

## Нужна ли технически сложная резекция больным опухолями почечной паренхимы с нормальной контралатеральной почкой?

М.И. Волкова, В.А. Ридин, В.А. Черняев, А.В. Климов, К.М. Фигурин, А.А. Киричек, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Мария Игоревна Волкова [mivolkova@rambler.ru](mailto:mivolkova@rambler.ru)

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ результатов резекции почки и радикальной нефрэктомии у больных опухолями почечной паренхимы с нефрометрическим индексом PADUA  $\geq 8$  и/или RENAL  $\geq 7$  и функционирующей контралатеральной почкой.

**Материалы и методы.** В исследование ретроспективно и проспективно включены медицинские данные 114 больных раком почки cT1–3aN0M0: 57 (50,0 %) пациентов, подвергнутых резекции почки по элективным показаниям, с опухолями почечной паренхимы с нефрометрическим индексом PADUA  $\geq 8$  и/или RENAL  $\geq 7$  и функционирующей контралатеральной почкой (основная группа) и 57 (50,0 %) больных, которым была выполнена радикальная нефрэктомия (контрольная группа). Группы пациентов были сопоставимы по демографическим характеристикам, нефрометрическим и морфологическим признакам опухоли, исходной почечной функции ( $p > 0,05$  для всех). Медиана наблюдения –  $52,0 \pm 23,6$  (9,1–138,5) мес.

**Результаты.** Технически сложные резекции почки были ассоциированы с увеличением медианы операционного времени (на 39 мин;  $p = 0,06$ ), объема кровопотери (на 319 мл;  $p < 0,0001$ ) и частоты послеоперационных осложнений (21,1 и 8,8 % соответственно;  $p = 0,056$ ) за счет нежелательных явлений I–II степеней тяжести по сравнению с радикальной нефрэктомией. Мочевой затек развился у 8,8 % больных основной группы; других различий структуры послеоперационных осложнений в группах не отмечено. Частота прогрессирования хронической болезни почек была выше после радикальной нефрэктомии, чем после резекции почки (40,0 и 31,6 % соответственно;  $p = 0,050$ ), в том числе за счет развития хронической болезни почек III–IV стадий (31,6 и 26,3 % соответственно;  $p = 0,034$ ). Значимых различий отдаленной выживаемости между пациентами основной и контрольной групп, в том числе при стратификации результатов по полу, возрасту, стадии исходной хронической болезни почек, индексам PADUA и RENAL, не выявлено: 5-летняя безрецидивная выживаемость – 94,1 и 92,2 % ( $p = 0,223$ ), ракоспецифическая выживаемость – 92,3 и 90,8 % ( $p = 0,443$ ), кардиоспецифическая выживаемость – 91,6 и 77,9 % ( $p = 0,549$ ), общая выживаемость – 89,8 и 70,7 % соответственно ( $p = 0,858$ ).

**Заключение.** Резекция почки – эффективный и безопасный метод лечения больных опухолями почечной паренхимы с нефрометрическим индексом PADUA  $\geq 8$  и/или RENAL  $\geq 7$  и нормальной контралатеральной почкой, обеспечивающий преимущество в отношении почечной функции без снижения выживаемости по сравнению с радикальной нефрэктомией.

**Ключевые слова:** резекция почки, радикальная нефрэктомия, нефрометрический индекс PADUA  $\geq 8$ , RENAL  $\geq 7$

**Для цитирования:** Волкова М.И., Ридин В.А., Черняев В.А. и др. Нужна ли технически сложная резекция больным опухолями почечной паренхимы с нормальной контралатеральной почкой? Онкоурология 2019;15(4):39–49.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-39-49

### Is technically complicated partial nephrectomy justified in renal cell carcinoma patients with normal contralateral kidney?

M.I. Volkova, V.A. Ridin, V.A. Cherniyayev, A.V. Klimov, K.M. Figurin, A.A. Kirichek, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Objective:** to compare the results of partial (PN) and radical nephrectomy (RN) in patients with renal parenchymal tumors with nephrometric PADUA index  $\geq 8$  and/or RENAL index  $\geq 7$  and functioning contralateral kidney.

**Materials and methods.** Medical data of 114 consecutive patients with renal cell carcinoma (RCC) cT1–3aN0M0 and functioning contralateral kidney were included into the study: 57 (50.0 %) persons undergone PN for tumors with nephrometric PADUA index  $\geq 8$  and/or RENAL index  $\geq 7$  (the main group), and 57 (50.0 %) patients undergone RN (the control group). The groups were comparable with regards to demographic characteristics, nephrometric parameters, morphological tumor features, and baseline glomerular filtration rate ( $p > 0.05$  for all). Median follow-up –  $52.0 \pm 23.6$  (9.1–138.5) months.

**Results.** Technically complicated PNs were associated with an increase of median surgery time (by 39 min,  $p = 0.06$ ), blood loss (by 319 ml,  $p < 0.0001$ ) and postoperative complications rate (21.1 % vs 8.8 % respectively,  $p = 0.056$ ) on account of grade I–II adverse events comparing with RN. Urinary leakage developed in 8.8 % patients following PN; there was no other difference in postoperative complications structure

within the groups. Chronic kidney disease (CKD) progression rate was significantly higher in RN than in PN group (40 % vs 31.6 % respectively,  $p = 0.050$ ), including more frequent development of CKD stages III–IV (31.6 % vs 26.3 % respectively;  $p = 0.034$ ). There was no difference of long-term survival between PN and RN groups, and that included survival results stratified according to gender, age, baseline CKD stage, PADUA and RENAL indexes. Five-year recurrence-free survival was 94.1 % vs 92.2 % ( $p = 0.223$ ), cancer-specific survival – 92.3 % vs 90.8 % ( $p = 0.443$ ), cardio-specific survival – 91.6 % vs 77.9 % ( $p = 0.549$ ), overall survival – 89.8 % vs 70.7 % respectively ( $p = 0.858$ ).

**Conclusion.** PN is effective and safe method of treatment in patients with renal parenchymal tumors with PADUA index  $\geq 8$  and/or RENAL index  $\geq 7$  and functioning contralateral kidney, providing significant functional benefit without survival compromising when compared with RN.

