DOI: https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-128-134

CC BY 4.0

Клиническое значение клинико-патологических особенностей в прогнозировании хирургического лечения и риска осложнений при раке почки с венозным опухолевым тромбозом

Р.Н. Комаров[1], Л.М. Рапопорт[2], М. Шао[1], Д.О. Королев[2], М. Хэ[2], Р.И. Слусаренко[2], И.В. Луценко[1]

[1]Кафедра сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1;
[2]Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Дмитрий Олегович Королев *korolevdmitryo@gmail.com*

Цель исследования – изучить и проанализировать хирургические результаты и прогностические факторы, сопутствующие радикальной нефрэктомии в сочетании с венозной тромбэктомией, у пациентов с раком почки и венозным опухолевым тромбозом.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ клинических данных пациентов с раком почки и венозным опухолевым тромбозом, которые проходили хирургическое лечение в Клинике сердечно-сосудистой хирургии и Клинике урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с мая 2010 г. по февраль 2023 г. Для получения кривых общей выживаемости использовали анализ Каплана–Майера, а для статистических сравнений – *log-rank*-тесты. Для анализа факторов выживаемости был выполнен анализ Кокса (Cox).

Результаты. В исследование были включены 42 пациента, в том числе 15 пациентов с опухолевым тромбозом 0–II уровня, 27 – с тромбозом III–IV уровня. Было 3 случая периоперационной смерти. Трехлетняя выживаемость пациентов составила 52,4 %, 5-летняя – 35,7 %. Результаты однофакторного Cox-анализа: стадия T: HR = 0,515, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,111–2,393, p = 0,397; стадия N: HR = 1,430, 95 % ДИ 0,380–5,457, p = 0,592; стадия M: HR = 3,312, 95 % ДИ 0,811–4,561, p = 0,138; время операции: HR = 1,001, 95 % ДИ 0,997–1,004, p = 0,771.

Заключение. У пациентов с раком почки и венозным опухолевым тромбозом лучше результаты хирургического лечения, что может значительно улучшить их прогноз по сравнению с неоперированными пациентами. Стадия N и стадия M являлись важными факторами, непосредственно влияющими на выживаемость больных (HR >1), но статистически незначимыми (p >0,05). Уровень опухолевого тромбоза и продолжительность операции влияют на интраоперационную кровопотерю, при этом, чем больше интраоперационная кровопотеря, тем выше стадия ранних послеоперационных осложнений и хуже прогноз пациента.

Ключевые слова: рак почки с венозным опухолевым тромбозом, радикальная нефрэктомия, венозная тромбэктомия, прогностические факторы

Для цитирования: Комаров Р.Н., Рапопорт Л.М., Шао М. и др. Клиническое значение клинико-патологических особенностей в прогнозировании хирургического лечения и риска осложнений при раке почки с венозным опухолевым тромбозом. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(4):128–34. https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-128-134

Clinical significance of clinicopathological features in predicting surgical treatment and risk of complications in renal cancer with venous tumor thrombosis

R.N. Komarov[1], L.M. Rapoport[2], M. Shao[1], D.O. Korolev[2], M. He[2], R.I. Slusarenko[2], I.B. Lutsenko[1]

[1]Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 6 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;
[2]R.M. Fronshtein Urology Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Dmitriy Olegovich Korolev *korolevdmitryo@gmail.com*

Aim. To study and analyze the surgical results and prognostic factors accompanying radical nephrectomy combined with venous thrombectomy in renal cancer patients with venous tumor thrombosis.
Materials and methods. Retrospective analysis of clinical data of patients with renal cancer and venous tumor thrombosis who underwent surgical treatment at the Clinic of Cardiovascular Surgery and the Clinic of Urology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University) from May 2010 to February 2023. Kaplan–Meier analysis was used to obtain overall survival curves and *log-rank* tests were used for statistical comparisons; Cox regression models were used for multivariate analysis of survival and complications to find independent risk factors affecting prognosis.
Results. A total of 42 patients were included, 15 patients with grade 0–II tumor thrombosis and 27 patients with grade III–IV thrombosis. There were 3 perioperative deaths. The 5-year postoperative survival rate of patients was 68 %. Cox regression analysis: stage T: HR = 0.515, 95 % confidential interval (CI) 0.111–2.393, p = 0.397; stage N: HR = 1.430, 95 % CI 0.380–5.457, p = 0.592; stage M: HR = 3.312, 95 % CI 0.811–4.561, p = 0,138; time of operation: HR = 1.001, 95 % CI 0.997–1.004, p = 0.771.
Conclusion. Kidney cancer patients with venous tumor thrombosis have better surgical treatment results, which may significantly improve their prognosis compared with non-operated patients. Stage N and stage M were important factors directly affecting patients' survival (HR >1), but the level of tumor thrombosis could not be a factor affecting patients' survival (HR = 1), but p >0.05, so it was not statistically significant. The level of tumor thrombosis and the duration of surgery affect the intraoperative blood loss, and the greater the intraoperative blood loss, the higher the stage of early postoperative complications and the worse the patient's prognosis.

