

Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

М.И. Волкова, Н.Л. Вашакмадзе, А.В. Климов, А.К. Бегалиев, К.П. Кузнецов, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – выделение независимых факторов неблагоприятного прогноза выживаемости больных почечно-клеточным раком (ПКР) с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии.

Материалы и методы. В исследование включены данные 768 больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии. Медиана возраста – 58 (16–82) лет, соотношение мужчин и женщин – 2,3:1. Симптомы опухолевого венозного тромбоза имелись у 232 (30,2 %), исходные лабораторные отклонения – у 456 (59,3 %) пациентов. Опухолевый тромбоз I уровня диагностирован у 219 (28,5 %), II уровня – у 201 (26,2 %), III уровня – у 171 (22,3 %) и IV уровня – у 177 (23,0 %) пациентов. В 129 (16,8 %) случаях тромбоз распространялся в инфраренальный отдел нижней полой вены. Регионарные метастазы диагностированы в 188 (24,4 %), отдаленные – в 274 (35,7 %) наблюдениях. Всем больным выполнено хирургическое вмешательство: радикальное – 555 (72,3 %), циторедуктивное – 213 (27,7 %). Гистологически все первичные опухоли имели строение ПКР (G₃₋₄ – 337; 43,9 %). Периперитонеальный период пережили 719 (93,6 %) больных, системную противоопухолевую терапию получали 183 (23,8 %) пациента с метастазами.

Результаты. Медиана наблюдения за всеми выжившими пациентами – 24 (1–200) мес. В исследовании 24-месячная общая выживаемость и специфическая выживаемость всех пациентов составили 96,9 и 99,7 % соответственно; безрецидивная выживаемость радикально оперированных больных достигла 92,9 %, беспрогрессивная выживаемость пациентов, перенесших циторедуктивную операцию и получавших 1-ю линию терапии/динамическое наблюдение, – 41,7 %. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза общей выживаемости явились гепатомегалия ($p = 0,024$), асцит ($p = 0,033$), опухолевый тромбоз IV уровня ($p < 0,0001$), тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены ($p = 0,002$), регионарные метастазы ($p < 0,0001$) и нерадикальное хирургическое лечение ($p = 0,012$). В зависимости от количества факторов прогноза выделено 3 группы: благоприятного (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и неблагоприятного (3–6 факторов) прогноза. Медиана общей выживаемости между группами значительно различалась и составила $128,6 \pm 11,8$; $40,9 \pm 6,7$ и $12,3 \pm 2,2$ мес соответственно ($p < 0,0001$ для всех).

Заключение. Стратификация оперированных больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом с использованием выделенных прогностических групп может помочь в выборе дальнейшей тактики ведения.

Ключевые слова: рак почки, опухолевый венозный тромбоз, нефрэктомия, тромбэктомия, фактор неблагоприятного прогноза выживаемости

Для цитирования: Волкова М.И., Вашакмадзе Н.Л., Климов А.В. и др. Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Онкоурология 2021;17(3):19–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-19-28.

Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

M.I. Volkova, N.L. Vashakmadze, A.V. Klimov, A.K. Begaliev, K.P. Kuznetsov, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

Objective: to identify independent risk factors affecting survival of patients with renal cell carcinoma (RCC) and tumor venous thrombosis who have undergone nephrectomy and thrombectomy.

Materials and methods. This study included 768 patients with RCC complicated by tumor venous thrombosis who have undergone nephrectomy and thrombectomy. Median age was 58 years (range: 16–82 years); the male to female ratio was 2.3:1. The symptoms of tumor venous thrombosis were identified in 232 patients (30.2 %); laboratory abnormalities at baseline were observed in 456 patients (59.3 %). Grade I and II tumor thrombosis was diagnosed in 456 (59.3 %) and 201 (26.2 %) patients, respectively; grade III and IV thrombosis was found in 171 (22.3 %) and 177 (23.0 %) patients, respectively. One hundred and twenty-nine participants (16.8 %) had infrarenal inferior vena cava thrombosis. Regional metastases were detected in 188 individuals (24.4 %), distant metastases were registered in 274 patients (35.7 %). All patients have undergone surgery: either radical ($n = 555$; 72.3 %) or cytoreductive ($n = 213$; 27.7 %). All primary tumors were histologically classified as RCC (G_{3-4} in 337 cases; 43.9 %). A total of 719 patients (93.6 %) survived the perioperative period; 183 patients with metastasis (23.8 %) received systemic antitumor therapy.

