

Антонян Игорь Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, кафедра общей, детской и онкологической урологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: im.antonyan@gmail.com

Мальцев Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра урологии, нефрологии и андрологии имени проф. А. Г. Подреза, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, Украина, 61022
E-mail: urologycenter@ukr.net

УДК 616.61-006.6-089.87-036.65-08

DOI: 10.15587/2519-4798.2020.204073

РЕЗУЛЬТАТИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОЇ ХІРУРГІЇ МУЛЬТИФОКАЛЬНИХ ПУХЛИН НИРОК

Г. Г. Хареба, В. М. Лісовий, Д. В. Щукін

Хірургічне лікування – основний вид терапії пацієнтів з нирково-клітинним раком. Сучасною тенденцією в лікуванні пухлин нирок є широке впровадження органозберігаючої хірургії. Ця тенденція поширюється на складні види новоутворень – великого розміру, з внутрішньовенозним поширенням, інтраперенхімні, а також мультифокальні пухлини нирки.

Мета: дослідити результати органозберігаючої хірургії мультифокального раку нирки.

Матеріали та методи. Результати отримані на основі хірургічного органозберігаючого лікування 701 пацієнтів з новоутвореннями нирок. Після розподілення всіх пацієнтів за критерієм «мультифокальність» до оцінки увійшло 22 (3,1 %) випадки органозберігаючої хірургії з множинними пухлинами. Решту пацієнтів, які мали солітарну пухлину, складала 679 (96,9 %) хворих.

Результати. Виявилося, що мультифокальність пухлин нирок є вагомим фактором складності органозберігаючої хірургії. Більша складність проявилася збільшенням часу операції, більшою крововтратою та більшим тривалим часом ішемії нирки, а функція нирок погіршувалася більше ніж після операцій при солітарних новоутвореннях. При спостереженні за пацієнтами в середньому на протязі $46,5 \pm 2,1$ місяців були відстежені випадки смерті хворих за різними причинами та випадки прогресування захворювання. Достовірна різниця була виявлена лише за кількістю хворих у яких при подальшому спостереженні були виявлені метастази ($p < 0,026$). Таких хворих було більше серед мультифокальних пухлин.

Результати порівняльного статистичного аналізу довели, що 5-річна загальна виживаність серед мультифокальних пухлин складала 88,9 %, а солітарних – 94,6 %. Відмінності виявилися недостовірними ($p > 0,937$). У той же час 5-річна виживаність вільна від прогресії серед пацієнтів з мультифокальними пухлинами була достовірно гірше ($p < 0,041$).

Висновки. Мультифокальність пухлин нирок є вагомим фактором складності ОЗХ, що відбивається на хірургічних результатах лікування.

Результати показали, що органозберігаюча хірургія мультифокальних новоутворень нирки не призводить до достовірного підвищення частоти локальних рецидивів. Але 5-річна вільна від прогресії виживаність серед пацієнтів з мультифокальними пухлинами є гіршою і у них частіше виявлялися метастази, ніж серед пацієнтів з солітарними пухлинами

Ключові слова: мультифокальність пухлин нирок, віддалені результати, органозберігаюча хірургія

Copyright © 2020, G. Khareba, V. Lisoviy, D. Shchukin.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

Нирково-клітинний (НКР) рак становить 2–3 % усіх онкологічних захворювань з найбільшою захворюваністю у західних країнах. За останні два десятиліття захворюваність на рак нирки зросла приблизно на 2 %, як у всьому світі, так і в Європі [1].

Хірургічне лікування – основний вид терапії пацієнтів з НКР. Сучасною тенденцією в лікуванні пухлин нирок є широке впровадження органозберігаючої хірургії (ОЗХ). Ця тенденція поширюється

на складні види новоутворень – великого розміру, з внутрішньовенозним поширенням, інтраперенхімні, а також мультифокальні пухлини нирки.

Лікування пацієнтів з мультифокальним нирково-клітинним раком є одним з найбільш складних завдань, оскільки стратегія лікування таких хворих досі остаточно не вирішена, а вибір метода лікування мультифокального раку є джерелом наукових дебатів. При цьому мультифокальність залишається одним із відносних протипоказань до ОЗХ [2].

