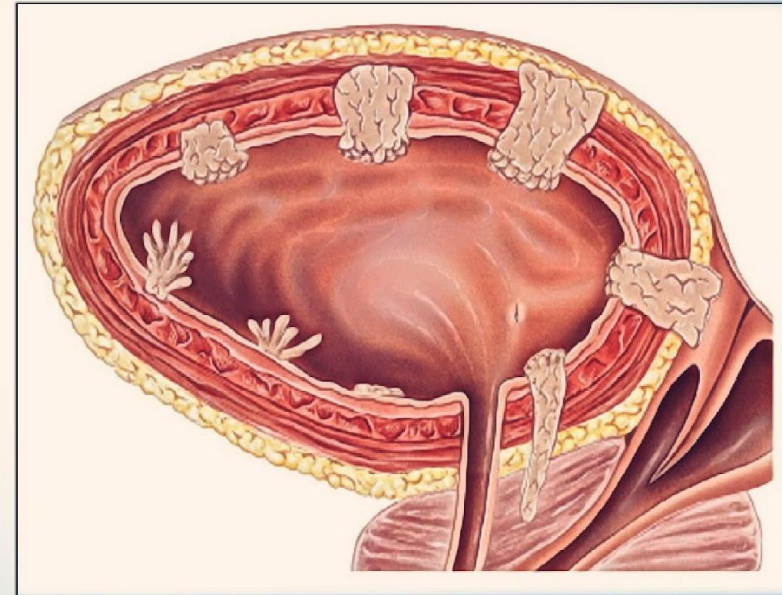
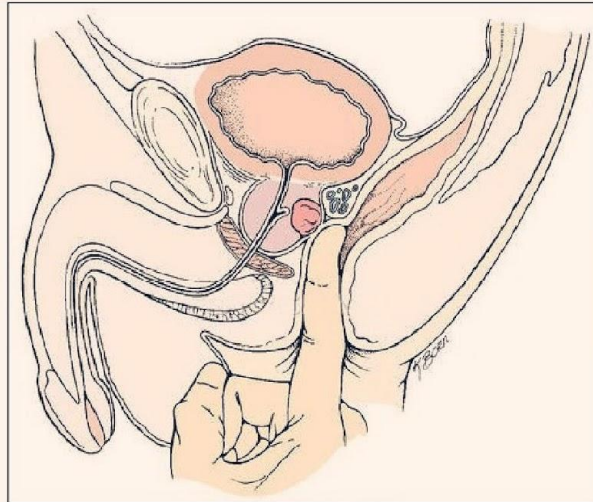