Results. The median follow-up was 24 months (range: 1–200 months). The 24-month overall and cancer-specific survival of all patients were 96.9 and 99.7 %, respectively; recurrence-free survival of patients after radical surgery reached 92.9 %. Progression-free survival among those patients who underwent cytoreductive surgery and received first-line therapy/follow-up was 41.7 %. Negative predictive factors of overall survival included hepatomegaly ($p = 0.024$), ascites ($p = 0.033$), level IV tumor thrombosis ($p < 0.0001$), infrarenal inferior vena cava thrombosis ($p = 0.002$), regional metastases ($p < 0.0001$), and cytoreductive surgery ($p = 0.012$). Depending on the number of risk factors, we have identified 3 prognostic groups: favorable (0 factors), intermediate (1–2 factors), and poor (3–6 factors). Median overall survival differed significantly between the groups and was 128.6 ± 11.8 ; 40.9 ± 6.7 and 12.3 ± 2.2 months, respectively ($p < 0.0001$ for all).

Conclusion. Stratification of patients operated on for RCC and venous tumor thrombosis with their allocation to prognostic groups will ensure the choice of an optimal management strategy.

Key words: renal cell carcinoma, tumor venous thrombosis, nephrectomy, thrombectomy, risk factor

For citation: Volkova M.I., Vashakmadze N.L., Klimov A.V. et al. Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):19–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-19-28.

Венозная инвазия с формированием опухолевого тромбоза внутрипочечных сосудов, почечной (ПВ), нижней полой (НПВ) вен и правых отделов сердца является специфической особенностью аденокарциномы почечной паренхимы. Несмотря на революционный прорыв в области лекарственной терапии почечно-клеточного рака (ПКР), нефрэктомия, тромбэктомия (НЭ, ТЭ) остается наиболее эффективным методом лечения рака почки с опухолевым венозным тромбозом, позволяющим излечить пациентов с местно-распространенной формой заболевания и создающим оптимальные условия для проведения системной противоопухолевой терапии у больных с диссеминированным опухолевым процессом. В многочисленных исследованиях, посвященных изучению прогноза оперированных пациентов, данные относительно факторов неблагоприятного прогноза выживаемости существенно расходятся.

Цель исследования — выделение независимых предикторов прогноза для планирования риск-адаптированного подхода к тактике послеоперационного ведения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых НЭ, ТЭ.

Материалы и методы

В исследование включены данные 768 больных раком почки, осложненным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению

в НИИ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1971 по 2019 г. четырем хирургами. Медиана возраста — 58 (16–82) лет. Соотношение мужчин и женщин — 2,3:1.

Симптомы опухолевого венозного тромбоза на момент обращения имелись у 232 (30,2 %) пациентов и включали расширенные венозные коллатерали (209; 27,2 %), отеки нижних конечностей (62; 8,1 %), гепатомегалию (32; 4,2 %), асцит (26; 3,4 %), симптомы перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) (31; 4,0 %) и проявления заклинивания опухоли в правом атриовентрикулярном отверстии (7; 0,9 %).

Опухоль правой почки имела место в 64,3 %, левой — в 33,1 %, двустороннее поражение — в 2,6 % случаев. Медиана диаметра первичной опухоли составляла 10,0 (2,0–30,0) см. У большинства (509; 66,3 %) больных опухолевый тромб исходил из правой ПВ. Медиана длины тромба равнялась 7,0 (1,0–21,5) см, медиана его диаметра — 3,0 (0,5–8,0) см. Опухолевый венозный тромбоз I уровня (периренальный отдел НПВ) имел место у 28,5 %, II уровня (подпеченочный отдел НПВ) — у 26,2 %, III уровня (внутрипеченочный отдел НПВ) — у 22,3 % и IV уровня (наддиафрагмальный) — у 23,0 % пациентов; при этом верхушка тромба располагалась в правом предсердии у 111 (14,5 %) и пролабировала в правый желудочек у 7 (0,8 %) больных. В 16,8 % случаев тромботические массы распространялись в инфраренальный отдел НПВ, в 10,1 % — в притоки

НПВ 1-го порядка (в 43 (5,6 %) – во вторую ПВ, в 18 (2,3 %) – в устья главных печеночных вен, в 17 (2,2 %) – во вторую ПВ и устья главных печеночных вен), в 4,0 % – в притоки НПВ 2-го порядка. Инфильтрация стенки НПВ и/или эндокарда опухолью отмечена в 19,4 % случаев. На момент операции регионарные

метастазы диагностированы в 24,4 %, отдаленные – в 35,7 % случаев (солитарные – 9,1 %). У 21,1 % пациентов имелась одна, у 14,6 % – более одной локализации метастазов. Чаще всего диагностировались метастазы в легких (23,2 %), нерегионарных лимфатических узлах (11,1 %) и надпочечниках (6,9 %) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом (n = 768)

Table 1. Characteristics of renal cell carcinoma patients with tumor venous thrombosis (n = 768)

