

ОБЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА С ВНУТРИВЕНОЗНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ

Чл.-корр. НАМН Украины В. Н. ЛЕСОВОЙ^{1,2}, д-р мед. наук Д. В. ЩУКИН^{1,2},
проф. И. А. ГАРАГАТЫЙ^{1,2}, доц. Г. Г. ХАРЕБА^{1,2}, Н. Н. ПОЛЯКОВ²

¹ Харьковський національний медичинський університет,
² КУЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В. И. Шаповала»,
Харьков, Украина

Представлено ретроспективное исследование, проведенное для оценки периоперационных осложнений хирургического лечения почечно-клеточного рака с опухолевыми тромбами, а также для изучения онкологических параметров, включающих общую и свободную от прогрессии опухоли выживаемость пациентов.

Ключевые слова: опухолевый тромб, нижняя полая вена, почечно-клеточный рак.

Несмотря на значительный прогресс в области изучения биологии опухолей и активное развитие таргетной терапии, хирургия остается основным видом лечения пациентов, страдающих почечно-клеточным раком (ПКР).

ПКР составляет от 2 до 3% всех онкологических болезней у взрослых и занимает третье место среди онкоурологической летальности [1, 2]. Одной из особенностей этого новообразования является отчетливая тропность к проникновению в просвет крупных венозных сосудов. В 1985 г. T. Andreen et al. ввели в клиническую практику «правило четверти»: один из четырех почечно-клеточных раков проникает в венозную систему почки, примерно одна четверть из них распространяется в нижней полой вене (НПВ) и лишь 25% достигает уровня печеночных вен и выше [3].

Удаление опухолевых тромбов НПВ — хирургическое вмешательство, сопровождающееся высокой степенью риска в отношении интраоперационной и ближайшей послеоперационной смертности [4–7]. Основными причинами подобных осложнений является фрагментация тромба с эмболией легочной артерии опухолевыми массами, массивное кровотечение и острая сердечная недостаточность [8–10].

Представляем ретроспективное исследование, проведенное для оценки периоперационных осложнений хирургического лечения ПКР с опухолевыми тромбами, а также для определения онкологических параметров, включающих общую и свободную от прогрессии опухоли выживаемость пациентов.

В исследование вошли 132 пациента с внутривенным распространением ПКР. Вся выборка была разделена на две группы: первая — опухолевые тромбы, ограниченные только почечной веной, и вторая — опухолевые тромбы НПВ. Основные характеристики пациентов и опухолей представлены в табл. 1. Статистически значимых

различий по этим показателям между обеими группами не было.

Отдаленные метастазы имели место у 25 (18,9%) из 132 пациентов, региональные метастазы в лимфатические узлы — у 12 (9,1%), а поражение ипси- или контралатерального надпочечника — у 3,8%. Все пациенты были оперированы из доступа «шеvron» без использования искусственного кровообращения. При опухолевых тромбах ретропеченочной или более высокой локализации применялась мобилизация печени в классическом и *riggyback* вариантах. Доступ к правому предсердию осуществляли через диафрагму со стороны брюшной полости. Использование некоторых хирургических маневров при удалении опухолевых тромбов различной протяженности отражено в табл. 2.

С помощью ретроспективного анализа оценивался уровень осложнений и онкологические параметры, включая общую и свободную от прогрессии опухоли выживаемость.

Средняя продолжительность госпитализации при анализе всех 132 пациентов составила $18,0 \pm 3,8$ сут, а средняя продолжительность операции — $186,3 \pm 38,8$ мин. Общий уровень периоперационных осложнений достигал 56,8% (75 из 132 пациентов). Интраоперационные осложнения были зафиксированы у 59 (44,7%) больных, послеоперационные — у 36 (27,3%).

В первой группе пациентов с опухолевыми тромбами только почечной вены летальности не было. Таким образом, общий показатель смертности среди 69 больных с тромбами НПВ составлял 14,5%. Этот параметр имел наиболее высокие значения в группе супрадиафрагмальных распространений рака и достоверно отличался при сравнении результатов хирургии «высоких» (супрадиафрагмальных и ретропеченочных) опухолевых тромбов и тромбов более низкой локализации.