Пухлини сечовидільної системи

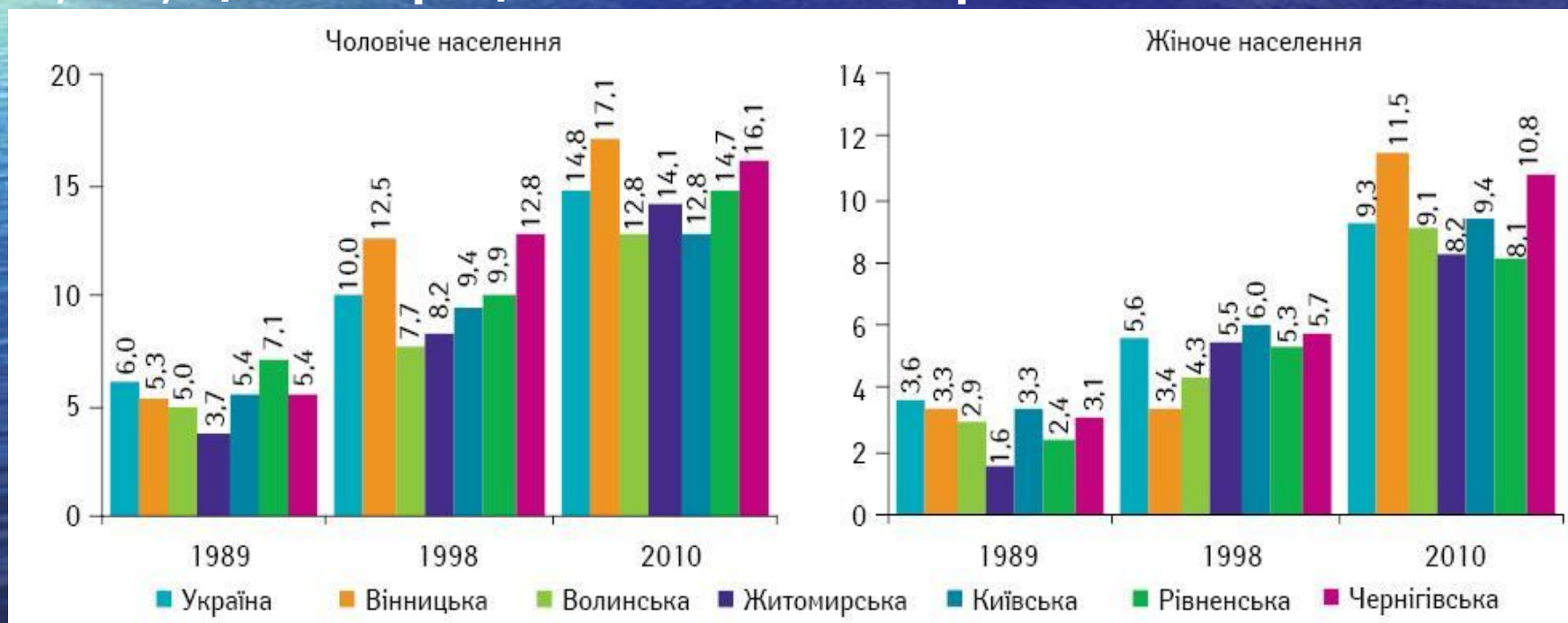


Лектор:
Проф. Ю.Б. Борис

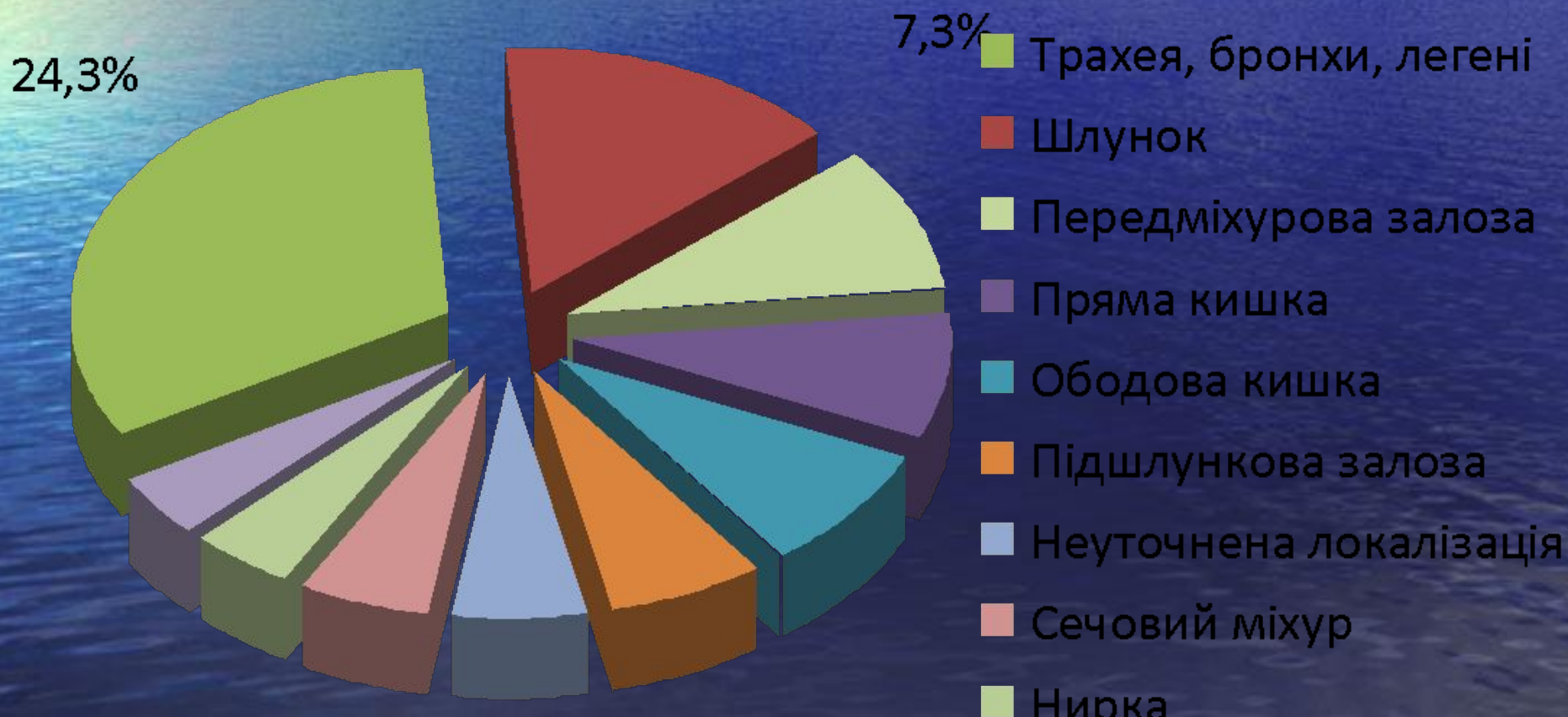
РАК НИРКИ

Епідеміологія.

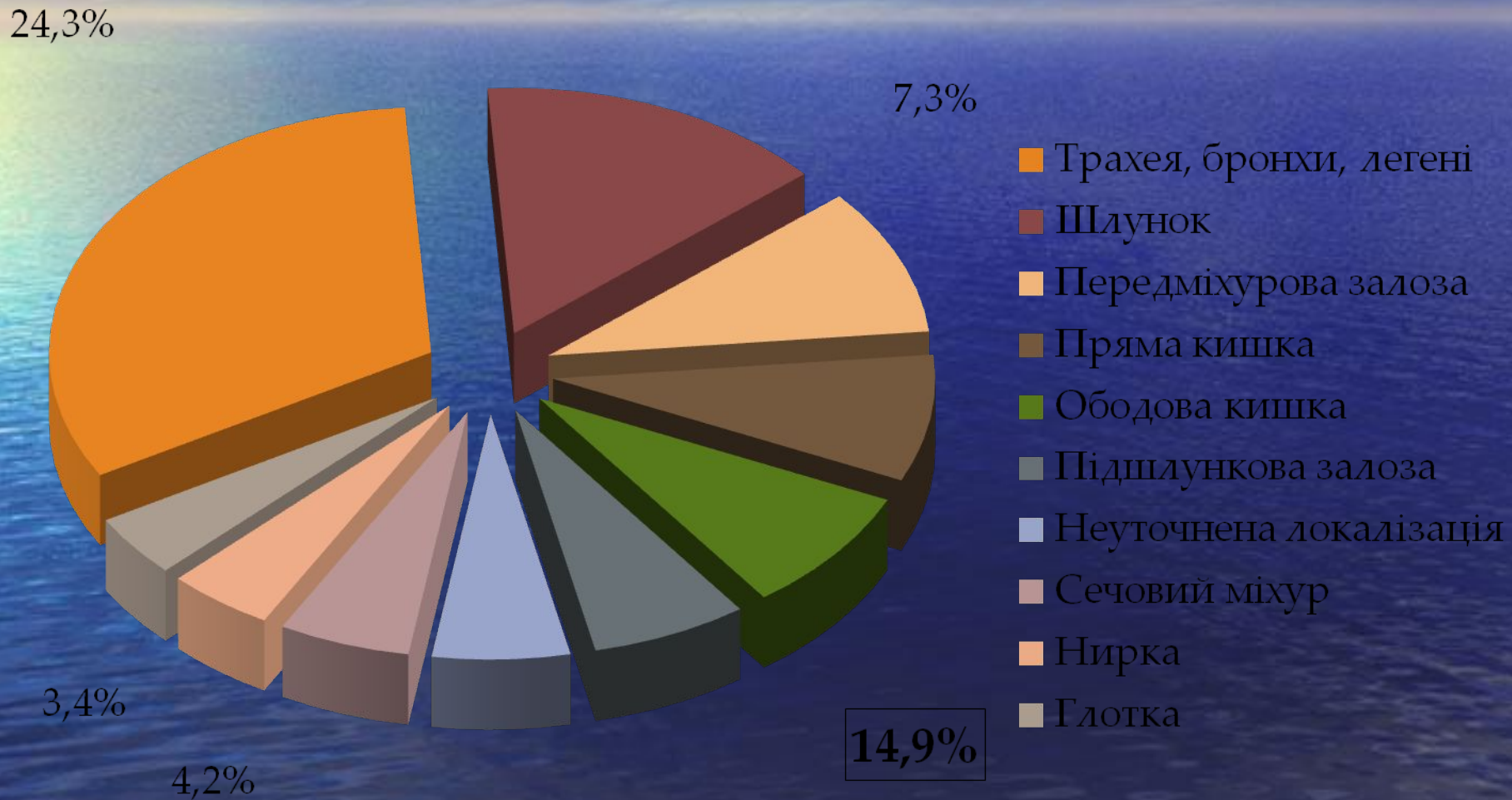
В структурі онкологічної захворюваності рак нирки посідає 10 рейтингове місце і складає 2-3 % серед усіх злоякісних пухлин. В Україні 2016 року діагностовано 5465 випадків раку нирки. В Львівській області минулого року захворіло 149 осіб (79 чоловіків та 70 жінок, тобто співвідношення бл. 1:1) Показник захворюваності по Україні 13,0 випадків на 100 тис. населення. За останні роки спостерігається значний ріст захворюваності на рак нирки, причому чоловіки хворіють у 2 рази частіше від жінок. Середній вік хворих становить близько 60 років. Приємно зазначити, що відсоток хворих, які отримали спецікування в області 2016 року становить 85,4 %, що є найкращим показником в Україні.