**Key words:** partial nephrectomy, radical nephrectomy, nephrometric index PADUA  $\geq 8$ , RENAL  $\geq 7$

**For citation:** Volkova M.I., Ridin V.A., Cherniayev V.A. et al. Is technically complicated partial nephrectomy justified in renal cell carcinoma patients with normal contralateral kidney? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):39–49. (In Russ.).

## Введение

Стандартным подходом к лечению пациентов с опухолями единственной, единственной функционирующей почки и двусторонним опухолевым поражением почечной паренхимы является резекция почки. В течение последнего десятилетия стойко укоренилось мнение об эквивалентности онкологических результатов радикальной нефрэктомии и органосохраняющего лечения при клинически локализованном почечно-клеточном раке у больных с нормальной второй почкой. Основанием этому являются результаты единственного рандомизированного исследования III фазы, проведенного EORTC-GU, сравнивавшего органосохраняющее и органонуносящее хирургическое лечение при удобных для резекции опухолях почки  $< 4$  см, запланированного в дизайне non-inferiority и преждевременно закрытого из-за плохого набора пациентов. Анализ выживаемости, проведенный согласно группе рандомизации, продемонстрировал тенденцию к уменьшению общей выживаемости в группе резекции почки по сравнению с радикальной нефрэктомией при медиане наблюдения 9,3 года (отношение шансов (ОШ) 1,5; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,03–2,16;  $p = 0,03$ ). Недостаточное количество рецидивов и смертей у незапланированно малого числа больных не позволило адекватно провести сравнение безрецидивной и специфической выживаемости между группами [1]. Тем не менее методика органосохраняющего лечения стала стандартом задолго до получения результатов рандомизированного исследования и надежно вошла в хирургическую практику.

Совершенствование операционной техники привело к накоплению опыта технически сложных органосохраняющих операций при неудобных для резекции опухолях почечной паренхимы (как правило, определяемых как новообразования  $> 7$  см, расположенные интрапаренхиматозно или в области почечного синуса), в том числе у пациентов с нормальной контралатеральной почкой. Онкологическая безопасность и функциональный исход технически сложных резекций почки практически не изучались.

Целью настоящего исследования являлось определение целесообразности выполнения подобных операций на основании оценки результатов в ретроспективной серии наблюдений одного хирургического центра.

## Материалы и методы

В исследование ретроспективно и проспективно включены медицинские данные 114 больных раком почки cT1–3aN0M0, получавших хирургическое лечение в отделении урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2002 по 2017 г. Основной группой являлись 57 (50,0 %) пациентов, подвергнутых резекции почки по элективным показаниям, с опухолями почечной паренхимы, локализация и размеры которых обуславливали техническую сложность органосохраняющих вмешательств и соответствовали нефрометрическому индексу  $\geq 8$  баллов по шкале PADUA и/или  $\geq 7$  баллов по шкале RENAL. Пятьдесят семь (50,0 %) больных, которым была выполнена радикальная нефрэктомия, отобраны в контрольную группу для сравнительной оценки результатов технически сложной резекции почки, выполненной по элективным показаниям, и органонуносящего лечения.

Медиана возраста 57 больных основной группы составила 52,2 (26–80) года. Соотношение мужчин и женщин – 1,1:1. При обследовании у всех пациентов были диагностированы опухоли почечной паренхимы (справа – 30 (52,6 %), слева – 27 (47,4 %)). Один опухолевый узел был выявлен у 56 (98,2 %), 2 – у 1 (1,8 %) больного. В группе доминировали новообразования среднего сегмента (38 (66,7 %)), в том числе распространяющиеся на полюс почки (3 (3,6 %)); опухоли верхнего и нижнего полюсов почки имели место в 10 (17,5 %) и 9 (15,8 %) наблюдениях соответственно. Большинство опухолей выходило за полюсную линию (51 (89,5 %)), в том числе более чем на 50 % (5 (8,9 %)). Медиана диаметра опухолевых очагов составила 4,5 (3,5–9,0) см, при этом доминировали опухоли с наибольшим диаметром 4,1–7 см (49 (86,0 %)), у 4 (7,0 %) больных новообразования превышали 7 см в диаметре;

в 4 (7,0 %) случаях размер опухолевых очагов был не более 4 см. Чаще всего опухоли почки характеризовались преимущественно эндофитным (38 (66,7 %) или полностью эндофитным ростом (16 (28,1 %) и локализовались по медиальной поверхности органа (54 (94,7 %)). Опухолевая инвазия собирательной системы заподозрена у 22 (38,6 %) больных; в 15 (26,3 %) случаях опухолевые очаги располагались менее чем в 4 мм от почечного синуса, у 24 (42,1 %) пациентов расстояние от синуса до опухоли составляло от 4 до 7 мм, и только в 18 (31,6 %) наблюдениях опухоль отстояла от почечного синуса более чем на 7 мм. Медиана суммы баллов по нефрометрической шкале PADUA составила 9 (8–12), при этом у 22 (38,6 %) пациентов сумма баллов была  $\geq 10$ . Медиана суммы баллов по нефрометрической шкале RENAL равнялась 8 (7–11), сумма баллов  $\geq 10$  имела место в 11 (19,3 %) случаях. Категория cT1a диагностирована у 14 (24,6 %), cT1b – у 41 (71,9 %), cT2a – у 2 (3,5 %) пациентов. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено ни у одного больного. У 33 (57,9 %) пациентов выявлены клинически значимые сопутствующие заболевания, среди которых доминировали артериальная гипертензия (38 (66,7 %)), ишемическая болезнь сердца (38 (66,7 %)), ожирение (22 (38,5 %)) и сахарный диабет (11 (19,3 %)). У 35 (61,4 %) больных имели место заболевания, обладающие потенциально негативным влиянием на почечную функцию, такие как мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, сахарный диабет и подагра. Медиана индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона составила 5,0 (2–9). По классификации Американского общества анестезиологов (ASA) операционный риск расценен как ASA 1–2 у 36 (63,1 %), ASA 3–4 – у 21 (36,9 %) пациентов. Исходная функция почек оценивалась у всех больных. Медиана скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в группе составила 78,3 (26–142) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Всем пациентам в связи с наличием опухоли почки установлен диагноз хронической болезни почек (ХБП), при этом клинически значимое снижение почечной функции (ХБП III стадии) имело место у 4 (7,0 %) пациентов.