Характеристика Characteristic	n	%
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	58 (16–82)	
Пол: Gender:		
мужской male	536	69,8
женский female	232	30,2
Сторона поражения почки: The kidney tumor side:		
правая right	494	64,3
левая left	254	33,1
обе both	20	2,6
Уровень опухолевого тромбоза: Level of tumor thrombosis:		
почечная вена (I уровень) renal vein (level I)	219	28,5
подпеченочный (II уровень) subhepatic (level II)	201	26,2
внутрипеченочный (III уровень) intrahepatic (level III)	171	22,3
наддиафрагмальный (IV уровень) supradiaphragmatic (level IV)	177	23,0
Тромбоз инфраренального отдела нижней полой вены Infrarenal inferior vena cava thrombosis	129	16,8
Тромбоз притоков нижней полой вены 1-го порядка Thrombosis of first-order tributaries of inferior vena cava	78	10,1
Тромбоз притоков нижней полой вены 2-го порядка Thrombosis of second-order tributaries of inferior vena cava	31	4,0
Врастание опухоли в эндотелий/эндокард Tumor invasion into the endothelium/endocardium	149	19,4
Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах: Metastases in retroperitoneal lymph nodes:	188	24,4
в 1 in 1	94	12,2
в >1 in >1	94	12,2
Отдаленные метастазы Distant metastases	274	35,7
Солитарные метастазы Solitary metastases	70	9,1

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	n	%
Количество локализаций метастазов: Number of metastatic sites:		
1	162	21,1
>1	112	14,6
Локализация метастазов: Location of metastases:		
легкие lungs	178	23,2
нерегионарные лимфатические узлы non-regional lymph nodes	85	11,1
надпочечник adrenal gland	53	6,9
печень liver	23	3,0
кости bones	18	2,3
другая other	29	3,8
Хирургическое вмешательство: Surgery:		
радикальное radical	555	72,3
циторедуктивное cytoreductive	213	27,7
Гистологический вариант рака почки: Histological variant of renal cell carcinoma:		
светлоклеточный clear cell	702	91,4
несветлоклеточный non-clear cell	66	8,6
Grade по Фурману: Fuhrman nuclear grade:		
G ₁₋₂	309	40,2
G ₃₋₄	337	43,9
не определен unknown	122	15,9

Исходные лабораторные отклонения имели место у 456 (59,3 %) пациентов и включали анемию (433; 56,4 %), абнормальные количества форменных элементов крови (393; 51,2 %), снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² (233; 30,3 %), повышение уровней трансаминаз и/или билирубина сыворотки крови (142; 18,5 %), отклонения показателей коагулограммы (89; 11,6 %), нарушения кислотно-щелочного баланса (45; 5,9 %).

Предшествующее тромбэктомии лечение получали 49 (6,5 %) больных (нефрэктомия – 15 (2,0 %), удаление метастазов – 19 (2,5 %), лекарственная терапия, не позволившая достичь объективного ответа, – 15 (2,0 %)). Медиана интервала времени между установкой диагноза и тромбэктомией составила 3,6 (1–71) мес.

Всем больным выполнено хирургическое вмешательство. Объем операции включал нефрэктомия в 752 (97,9 %), тромбэктомия – в 767 (99,9 %), расширенную забрюшинную лимфаденэктомию – в 767 (99,9 %) наблюдениях. Полное удаление тромба удалось выполнить 659 (85,8 %), неполное – 109 (14,2 %) больным. При этом были оставлены неудалимые тромботические массы, инвазивировавшие устья главных печеночных вен, на всем протяжении НПВ – в 1 (0,1 %), в инфраренальном сегменте НПВ – в 107 (14,0 %), в инфраренальном сегменте НПВ и второй ПВ – в 1 (0,1 %) случае. В 78 (10,2 %) наблюдениях произвели удаление отдаленных метастазов.

Техника хирургических вмешательств подробно описана в предшествующих публикациях [1]. В целях

сосудистого контроля временный блок контралатеральной ПВ использовали в 512 (66,7 %), гепатодуоденальной связки и правых отделов сердца – в 268 (34,9 %) случаях. Сердечно-легочное шунтирование применяли во время 11 (1,4 %) операций.

Гистологически у всех больных первичная опухоль имела строение ПКР (у 702 (91,4 %) – светлоклеточного, у 66 (8,6 %) – несветлоклеточного). Grade G_{1-2} по Фурману выявлен в 309 (40,2 %), G_{3-4} – в 337 (43,9 %), не определен в 122 (15,9 %) препаратах. Во всех наблюдениях опухолевый тромб имел строение, аналогичное первичной опухоли. В 8 (10,4 %) из 109 препаратов больных, подвергнутых неполному удалению тромботических масс, обнаружены опухолевые клетки по краю разреза, в остальных наблюдениях по краю разреза выявлен геморрагический тромб. Регионарные метастазы верифицированы у 188 (24,4 %) пациентов (более чем в 1 лимфатическом узле – у 94 (12,2 %)). Удаленные метастазы имели строение, аналогичное первичной опухоли, во всех наблюдениях.