Питома вага основних 10 нозологічних форм ЗН в структурі захворюваності на ЗН населення України у 2011 році (чоловіки), %



Питома вага основних 10 нозологічних форм ЗН в структурі смертності на ЗН населення України у 2011 році (чоловіки), %



Етіологія

Причини виникнення раку нирки остаточно не з'ясовані. Вважається, що на розвиток цього захворювання істотно впливають наступні чинники:

- **Генетичні**
- **Гормональні**
- **Імунологічні**
- **Інші фактори:** *паління тютюну* (ризик виникнення пухлини нирок у курців зростає з 30 до 60 %), *ожиріння*, що пов'язують з гормональним дисбалансом, зокрема, надлишком естрогенів. Отримані наукові дані про можливість індукції цього захворювання *хімічними речовинами-канцерогенами* (деякі промислові барвники, нафтопродукти, отрутохімікати, солі важких металів).
- **генетична схильність (2-4 %).** Зокрема, рак нирки діагностується у 24-45 % пацієнтів з синдромом *фон Гіппель-Ліндау (von Hippel-Lindau – VHL)*. В основі синдрому лежить зародкова мутація в однойменному гені, що розміщений на хромосомі 3p25. було виявлено, що ген VHL приймає участь у адаптації клітини до умов гіпоксії. При його інактивації клітина запускає реакції адаптації до гіпоксії навіть у тому випадку, коли оксигенація тканин зберігається на нормальному рівні. В результаті спостерігається аномальна гіперпродукція багатьох факторів росту, у т.ч. таких, які сприяють посиленому ангиогенезу.

Класифікація раку нирки по Фурману

Загальноприйнятою системою стадіювання НКР служить Міжнародна класифікація TNM, що рекомендована для клінічної та наукової роботи, яка чітко висвітлює ступінь розповсюдження пухлинного процесу з метою вирішення лікувальної тактики :

T – первинна пухлина

- *T_x – первинна пухлина не може бути оцінена*
- *T₀ – немає даних про первинну пухлину*
- *T₁ – пухлина ≤ 7с м в найбільшому діаметрі, обмежена ниркою.*
- *T_{1a} – пухлина ≤ 4 см в найбільшому діаметрі, обмежена ниркою.*
- *T_{1b} – пухлина > 4 см, але ≤ 7 см в найбільшому діаметрі, обмежена ниркою.*
- *T₂ – пухлина > 7 см в найбільшому діаметрі, обмежена ниркою.*
- *T_{2a} – пухлина > 7 см, але ≤ 10 см в найбільшому діаметрі, обмежена ниркою.*
- *T_{2b} – пухлина > 10 см в найбільшому діаметрі, обмежена ниркою.*
- *T₃ – пухлина поширюється на великі вени або інвазія в навколониркову клітковину, але не в суміжний наднирник і не виходить за межі фасції Героти.*
- *T_{3a} – пухлина поширюється на ниркову вену чи її сегментарні гілки, або пухлина проростає в паранефральну клітковину чи/або нирковий синус, але не виходить за межі фасції Героти.*
- *T_{3b} – пухлина поширюється на нижню порожнисту вену нижче діафрагми*
- *T_{3c} – пухлина поширюється на нижню порожнисту вену або її стінку вище діафрагми*
- *T₄ – пухлина поширюється за межі фасції Героти (включає проростання в суміжний наднирник).*

N – регіонарні лімфатичні вузли

- *N_x – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені*
- *N₀ – немає ознак метастазування в регіонарні лімфатичні вузли*
- *N₁ – метастази в одному лімфатичному вузлі*
- *N₂ – метастазування більше, ніж в один регіонарний лімфатичний вузол*
- *M – віддалені метастази*
- *M₀ – немає віддалених метастазів*
- *M₁ – віддалені метастази*

Градація ядра пухлинної клітини по Фурману є найбільш загальною системою гістологічної градації раку нирки. Незважаючи на різницю інтерпретації, що залежить від морфолога, ступінь анаплазії клітинного ядра є незалежним прогностичним фактором.

G – гістологічна градація

- *G_x – ступінь диференціювання не може бути оцінений*
- *G₁ – високодиференційована пухлина*
- *G₂ – помірнодиференційована пухлина*
- *G₃₋₄ – низькодиференційована / недиференційована пухлина*

Крім градації по Фурману визначають гістологічні підтипи, саркоматоїдні елементи, мікросудинну інвазію, вогнища некрозу пухлини, а також інвазію в порожнисту систему нирки.

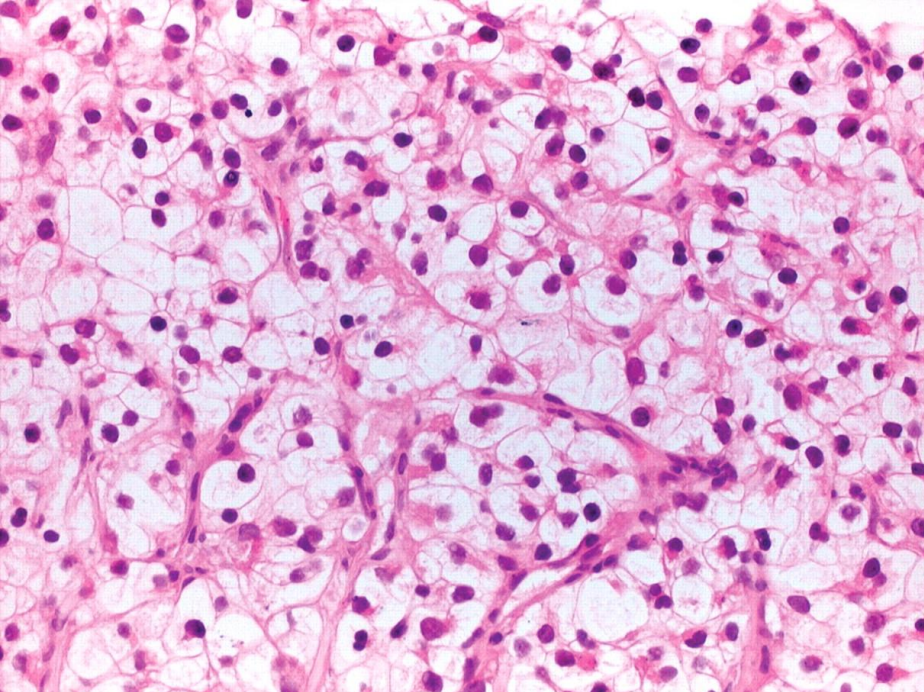
Загалом, розрізняють 5 основних види гістологічних підтипів НКР:

- - світлоклітинний рак (80 – 90 %);
- - папілярний рак (10 – 15 %);
- - хромофобний рак (4 – 5 %);
- - рак збірних каналців (Белліні) (1%);
- - некласифіковані випадки раку нирки.

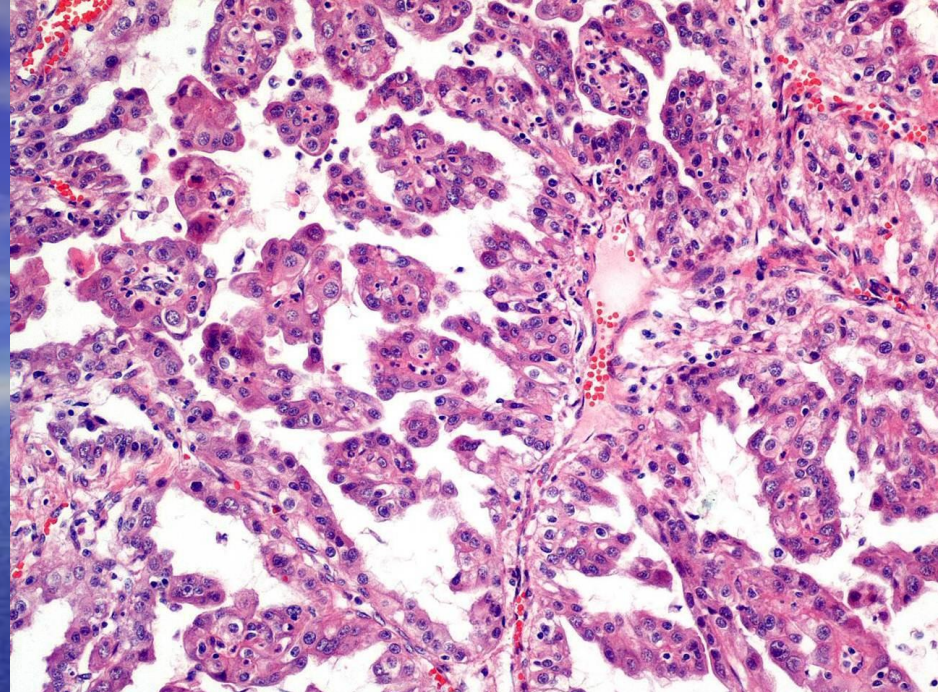
Серед пацієнтів на папілярний рак було виявлено дві прогностично різні групи:

- Тип 1 – пухлини з низьким злоякісним потенціалом, з наявністю хромофільної цитоплазми. Благоприємний прогноз;
- Тип 2 – пухлина високого злоякісного потенціалу з еозинофільною цитоплазмою та високою схильністю до метастазування.