Контрольная группа, включившая 57 больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии, и группа резекции почки были сопоставимы по полу, возрасту, частоте выявления сопутствующих заболеваний, потенциально влияющих на почечную функцию, операционному риску, стороне поражения, стадии рака почки и исходной СКФ ( $p > 0,05$  для всех). В группе резекции медиана диаметра опухоли была достоверно, но незначительно меньше (4,5 и 5,0 см соответственно;  $p = 0,019$ ). Кроме этого, имел место дисбаланс распределения I и II стадий ХБП между группами ( $p = 0,023$ ), что, однако, не отражалось на сопоставимости частот клинически значимой ХБП ( $p = 0,119$ ) (табл. 1).

Всем больным основной группы выполнили резекцию почки (открытую – 56 (98,2 %), лапароскопическую – 1 (0,8 %)). В 1 (1,6 %) случае резекционный этап производили без пережатия почечных сосудов, в 56 (98,2 %) – в условиях ишемии почечной паренхимы (путем пережатия почечной артерии – 24 (42,1 %), почечных артерии и вены – 30 (52,6 %), сегментарной артерии – 2 (3,5 %)). Тепловая ишемия использовалась в 37 (64,9 %) (медиана длительности – 21 (10–47) мин), холодовая – в 19 (33,3 %) наблюдениях (медиана длительности – 23 (6–35) мин). Энуклеация выполнена в 2 (3,5 %), резекция – в 55 (96,5 %) случаях. У 56 (98,2 %) пациентов удален 1, у 1 (1,8 %) – 2 опухолевых узла. Резекция элементов собирательной системы потребовалась во время 22 (38,6 %) операций. Для осуществления гемостаза накладывали гемостатические швы, дополнительно использовали электрокоагуляцию и тканевой герметик. Вскрытые элементы собирательной системы герметично ушивали (после установки мочеточникового стента – в 4 (7,0 %) случаях).

Всем пациентам группы контроля выполнена радикальная нефрэктомия (открытая – 31 (54,4 %), лапароскопическая – 26 (45,6 %)).

Ни у одного пациента после хирургического лечения не было радиологически определяемых опухолевых очагов. Дополнительное противоопухолевое лечение не применялось ни в одном наблюдении.

Медиана наблюдения за всеми пациентами составила  $52,0 \pm 23,6$  (9,1–138,5) мес и не имела значимых различий между группами резекции почки ( $51,1 \pm 18,8$  мес) и радикальной нефрэктомии ( $56,2 \pm 12,4$  мес) ( $p = 0,143$ ).

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Степень тяжести осложнений резекции почки оценивалась по классификации Clavien–Dindo [2]. Почечная функция оценивалась с помощью вычисления расчетной СКФ по формуле the Modification of Diet in Renal Disease study, ее изменения классифицировались по системе National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) classification до хирургического лечения и в позднем послеоперационном периоде ( $> 28$  дней) [3], по системе RIFLE – в раннем послеоперационном периоде ( $\leq 28$  дней) [4]. Продолжительность жизни рассчитывали от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ SPSS 19.0 для Windows.

### Результаты

По сравнению с радикальной нефрэктомией технически сложные резекции почки были ассоциированы с увеличением медианы операционного времени

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика больных, подвергнутых резекции почки или радикальной нефрэктомии

**Table 1.** Comparative characteristics of patients undergoing partial or radical nephrectomy

Характеристика Characteristic	Резекция почки (n = 57) Kidney resection (n = 57)	Радикальная нефрэктомия (n = 57) Radical nephrectomy (n = 57)	p
Возраст, медиана ± σ, лет Age, median ± σ, years	52,2 ± 12,9	55,3 ± 9,7	0,145
Возраст ≥60 лет, n (%) Age ≥60 years, n (%)	19 (33,3)	15 (26,3)	0,270
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	30 (52,6)	28 (49,1)	0,160
женский female	27 (47,4)	29 (52,6)	
Сторона поражения, n (%): Affected side, n (%):			
правая right	30 (52,6)	33 (57,9)	0,353
левая left	27 (47,4)	24 (42,1)	
Диаметр опухоли почки, медиана ± σ, см Kidney tumor diameter, median ± σ, cm	4,5 ± 1,2	5,0 ± 1,1	0,019
Категория cT, n (%): cT category, n (%):			
cT1a	14 (24,6)	9 (15,8)	0,423
cT1b	41 (71,9)	43 (75,4)	
cT2a	2 (3,5)	4 (7,0)	
cT3a	0	1 (1,8)	
Категория cN1, n (%) cN1 category, n (%)	0	0	—
Категория M1, n (%) M1 category, n (%)	0	0	—
Индекс Чарльсона, медиана ± σ (min–max) Charlson Index, median ± σ (min–max)	5,0 ± 1,2	5,0 ± 2,3	0,236
Болезни, влияющие на почечную функцию, n (%) Diseases affecting renal function, n (%)	35 (61,4)	41 (71,9)	0,160
ASA, n (%):			
ASA 1	4 (7,0)	8 (14,0)	0,226
ASA 2	32 (56,1)	35 (61,4)	
ASA 3	21 (36,8)	13 (22,8)	
ASA 4	0	1 (1,8)	
Скорость клубочковой фильтрации, медиана ± σ (min–max), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> Glomerular filtration rate, median ± σ (min–max), ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	78,3 ± 28,5	85,6 ± 20,7	0,120
Стадия хронической болезни почек, n (%): Chronic kidney disease stage, n (%):			
I	25 (43,9)	12 (21,1)	0,023
II	28 (49,1)	36 (63,2)	
III	4 (7,0)	9 (15,8)	
Стадия хронической болезни почек III–IV, n (%): Chronic kidney disease, stage III–IV, n (%):	4 (7,0)	9 (15,8)	0,119



с 127,2 до 166,5 мин соответственно ( $p = 0,06$ ) и объема кровопотери с 243,5 до 562,5 мл соответственно ( $p < 0,0001$ ). Частота гемотрансфузий в группах была одинакова (1,8 и 1,8 % соответственно;  $p = 0,216$ ).