Мультифокальність пухлини означає, що в органі одночасно є більше одного новоутворення тієї ж самої гістологічної структури. Ці новоутворення можуть бути внутрішньо-органными метастазами, або бути множинними первинними пухлинами, що мають різне клональне походження. Проблема мультифокального раку нирки вивчається вже більше 30 років. Проте, великих досліджень, що присвячені цьому питанню небагато.

Вивчався зв'язок мультифокальних пухлин в нирці з іншими параметрами новоутворення. Дослідження показали неоднозначні результати. Kletcher et. al., виявили, що папілярний та змішаний типи пухлин набагато частіше супроводжуються наявністю сателітних вогнищ [3]. Однак в інших роботах не було продемонстровано значної кореляції між папілярним типом пухлини та мультифокальністю [4]. Зв'язок між мультифокальністю та мікроскопічною інвазією пухлини в венозне русло була виявлена тільки в роботі Gohji et. al. [5]. Залежність між стадією пухлини та мультифокальністю відзначається багатьма авторами [6, 7]. Але в інших дослідженнях не було знайдено зв'язку між стадією новоутворення та мультифокальністю [5]. Найважливішим параметром мультифокальних пухлин є визначення їх метастатичного потенціалу і канцер-специфічна виживаність пацієнтів. Деякі дослідження показали, що множинні пухлини нирки пов'язані з раннім метастазуванням та поганою виживаністю в порівнянні з солітарними новоутвореннями [8]. Проте багато досліджень свідчать про відсутність статистично значущої кореляції між наявністю мультифокальності та прогресуванням пухлини [9, 10].

Тому дослідження результатів лікування мультифокального раку нирки залишається актуальним, оскільки обмежена кількість наукових досліджень та їх суперечливі дані досі не дозволили сприймати ОЗХ в якості найкращого метода лікування мультифокального раку нирки.

Мета: дослідити результати органозберігаючої хірургії мультифокального раку нирки.

2. Матеріали та методи

Результати отримані на основі хірургічного органозберігаючого лікування 701 пацієнтів з новоутвореннями нирок. Всі пацієнти лікувалися і були прооперовані в КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В. І. Шаповала» за період з 2010 по 2019 рік (10 років).

Дослідження проводилося відповідно до вимог належної клінічної практики, Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації і схвалений комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 6 від 02.10.2019). Від усіх пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь в дослідженні.

Серед пацієнтів було 359 (51,2 %) чоловіків та 342 (48,2 %) жінок. Середній вік хворих – 57,9±

±0,45 років. Середній розмір пухлин, що видалялися був 45,5±1,6 мм (мінімальний розмір 7 мм, а максимальний – 200 мм). Пацієнтів з анатомічно або функціонально єдиною ниркою – 33 (4,7 %). Двобічні пухлини нирок були у 21 (3,0 %) хворого. Виражена ниркова недостатність (ШКФ<60 мл/хв) зафіксована в 137 (19,5 %) випадках. Абсолютні показання до ОЗХ мали 167 (23,8 %) пацієнтів. Розповсюдження пухлини в вени – у 32 (4,6 %) пацієнтів: з інвазією в головну ниркову вену – 7 (1 %), сегментарні вени нирки – 25 (3,6 %). Інвазія в синус нирки спостерігалася в 33 (4,7 %) випадках ОЗХ. Повністю інтрауренальні новоутворення були в 27 (3,9 %) спостереженнях. Розподіл пацієнтів за стадіями: T1a – 295 (42,1 %), T1b – 265 (37,8 %), T2a – 57 (8,1 %), T2b – 17 (2,4 %), T3a – 67 (9,6 %), N1 – 6 (0,9 %), M1 – 11 (1,6 %). Мультифокальність пухлин була зареєстрована в 22 (3,1 %) спостереженнях.

Результати ОЗХ оцінювалися лише на основі одного критерію – кількості новоутворень в нирці. Також аналізували наступні показники: час операції; кількість операцій без ішемії; час ішемії; кількість операцій з «мінімальною» крововтратою; рівень крововтрати; кількість інтра- та післяопераційних ускладнень (олігоанурія; необхідність в гемодіалізі; травма ниркової вени або артерії; тривалі сечові нориці; гематоми без необхідності операції; повторні операції; вторинна нефректомія; смерть пацієнта); частота позитивного хірургічного краю; оцінка функції нирок (Δ ШКФ, мл/хв).