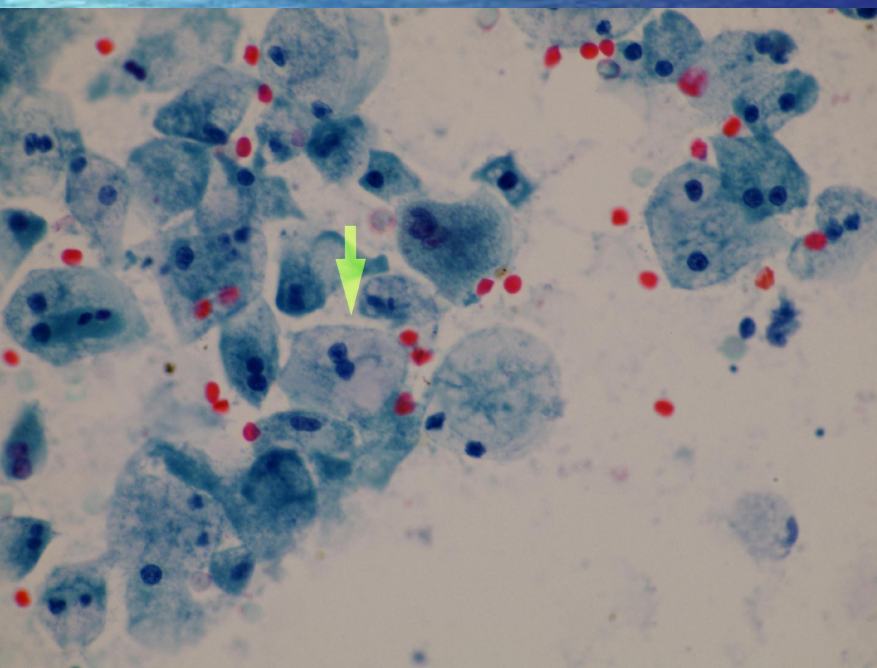
Розподіл НКР на вищеописані підтипи було підтверджено на молекулярному рівні за допомогою генетичних та цитогенетичних досліджень .



1. Світлоклітинний рак нирки



2. Папілярний рак нирки



3. Хромофобний рак нирки – вказано стрілкою.

Групування за стадіями

Стадія I	T_1	N_0	M_0
Стадія II	T_2	N_0	M_0
Стадія III	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_1	M_0
	T_3	N_0	M_0
	T_3	N_1	M_0
	T_{3a}	N_0	M_0
	T_{3a}	N_1	M_0
	T_{3b}	N_0	M_0
	T_{3b}	N_1	M_0
	T_{3c}	N_0	M_0
	T_{3c}	N_1	M_0
Стадія IV	T_4	N_0	M_0
	T_4	N_1	M_0
	Будь-яке T	N_2	M_0
	Будь-яке T	Будь-яке N	M_1

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ РАКУ НИРКИ

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ РАКУ НИРКИ	
МІСЦЕВІ СИМПТОМИ	ЗАГАЛЬНІ СИМПТОМИ
<ul style="list-style-type: none">• Біль у попереку• Пухлина, що пальпується• Гематурія• Варикоцеле	<ul style="list-style-type: none">• Анемія• Високі показники ШОЕ• Втрата апетиту• Схуднення• Слабкість• Артеріальна гіпертензія

Особливе місце в клінічній картині раку нирки займають симптоми, зумовлені розвитком метастазів. При метастатичному ураженні легень виникають кашель і кровохаркання. Кісткові метастази проявляються болем, патологічним переломом, компресією спинного мозку. Ураження головного мозку супроводжується знеацька появою і стрімким наростанням неврологічної симптоматики.

Діагностика

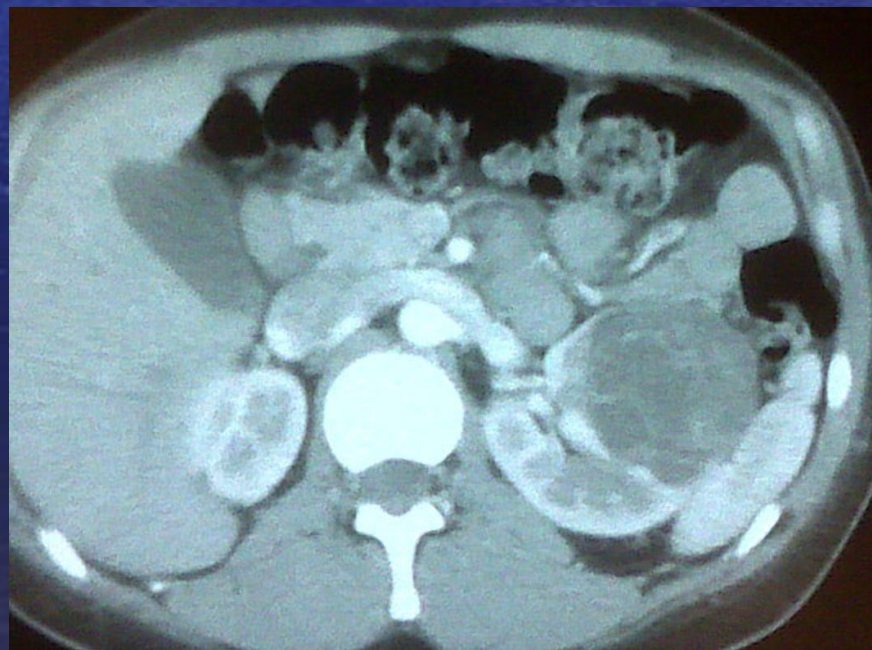
МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ РАКУ НИРКИ