Основные характеристики пациентов и опухолей

Характеристики	Группы				p
	первая, n = 63		вторая, n = 69		
<i>Средний возраст, лет</i>	58,9±6,4		58,3±7,2		> 0,874
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Пол					
мужской	42	66,7	43	62,3	> 0,550
женский	21	33,3	26	37,7	> 0,550
Статус по шкале ECOG					
0	48	76,2	40	58,0	< 0,030
1	14	22,2	25	36,2	> 0,080
2	1	1,6	4	5,8	> 0,249
Сторона поражения					
правая	18	28,6	43	62,3	< 0,001
левая	45	71,4	26	37,7	< 0,001
Симптомы					
локальные	46	73,0	60	87,0	< 0,045
общие	20	31,7	23	33,3	> 0,903
без симптомов	5	7,9	4	5,8	> 0,653
<i>Средний размер опухоли, см</i>	10,3±1,3		10,0±1,8		> 0,550
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Градация по Fuhrman					
1	2	3,2	1	1,4	> 0,409
2	23	36,5	29	42,0	> 0,558
3	38	60,3	39	56,6	> 0,727
Инвазия в жир	36	57,1	30	43,5	> 0,138
Инвазия в чашечно-лоханочной системе	8	12,7	13	18,8	> 0,351
Инвазия опухолевого тромба в стенку почечной вены	30	47,6	31	44,9	> 0,731
Метастазы в надпочечник	3	4,8	2	2,9	> 0,557
Метастазы в лимфоузлы	4	6,3	8	11,6	> 0,234
Отдаленные метастазы	8	12,7	17	24,6	> 0,083
Длина тромба, см	3,1±0,5		7,0±0,9		< 0,001
Ширина тромба, см	2,0±0,3		2,9±0,4		> 0,185

Доля эмболии легочной артерии среди всех причин летальности составляла 20% (2 из 10 наблюдений) и 1,5% от всех 132 больных.

Массивные кровотечения и острая сердечная недостаточность, приведшие к смерти, имели место соответственно в 3 (30,0%) и 3 (30,0%) наблюдениях. Средний объем кровопотери у умерших больных был 3470±360,2 мл. У одного пациента после удаления ретропеченочного опухолевого тромба НПВ и кровяного тромба инфраренального отдела НПВ повторно возник кровяной тромбоз с блокадой устья основной вены единственной оставшейся почки. Пациент умер от отека мозга на фоне почечной недостаточности через 12 сут после операции. Еще одна больная умерла от отека мозга, связанного с почечной недостаточностью, из-за тромбоза почечной вены единственной почки после ее пластики участком гонадной вены на 8-е сут после хирургического вмешательства.

Среди параметров негативного прогноза в отношении периоперационной летальности необходимо выделить наличие у пациентов сердечной недостаточности, инвазии опухоли в стенку НПВ, ретроградного распространения тромба с сопутствующим кровяным тромбозом НПВ, а также значение шкалы ECOG > 1. Еще одним фактором, который существенно осложняет выполнение венакватромбэктомии, является наличие кавального фильтра в просвете НПВ в одном случае.

Среди интраоперационных осложнений преобладали кровотечения (28,3%), сопровождающиеся явлениями сердечной недостаточности (30,3%). Травматические повреждения селезенки или печени наблюдались в 10 (7,6%) случаях (табл. 3). Общий уровень интраоперационных осложнений был существенно ниже в первой группе — 11 (17,5%) пациентов по сравнению со второй группой — 48 (69,6%) больных ($p < 0,026$). Уровень

Таблица 2

**Характеристики некоторых хирургических маневров
при удалении опухолевых тромбов различной протяженности**

Параметры операций	Уровни										Всего, n = 132	
	0, n = 63		I, n = 19		II, n = 26		III, n = 16		IV, n = 8			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Перевязка артерии до тромбэктомии	46	58,2	11	13,9	14	17,7	6	7,6	2	2,6	79	100
Перевязка артерии после тромбэктомии	17	32,1	8	15,1	11	20,8	11	20,8	6	11,2	53	100
Piggyback (мобилизация печени)	0	0	0	0	1	6,7	8	53,3	6	40,0	15	100
Поперечный тоннель	0	0	0	0	1	12,5	5	62,5	2	25,0	8	100
Доступ к правому предсердию через диафрагму	0	0	0	0	0	0	4	33,3	8	66,7	12	100
Pringle	0	0	0	0	0	0	2	50	2	50	4	100
Пальцевое смещение тромба вниз	0	0	0	0	0	0	5	45,5	6	54,5	11	100