Радикальное удаление всех опухолевых очагов выполнено 555 (72,3 %), неполное – 213 (27,7 %) пациентам. Периоперационный период пережили 719 (93,6 %) больных, включая 192 (25,0 %) пациентов, перенесших циторедуктивное вмешательство. Системную противоопухолевую терапию получали 183 (23,8 %) пациента с метастазами (цитокины – 31 (4,0 %), антиангиогенную таргетную терапию – 149 (19,4 %), терапию ингибиторами PD-1 – 3 (0,4 %)). Девять (1,2 %) больных с метастазами в легких ≤ 1 см в диаметре были оставлены под динамическим наблюдением.

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводили при использовании блока программ IBM SPSS Statistics 19.0 для Windows. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от даты хирургического вмешательства до смерти от любой причины, специфическую выживаемость (СВ) – от даты хирургического вмешательства до смерти от прогрессирования рака почки, безрецидивную выживаемость (БРВ) – от даты радикального хирургического вмешательства до даты регистрации рецидива или смерти, беспрогрессивную выживаемость (БПВ) – от даты циторедуктивного хирургического вмешательства до даты регистрации прогрессирования рака почки или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений непрерывных признаков строили ROC-кривые. По координатам ROC-кривых выделяли пороговое значение анализируемых признаков, наиболее значимое для составления прогноза, и использовали его для бинаризации.

Результаты

Медиана объема кровопотери составила $3000 \pm 71,6$ мл. Интраоперационные осложнения отмечены во время 23 (3,0 %) операций, смерть на операционном столе зафиксирована в 8 (1,0 %) наблюдениях. Послеоперационные осложнения развились у 190 (25,0 %) пациентов и достигли III–V степеней тяжести по шкале Clavien–Dindo в 15,1 % (115/760) случаев. В раннем послеоперационном периоде умер 41 (5,3 %) больной.

Медиана наблюдения за всеми выжившими пациентами составила 24 (1–200) мес. Рецидивы развились у 128 (24,3 %) из 527 больных, переживших радикальную операцию (местный рецидив – 7 (1,3 %), метастазы – 508 (96,4 %), местный рецидив и метастазы – 12 (2,3 %)) в среднем через 21,6 (1–150) мес после хирургического вмешательства. У 86 (44,8 %) из 192 пациентов, подвергнутых циторедуктивным операциям, отмечено прогрессирование на фоне терапии 1-й линии или наблюдения в среднем через 8,7 (1–12,8) мес после хирургического вмешательства.

Из 768 оперированных больных 535 (69,7 %) живы (356 (46,4 %) – без признаков болезни, 179 (23,3 %) – с метастазами), 233 (30,3 %) умерли (126 (16,4 %) – от рака почки, 27 (3,5 %) – от других причин, с метастазами, 31 (4,0 %) – от других причин, без метастазов, 49 (6,4 %) – от осложнений лечения).

Среди всех пациентов 24-месячная ОВ и СВ составили 96,9 и 99,7 % соответственно; БРВ радикально оперированных больных достигла 92,9 %, БПВ пациентов, перенесших циторедуктивную операцию и получавших 1-ю линию терапии/динамическое наблюдение, – 41,7 %.

Проведен анализ влияния на ОВ, СВ, БРВ и БПВ ряда факторов, включая характеристики пациентов (пол, возраст), наличие симптомов опухолевого венозного тромбоза и исходных лабораторных отклонений, признаков опухолевого процесса (сторона поражения и диаметр опухоли почки, длина, диаметр, уровень тромбоза и его инвазия в эндотелий/эндокард, тромбоз инфраренальной порции НПВ и ее притоков, наличие, количество и локализация метастазов), особенностей хирургического вмешательства (радикальность, вид сосудистого контроля, использование циркуляторной поддержки) и течения периоперационного периода (массивная кровопотеря, использование систем возврата аутокрови, осложнения), а также гистологические характеристики опухоли (вариант ПКР, grade по Фурману, pT, pN, инвазия опухоли в синусовую клетчатку, надпочечник).

При регрессионном анализе выявлены факторы неблагоприятного прогноза ОВ, включающие гепатомегалию ($p = 0,024$), асцит ($p = 0,033$), опухолевый венозный тромбоз выше уровня диафрагмы ($p < 0,0001$), тромбоз инфраренального сегмента НПВ ($p = 0,002$), регионарные метастазы ($p < 0,0001$) и нерадикальное хирургическое лечение ($p = 0,012$) (табл. 2). В зависимости