У 2 (3,6 %) пациентов основной группы зарегистрировано трудноконтролируемое кровотечение из зоны резекции почки во время операции. Интраоперационных осложнений радикальной нефрэктомии в группе контроля не было. Разница частоты интраоперационных осложнений между группами не достигла статистической значимости ( $p = 0,248$ ).

Отмечена тенденция к увеличению частоты послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых резекции почки, по сравнению с радикальной нефрэктомией (12 (21,1 %) и 5 (8,8 %) случаев соответственно;  $p = 0,056$ ) за счет нежелательных явлений I–II степеней тяжести (11 (19,3 %) и 2 (3,5 %) наблюдения соответственно;  $p = 0,131$ ). Частота тяжелых осложнений в обеих группах была низкой и не различалась (1 (1,8 %) и 1 (1,8 %) пациент соответственно).

Специфическим осложнением резекции почки являлось развитие мочевых затеков у 5 (8,8 %) больных. Других различий структуры послеоперационных осложнений органосохраняющих и органоуносящих операций не отмечено. В основной группе были зарегистрированы: 1 (1,8 %) кровотечение из зоны операции, ликвидированное консервативно, 2 (3,5 %) тромбоза вен нижних конечностей и 1 (1,8 %) тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, послужившие показанием к назначению антикоагулянтов, а также 1 (1,8 %) пневмония, по поводу которой проводилась антибактериальная терапия, с эффектом. У больных группы контроля в структуре осложнений фигурировали: отечный панкреатит, купированный антисекреторной терапией (3 (5,3 %)), пневмония, потребовавшая назначения антибактериальных препаратов (3 (5,3 %)), и 1 (1,8 %) кровотечение из зоны операции, послужившее показанием к экстренной операции.

Частота острого снижения почечной функции в раннем послеоперационном периоде была достоверно выше в группе резекции почки по сравнению с радикальной нефрэктомией (25 (43,9 %) и 21 (36,8 %) случай соответственно;  $p = 0,131$ ) за счет значимого увеличения частоты транзиторного повышения креатинина сыворотки крови, соответствовавшего категории R системы RIFLE (21 (36,8 %) и 9 (15,8 %) пациентов соответственно;  $p = 0,026$ ). Частота более глубоких функциональных изменений (категории I, F, L) между группами достоверно не различалась ( $p > 0,05$  для всех). Несмотря на это, обращает на себя внимание несколько более высокая частота острого снижения почечной функции категории F в группе радикальной нефрэктомии по сравнению с резекцией почки (5 (8,8 %) и 1 (1,8 %) пациент соответственно;  $p = 0,105$ ).

В позднем послеоперационном периоде отмечена тенденция к увеличению медианы СКФ в группе органосохраняющего лечения по сравнению с группой контроля (68,6 и 65,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно;  $p = 0,074$ ). В обеих группах медиана отклонения СКФ по сравнению с исходной была отрицательной, однако величина изменения данного показателя была достоверно больше у больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии, по сравнению с резекцией почки (–29,6 и –8,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно;  $p = 0,021$ ). У большинства пациентов обеих групп отмечено постепенное снижение СКФ (в основной группе – 49 (86,0 %), в группе контроля – 52 (91,1 %)). Быстрое уменьшение СКФ (>5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) зарегистрировано у 3 (5,3 %) пациентов основной и 4 (7,0 %) больных контрольной группы ( $p = 0,500$ ). Частота стабилизации СКФ (колебания СКФ в рамках  $\pm 5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с исходным показателем) оказалась несколько выше у больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии, по сравнению с пациентами, перенесшими резекцию почки (5 (8,9 %) и 1 (1,8 %) пациент соответственно). Среди пациентов, получавших органосохраняющее лечение, в 7 (12,3 %) случаях зарегистрировано увеличение СКФ, чего не наблюдалось ни у одного больного после радикальной нефрэктомии ( $p > 0,05$  для всех). Радикальная нефрэктомия оказалась ассоциирована с достоверным увеличением частоты прогрессирования ХБП (26 (40 %) и 18 (31,6 %) пациентов соответственно;  $p = 0,050$ ), в том числе за счет развития ХБП III–IV стадий (18 (31,6 %) и 15 (26,3 %) больных соответственно;  $p = 0,034$ ) по сравнению с резекцией почки.

Группы резекции почки и радикальной нефрэктомии были сопоставимы по основным патоморфологическим характеристикам удаленной опухоли. Во всех образцах верифицирован почечно-клеточный рак (светлоклеточный – в 51 (89,5 %) и 51 (89,5 %), несветлоклеточный – в 6 (9,5 %) и 6 (9,5 %) препаратах соответственно). Доминировали опухоли степеней анаплазии G<sub>1–2</sub> (51 (89,5 %) и 52 (91,3 %) образца соответственно) ( $p > 0,05$  для всех). Среди больных, подвергнутых резекции почки, категория pT расценена как pT1a, pT1b, pT2a и pT3a в 9 (15,8 %), 42 (73,7 %), 4 (7,0 %) и 2 (3,5 %) случаях, в группе контроля – в 14 (24,6 %), 35 (61,4 %), 2 (3,5 %) и 6 (10,5 %) соответственно ( $p > 0,05$  для всех). Регионарных метастазов не выявлено ни у одного пациента, подвергнутого радикальной нефрэктомии. Опухолевых клеток по краю хирургического разреза не выявлено ни в одном препарате после резекции почки.