Таблица 3

Характеристика оперативных вмешательств и интраоперационных осложнений

Характеристики	Уровни					Всего, n = 132						
	0, n = 63		I, n = 19		II, n = 26		III, n = 16		IV, n = 8			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Среднее время операции, мин	153,2±22,4		182,8±40,6		202,1±34,1		276±40,2		249,4±26,8		186,3±38,8	
Средняя кровопотеря, мл	731,3±128,6		1207,9±260,6		1567,3±280,4		2028,1±210,2		3750±402,4		1295,1±308,4	
Кровотечение	9 (14,3%)		6 (31,6%)		13 (50%)		6 (37,5%)		3 (37,5%)		37 (28,3%)	
Острая сердечная недостаточность	10 (15,9%)		7 (36,8%)		15 (57,7%)		4 (25,0%)		4 (50%)		40 (30,3%)	
Эмболия легочной артерии	0 (0%)		1 (5,3%)		0 (0%)		1 (6,3%)		0 (0%)		2 (1,5%)	
Интраоперационная смерть	0 (0%)		1 (5,3%)		1 (3,8%)		2 (12,5%)		3 (37,5%)		7 (5,3%)	
Травма селезенки	0 (0%)		1 (5,3%)		1 (3,8%)		2 (12,5%)		0 (0%)		4 (3,0%)	
Травма печени	0 (0%)		0 (0%)		1 (3,8%)		3 (18,8%)		2 (25%)		6 (4,6%)	

Таблица 4

Характеристика послеоперационных осложнений

Характеристики	Уровни										Всего, n = 132	
	0, n = 63		I, n = 19		II, n = 26		III, n = 16		IV, n = 8			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Ранняя послеоперационная летальность	0	0	1	5,3	1	3,8	1	6,3	0	0	3	2,3
Легкие осложнения (Clavien I-II)	6	9,5	4*	21,1	4	15,4	6*	37,5	2*	25,0	22	16,7
Тяжелые осложнения (Clavien III-IV-V)	2	3,2	2*	10,5	3*	11,5	4*	25,0	3*	37,5	14	10,6

* При $p < 0,05$ по отношению к группе тромбов почечной вены.

Таблица 5

Показатели выживаемости у пациентов с тромбами только в почечной вене и в нижней полой вене

Показатель	Тромбы почечной вены	Тромбы НПВ	<i>p</i>
Медиана общей выживаемости, мес	Me = 48,0; Q ₂₅₋₇₅ = 30,0–60,3	Me = 46,5; Q ₂₅₋₇₅ = 24,2–56,7	> 0,860
Медиана выживаемости без прогрессии, мес	Me = 32,9; Q ₂₅₋₇₅ = 24,0–45,1	Me = 30,0; Q ₂₅₋₇₅ = 18,0–48,0	> 0,764
2-летняя общая выживаемость	84,3%	83,5%	> 0,657
2-летняя выживаемость без прогрессии	79,2%	65,5%	> 0,086
5-летняя общая выживаемость	39,3%	32,3%	> 0,459
5-летняя выживаемость без прогрессии	9,6%	22,9%	> 0,072

распространения опухоли внутри НПВ существенно не влиял на частоту интраоперационных осложнений.

Послеоперационные осложнения также достоверно реже встречались у пациентов с тромбами, ограниченными только почечной веной, — 8 (12,7%) наблюдений по сравнению со второй группой каваляного распространения (40,6% — 28 из 69

случаев) ($p < 0,038$). Это касалось как легких, так и тяжелых осложнений (табл. 4).