Таблица 2. Независимые факторы неблагоприятного прогноза выживаемости

Table 2. Independent risk factors of survival

Фактор риска Risk factor	Значимость Significance	Отношение шансов Hazard ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for hazard ratio	
			Нижняя граница Kower board	Верхняя граница Upper board
Общая выживаемость Overall survival				
Гепатомегалия Hepatomegaly	0,024	2,035	1,099	3,768
Асцит Ascites	0,033	2,094	1,060	4,133
Опухолевый венозный тромбоз выше диафрагмы Venous tumor thrombosis above the diaphragm	0,000	1,481	1,269	1,729
Тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены Infrarenal inferior vena cava thrombosis	0,002	1,765	1,232	2,528
Категория pN+ pN+ category	0,000	1,632	1,296	2,055
Нерадикальная операция Incomplete removal of the tumor	0,012	2,553	1,232	5,288
Специфическая выживаемость Cancer-specific survival				
Гепатомегалия Hepatomegaly	0,024	2,035	1,099	3,768
Уровень лактатдегидрогеназы ≥ верхней границы нормы Elevated lactate dehydrogenase	0,011	1,003	1,001	1,006
Тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены Infrarenal inferior vena cava thrombosis	0,018	1,771	1,104	2,841
Категория M+ M+ category	0,000	3,779	2,640	5,410
Grade G ₃₋₄ по Фурману Fuhrman nuclear grade G ₃₋₄	0,002	1,873	1,257	2,792
Нерадикальная операция Incomplete removal of the tumor	0,047	2,730	1,011	7,370
Безрецидивная выживаемость* Recurrence-free survival*				
Гепатомегалия Hepatomegaly	0,001	5,825	2,119	16,013
Симптомы заклинивания атриовентрикулярного отверстия Symptoms of atrioventricular orifice stenosis	0,025	10,135	1,342	76,531
Тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены Infrarenal inferior vena cava thrombosis	0,002	2,440	1,405	4,239
Категория pN+ pN+ category	0,000	1,772	1,319	2,382
Категория M+ M+ category	0,000	3,362	2,028	5,572
ТЭЛА после операции Postoperative PE	0,001	7,064	2,331	21,406

Фактор риска Risk factor	Значимость Significance	Отношение шансов Hazard ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for hazard ratio	
			Нижняя граница Lower board	Верхняя граница Upper board
Беспрогрессивная выживаемость** Progression free survival**				
ТЭЛА до операции Preoperative PE	0,012	22,318	1,964	253,652

* Рассчитано для радикально оперированных больных.

** Рассчитано для пациентов, подвергнутых циторедуктивным операциям.

Примечание. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

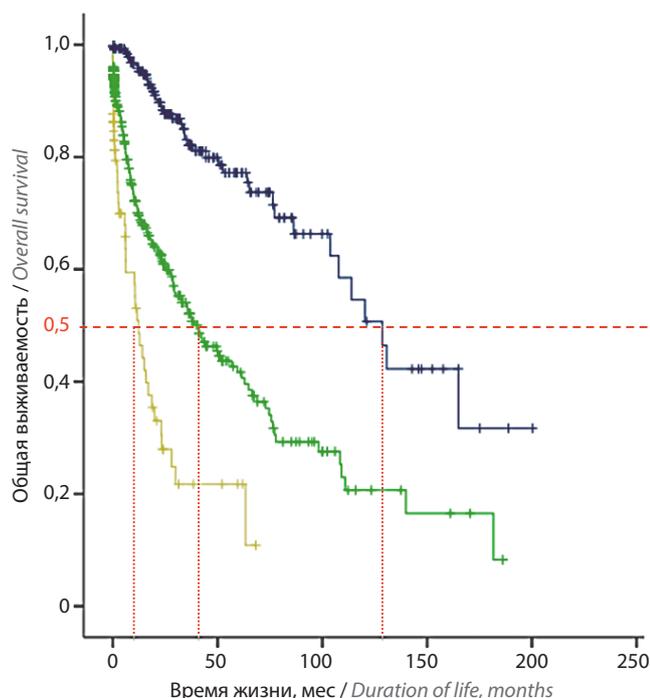
* Calculated for patients who have undergone complete removal of the tumor.

** Calculated for patients who have undergone cytoreductive surgery.

Note. PE – pulmonary embolism.

от количества факторов прогноза выделено 3 группы: благоприятного (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и неблагоприятного (3–6 факторов) прогноза.

Медиана ОВ между группами значительно различалась и составила $128,6 \pm 11,8$; $40,9 \pm 6,7$ и $12,3 \pm 2,2$ мес соответственно ($p < 0,0001$ для всех) (см. рисунок).



Количество факторов риска Number of risk factors	Медиана общей выживаемости Median overall survival			
	Оценка Survival	Стандартная ошибка Standard error	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			нижняя граница lower board	верхняя граница upper board
0	128,623	11,835	105,427	151,819
1–2	40,885	6,726	27,702	54,068
3–6	12,295	2,249	7,886	16,704
Все All	65,148	6,976	51,475	78,820

Группа сравнения Group compared	Значимость Significance	Отношение шансов Hazard ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for hazard ratio	
			нижняя граница lower board	верхняя граница upper board
0 vs 1–2 фактора риска 0 vs 1–2 risk factors	0,000	3,516	2,509	4,928
1–2 vs 3–6 факторов риска 1–2 vs 3–6 risk factors	0,000	1,485	1,246	1,772