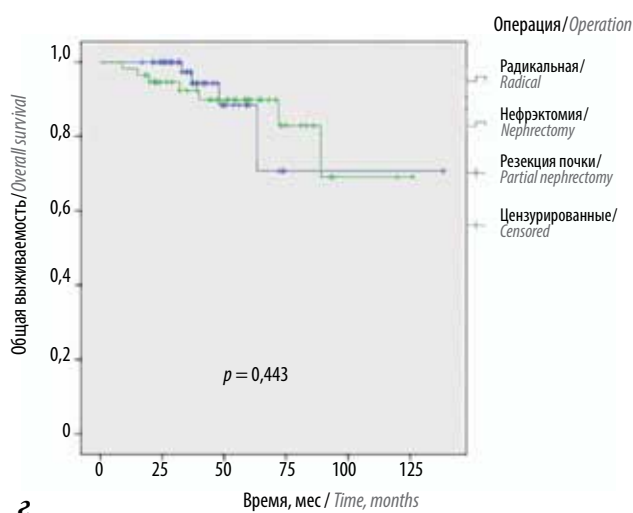
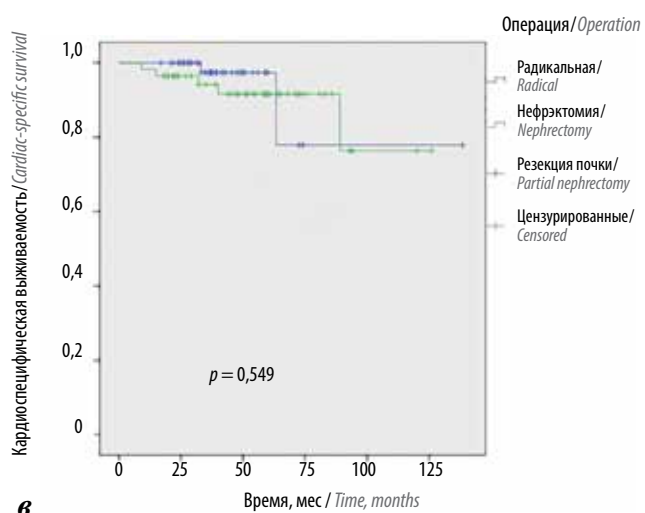
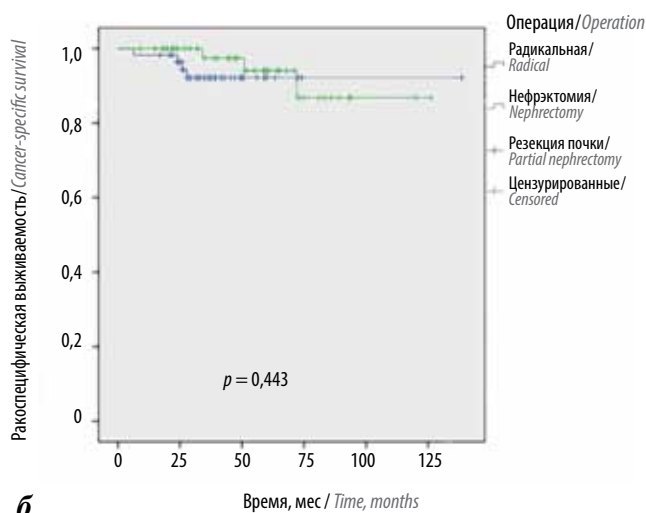
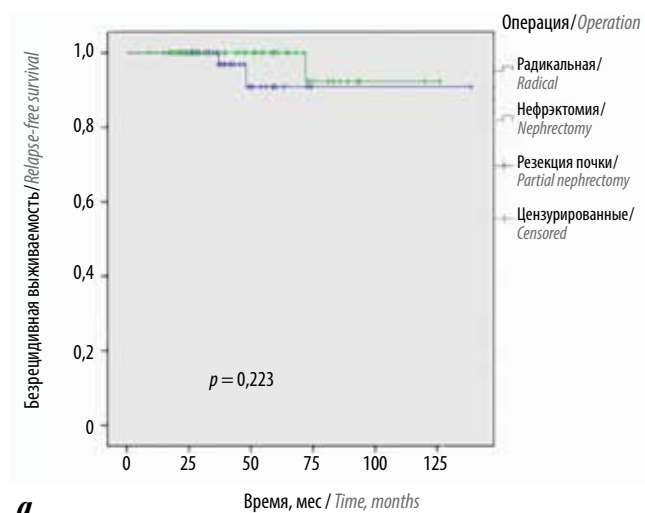
Прогрессирование почечно-клеточного рака развилось у 6 (10,5 %) пациентов после резекции почки и у 5 (8,8 %) больных после радикальной нефрэктомии ( $p = 0,271$ ), в среднем, через 26,8 и 39,1 мес соответственно ( $p = 0,311$ ). Среди пациентов, подвергнутых

органосохраняющему лечению, местный рецидив (как проявление мультифокального роста рака почки) диагностирован в 2 (3,6 %) случаях (в 1 (1,8 %) наблюдении – в сочетании с метастазом в правое легкое). Только отдаленные метастазы выявлены у 4 (6,9 %) больных. У всех 5 (8,8 %) больных с рецидивом рака почки после радикальной нефрэктомии диагностированы множественные отдаленные метастазы.

При медиане наблюдения 51,1 мес из 57 больных, подвергнутых резекции почки, 50 (87,7 %) пациентов живы: 48 (84,2 %) – без признаков болезни, 2 (3,5 %) – с метастазами; 7 (12,3 %) умерли: 1 (1,8 %) – от прогрессирования рака почки, 1 (1,8 %) – от рака предстательной железы, 5 (8,8 %) – от кардиологических заболеваний. При медиане наблюдения 56,2 мес из 57 пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, 53 (93,0 %) больных живы: 51

(89,5 %) – без признаков болезни, 2 (3,5 %) – с метастазами; 4 (7,0 %) умерли: 2 (3,5 %) – от рака почки, 2 (3,5 %) – от кардиологических заболеваний.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных, подвергнутых резекции почки, и пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, составила 94,1 и 92,2 % ( $p = 0,223$ ), ракоспецифическая выживаемость – 92,3 и 90,8 % ( $p = 0,443$ ), кардиоспецифическая выживаемость – 91,6 и 77,9 % ( $p = 0,549$ ), общая выживаемость – 89,8 и 70,7 % соответственно ( $p = 0,858$ ) (см. рисунок). Медианы данных показателей не достигнуты. Значимых различий отдаленной выживаемости между лечебными группами, в том числе при стратификации по полу, возрасту, ASA, наличию ожирения, высокому индексу Чарльсона, стадии исходной ХБП, индексам PADUA и RENAL, не выявлено ( $p > 0,05$  для всех).