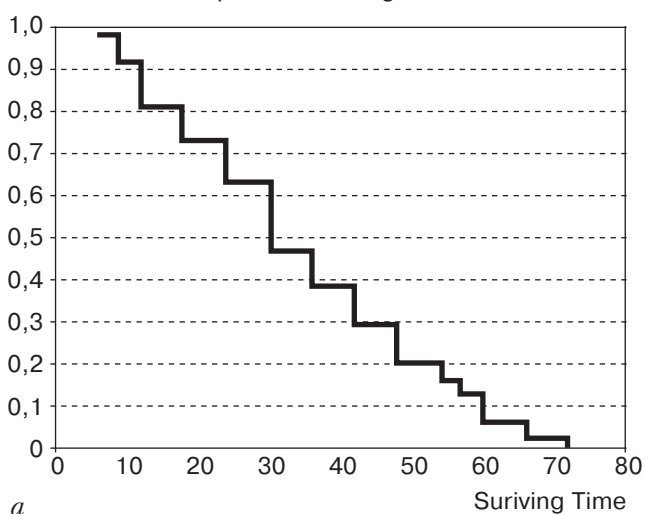
Спектр тяжелых послеоперационных осложнений включал: кровяной тромбоз НПВ ($n = 1$), острую почечную недостаточность с необходимостью диализа ($n = 3$), спонтанный пневмоторакс ($n = 1$), острую сердечную недостаточность ($n = 4$), нарушение мозгового кровообращения ($n = 2$), сепсис ($n = 1$), кровотечение из НПВ с реоперацией ($n = 1$), пневмонию с дыхательной недостаточностью ($n = 1$).

Показатели выживаемости были исследованы у 53 пациентов с тромбами почечной вены и у 45 больных с тромбами НПВ. Средний период наблюдения за всеми пациентами, вошедшими в анализ выживаемости, составлял $30,6 \pm 5,6$ мес.

Медиана общей выживаемости во всей группе составила 48,0 мес (Me = 48; Q₂₅₋₇₅ = 30–60), а медиана выживаемости без прогрессии — 30,0 мес (Me = 30; Q₂₅₋₇₅ = 18–48). Общая 2- и 5-летняя выживаемость пациентов без метастазов не превышала 83,8% и 36,9% соответственно, а свободная от рецидива выживаемость — 73,3% и 13,5% (рис. 1). Прогрессия опухоли была выявлена у 63 (64,3%) пациентов в среднем через $25,8 \pm 4,6$ мес. От неопластической прогрессии умерло 38 (38,8%) больных. Локальный рецидив опухоли в ложе удаленной почки имел место в 7 (7,1%) наблюдениях. Во всех случаях локальный рецидив сочетался с отдаленными метастазами, а у двух (2,0%) пациентов он также распространялся в просвет НПВ.

В отношении влияния на продолжительность жизни уровня распространения тромба в НПВ необходимо отметить, что достоверно худшие параметры общей выживаемости были зафиксированы в группе тромбов ретропеченочного отдела НПВ ($p < 0,016$ при сравнении с тромбами каворенального, $p < 0,036$ — подпеченочного

Coommulative Proportion Surviving



Coommulative Proportion Surviving

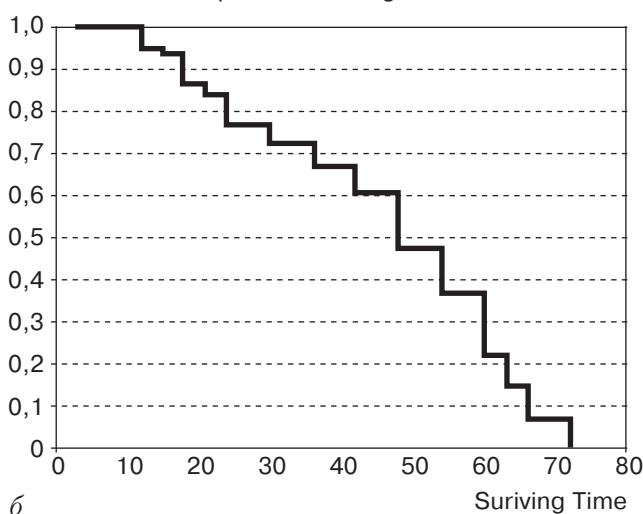


Рис. 1. Общая (*a*) и свободная от прогрессии (*б*) выживаемость пациентов с внутривенным распространением почечно-клеточного рака без метастазов