Общая выживаемость оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом в зависимости от количества факторов риска (гепатомегалия, асцит, опухолевый венозный тромбоз выше уровня диафрагмы, тромбоз инфраренального сегмента нижней полой вены, регионарные метастазы и нерадикальное хирургическое лечение)

Overall survival of operated patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis, depending on the number of risk factors (hepatomegaly, ascites, venous tumor thrombosis above the diaphragm, infrarenal inferior vena cava thrombosis, regional metastases, and non-complete removal of the tumor)

Независимыми факторами неблагоприятного прогноза СВ являлись гепатомегалия ($p = 0,024$), исходный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), превышающий верхнюю границу нормы ($p = 0,011$), тромбоз инфра-ренального сегмента НПВ ($p = 0,018$), отдаленные метастазы ($p < 0,0001$), grade 3–4 по Фурману ($p = 0,002$) и нерадикальная операция ($p = 0,047$) (см. табл. 2).

Независимым негативным влиянием на БРВ обладали гепатомегалия ($p = 0,001$), симптомы заклинивания тромба в правом атриовентрикулярном отверстии до операции ($p = 0,025$), тромбоз инфра-ренального сегмента НПВ ($p = 0,002$), регионарные ($p < 0,0001$) и отдаленные ($p < 0,0001$) метастазы, а также ТЭЛА после операции ($p = 0,001$) (см. табл. 2).

Единственным независимым фактором неблагоприятного прогноза БРВ, который удалось выделить, явилась ТЭЛА до операции ($p = 0,012$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Развитие опухолевой венозной инвазии отмечается у 4–10 % больных раком почки [2–4] и в большинстве случаев рассматривается как показание к хирургическому лечению как в целях эрадикации опухоли, так и для снижения риска смерти от осложнений опухолевого процесса, прежде всего синдрома НПВ и ТЭЛА фрагментами опухолевого тромба. Ряд авторов полагает, что наличие венозной инвазии не влияет на выживаемость оперированных пациентов. Однако большинство исследователей придерживаются мнения, что опухолевый венозный тромбоз – значимый фактор неблагоприятного прогноза при ПКР. Этот факт нашел свое отражение в классификации TNM [2].

Отдаленная выживаемость больных, подвергнутых НЭ, ТЭ, составляет около 50 % [3–6], что соответствует нашим данным. В настоящее время опубликованы многочисленные исследования и метаанализы, выделившие предикторы выживаемости больных раком почки с опухолевой венозной инвазией. Однако полученные результаты неоднозначны и зачастую противоречивы. На наш взгляд, это связано с существенными различиями популяций больных, включаемых в одноцентровые исследования из клиник с большим опытом выполнения НЭ, ТЭ, и многоцентровые исследования/метаанализы, в которые также входят данные из отделений с низкой частотой выполнения подобных операций, имеющих крайне узкие рамки селекции кандидатов для хирургического лечения. Наша работа посвящена анализу прогностических факторов выживаемости в крупнейшей серии наблюдений из специализированного центра, последовательно включившей медицинские данные 768 пациентов, подвергнутых НЭ, ТЭ.

Появление симптомов тромбоза НПВ редко анализируется в качестве потенциального фактора прогноза. В сетевом метаанализе ($n = 11929$) любое симптомное течение заболевания было выделено как фактор

неблагоприятного прогноза СВ больных без отдаленных метастазов [5]. В нашей серии наблюдений независимыми предикторами неблагоприятного прогноза ОВ явились гепатомегалия и асцит. Данные симптомы, входящие в состав синдрома Бадда–Киари, являются следствием блока венозного оттока от печени при протяженных тромбах. Длительный венозный стаз приводит к необратимому снижению печеночной функции и повышает риск смерти от печеночной недостаточности, в том числе в составе полиорганной дисфункции в послеоперационном периоде. Помимо этого, протяженный обструктивный опухолевый тромбоз НПВ ассоциирован с возможностью микрофрагментации тромба и диссеминации опухоли, в том числе во время НЭ, ТЭ. По нашим данным, гепатомегалия также представляет собой независимый фактор неблагоприятного прогноза СВ и БРВ радикально оперированных больных, повышая риск смерти от ПКР в 2,0 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–3,7) раза и риск прогрессирования – в 5,8 (95 % ДИ 2,1–16,0) раза. Как правило, подобные пациенты не рассматриваются в качестве кандидатов для хирургического лечения в других клиниках, и симптомы блока венозного оттока от печени не входят в список факторов риска, выделенных в опубликованных исследованиях. Другими симптомами тромбоза НПВ, оказывавшими влияние на прогноз наших пациентов, являлись признаки заклинивания тромба в правом атриовентрикулярном отверстии, повышавшие риск рецидива в 10,1 (95 % ДИ 1,3–76,5) раза, и ТЭЛА до операции, увеличивающая риск прогрессирования после циторедуктивной операции в 22,3 (95 % ДИ 1,9–253,7) раза. Эти данные свидетельствуют о необходимости интенсивного наблюдения после радикальной НЭ, ТЭ и агрессивного лечения после циторедуктивного вмешательства у больных, имевших клинические симптомы тромбоза НПВ до операции.