Для отримання віддалених онкологічних результатів лікування, був обраний метод безпосереднього телефонного контакту зі всіма пацієнтами. Були оцінені загальна смертність, загальна частота прогресії, частота локальних рецидивів та метастазування, 5-річна загальна виживаність та 5-річна виживаність вільна від прогресії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням дисперсійного, дискримінантного аналізу, методу Каплана-Мейера, Манн-Уїтні, частотним калькулятором за допомогою статистичного пакету програм «Statistica 8.0» (StatSoft, USA), Excel 2016 (Microsoft Office 2016) в середовищі Windows 10. Обчислювались середні значення кожного з показників, середнє квадратичне відхилення, середня похибка середньої арифметичної, довірчі інтервали. Для розрахунку 95 % довірчого інтервалу частоти ознаки нами був використаний метод Вілкоксона. Всі виборки оцінювались на відповідність нормальності розподілу варіант за критеріями Kolmogorov-Smirnov та Shapiro-Wilk's і у разі наявності цієї відповідності в усіх групах, що порівнюються, використовувались методи параметричної статистики (t-критерій Ст'юдента для залежних або незалежних груп, кореляційний метод Пірсона). При невідповідності хоча б однієї з груп критеріям нормальності розподілення варіант використовувались методи непараметричної статистики (критерії Манна-Уїтні, Вальда-Вольфовица, Вілкоксона, логістичний регресійний аналіз).

3. Результати

Після розподілення всіх пацієнтів за критерієм «мультифокальність», до оцінки увійшло 22 (3,1 %) випадки ОЗХ з множинними пухлинами. Решта пацієнтів, які мали солітарну пухлину, складала 679 (96,9 %) хворих.

Всього у 22-х пацієнтів з мультифокальними пухлинами було прооперовано 54 новоутворення: в середньому 2,4 пухлини в одній нирці. У дослідження увійшли пацієнти з максимальною кількістю пухлин – 3, та мінімальною – 2 новоутворення.

Середній розмір мультифокальних новоутворень був $24,8 \pm 3,2$ мм: мінімальний – 9 мм, а максимальний – 88 мм. Середній розмір пухлин був достовірно менше при мультифокальних новоутвореннях ніж в випадках солітарних новоутворень ($p < 0,001$). При мультифокальних новоутвореннях лише у 1 пацієнта розмір однієї найбільшої пухлини перевищував 7 см і дорівнювався 8,8 см. Незважаючи на більший середній розмір солітарних пухлин, для мультифокальних новоутворень була характерна достовірно більша тривалість операції ($p < 0,001$). Також відзначалася більша тривалість ішемії ($p < 0,05$) незважаючи на те, що майже у третини хворих (27,3 %), операція проходила взагалі без ішемії. Це відбулося завдяки тому, що у 2-х пацієнтів з мультифокальними пухлинами єдиної нирки застосовувалася екстракорпоральна ОЗХ з гіпотермічною перфузією та тривалою ішемією. Порівняльні результати лікування пацієнтів з мультифокальними пухлинами представлені в табл. 1.

Половина пацієнтів з мультифокальними пухлинами була прооперована з мінімальною крововтратою і це достовірно менше ніж серед хворих з солітарними пухлинами ($p < 0,001$). Також середня крововтрата при мультифокальних пухлинах хворих була достовірно вище: $550,6 \pm 38,6$ мл та $346,7 \pm 5,0$ мл відповідно ($p < 0,001$). Зрозуміло, що 27,3 % ОЗХ, які були виконані з «нульовою ішемією» з метою збереження функції нирки, суттєво збільшили середню крововтрату. Всі інтра- та післяопераційні ускладнення при мультифокальних пухлинах склали 13,6 %, що більше ніж в групі порівняння, але достовірність результату не досягнена ($p > 0,324$).

Аналіз частоти позитивного хірургічного краю показав наступні дані: в групі мультифокальних пухлин він був виявлений після 2 операцій, що складає 9,1 %. Позитивний хірургічний край при солітарних пухлинах зафіксований в 30 (4,4 %) випадках. Ці відмінності були статистично недостовірні ($p > 0,298$).

Також була проведена оцінка ШКФ до та після операції у пацієнтів з різними розмірами пухлин. Виявилося, що функція нирок погіршувалася достовірно більше ($p < 0,001$) після операцій при мультифокальних новоутвореннях, ніж у решти всіх випадків ОЗХ: $21,2 \pm 1,7$ мл/хв та $15,3 \pm 0,3$ мл/хв відповідно. Різниця показників Δ ШКФ серед мультифокальних та солітарних пухлин складала 5,9 мл/хв.