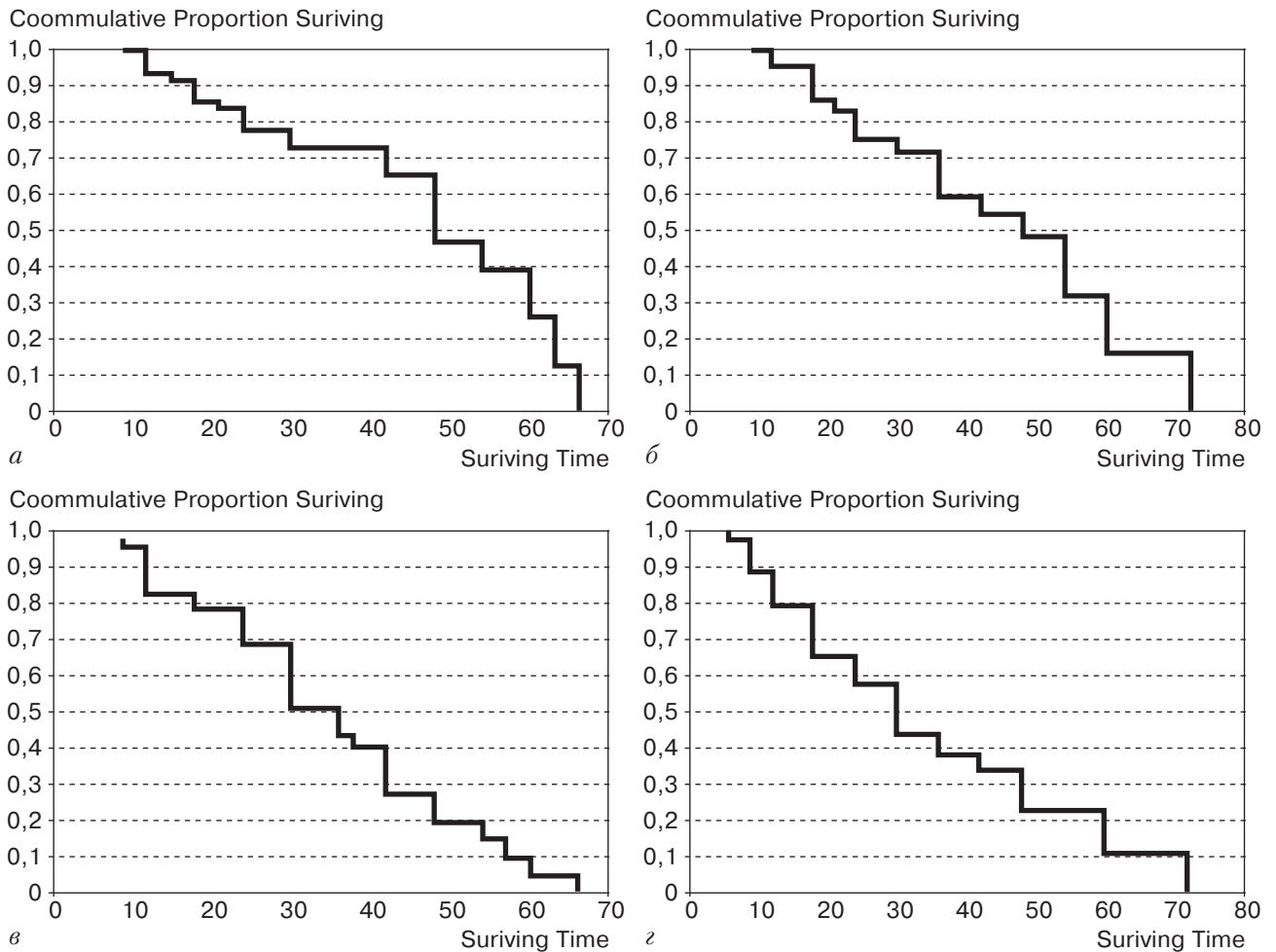


Рис. 2. Выживаемость пациентов обеих групп по Kaplan – Meier: а – общая выживаемость в группе тромбов почечной вены; б – общая выживаемость в группе тромбов нижней полой вены; в – выживаемость без прогрессии в группе тромбов почечной вены; з – выживаемость без прогрессии в группе тромбов нижней полой вены