Выживаемость больных раком почки в зависимости от объема хирургического вмешательства: а – безрецидивная; б – ракоспецифическая; в – кардиоспецифическая; г – общая

Survival of patient with renal cell carcinoma according to the type of surgery: а – recurrence-free; б – cancer-specific; в – cardiac-specific; г – overall

Таблица 2. Результаты резекции почки и радикальной нефрэктомии

Table 2. Results of partial and radical nephrectomy

Результат Result	Резекция почки (n = 57) Kidney resection (n = 57)	Радикальная нефрэктомия (n = 57) Radical nephrectomy (n = 57)	p
Длительность операции, мин Surgery time, min	166,5 ± 144,7	127,2 ± 41,5	0,06
Объем кровопотери, мл Blood loss volume, ml	562,5 ± 288,8	243,5 ± 230,6	<0,0001
Гемотрансфузия, n (%) Hemotransfusion, n (%)	1 (1,8)	1 (1,8)	0,216
Осложнения, n (%): Complications, n (%):			
интраоперационные intraoperative	2 (3,6)	0	0,248
послеоперационные postoperative	12 (21,1)	5 (8,8)	0,056
Степень тяжести послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo, n (%): Clavien–Dindo severity of postoperative complications, n (%):			
I	5 (8,8)	0	0,131
II	6 (10,5)	2 (3,5)	
III	1 (1,8)	0	
IV	0	1 (1,8)	
V	0	0	
<b>Структура осложнений, n (%)</b> Complication type, n (%)			
Кровотечение Bleeding	1 (1,8)	1 (1,8)	0,752
Мочевой затек Urine leakage	5 (8,8)	0	0,029
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	0	1 (1,8)	0,500
Тромбоз вен нижних конечностей Lower extremities vein thrombosis	2 (3,5)	0	0,248
Отечный панкреатит Edematous pancreatitis	0	3 (5,3)	0,122
Пневмония Pneumonia	1 (1,8)	3 (5,3)	0,309
<b>Функциональные результаты, n (%)</b> Functional results, n (%)			
Острое снижение почечной функции Acute kidney injury	25 (43,9)	21 (36,8)	0,131
RIFLE:			
R (isk)	21 (36,8)	9 (15,8)	0,026
I (njury)	3 (5,3)	7 (12,3)	0,256
F (ailure)	1 (1,8)	5 (8,8)	0,105
L (ost function)	0	0	–
E (nd stage)	0	0	–
Острый диализ Acute dialysis	2 (3,5)	1 (1,8)	0,500

Результат Result	Резекция почки (n = 57) Kidney resection (n = 57)	Радикальная нефрэктомия (n = 57) Radical nephrectomy (n = 57)	p
Прогрессирование хронической болезни почек Chronic kidney disease progression	18 (31,6)	26 (40)	0,050
Новые случаи ХБП III–IV стадии New cases of CKD, stage III–IV	15 (26,3)	18 (31,6)	0,034
<b>Рецидив рака почки, n (%)</b> <i>Kidney cancer relapse, n (%)</i>			
Рецидив Relapse	6 (10,5)	5 (8,8)	0,136
Местный Local	1 (1,8)	0	
Метастазы Metastases	4 (6,9)	5 (8,8)	0,271
Местный и метастазы Local and metastases	1 (1,8)	0	
<b>Пятилетняя выживаемость, %</b> <i>Five-year survival rate, %</i>			
Безрецидивная Recurrence-free	94,1	92,2	0,223
Ракоспецифическая Cancer-specific	92,3	90,8	0,443
Кардиоспецифическая Cardiac-specific	91,6	77,9	0,549
Общая Overall	89,8	70,7	0,858

Основные данные сравнительного анализа результатов резекции почки и радикальной нефрэктомии приведены в табл. 2.

### Обсуждение

Нефрометрические шкалы RENAL и PADUA, отражающие анатомические особенности опухолей почечной паренхимы, были выбраны в целях стандартизации отбора кандидатов для технически сложной резекции почки. В качестве пограничных значений использовались  $\geq 8$  баллов по шкале PADUA и/или  $\geq 7$  баллов по шкале RENAL. Данные системы не учитывают ряда особенностей, усложняющих хирургическое вмешательство, таких как предшествующие операции, количество опухолевых узлов и аномалии развития почек. Тем не менее это наиболее простые в использовании универсальные шкалы, позволяющие унифицировать и сравнивать результаты разных серий наблюдений [5, 6].

Для оценки целесообразности выполнения технически сложной резекции больным почечно-клеточным раком с нормальной контралатеральной почкой нами проведен сравнительный анализ результатов органосохраняющего и органонуноющего лечения сопоставимых групп пациентов с опухолями почечной паренхимы, соответствующими высокому нефрометрическому индексу.

Резекция почки технически сложнее радикальной нефрэктомии, особенно, при высоком нефрометрическом индексе. Закономерным следствием этого являлось достоверное, но клинически незначимое увеличение медианы операционного времени (на 39 мин) и объема кровопотери (на 319 мл) во время органосохраняющих вмешательств у наших больных. Частота гемотрансфузий (1,8 и 1,8 % соответственно;  $p = 0,216$ ) и интраоперационных осложнений в группах (3,6 и 0 % соответственно;  $p = 0,248$ ) оказалась сопоставима. Несмотря на тенденцию к



увеличению риска послеоперационных осложнений у пациентов, подвергнутых резекции почки, по сравнению с радикальной нефрэктомией (21,1 и 8,8 % соответственно;  $p = 0,056$ ), тяжелые осложнения в обеих группах регистрировались редко и с одинаковой частотой (1,8 и 1,8 % соответственно). Единственное различие структуры послеоперационных осложнений органосохраняющих и органосохраняющих операций заключалось в развитии мочевых затеков у 8,8 % пациентов, перенесших органосохраняющие операции. Все нежелательные явления в обеих группах были контролируемы и не привели к длительному ухудшению качества жизни или смерти ни в одном наблюдении.