ЛАБОРАТОРНІ

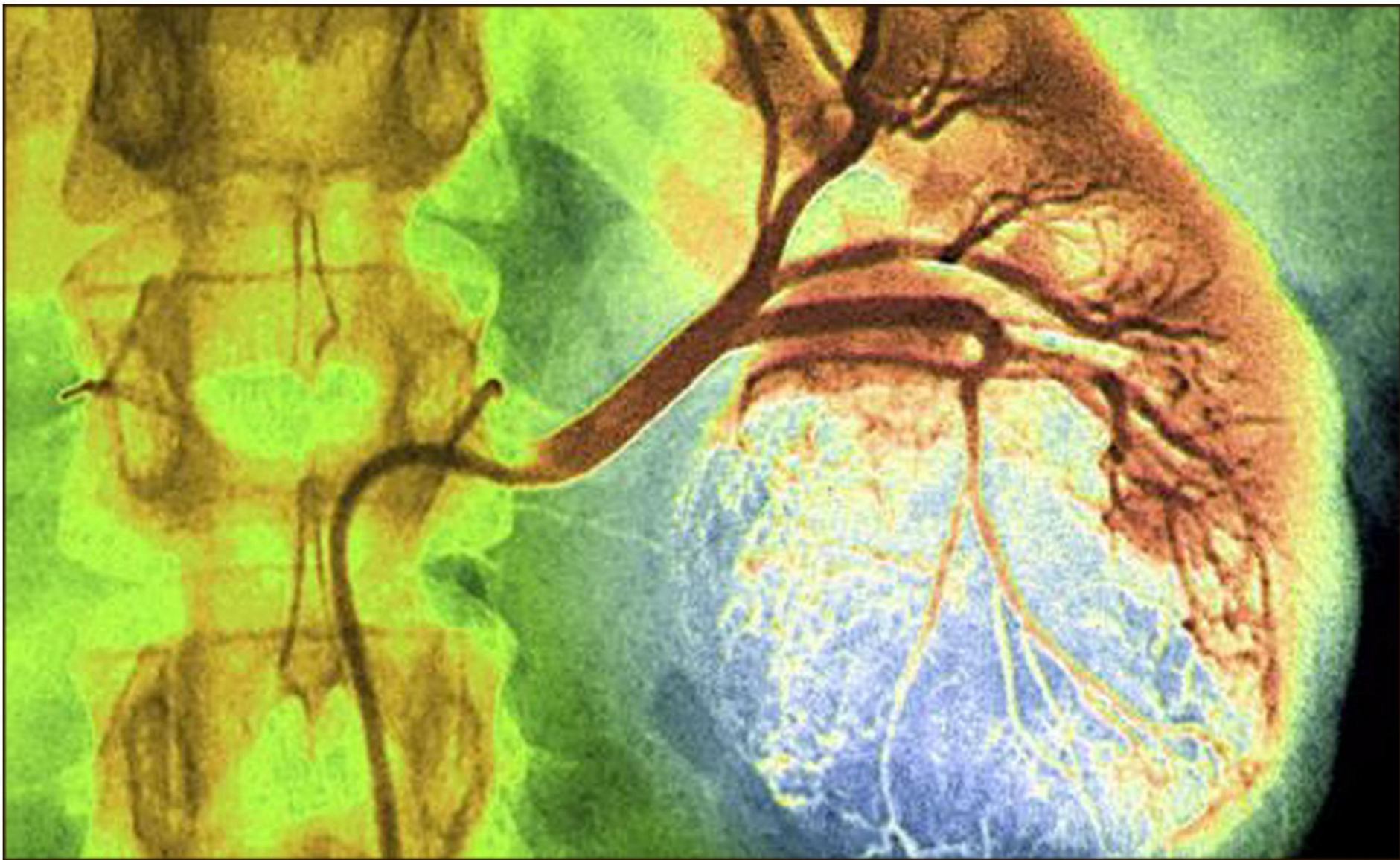
- Визначення рівня гемоглобіну (зазвичай нижчий за рахунок гематурії)
- Визначення рівня ШОЕ (зазвичай високе);
- Визначення рівня креатиніну та сечовини (функціональний стан нирок), лужної фосфатази (метастази в печінку, кістки);
- Визначення показника рівнів онкомаркерів Tu M2-РК, SCC, СА-125

ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ

- Рентгенологічні дослідження:
 - оглядова рентгенографія,
 - екскреторна урографія,
 - ретроградна пієлографія,
 - КТ ОЧП (з контрастуванням),
 - ренографія.
- УЗД нирок;
- Тонкоголкова пункційна біопсія під контролем УЗД;
- Сцинтиграфія нирок з ^{99m}Tc -ДМСА;
- Вазографія НПВ та аорти (виключення тромбу).



Справа представлено зразки комп'ютерних томограм з візуалізацією пухлин лівої нирки



Кольорова екскреторна урографія лівої нирки, пацієнта з нирковоклітинною карциномою в нижньому полюсі (чорна). Видно частину катетера в черевному відділі аорти.

МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ РАКУ НИРКИ

ХІРУРГІЧНИЙ	ХІМІОТЕРАПІЯ	ІМУНОТЕРАПІЯ	ТАРГЕНТНА ТЕРАПІЯ
<p>Операція:</p> <ul style="list-style-type: none">- радикальна нефректомія;- лапароскопічна нефректомія;- резекція нирки (одного з полюсів);- енуклеація пухлинного вузла (за умови наявності капсули)- лімфаденектомія за умови ураження лімфовузлів;- кріоабляція;- радіочастотна термоабляція.	<p>Ефективна лише у 6% випадків.</p> <p>Застосовують карбоплатин або цисплатин в дозі 75-100 мг/м² в 1-й день та гемцитабін в дозі 1000-1250 мг/м² в 1-й та 8-й дні.</p>	<p>Інтерферон-α</p> <p>Застосовують в дозі 3-12 млн. Од тричі на тиждень підшкірно чи внутрішньо-м'язово протягом тривалого часу (до повної регресії захворювання або прогресування).</p> <p>Інтерлейкін-2</p> <p>Застосовують в дозі 18 млн. Од щоденно протягом 5-ти днів внутрішньовенно, потім по схемі 18-9 млн. Од протягом 3-х тижнів.</p>	<p>Сорафеніб</p> <p>“НЕКСАВАР” (інгібітор Raf-кінази, яка відіграє провідну роль у стимуляції ангиогенезу). Добова доза – 400 мг (1 таблетка [капсула]×2 рази на добу).</p> <p>Сунітиніб</p> <p>(інгібітор тирозинкінази, який пригнічує пухлинний ангиогенез),</p> <p>Бевацизумаб (моноклональні антитіла до фактора росту ендотелію судин),</p> <p>Ерлотиніб (інгібітор тирозинкінази рецепторів епідермального фактора росту),</p> <p>Інфіксимаб (моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлини) та інші.</p>

ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ РАКУ НИРКИ

I стадія (T1N0M0)	– резекція нирки (відкрита чи лапароскопічна)
II стадія (T2N0M0)	– резекція нирки (відкрита чи лапароскопічна): при об'ємі функціонуючої паренхіми нирки на боці ураження більше 55%; – радикальна нефректомія (відкрита чи лапароскопічна)*
III стадія (T3N0M0, T1-3N1M0)	– резекція нирки (відкрита чи лапароскопічна): при об'ємі функціонуючої паренхіми нирки на боці ураження більше 55%;– радикальна нефректомія (відкрита чи лапароскопічна)*: виконується при пухлинах T1-3aN0-1M0;– радикальна нефректомія з тромбектомією*: виконується при пухлинах T3в-сN0-1M0
IV стадія (T4N0-1M0, T1-4N2M0, T1-4N0-2M1)	– радикальна нефректомія* (виконується в стадії T1-3N2M0, T1-3N0-2M1 при можливості видалення первинної пухлини і метастазів); – циторедуктивна резекція (при об'ємі функціонуючої паренхіми нирки на боці ураження більше 55%); – циторедуктивна нефректомія*; – операції з метою видалення віддалених метастазів: – резекція кістки; – ампутація кінцівки; – атипова резекція легені; – лобектомія.