Keyword: renal cancer with venous tumor thrombosis, radical nephrectomy, venous thrombectomy, prognostic factors

For citation: Komarov R.N., Rapoport L.M., Shao M. et al. Clinical significance of clinicopathological features in predicting surgical treatment and risk of complications in renal cancer with venous tumor thrombosis. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2023;24(4):128–34. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-128-134

Введение

В настоящее время методом лечения рака почки с опухолевым венозным тромбозом является радикальная нефрэктомия в сочетании с венозной тромбэктомией, однако хирурги иногда сталкиваются с необходимостью принимать интраоперационные решения и вынуждены выполнять сегментарную/циркуляторную резекцию нижней полой вены. При этом гемодинамическая нестабильность вследствие интраоперационного кровотечения является значимой причиной смерти пациентов из-за осложнений в периоперационном периоде. У пациентов с расширенным опухолевым тромбозом (уровня III и IV) применение техники искусственного кровообращения может снизить кровопотерю. Традиционная операция с применением искусственного кровообращения позволяет удалить опухолевый тромбоз в бескровной среде, но сопровождается осложнениями из-за больших разрезов. По данным мировой литературы, периоперационная смертность при опухолевом тромбозе IV уровня достигает 10—40 % [1, 2]. Основными причинами смерти являются остановка сердца, опухолевая эмболия и гемодинамические нарушения, сепсис и полиорганная недостаточность [3]. Поэтому необходимо прогнозировать осложнения у пациента на основании различных клинико-патологических характеристик, чтобы разработать хирургическую стратегию. Согласно данным мировой литературы, возможные факторы, которые могут влиять на прогноз и осложнения у пациентов с раком почки с венозным тромбозом, включают стадии TNM, уровень тромбоза, классификацию Fuhrman, некроз опухоли, доступы и искусственное кровообращение. Однако вопрос о том, имеют ли эти факторы определенное влияние на прогноз пациентов и развитие осложнений, остается нерешенным [4]. В данном исследовании будут изучены хирургические эффекты радикальной нефрэктомии и венозной опухолевой тромбэктомии, проанализированы сопутствующие осложнения и прогностические факторы.

Цель исследования – изучить и проанализировать хирургические результаты и прогностические факторы, сопутствующие радикальной нефрэктомии в сочетании с венозной тромбэктомией, у пациентов с раком почки с венозным опухолевым тромбозом.

Материалы и методы

Всего было отобрано 42 пациента с раком почки и венозным опухолевым тромбозом, которые были прооперированы в Клинике сердечно-сосудистой хирургии и Клинике урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с марта 2010 г. по февраль 2023 г. Критерии включения были аналогичны разработанным Z. Liu и соавт. [4]:

- рак почки с венозным опухолевым тромбозом 0–IV уровня;
- радикальная нефрэктомия и опухолевая тромбэктомия;
- послеоперационное патологическое подтверждение рака почки;
- отсутствие нарушений коагуляции, отсутствие кровотечений и переливания крови за неделю до операции;
- наличие полных клинико-патологических данных.

Поскольку в данном исследовании изучаются факторы осложнений, в него включены случаи периоперационной смерти.

Собрана база данных пациентов: пол, возраст, индекс массы тела, предоперационный уровень гемоглобина, Карлсбадская оценка функционального состояния, наличие гипертензии и сахарного диабета в анамнезе, наличие гематурии, диаметр опухоли, сторона опухоли, патологический тип, оценка по Fuhrman, стадия TNM, инвазия перирентального жира, уровень тромбоза, хирургический доступ, осложнения, использование искусственного кровообращения и т. д. [4] (табл. 1).