Наши непосредственные результаты по крайней мере не уступают данным рандомизированного исследования EORTC 30904, сравнивавшего резекцию почки и радикальную нефрэктомию при опухолях <4 см, подходящих для органосохраняющего лечения. Авторы отметили увеличение частоты кровотечений (3,1 % vs 1,2 %), мочевых затеков (4,4 % vs 0 %) и повторных операций (4,4 % vs 2,4 %) при использовании органосохраняющего подхода [1]. Сходные результаты получены в метаанализе исследований, сравнивавших резекцию почки и радикальную нефрэктомию при клинически локализованных опухолях: по данным Cochrane Database (2017), частота тяжелых осложнений между хирургическими группами достоверно не различалась (отношение рисков (ОР) 2,04; 95 % ДИ 0,19–22,34). Органосохраняющее лечение значимо повышало риск кровотечений (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,38–2,73) и мочевых затеков (ОР 20,92; 95 % ДИ 1,23–355,20), частота других осложнений была одинакова у пациентов, подвергнутых резекции почки или радикальной нефрэктомии [7]. Еще один метаанализ включил данные больных раком почки pT1b–T2, подвергнутых резекции почки ( $n = 2584$ ) или радикальной нефрэктомии ( $n = 8620$ ) в рамках 21 исследования. Эта популяция пациентов представляется более близкой по характеристикам к когорте больных, вошедших в нашу работу. Авторы метаанализа подтвердили достоверное ( $p < 0,001$ ), но клинически незначимое (на 100 мл) увеличение объема операционной кровопотери, частоты осложнений (ОР 1,74 для всех пациентов, ОР 2 для опухолей pT2) при использовании органосохраняющего подхода [8].

По мнению большинства авторов, основным преимуществом резекции почки по сравнению с радикальной нефрэктомией является сохранение почечной функции, которое реализуется в снижение риска прогрессирования ХБП [9] и, по некоторым данным, может приводить к уменьшению риска смерти, обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями и любыми причинами [10, 11].

В нашей серии наблюдений частота острого снижения почечной функции в раннем послеоперационном периоде была недостоверно выше в группе резекции почки по сравнению с радикальной нефрэктомией (43,9 и 36,8 % соответственно;  $p = 0,131$ ) за счет значимого увеличения частоты транзиторного повышения креатинина сыворотки крови, соответствовавшего категории R системы RIFLE (36,8 % и 15,8 % соответственно;  $p = 0,026$ ). Частота более глубоких функциональных изменений (категории I, F, L) между группами достоверно не различалась ( $p > 0,05$  для всех), однако более высокая частота острого снижения почечной функции категории F зарегистрирована в группе радикальной нефрэктомии по сравнению с резекцией почки (8,8 и 1,8 % соответственно;  $p = 0,105$ ). Как сообщалось ранее [12], мы полагаем, что механизм развития почечной дисфункции в хирургических группах существенно различается. Радикальная нефрэктомию приводит к немедленному необратимому уменьшению числа функционирующих нефронов, что объясняет преобладание глубоких острых нарушений почечной функции категории F в данной популяции пациентов. Резекция почки ассоциирована с развитием частично обратимых реперфузионных изменений, сопровождающихся вазоспазмом и реактивацией окислительных процессов, повреждающих эндотелий, что приводит к относительно высокой частоте легких и умеренных острых функциональных нарушений.

В позднем послеоперационном периоде медиана отклонения СКФ по сравнению с исходной была достоверно больше у наших больных, подвергнутых нефрэктомии, по сравнению с резекцией почки (–29,6 и –8,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно;  $p = 0,021$ ). Среди пациентов, получавших органосохраняющее лечение, в 12,3 % случаев зарегистрировано увеличение СКФ в процессе наблюдения, чего не наблюдалось ни у одного больного после радикальной нефрэктомии ( $p > 0,05$ ). Органосохраняющее лечение оказалось ассоциировано с достоверным увеличением частоты прогрессирования ХБП (40,0 и 31,6 % соответственно;  $p = 0,050$ ), в том числе за счет развития ХБП III–IV стадий (31,6 и 26,3 % соответственно;  $p = 0,034$ ) по сравнению с резекцией почки.

При среднесрочном наблюдении это не привело к достоверным различиям кардиоспецифической выживаемости между группами при некотором преимуществе данного показателя у пациентов, подвергнутых органосохраняющему лечению (77,9 и 91,6 %;  $p = 0,549$ ). Для того чтобы сделать окончательные выводы о влиянии выбора объема операции на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний необходимо получение результатов при наблюдении в течение 10–15 лет.

Улучшение функциональных результатов хирургического лечения рака почки при использовании органосохраняющего подхода, отмеченное у пациентов с опухолями, соответствующими высокому нефрометрическому индексу, отчасти подтверждается данными, полученными в сериях наблюдений за пациентами других категорий. Недавно опубликованные отдаленные результаты рандомизированного исследования EORTC 30 904, включившего только больных с опухолями <4 см и нормально функционирующей второй почкой, подтвердили преимущество органосохраняющего подхода в отношении риска развития ХБП I–II стадий при отсутствии различий частоты ХБП III–V стадий между пациентами, подвергнутыми радикальной нефрэктомии и резекции почки [9]. В метаанализе результатов хирургического лечения больных клинически локализованным раком почки, проведенным группой Cochrane Database Systematic Reviews, различий частоты развития ХБП между группами органосохраняющего и органонуносящего лечения выявлено не было [7]. Напротив, другой метаанализ 34 исследований продемонстрировал редукцию риска развития тяжелой ХБП на 61 % и риска смерти от любой причины на 19 % при использовании органосохраняющего подхода по сравнению с органонуносящим лечением клинически локализованных опухолей почки [13]. Аналогичные результаты были получены в метаанализе исследований, сравнивавших радикальную нефрэктомию и резекцию почки при почечно-клеточном раке T1. С.М. Forbes и соавт. (2016) выявили снижение риска развития ХБП III стадии после органосохраняющих операций как при опухолях категории pT1a, так и при pT1b ( $p = 0,002$ ) [14]. В метаанализе результатов резекции почки и радикальной нефрэктомии при опухолях большего размера (pT1b–T2) было доказано преимущество органосохраняющего лечения в отношении послеоперационной СКФ ( $p < 0,001$ ), риска ХБП III–V стадий (ОР 0,36;  $p < 0,001$ ) и снижения СКФ ( $p < 0,001$ ) [8]. В исследовании R. Корр и соавт. (2014), включившем 202 пациентов с опухолями T2, зарегистрированы более глубокое снижение СКФ (–19,7 vs –11,9 мл/мин;  $p = 0,006$ ) и большая частота новых случаев ХБП (40,2 % vs 16,3 %;  $p < 0,001$ ) в группе радикальной нефрэктомии ( $n = 122$ ) по сравнению с резекцией почки ( $n = 80$ ) [15]. Однако преимущество органосохраняющего лечения в отношении риска развития ХБП реализовывалось только при опухолях с нефрометрическим индексом  $\leq 10$ . Авторы полагают, что техническая сложность резекции может нивелировать функциональную выгоду от сохранения почечной паренхимы [14].