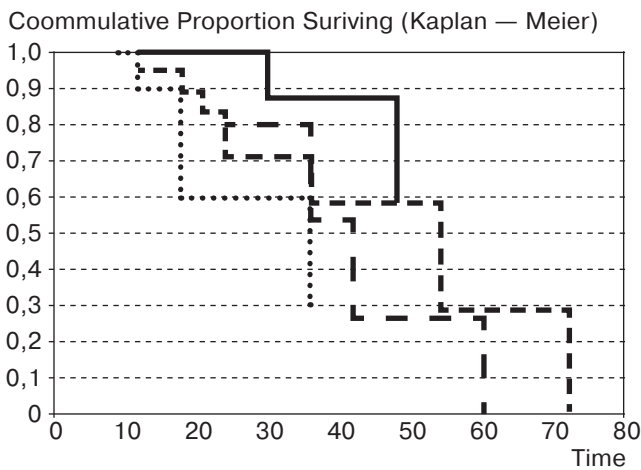


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с опухолевыми тромбами нижней полой вены различной распространенности: — группа 1 – тромбы каворенального отдела нижней полой вены; - - - группа 2 – тромбы подпеченочного отдела нижней полой вены; группа 3 – тромбы ретропеченочного отдела нижней полой вены; — — группа 4 – тромбы супрадиафрагмального отдела нижней полой вены

и $p < 0,025$ – супрадиафрагмального отдела НПВ) (рис. 3).

При исследовании прогностического значения некоторых клинко-морфологических параметров опухоли с помощью унивариантного анализа было выявлено, что выживаемость оперированных пациентов зависит от их общего состояния (статус по шкале ECOG 1–2), гистологической градации опухоли (градация 3–4 / градация 1–2), инвазии опухоли в стенку НПВ и уровня тромба в НПВ (ретропеченочный отдел НПВ и выше / ниже ретропеченочного отдела НПВ) (табл. 6). Такие факторы, как присутствие симптомов, размер опухоли, инвазия новообразования в жировую клетчатку, консистенция тромба и наличие тромба в НПВ не являлись статистически значимыми. Однако при использовании мультивариантного анализа было обнаружено, что достоверное прогностическое значение имел только такой параметр, как локализация верхушки опухолевого тромба на уровне ретропеченочного отдела НПВ и выше ($p < 0,0474$).

Общий уровень периоперационных осложнений у пациентов с макроскопическими опухолевыми тромбами составлял 56,8%. Их частота была

**Результаты унивариантного анализа факторов прогноза
в отношении выживаемости пациентов с внутривенными опухолевыми тромбами**

Клинико-морфологические параметры	Живые, n = 60		Умерли, n = 38		p при анализе MANN — WHITNEY U теста
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Симптомы +	56	93,3	35	92,1	> 0,862
ECOG 1–2	15	25,0	13	34,2	< 0,032
Размер опухоли более 10 см	25	41,7	18	47,4	> 0,463
Инвазия в жир +	21	48,3	17	44,7	> 0,865
Градация 3–4	30	50,0	23	60,5	< 0,046
Инвазия в стенку НПВ	3	5,0	4	10,5	< 0,041
Мягкая консистенция тромба	17	28,3	11	28,9	> 0,786
Тромб в НПВ/почечной вене	27	45,0	18	47,4	> 0,253
Тромб в ретропеченочном отделе НПВ и выше	8	13,3	8	21,1	< 0,028

достоверно выше при распространении опухоли в НПВ ($p < 0,05$). Медиана общей выживаемости во всей группе составила 48,0 мес (Me = 48; $Q_{25-75} = 30-60$), а медиана выживаемости без прогрессии — 30,0 мес (Me = 30; $Q_{25-75} = 18-48$). Общая 2 и 5-летняя выживаемость пациентов без метастазов не превышала 83,8% и 36,9% соответственно, а свободная от рецидива выживаемость — 73,3% и 13,5%.

