2014 / M. Stenman, G. Sinclair, P. Paavola [et al.]. – DOI 10.1016/j.radonc.2018.04.028 // Radiotherapy and Oncology. – 2018 Jun. – Vol. 127, No. 3. – P. 501–506.
- [110] Monfardini, L. Local Recurrence of Renal Cancer After Surgery: Prime Time for Percutaneous Thermal Ablation? / L. Monfardini, G. M. Varano, R. Foà [et al.]. – DOI 10.1007/s00270-015-1100-9 // Cardiovasc. Intervent Radiol. – 2015 Dec. – Vol. 38, No. 6. – P. 1542–1547.
- [111] Thanos, L. Nonoperable recurrent renal cell carcinoma: Management with embolization and CT-guided RF ablation / L. Thanos, M. Pomomi, S. Mylona [et al.]. – DOI 10.1007/s00270-005-0179-9 // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2006 Aug. – Vol. 29, No. 4. – P. 702–705.

- [112] Сай, Е. В. Результаты лечения местных рецидивов почечно-клеточного рака / Е. В. Сай, В. Б. Матвеев, М. И. Волкова. – DOI 10.17650/1726-9776-2008-4-1-9-15 // Онкоурология. – 2008. – Т. 1, № 4. – С. 9–15.
- [113] Nakada, S. Y. Resection of Isolated Fossa Recurrence of Renal-Cell Carcinoma After Nephrectomy Using Hand-Assisted Laparoscopy / S. Y. Nakada, D. B. Johnson, L. Hahnfield, D. F. Jarrard // J. Endourol. – 2004 Jun. – Vol. 16, No. 9. – P. 687–688.
- [114] Bandi, G. Single Center Preliminary Experience with Hand-Assisted Laparoscopic Resection of Isolated Renal Cell Carcinoma Fossa Recurrences / G. Bandi, C. C. Wen, T. D. Moon, S. Y. Nakada. – DOI 10.1016/j.urology.2007.08.067 // Urology. – 2008 Mar. – Vol. 71, No. 3. – P. 495–499.
- [115] Yohannan, J. Laparoscopic resection of local recurrence after previous radical nephrectomy for clinically localized renal-cell carcinoma: perioperative outcomes and initial observations / J. Yohannan, T. Feng, J. Berkowitz. – DOI 10.1089/end.2010.0051. – PMID: 20629564 // J. Endourol. – 2010 Oct. – № 10 (24). – P. 1609–16012.
- [116] Sanli, O. Laparoscopic excision of local recurrence of renal cell carcinoma / O. Sanli, S. Erdem, T. Tefik [et al.]. – DOI 10.4293/108680812X13517013316393. – PMID: 23484571. – PMCID: PMC3558899 // JSLS. – 2012 Oct-Dec. – № 4 (16). – P. 597–605.
- [117] Sandhu, S. S. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma / S. S. Sandhu, A. Symes, R. A'Hern [et al.]. – DOI 10.1111/j.1464-410X.2005.05331.x. – PMID: 15705072 // BJU Int. – 2005 Mar. – № 4 (95). – P. 522–525.
- [118] Schrodter, S. Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma / S. Schrodter, O. W. Hakenberg, A. Manseck [et al.]. – PMID: 11912377 // J. Urol. – 2002 Apr. – № 4 (167). – P. 1630–1633.
- [119] Göğüş, Ç. Isolated local recurrence of renal cell carcinoma after radical nephrectomy: Experience with 10 cases / Ç. Göğüş, S. Baltaci, Y. Bedük [et al.]. – DOI 10.1016/S0090-4295(02)02582-7 // Urology. – 2003 May. – Vol. 61, No. 5. – P. 926–929.
- [120] Gilbert, D. Robotic Excision of Recurrent Renal Cell Carcinomas With Laparoscopic Ultrasound Assistance / D. Gilbert, R. Abaza. – DOI 10.1016/j.urology.2015.01.036 // Urology. – 2015 May. – Vol. 85, No. 5. – P. 1206–1210.
- [121] Гулиев, Б. Г. Робот-ассистированная повторная резекция рецидивных опухолей почки / Б. Г. Гулиев, – DOI 10.17650/1726-9776-2023-19-1-37-45 // Онкоурология. – 2023. – № 1 (19). – С. 37–45.
- [122] Marchioni, M. Management of local recurrence after radical nephrectomy: surgical removal with or without systemic treatment is still the gold standard. Results from a multi-center international cohort / M. Marchioni, P. Sountoulides, M. Furlan [et al.]. – DOI 10.1007/s11255-021-02966-9. – PMID: 34417970. – PMCID: PMC8494713 // Int. Urol. Nephrol. – 2021 Nov. – № 11 (53). – P. 2273–2280.

- [123] Brehmer, B. Resection of metastasis and local recurrences of renal cell carcinoma after presurgical targeted therapy: probability of complete local control and outcome / B. Brehmer, C. Kauffmann, C. Blank [et al.]. – DOI 10.1007/s00345-016-1865-8 // World J. Urol. – 2016 Aug. – Vol. 34, No. 8. – P. 1061–1066.
- [124] Gorin, M. A. Neoadjuvant Nivolumab in Patients with High-risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma / M. A. Gorin, H. D. Patel, S. P. Rowe [et al.]. – DOI 10.1016/j.euo.2021.04.002. – PMID: 34049847. – PMCID: PMC9310083 // Eur. Urol. Oncol. – 2022 Feb. – № 1 (5). – P. 113–117.
- [125] Bex, A. Efficacy, safety, and biomarker analysis of neoadjuvant avelumab/axitinib in patients (pts) with localized renal cell carcinoma (RCC) who are at high risk of relapse after nephrectomy (NeoAvAx) / A. Bex, Y. Abu-Ghanem, J. V. Van Thienen [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – №6 (40), suppl. – P. 289–289.
- [126] Wang, Y. Presurgical therapy in the management of local retroperitoneal recurrence of renal cell carcinoma after radical nephrectomy / Y. Wang, J. Huang, C. Zhang [et al.]. – DOI 10.1002/ijc.34173. – PMID: 35712762 // Int. J. Cancer. – 2023 Jan 1. – № 1 (152). Special issue "The advance of solid tumor research in China". – P. 24–30.
- [127] Chapin, B. F. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma / B. F. Chapin, S. E. Delacroix Jr, S. H. Culp [et al.]. – DOI 10.1016/j.euro.2011.05.032. – PMID: 21621907. – PMCID: PMC4378825 // Eur. Urol. – 2011 Nov. – № 5 (60). – P. 964–971.
- [128] Волкова, М. И. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака / М. И. Волкова, Б. Я. Алексеев, О. А. Гладков [и др.] // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2022. – Т. 12. – С. 579–588.
- [129] Yip, W. Perioperative Complications and Oncologic Outcomes of Nephrectomy Following Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Multicenter Collaborative Study / W. Yip, A. Ghoreifi, T. Gerald [et al.]. – DOI 10.1016/j.euo.2023.03.003. – PMID: 37005212 // Eur. Urol. Oncol. – 2023 Dec. – № 6 (6). – P. 604–610.