Влияние на выживаемость распространенности опухолевого венозного тромбоза, прежде всего его краиниальной границы, широко дискутируется. Система TNM отражает различия прогноза пациентов с тромбами в ПВ (Т3а), поддиафрагмальном сегменте НПВ (Т3b) и наддиафрагмальном сегменте НПВ (Т3с) [2], подтвержденные данными некоторых исследователей [6]. Тем не менее многие авторы не отмечают значимых различий отдаленных результатов НЭ, ТЭ при тромбозе разных уровней [7, 8]. В многоцентровом исследовании ($n = 1192$) достоверная разница результатов была выявлена только между пациентами с тромбозом ПВ и больными с тромбозом ПВ и НПВ [8]. Аналогичные данные получены и другими авторами [9–11]. Q. Tang и соавт. отметили значимое негативное влияние на СВ тромбоза НПВ выше устьев главных печеночных вен [12]. В нашей серии наблюдений распространение тромба выше диафрагмы являлось независимым фактором неблагоприятного прогноза ОВ, но не влияло на СВ и БРВ. Мы полагаем, что наддиафрагмальный тромбоз,

представляя собой технически сложную задачу, закономерно приводит к повышению риска периоперационной летальности, но не влияет на онкологический исход.

Каудальная граница тромба, к сожалению, редко обсуждалась как хирургическая проблема, и раньше не анализировалась в качестве потенциального фактора неблагоприятного прогноза выживаемости. По нашим данным, тромбоз инфраренального сегмента НПВ оказывает значимое влияние на прогноз ОВ, СВ и БРВ. Как правило, инфраренальные тромбы представлены организованными кровяными сгустками, опухоль обнаруживается в НПВ ниже устья пораженной ПВ редко. Поэтому неблагоприятный прогноз этой категории больных связан не столько с риском продолженного роста опухоли (клетки опухоли по краю разреза обнаружены только у 8 (6,2 %) из 129 подобных пациентов), сколько со значительной местной распространенностью опухоли, полностью обтурирующей просвет НПВ.

Регионарные и отдаленные метастазы — общепризнанные факторы неблагоприятного прогноза выживаемости [2, 5, 13, 14], подтвердившие свое негативное влияние на прогноз больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом в нашей серии наблюдений. Хотелось бы подчеркнуть, что БРВ радикально оперированных пациентов, которым выполнялось удаление солитарных и единичных метастазов, была достоверно ниже, чем у больных без диссеминации ПКР.

Некоторые авторы отмечают неблагоприятное влияние на прогноз низкой степени анаплазии рака почки [15, 16], что нашло подтверждение в нашей работе: grade 3–4 по Фурману являлся независимым фактором неблагоприятного прогноза СВ (отношение шансов 1,9; 95 % ДИ 1,3–2,7).

Гиперэкспрессия ЛДГ встречается при многих злокачественных новообразованиях, обусловлена активацией канцерогенных сигнальных путей и способствует прогрессированию опухолей [17]. У больных диссеминированным ПКР, получавших цитокины и химиотерапию,

повышение сывороточного уровня ЛДГ являлось предиктором неблагоприятного прогноза ОВ [18]. В нашей серии наблюдений повышение уровня ЛДГ оказалось ассоциировано с ухудшением прогноза СВ у пациентов после НЭ, ТЭ. Этот факт требует дальнейшего изучения, так как использование ЛДГ в качестве мишени для лечения злокачественных опухолей продемонстрировало обнадеживающие результаты [19].

Еще одной интересной находкой является независимое негативное влияние ТЭЛА после операции на БРВ. Источником послеоперационных ТЭЛА, как правило, являются пристеночные геморрагические тромбы, формирующиеся по протяженной линии шва на НПВ и не содержащие опухолевых клеток. Нельзя исключить, что инфаркт легкого создает благоприятные условия для роста предрасполагающих микрометастазов в легочной паренхиме за счет снижения возможностей реализации противоопухолевого иммунного ответа.

Результаты нашего исследования подтвердили, что нерадикальное удаление всех опухолевых масс является важнейшим фактором неблагоприятного прогноза ОВ и СВ больных, подвергнутых НЭ, ТЭ [5, 11, 13, 14].