Таблиця 1

Результати ОЗХ мультифокальних пухлин нирок

Показник	Мульти-фокальні (n=22)	Солітарні (n=679)	p (за Манн-Уїтні)
Середній розмір (мм)	$24,8 \pm 3,2$	$43,6 \pm 0,61$	<0,001
Час операції (хв)	$138,9 \pm 3,6$	$104,8 \pm 0,88$	<0,001
Кількість операцій без ішемії	6 (27,3±18,6 %)	149 (21,9±3,1 %)	>0,548
Час ішемії середній (хв)	$17,2 \pm 2,7$	$11,1 \pm 0,29$	<0,05
Кількість операцій з «мінімальною» крововтратою	11 (50±20,9 %)	551 (81,1±2,9 %)	<0,001
Середня крововтрата (мл)	$550,6 \pm 38,6$	$346,7 \pm 5,0$	<0,001
Всі інтра- та післяопераційні ускладнення	3 (13,6±14,3 %)	53 (7,8±2,0 %)	>0,120
Травма ниркової вени або артерії	1 (4,5±8,7 %)	8 (1,2±0,8 %)	>0,180
Травма сечоводу	1 (4,5±8,7 %)	4 (0,6±0,6 %)	<0,034
Олігоанурія після операції	0 (0±0 %)	3 (0,4±0,5 %)	>0,711
Небхідність в гемодіалізі	0 (0±0 %)	2 (0,3±0,4 %)	>0,797
Сечові нориці	0 (0±0 %)	3 (0,4±0,5 %)	>0,766
Гематоми без необхідності операції	1 (4,5±8,7 %)	18 (2,7±1,2 %)	>0,612
Необхідність повторної операції	1 (4,5±8,7 %)	4 (0,6±0,6 %)	<0,034
Вторинна нефректомія	0 (0±0 %)	3 (0,4±0,5 %)	>0,767
Смерть пацієнта	0 (0±0 %)	8 (1,2±0,8 %)	>0,606
Позитивний хірургічний край	2 (9,1±12,0 %)	30 (4,4±1,5 %)	>0,298
ШКФ до операції (мл/хв)	$81,4 \pm 5,6$	$83,3 \pm 1,0$	>0,1
ШКФ після операції (мл/хв)	$60,2 \pm 5,1$	$68,4 \pm 1,0$	>0,1
Δ ШКФ, мл/хв	$-21,2 \pm 1,7$	$-15,3 \pm 0,3$	<0,001

Всього інформацію про віддалені результати лікування вдалося отримати про 606 (86,4 %) пацієнтів. Серед них було 18 (3,0 %) хворих з мультифокальними пухлинами та 588 (97,0 %) пацієнтів з солітарними новоутвореннями. При спостереженні за пацієнтами в середньому на протязі $46,5 \pm 2,1$ місяців були відстежені випадки смерті хворих за різними причинами та випадки прогресування захворювання. Виявилося, що серед всіх 606 пацієнтів, померли за різними причинами 33 (5,4 %) хворих, померли від прогресування раку нирки – 16 (2,6 %), померли від інших причин – 17 (2,8 %), залишаються живими – 573 (94,6 %), живі та не мають рецидивів пухлини нирки – 559 (92,2 %), живі хворі з локальним рецидивом – 9 (1,5 %), живі хворі з метастазами – 5 (0,8 %). Порівняльні віддалені результати ОЗХ в залежності від кількості пухлин в нирці представлені в табл. 2. Враховуючи невелику кількість хворих з мультифокальними пухлинами, достовірна різниця була виявлена лише за кількістю хворих, у яких при подальшому спостереженні були виявлені метастази ($p < 0,026$). Таких хворих було більше серед мультифокальних пухлин.