Радикальна нефректомія

* Радикальна нефректомія передбачає трансабдомінальний доступ із дотриманням принципів Робсона:

- раннє перев'язування ниркових судин до маніпуляції з пухлиною;
- широка мобілізація нирка поза фасцією Героти;
- уникнення контакту з пухлиною та її розриву;
- інтактне видалення препарату.

Видалення іпсилатерального незміненого (за даним РКТ, МРТ до операції) наднирника не є обов'язковим при стандартній нефректомії. Хоча є 2 виключення з даного правила:

- пухлина великих розмірів, що розміщується у верхньому полюсі нирки та ризиком інвазії в тканину наднирника;
- пухлина більше 7см в діаметрі, асоційована із підвищеним ризиком метастазу в наднирник.

Розширена лімфодисекція не покращує виживаність в групі хворих без клінічно визначених збільшених лімфатичних вузлів та віддалених метастазів. Для пацієнтів із пальпаторно визначеними чи за допомогою РКТ збільшеними лімфовузлами, лімфодисекція повинна бути виконана для забезпечення адекватного стадіювання пухлинного процесу та визначення прогнозу!

Виконання емболізації перед стандартною радикальною нефректомією не покращує результатів хірургічного лікування! Емболізація, як паліативний метод, може бути використана:

- у хворих з профузною макрогематурією, які не можуть перенести хірургічне лікування;
- перед видаленням масивних паравертебральних метастазів.

Органозберігаючі операції

Органозберігаючі операції виконані при розмірі пухлини менше 4см, дозволяють досягнути віддалених результатів безрецидивної виживаності таких, як у пацієнтів, що перенесли радикальну нефректомію і є радикальним методом лікування!

Стандартними показаннями до органозберігаючих операцій є:

- абсолютні – єдина нирка (анатомічно чи функціонально);
- відносні – функціонуюча контрлатеральна нирка при наявності інтеркурентного процесу, який може привести до погіршення ниркової функції в майбутньому;
- вибіркові – локалізований рак нирки при наявності здорової контрлатеральної нирки.

Органозберігаючі операції при пухлинах 4-7см в діаметрі можуть виконуватись вибраним пацієнтам в медичних закладах, що мають великий досвід подібних втручань.

При органозберігаючому хірургічному лікуванні пухлини більше 7см в діаметрі післяопераційне спостереження повинно вестись більш ретельно у зв'язку із підвищеним ризиком місцевого рецидиву.

Наявність навіть мінімального негативного хірургічного краю при резекції нирки дозволяє уникнути підвищеного ризику місцевого рецидиву.

Лапароскопічна нефректомія

При лапароскопічній нефректомії доступ повинен відповідати онкологічним принципам відкритої нефректомії, розробленої Робсоном:

- раннє перев'язування ниркових судин до маніпуляції з пухлиною;
- широка мобілізація нирка поза фасцією Героти;
- уникнення контакту з пухлиною та її розриву;
- інтактне видалення препарату.

При достатньому досвіді оперуючого хірурга, лапароскопічна резекція є рівноцінною альтернативною відкритої операції в певній категорії пацієнтів і повинна бути прерогативою спеціалізованих центрів. Оптимальним показанням до подібної операції є пухлина відносно малих розмірів, що розміщується по периферії.

ІНШІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ РАКУ НИРКИ

ХІМІОТЕРАПІЯ	ІМУНОТЕРАПІЯ	ТАРГЕНТНА ТЕРАПІЯ
<p>Ефективна лише у 6% випадків.</p> <p>Застосовують карбоплатин або цисплатин в дозі 75-100 мг/м² в 1-й день та гемцитабін в дозі 1000-1250 мг/м² в 1-й та 8-й дні.</p>	<p>Інтерферон-α</p> <p>Застосовують в дозі 3-12 млн. Од тричі на тиждень підшкірно чи внутрішньо-м'язево протягом тривалого часу (до повної регресії захворювання або прогресування).</p> <p>Інтерлейкін-2</p> <p>Застосовують в дозі 18 млн. Од щоденно протягом 5-ти днів внутрішньовенно, потім по схемі 18-9 млн. Од протягом 3-х тижнів.</p>	<p>Сорафеніб</p> <p>“НЕКСАВАР” (інгібітор Raf-кінази, яка відіграє провідну роль у стимуляції ангиогенезу). Добова доза – 400 мг (1 табл. [капсула] × 2 рази на добу).</p> <p>Сунітиніб</p> <p>(інгібітор тирозинкінази, який пригнічує пухлинний ангиогенез),</p> <p>Бевацизумаб</p> <p>(моноклональні антитіла до фактора росту ендотелію судин),</p> <p>Ерлотиніб</p> <p>(інгібітор тирозинкінази рецепторів епідермального фактора росту),</p> <p>Інфіксимаб</p> <p>(моноклональні антитіла до фактора некрозу пухлини) та інші.</p>

Медикаментозне лікування

Медикаментозне лікування солідних пухлин проводиться у відділенні хіміотерапії або амбулаторно під наглядом онкоуролога за місцем проживання .

Рекомендації для першої та другої лінії терапії метастатичного нирково-клітинного раку.

Лікування	Група ризику або попереднє лікування	Рекомендований препарат
1-ша лінія терапії	Низький або середній ризик	Сунітініб Бевацизумаб + ІНФ-альфа
	Високий ризик	Пазопаніб Темзиролімус
2-га лінія терапії	Цитокіни VEGFR mTOR(-)	Сорафеніб Еверолімус Клінічні дослідження

Медикаментозне лікування метастатичного раку нирки (хіміотерапія, імунотерапія, таргетна терапія)

Назва препарату	Схема введення та дози
Інтерферон альфа-2 β	Інтерферон-альфа: <i>Індуційний цикл:</i> 18 млн МО – п/ш \times 3 рази на тиждень протягом 10 тижнів. <i>Підтримуючий цикл:</i> 18 млн МО – п/ш \times 3 рази на тиждень протягом 13 тижнів
Інтерферон альфа-2 β + Бевацизумаб	Інтерферон-альфа: <i>Індуційний цикл:</i> 18 млн МО – п/ш \times 3 рази на тиждень протягом 10 тижнів. <i>Підтримуючий цикл:</i> 18 млн МО – п/ш \times 3 рази на тиждень протягом 13 тижнів Бевацизумаб – 10 мг/кг кожні 2 тижні постійно
Сорафеніб	400 мг всередину кожні 12 годин (зранку та ввечері) постійно 28 денними циклами
Сунітініб	50 мг всередину щоденно в 1-28 день, потім перерив 14 днів (4 тижні лікування, 2 тижні перерва) кожні 6 тижнів (сумарна доза на 6-тижневий цикл – 2400 мг)
Пазопаніб	800 мг всередину 1 раз на день до прогресування хвороби або розвитку неприйнятної токсичності
Еверолімус	10 мг всередину щоденно постійно до появи ознак прогресування захворювання

*Класифікація кист нирок по Bosniak M.A.
(The Bosniak classification of renal cystic
masses)*



Категорії кист по Bosniak

I категорія — це неускладнені, прості, доброякісні тонкостінні кисти нирок без перегородок, кальцифікатів або солідного компоненту. Вміст має рідинну щільність, не контрастується. Ці кисти чітко візуалізуються ультразвуком, КТ або МРТ. Вони найбільш часто зустрічаються і ніяк не проявляються, а також не потребують ніякого лікування, окрім спостереження.