На наш взгляд, наиболее важным критерием оценки эффективности лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом является ОВ, на которую влияют не только факторы риска смерти от ПКР, но и факторы риска смерти, обусловленной лечением. На основании отсутствия или наличия, а также количества факторов риска, выявленных в нашей работе (гепатомегалия, асцит, наддиафрагмальный и инфраренальный тромбоз, pN+, нерадикальная операция), мы выделили 3 прогностические группы (0 vs 1–2 vs 3–6 факторов) со значимо различающейся ОВ. Мы полагаем, что стратификация оперированных больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом с использованием предложенной нами классификации может помочь в выборе тактики послеоперационного ведения этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Хирургическое лечение рака почки, осложненного опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней. *Онкоурология* 2016;12(4):21–34. [Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Surgical treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC) with level III–IV tumor venous thrombosis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):21–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-21-34.
2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Kidney Cancer. 8th edn., 2017.
3. Атдуев В.А., Амоев З.В., Данилов А.А. и др. Хирургическое лечение рака почки с протяженными тромбами нижней полой вены: осложнения и отдаленные результаты. *Онкоурология* 2017;13(1):37–44. [Atduev V.A., Amoev Z.V., Danilov A.A. et al. Surgical treatment of kidney cancer with extended inferior vena cava thrombosis: complications and long-term results. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(1):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-37-44.
4. Ficarra V., Righetti R., D'Amico A. et al. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology* 2001;61(1):10–5. DOI: 10.1159/000055346.
5. Gu L., Li H., Wang Z. et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to oncologic outcomes for renal cell carcinoma with tumor thrombus treated by radical nephrectomy with thrombectomy. *Cancer Treat Rev* 2018;69:112–20. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.014.
6. Skinner D.G., Pritchett T.R., Lieskovsky G. et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg*

- 1989;210(3):387–92.
DOI: 10.1097/0000658-198909000-00014.
7. Pertia A., Chkhotua A., Managadze L. Surgical management of renal cell carcinoma invading the inferior vena cava. *Georg Med News* 2006;136:121–7.
 8. Kaplan S., Ekici S., Dogan R. et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Am J Surg* 2002;183(3):292–9. DOI: 10.1016/s0002-9610(02)00782-1.
 9. Wagner B., Patard J.J., Méjean A. et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55(2):452–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.053.
 10. Antonelli A., Sodano M., Sandri M. et al. Venoustumor thrombus consistency is not predictive of survival in patients with renal cell carcinoma: a retrospective study of 147 patients. *Int J Urol* 2015;22(6):534–9. DOI: 10.1111/iju.12738.
 11. Nakayama T., Saito K., Fujii Y. et al. Pre-operative risk stratification for cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma with venous involvement who underwent nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(8):756–61. DOI: 10.1093/jjco/hyu072.
 12. Tang Q., Song Y., Li X. et al. Prognostic outcomes and risk factors for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus after radical nephrectomy and thrombectomy: the prognostic significance of venous tumor thrombus level. *Biomed Res Int* 2015;2015:163423. DOI: 10.1155/2015/163423.
 13. Tilki D., Hu B., Nguyen H.G. et al. Impact of synchronous metastasis distribution on cancer specific survival in renal cell carcinoma after radical nephrectomy with tumor thrombectomy. *J Urol* 2015;193(2):436–42. DOI: 10.1016/j.juro.2014.07.087.
 14. Mager R., Daneshmand S., Evans C.P. et al. Renal cell carcinoma with inferior vena cava involvement: prognostic effect of tumor thrombus consistency on cancer specific survival. *J Surgical Oncol* 2016;114(6):764–8. DOI: 10.1002/jso.24395.
 15. Whitson J.M., Reese A.C., Meng M.V. Population based analysis of survival in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *Urol Oncol* 2013;31(2):259–63. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.11.017.
 16. Klatte T., Pantuck A.J., Riggs S.B. et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1189–95; discussion 95. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.134.
 17. Feng Y., Xiong Y., Qiao T. et al. Lactate dehydrogenase A: a key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. *Cancer Med* 2018;7(12):6124–36. DOI: 10.1002/cam4.1820.
 18. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530.
 19. Rani R., Kumar V. Recent update on human lactate dehydrogenase enzyme 5 (hLDH5) inhibitors: a promising approach for cancer chemotherapy. *J Med Chem* 2016;59(2):487–96. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00168.

Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Н.Л. Вашакмадзе: сбор материала, написание текста рукописи;
А.В. Климов, А.К. Бегалиев, К.П. Кузнецов, В.Б. Матвеев: сбор материала.

Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
N.L. Vashakmadze: collection of material, article writing;
A.V. Klimov, A.K. Begaliev, K.P. Kuznetsov, V.B. Matveev: collection of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Н.Л. Вашакмадзе / N.L. Vashakmadze: <https://orcid.org/0000-0002-9029-2590>
А.В. Климов / A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>
А.К. Бегалиев / A.K. Begaliev: <https://orcid.org/0000-0002-0755-7421>
К.П. Кузнецов / K.P. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0003-0498-2489>
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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 18.03.2021. Принята к публикации: 02.08.2021.

Article submitted: 18.03.2021. Accepted for publication: 02.08.2021.