Таблиця 2

Віддалені результати ОЗХ пухлин нирок з урахуванням кількості пухлин в нирці

Віддалені результати	Мультифокальні (n=18)	Солітарні (n=588)	p (за Манн-Уїтні)
Всього померло	1 (5,6±10,6 %)	32 (5,4±1,8 %)	>0,971
Смерть від раку нирки	0 (0,0±0,0 %)	16 (2,7±1,3 %)	>0,480
Смерть від інших причин	1 (5,6±10,6 %)	16 (2,7±1,3 %)	>0,462
Живі з локальним рецидивом	1 (5,6±10,6 %)	8 (1,4±0,9 %)	>0,153
Живі з метастазами	1 (5,6±10,6 %)	4 (0,7±0,7 %)	<0,026

Також була проаналізована 5-річна загальна виживаність та 5-річна виживаність вільна від прогресії між хворими з мультифокальними та солітарними пухлинами нирки. Результати порівняльного статистичного аналізу показані на рис. 1, 2. 5-річна загальна виживаність серед мультифокальних пухлин склала 88,9 %, а солітарних – 94,6 %. Відмінності виявилися недостовірними ($p > 0,937$). У той же час 5-річна виживаність вільна від прогресії серед пацієнтів з мультифокальними пухлинами була 88,9 %, а серед солітарних пухлин – 95,2 % ($p < 0,041$).

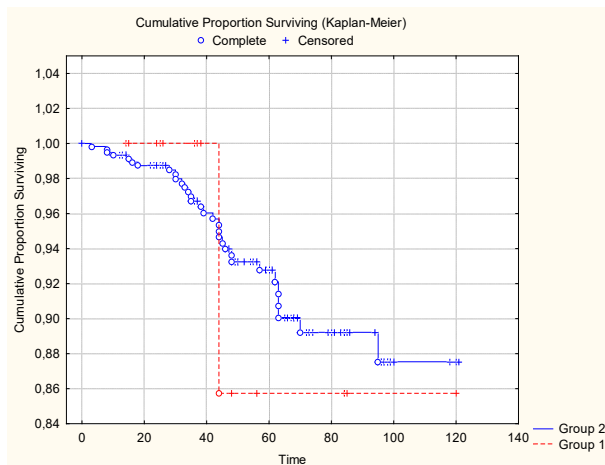


Рис. 1. Порівняльний аналіз 5-річної загальної виживаності (група 1: хворі з мультифокальними пухлинами; група 2: хворі з солітарними пухлинами)

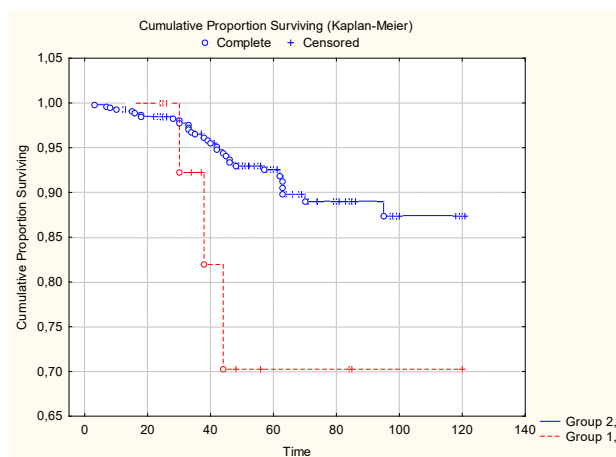


Рис. 2. Порівняльний аналіз 5-річної виживаності вільної від прогресії (група 1: хворі з мультифокальними пухлинами; група 2: хворі з солітарними пухлинами)

4. Обговорення результатів дослідження

Проблема мультифокальності пухлин нирок досліджується на протязі багатьох років. Найбільша кількість досліджень з цієї проблеми опубліковані до 2010 року. За даними різних публікацій, розповсюдженість мультифокального раку складає від 5 до 25 %. Таку велику розбіжність в результатах можна пояснити кількома факторами: величиною вибірок пацієнтів, відмінностями в методології патоморфологічних досліджень, включенням в дослідження різних гістологічних видів новоутворень нирки, а також деякі з досліджень не виключали всіх пацієнтів із спадковими захворюваннями [11, 12]. Також, якість та технічні можливості методів візуалізації, що використовуються в різні часи, могла сприяти різним даним щодо виявлення мультифокального раку [13]. Але головним є той факт, що всі ці дані отримані за результатами патоморфологічних досліджень після нефректомії. В наше дослідження були включені лише хворі, яким проведена ОЗХ на основі даних візуалізації перед операцією. В нашому дослідженні

таких хворих було 3,1 % від всієї кількості випадків ОЗХ пухлин нирок.