В нашем исследовании не выявлено ухудшения онкологических результатов при использовании

органосохраняющего подхода к лечению рака почки. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных, подвергнутых резекции почки, и пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, составила 94,1 и 92,2 % ( $p = 0,223$ ), ракоспецифическая выживаемость – 92,3 и 90,8 % ( $p = 0,443$ ), общая выживаемость – 89,8 и 70,7 % соответственно ( $p = 0,858$ ). Несмотря настораживающие находки, сделанные в рандомизированном исследовании [1], результаты большинства метаанализов не подтверждают преимуществ выживаемости больных клинически локализованным раком почки, подвергнутых радикальной нефрэктомии по сравнению с резекцией почки [7, 8, 13]. R. Корр и соавт. (2014) не отметили различий выживаемости у больных раком почки T2, подвергнутых радикальной нефрэктомии и резекции почки во всех подгруппах пациентов, разделенных по категории pT и нефрометрическому индексу RENAL: 5-летняя беспрогрессивная выживаемость во всей популяции исследования составила 69,8 и 79,9 % ( $p = 0,115$ ), ракоспецифическая выживаемость – 82,5 и 86,7 % ( $p = 0,407$ ), общая выживаемость – 80,0 и 83,3 % ( $p = 0,291$ ) соответственно. Нефрометрический индекс RENAL  $\geq 10$  был ассоциирован со значимым снижением безрецидивной выживаемости (ОШ 6,69;  $p = 0,02$ ). Однако различий безрецидивной и общей выживаемости между лечебными группами в когортах пациентов с опухолями, соответствующими индексам RENAL  $\geq 10$  и  $< 10$ , не выявлено [15].

### Заключение

Резекция почки – эффективный и безопасный метод лечения больных опухолями почечной паренхимы с нефрометрическим индексом PADUA  $\geq 8$  и/или RENAL  $\geq 7$  и нормальной контралатеральной почкой, обеспечивающий преимущество в отношении почечной функции без снижения выживаемости по сравнению с радикальной нефрэктомией. Органосохраняющее лечение ассоциировано с клинически незначимым увеличением операционного времени, объема кровопотери и частоты осложнений I–II степеней тяжести по сравнению с органонуносящими операциями. Резекция почки не приводит к повышению риска прогрессирования почечно-клеточного рака, в том числе развития местных рецидивов, а также не ухудшает безрецидивную и ракоспецифическую выживаемость. По сравнению с радикальной нефрэктомией резекция почки достоверно уменьшает частоту прогрессирования ХБП, в том числе ХБП III–IV стадий. При среднесрочном наблюдении улучшение функциональных результатов не реализуется в виде увеличения кардиоспецифической выживаемости у больных, подвергнутых органосохраняющим операциям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A 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. *Eur Urol* 2011;59(4):543–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
2. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
4. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204–12. DOI: 10.1186/cc2872.
5. Lane B.R., Golan S., Eggener S. et al. Differential use of partial nephrectomy for intermediate and high complexity tumors may explain variability in reported utilization rates. *J Urol* 2013;189(6):2047–53. DOI: 10.1016/j.juro.2013.01.007.
6. Lieser G., Simmons M.N. Developments in kidney tumor nephrometry. *Postgrad Med* 2011;123(3):35–42. DOI: 10.3810/pgm.2011.05.2282.
7. Kunath F., Schmidt S., Krabbe L.M. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012045. DOI: 10.1002/14651858.CD012045.pub2.
8. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2017;71(4):606–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.060.
9. Scosyrev E., Messing E.M., Sylvester R. et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* 2014;65(2):372–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.044.
10. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
11. Weight C.J., Larson B.T., Fergany A.F. et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010;183(4):1317–23. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.030.
12. Волкова М.И., Скворцов И.Я., Климов А.В. и др. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки. *Онкоурология* 2014;(3):20–8. [Volkova M.I., Skvortsov I.Ya., Klimov A.V. et al. Impact of surgical volume on functional results and cardiospecific survival rates in patients with clinically localized renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):20–8. (In Russ.)].
13. Kim S.P., Thompson R.H., Boorjian S.A. et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012;188(1):51–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.006.
14. Forbes C.M., Rendon R.A., Finelli A. et al. Disease progression and kidney function after partial vs. radical nephrectomy for T1 renal cancer. *Urol Oncol* 2016;34(11):486.e17–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.05.034.
15. Kopp R.P., Mehrazin R., Palazzi K.L. et al. Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumors categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score. *BJU Int* 2014;114(5):708–18. DOI: 10.1111/bju.12580.

**Вклад авторов**

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи;  
 В.А. Ридин, В.А. Черняев: получение данных для анализа, написание текста рукописи;  
 А.В. Климов, К.М. Фигурин, А.А. Киричек, В.Б. Матвеев: получение данных для анализа.

**Authors' contributions**

M.I. Volkova: developing the research design, analysis of data, article writing;  
 V.A. Ridin, V.A. Chernyaev: obtaining data for analysis, article writing;  
 A.V. Klimov, K.M. Figurin, A.A. Kirichek, V.B. Matveev: obtaining data for analysis.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

М.И. Волкова/M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>  
 В.А. Ридин/V.A. Ridin: <https://orcid.org/0000-0002-3588-9191>  
 В.А. Черняев/V.A. Chernyaev: <https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>  
 А.В. Климов/A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>  
 К.М. Фигурин/K.M. Figurin: <https://orcid.org/0000-0001-9158-837X>  
 А.А. Киричек/A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>  
 В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 18.09.2019. **Принята к публикации:** 15.11.2019.

**Article submitted:** 18.09.2019. **Accepted for publication:** 15.11.2019.