Показатели выживаемости не отличались в группах тромбов почечной вены и тромбов НПВ

($p > 0,759$ для общей и $p > 0,062$ для свободной от прогрессии выживаемости). Результаты унивариантного анализа продемонстрировали прогностическое значение таких факторов, как статус по шкале ECOG, гистологическая градация опухоли, инвазия опухоли в стенку НПВ и уровень тромба в НПВ. Однако при мультивариантном анализе было представлено статистическое значение только уровня тромба в НПВ (ретропеченочный отдел НПВ и выше / ниже ретропеченочного отдела НПВ) ($p < 0,0474$).

Список литературы

1. *Переверзев А. С.* Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей / А. С. Переверзев. — Харьков: Факт, 1997. — С. 167–245.
2. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus / M. L. Blute, B. C. Leibovich, Ch. M. Lohse [et al.] // U. Int.— 2004.— Vol. 94.— P. 33–41.
3. *Andreen T.* Surgery of renal cancer with extensive caval invasion / T. Andreen, T. Aberg, A. Fritjofsson // Upsala. J. Med. Sci.— 1985.— Vol. 90.— P. 107–114.
4. Комбинированная хирургическая техника в лечении опухолевого тромбоза правого предсердия и нижней полой вены / С. Н. Шамраев, В. К. Гринь, О. И. Миминошвили, Г. Д. Попандопуло // Мат. XXIV науч.-пр. конф. урологов «Современные достижения онкоурологии». — Харьков, 2006. — С. 99–103.
5. Хирургическое лечение опухолей почек, осложненных тромбозом нижней полой вены / Б. М. Тодуров, В. В. Мрачковский, Г. И. Ковтун [и др.] // Журн. Акад. мед. наук України.— 2003.— Т. 9, № 2.— С. 346–351.
6. Important surgical considerations in the management of renal cell carcinoma (RCC) with inferior vena cava (IVC) tumor thrombus / S. M. Lawindy, T. Kurian, T. Kim [et al.] // Urology.— 2012.— Vol. 110.— P. 926–939.
7. *Wotkowicz Ch.* Resection of renal Tumors invading the vena cava / Ch. Wotkowicz, M. F. Wszolek, J. A. Libertino // Urol. Clin. N. Am.— 2008.— Vol. 35.— P. 657–671.
8. *Boorjian S. A.* Surgery for vena caval tumor extension in renal cancer / S. A. Boorjian, M. Blute // Curr. Opinion in Urology.— 2009.— Vol. 19.— P. 473–477.
9. *Gonzalez J.* Update on surgical management of renal cell carcinoma with venous extension / J. Gonzalez // Curr. Urol. Rep.— 2012.— Vol. 13.— P. 8–15.
10. Transplantation techniques for resection of renal cell carcinoma with tumor thrombus: A technical description and review / M. A. Gorin, J. Gonzalez, M. Garcia-Roig, G. Ciancio // Urol. Oncol.: Seminars and Original Investigations.— 2013.— Vol. 31.— P. 1780–1787.

ЗАГАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ З ВНУТРІШНЬОВЕНОЗНИМ ПОШИРЕННЯМ

В. М. ЛІСОВИЙ, Д. В. ЩУКІН, І. А. ГАРАГАТИЙ, Г. Г. ХАРЕБА, М. М. ПОЛЯКОВ

Подано ретроспективне дослідження, проведене для оцінки періопераційних ускладнень хірургічного лікування нирково-клітинного раку з пухлинними тромбами, а також для вивчення

онкологічних параметрів, зокрема загальної і вільної від прогресії пухлини виживаності пацієнтів.

Ключові слова: пухлинний тромб, нижня порожниста вена, нирково-клітинний рак.

THE OVERALL RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA WITH INTRAVENOUS PROLIFERATION

V. M. LISOVYI, D. V. SHCHUKIN, I. A. HARAHATYI, H. H. KHAREBA, M. M. POLIAKOV

The authors present a retrospective study to evaluate perioperative complications of surgical treatment of RCC with tumor thrombi, as well as to study oncological properties including overall survival and progression-free survival of patients.

Key words: tumor thrombus, inferior vena cava, renal cell carcinoma

Поступила 07.06.2016