Виявилось, що мультифокальність пухлин нирок є вагомим фактором складності ОЗХ. Більша складність операції проявилася збільшенням часу операції, більшою крововтратою та більш тривалим часом ішемії нирки, а функція нирок погіршувалася більше ніж після операцій при солітарних новоутвореннях. Такі результати не були несподіваними, оскільки ОЗХ при мультифокальних пухлинах дійсно є складною операцією навіть для досвідчених хірургів.

Онкологічні результати лікування завжди є одним з найбільш важливих критеріїв оцінки хірургічного лікування пухлин. За даними літератури, для пухлин нирок на стадії T1 при ОЗХ становить близько 5 % [14]. В нашому дослідженні частота позитивного хірургічного краю після ОЗХ множинних пухлин спостерігалася у 2 (9,1 %) хворих, але це в подальшому не призвело до виявлення достовірно більшої кількості хворих з локальним рецидивом у порівнянні з ОЗХ солітарних пухлин ($p > 0,153$). У той же час після ОЗХ мультифокальних пухлин спостерігалася достовірно більша кількість хворих з метастазами, а 5-річна виживаність вільна від прогресії була достовірно нижче ніж при солітарних пухлинах. Дані наукової літератури містять суперечливі дані з цього питання. Schlichter et. al., на основі аналізу 71 пацієнта з мультифокальним нирково-клітинним раком показали, що множинні пухлини нирки пов'язані з раннім метастазуванням та поганою виживаністю в порівнянні з солітарними новоутвореннями [15]. Але в інших роботах не було виявлено зв'язку між мультифокальністю і метастатичною прогресією [16].

Вибір метода лікування мультифокального раку є предметом наукових дискусій з кількох причин. По-перше, наявність мультифокальності змушує урологів глибоко задуматися, перш ніж приступати до ОЗХ, чи то із-за технічних міркувань чи можливих онкологічних проблем у майбутньому [13]. По-друге, після радикальної нефректомії пацієнту вже не потрібні повторні операції, як в разі появи нового новоутворення або рецидиву пухлини після ОЗХ. По-третє, за відсутності специфічних генетичних досліджень для виявлення клонального походження пухлини, у уролога є певний дискомфорт

при визначенні причин рецидиву новоутворення: чи є це наслідком мультифокальності або причиною є неповне видалення пухлини під час першої операції.

Обмеження дослідження. Обмеженнями дослідження є його ретроспективність та недостатня репрезентативність.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на вивчення більшої кількості хворих з мультифокальними пухлинами нирок, що підлягають ОЗХ, та більш тривалому спостереженню за ними.

5. Висновки

Проблема лікування мультифокального раку нирок є актуальним питанням. Дослідження показало, що мультифокальність пухлин нирок є вагомим фактором складності ОЗХ, що відбивається на хірургічних результатах лікування: операції тривали довше ($138,9 \pm 3,6$ хв.) ніж при солітарних пухлинах ($p < 0,001$); час ішемії був довшим ($17,2 \pm 2,7$ хв., $p < 0,05$); середня крововтрата була більше ($550,6 \pm 38,6$ мл, $p < 0,001$).

Незважаючи на те, що мультифокальність пухлин нирок безпосередньо пов'язують з виникненням локальних рецидивів новоутворення після ОЗХ, наші результати показали, що органозберігаюча хірургія множинних новоутворень нирки не призводить до достовірного підвищення частоти локальних рецидивів у порівнянні з солітарними пухлинами ($p > 0,05$).

В той же час виявилось, що 5-річна вільна від прогресії виживаність серед пацієнтів з мультифокальними пухлинами є гіршою, ніж серед пацієнтів з солітарними пухлинами: 88,9 % та 95,2 % відповідно ($p < 0,041$).