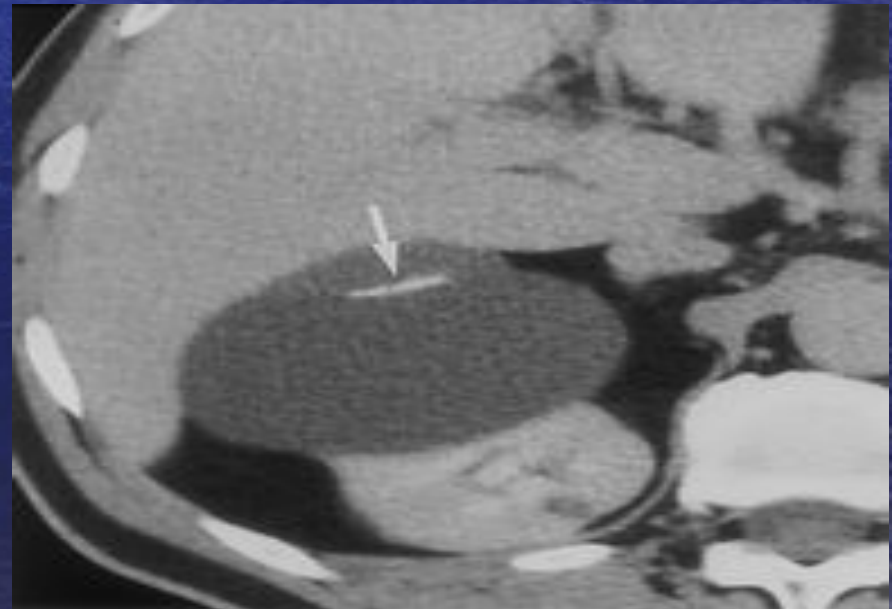
- Справа на комп'ютерній томограмі видно три кисти лівої нирки
- Мужчина 42 роки
- I категорія кист по Bosniak



Категорії кист по Bosniak

II категорія — доброякісні, мінімально ускладнені кисти (тобто кисти з мінімальними змінами). Може містити кілька тонких перегородок. У стінках і перегородках можлива наявність дрібних або незначно потовщених кальцифікатів. У цю ж групу включають кисти розміром ≤ 3 см з чіткими контурами, що не накопичують контраст. Дана категорія кист практично ніколи не малігнізується і потребує динамічного УЗ спостереження.

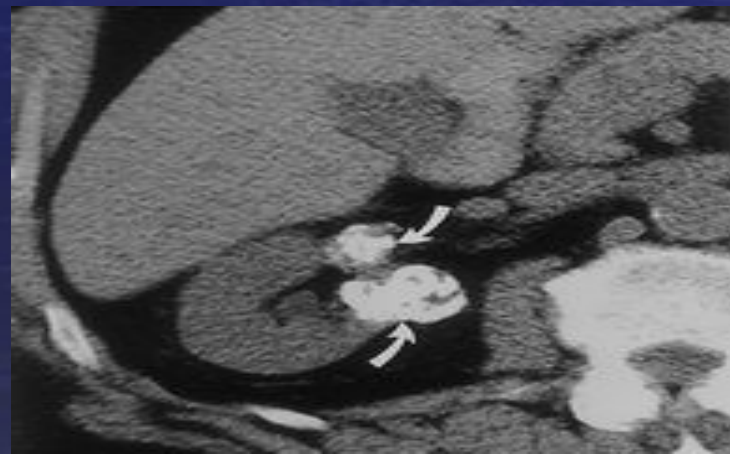
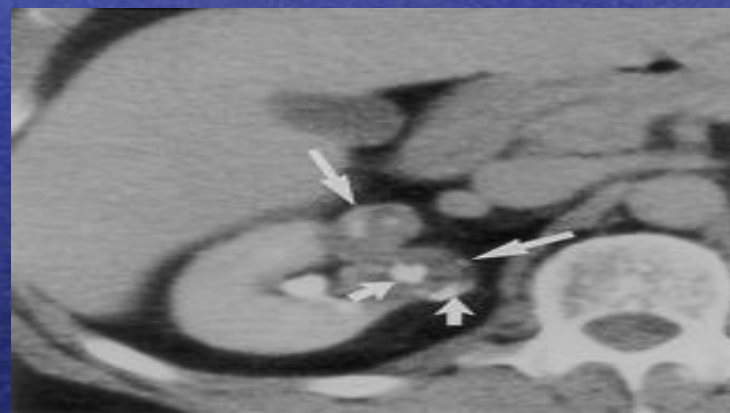
- Справа представлені комп'ютерні томограми з кистами правої нирки
- (II категорія по Bosniak).



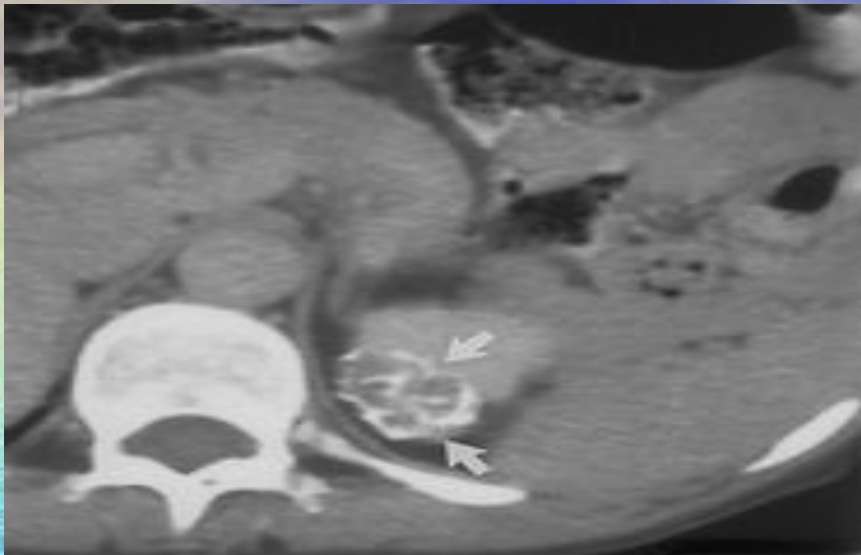
Категорії кист по Bosniak

IIF категорія – доброякісні кисти, які містять більшу кількість тонких перегородок, стінки і перегородки можуть бути потовщені, можуть містити відкладення кальцію у вигляді вузликів. Практично ніколи не накопичують контраст, так як не містять тканинного компонента. Розміри цих кист можуть бути більше або дорівнювати 3 см. потребують в динамічного спостереження. Як правило, не вимагають оперативного лікування.