В підсумку ми вважаємо, що кращим підходом до лікування мультифокальних пухлин нирок є проведення ОЗХ всіх виявлених новоутворень, при наявності такої технічної можливості. Особливо це стосується пацієнтів з імперативними показаннями до ОЗХ, які мають реальний ризик перейти в ренопривний стан.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H. et. al. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49 (6), 1374–1403. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
2. Campbell, S. C., Novick, A. C., Bukowski, R. M. (2007). *Renal tumours*. Campbell-Walsh Urology, 1600.
3. Kletscher, B. A., Qian, J., Bostwick, D. G., Andrews, P. E., Zincke, H. (1995). Original Articles: Kidney Cancer: Prospective Analysis of Multifocality in Renal Cell Carcinoma: Influence of Histological Pattern, Grade, Number, Size, Volume and Deoxyribonucleic Acid Ploidy. *Journal of Urology*, 153 (3S), 904–906. doi: [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)67600-6](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)67600-6)
4. Baltaci, S., Orhan, D., Soyupek, S., Bedük, Y., Tulunay, Ö., Göğüş, O. (2000). Influence of tumor stage, size, grade, vascular involvement, histological cell type and histological pattern on multifocality of renal cell carcinoma. *Journal of Urology*, 164 (1), 36–39. doi: [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)67443-5](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)67443-5)
5. Gohji, K., Hara, I., Gotoh, A., Eto, H., Miyake, H., Sugiyama, T. et. al. (1998). Multifocal renal cell carcinoma in Japanese patients with tumors with maximal diameters of 50 mm. or less. *Journal of Urology*, 159 (4), 1144–1147. doi: [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)63532-8](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)63532-8)

6. Oya, M., Nakamura, K., Baba, S., Hata, J.-I., Tazaki, H. (1995). Intrarenal satellites of renal cell carcinoma: Histopathologic manifestation and clinical implication. *Urology*, 46 (2), 161–164. doi: [http://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)80186-1](http://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)80186-1)
7. Lang, H., Lindner, V., Martin, M., Letourneux, H., Roy, C., Saussine, C., Jacqmin, D. (2004). Prognostic Value of Multifocality on Progression and Survival in Localized Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, 45 (6), 749–753. doi: <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.02.006>
8. Schlichter, A., Wunderlich, H., Junker, K. et al. (2002). Clinical outcome of patients with a unilateral multifocal renal cell carcinoma after radical nephrectomy (abstract). *Journal of Urology*, 36, 125–129.
9. Crispen, P. L., Lohse, C. M., Blute, M. L. (2008). Multifocal Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Features and Outcomes for Tumors ≤4 cm. *Advances in Urology*, 2008, 1–7. doi: <http://doi.org/10.1155/2008/518091>
10. Dimarco, D. S., Lohse, C. M., Zincke, H., Cheville, J. C., Blute, M. L. (2004). Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology*, 64 (3), 462–467. doi: <http://doi.org/10.1016/j.urology.2004.04.016>
11. Linehan, W. M., Pinto, P. A., Bratslavsky, G., Pfaffenroth, E. (2009). Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer*, 115 (10), 2252–2261. doi: <http://doi.org/10.1002/cncr.24230>
12. Sargin, S. Y., Ekmekcioglu, O., Arpali, E., Altinel, M., Voyvoda, B. (2009). Multifocality Incidence and Accompanying Clinicopathological Factors in Renal Cell Carcinoma. *Urologia Internationalis*, 82 (3), 324–329. doi: <http://doi.org/10.1159/000209366>
13. Vogelzang, N. (2003). *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
14. Schiavina, R., Serni, S., Mari, A., Antonelli, A., Bertolo, R., Bianchi, G. et al. (2015). A Prospective, Multicenter Evaluation of Predictive Factors for Positive Surgical Margins After Nephron-Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: The RECORD1 Italian Project. *Clinical Genitourinary Cancer*, 13 (2), 165–170. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.08.008>
15. Li, G., Zhu, D., Gao, H., Chen, H., Li, Y., Niu, Y. (2018). Oncologic outcomes of nephron-sparing surgery in patients with T1 multifocal renal cell carcinoma. *Clinical and Translational Oncology*, 21 (6), 760–765. doi: <http://doi.org/10.1007/s12094-018-1984-3>
16. Lang, H., Lindner, V., Martin, M., Letourneux, H., Roy, C., Saussine, C., Jacqmin, D. (2004). Prognostic Value of Multifocality on Progression and Survival in Localized Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, 45 (6), 749–753. doi: <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.02.006>

Received date 24.01.2020

Accepted date 11.02.2020

Published date 31.05.2020

Хареба Геннадій Геннадійович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра урології, нефрології та андрології імені проф. А. Г. Подреза, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022

E-mail: gen.khareba@gmail.com

Лісовий Володимир Миколайович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра урології, нефрології та андрології імені проф. А. Г. Подреза, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022

E-mail: urology.knmu@ukr.net

Щукін Дмитро Володимирович, доктор медичних наук, професор, кафедра урології, нефрології та андрології імені проф. А. Г. Подреза, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022

E-mail: shukindv@gmail.com