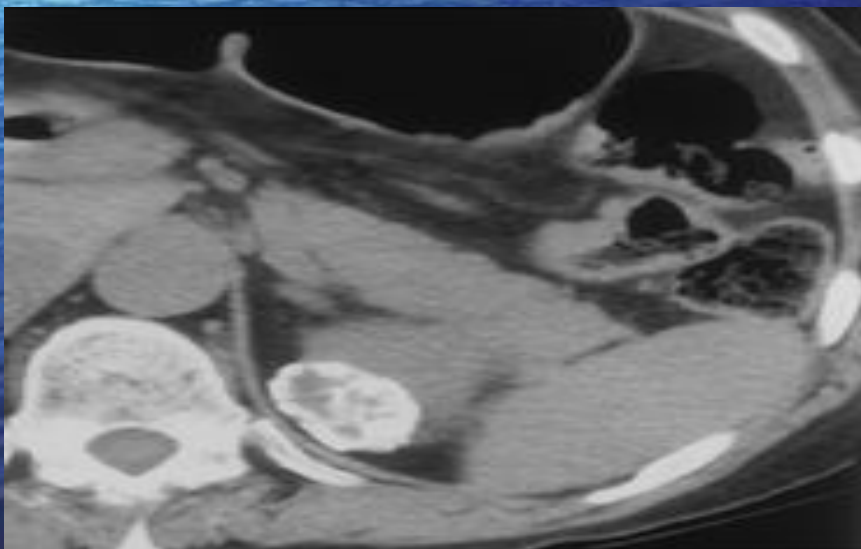
- Справа представлено комп'ютерні томограми, чоловіка 60, якого спостерігали протягом 17 років
- На верхньому знімку видно двокамерну кисту правої нирки (довгі стрілки) з кальцифікатом всередині (короткі стрілки)
- 1981 рік
- На нижньому знімку видно, що кіста не збільшилась у розмірах, але збільшилась кількість кальцифікату
- 1998 рік
- IIF категорія кист по Bosniak



Комп'ютерна томографія



- На комп'ютерній томограмі з контрастуванням зліва видно комплекс кист з кальцифікованими перегородками (стрілки)
- IIF категорія по Bosniak
- (жінка 51 рік)



- Цей знімок зроблено через 9 років у тієї ж пацієнтки і видно збільшення кальцифікатів, а розміри кист не змінилися.

Категорії кист по Bosniak

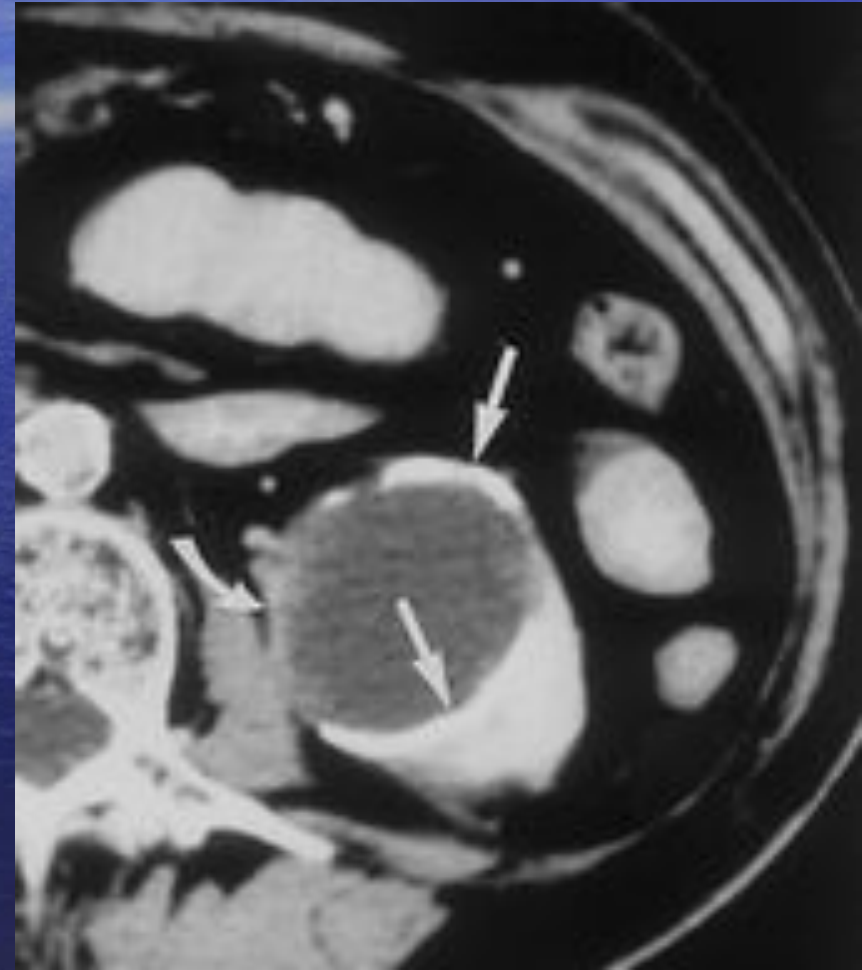
III категорія – ця група більш невизначена і має тенденцію до малігнізації. Сумнівні кистозні утворення з рівномірно або нерівномірно потовщеними стінками або перегородками з сумнівним накопиченням контрасту. Деякі з них є доброякісними (геморагічні кисти, кисти з хронічною інфекцією, мультилокулярні кистозна нефрома), інші – злоякісні (кистозний і мультилокулярні кистозний НКР).

- Справа представлена комп'ютерна томограма з контрастуванням, де визначається потовщена перегородка кисти правої нирки.
- III категорія кист по Bosniak



Комп'ютерна томографія

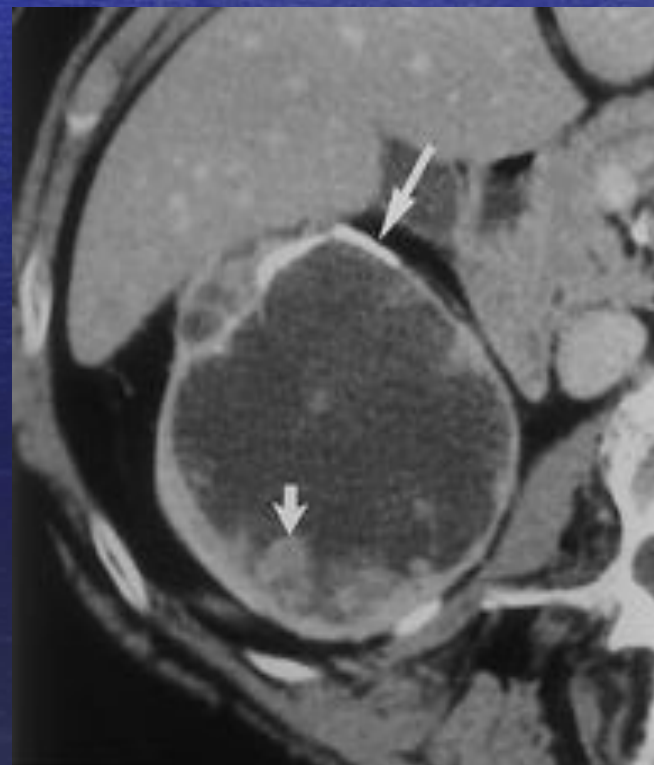
- На комп'ютерній томограмі справа видно кисту лівої нирки з патологічно збільшеною стінкою (вигнута стрілка) та кальцифікатом в стінках (прямі стрілки)
- III категорія кист по Bosniak
- (жінка 75 років)
- Було виконано нефректомію і при патогістологічному дослідженні виявили кистозну нирково-клітинну карциному



Категорії кист по Bosniak

- **IV категорія** – явно злоякісні кистозні утворення мають великий рідинний компонент, нерівний і навіть горбистий контур, крім того, містять м'якотканинні компоненти, які накопичують контраст, що побічно вказує на малігнізацію. Ці новоутворення включають кистозний рак.
- Категорія IV завжди потребує оперативного лікування.

- На комп'ютерній томограмі справа видно велику кисту правої нирки з кальцифікатом в стінці (довга стрілочка) і тканинним компонентом всередині (коротка стрілка).
- IV категорія по Bosniak
- Після оперативного втручання була виявлена нирково-клітинна карцинома.





ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!