Всем пациентам на предоперационном этапе проводились торакальная и абдоминальная мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование для определения стороны и размера опухоли, рас-

Таблица 1. *Клинические данные пациентов*
Table 1. *Clinical data of patients*

Показатель Parameter	Всего (n = 42) Total (n = 42)	Уровень тромбоза по классификации Mayo The level of thrombosis according to Mayo classification		p
		0–II (n = 15)	III–IV (n = 27)	
Пол, n: Sex, n: мужской male женский female	 28 14	 10 5	 21 6	–
Возраст, лет Age, year	57 ± 10,52	61,78 ± 10,89	53,60 ± 8,97	0,473
Индекс массы тела, кг/м^2 Body mass index, kg/m^2	27,10 ± 4,56	26,52 ± 4,25	27,61 ± 5,01	0,915
Наличие гипертензии, n The presence of hypertension, n	25	10	15	–
Наличие сахарного диабета, n Presence of diabetes mellitus, n	2	1	1	–
Оценка KPS, n: KPS score, n: <80 баллов <80 points ≥80 баллов ≥80 points	 22 20	 8 7	 15 12	–
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/L	112,12 ± 19,99	112,38 ± 25,18	112,00 ± 15,61	0,052

Показатель Parameter	Всего (*n* = 42) Total (*n* = 42)	Уровень тромбоза по классификации Mayo The level of thrombosis according to Mayo classification		*p*
		0–II (*n* = 15)	III–IV (*n* = 27)	
Сторона тромбоза: Side of thrombosis: левая left правая right	 10 32	 7 12	 3 20	–
Наличие гематурии, *n* The presence of hematuria, *n*	5	1	4	–
Стадия T, *n*: Stage T, *n*: T3 T4	 33 9	 12 3	 21 6	–
Стадия N, *n*: Stage N, *n*: Nx–0 N1	 32 10	 9 6	 23 4	–
Стадия M, *n*: Stage M, *n*: M0 M1	 40 2	 13 2	 27 2	–
Инвазия перинального жира, *n* Invasion of perirenal fat, *n*	17	5	12	0,607
Вид операции, *n*: Type of operation, *n*: открытая open surgery малоинвазивная minimally invasive surgery	 34 8	 7 8	 27 0	–
Продолжительность госпитализации, дни Hospital stay, days	23,53 ± 14,79	11,50 ± 7,70	34,22 ± 10,58	0,344
Продолжительность операции, мин Time of operation, minutes	285,00 ± 116,35	210,63 ± 117,67	351,11 ± 67,17	0,375
Стадия осложнения, *n*: Complication stage, *n*: I–II III–V	 33 9	 13 2	 20 7	–
Объем кровопотери, мл Blood loss, ml	1844,95 ± 2237,16	902,53 ± 637,52	2368,52 ± 2622,28	0,093

положения опухолевого тромбоза и наличия метастатической патологии. Согласно классификации опухолевого тромбоза клиники Mayo мы разделили опухолевые тромбозы на группы 0–II уровня и III–IV уровня. Система классификации осложнений по Clavien–Dindo была использована для определения периоперационных осложнений по стадиям I–V, при этом стадия V – смерть.

Для получения кривых общей выживаемости использовали анализ методом Каплана–Майера, для статистических сравнений – *log-rank*-тесты. Для анализа факторов выживаемости проведен анализ Кокса (Cox).

Результаты

Демографические и клинико-патологические характеристики, послужившие материалом исследования, представлены в табл. 1. Продолжительность операции составила 285,00 ± 116,35 мин (при уровне тромбоза по классификации Mayo 0–II – 210,63 ± 117,67 мин; при уровне тромбоза III–IV – 351,11 ± 67,17 мин); интраоперационная кровопотеря составила 1844,95 ± 2237,16 мл (при уровне тромбоза 0–II – 902,53 ± 637,52 мл, при уровне тромбоза III–IV – 2368,52 ± 2622,287 мл); зафиксировано 9 осложнений выше III стадии, включая 3 случая периоперационной смерти от осложнений V стадии из-за синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и острого инфаркта миокарда.

Средняя продолжительность наблюдения составила 49,68 ± 36,13 мес, 5-летняя выживаемость без болезни – 68 %. Кривые общей выживаемости представлены на рис. 1–2.

Чем выше уровень опухолевого тромбоза, тем больше интраоперационная кровопотеря и тем выше стадия возможных осложнений; чем выше уровень опухолевого тромбоза, тем больше продолжительность операции и больше интраоперационная кровопотеря (рис. 3).

Возможные клинико-патологические особенности были приведены в однофакторном анализе Кокса. Результаты анализа для стадий TNM, продолжительности операции и уровня опухолевого тромбоза представлены в табл. 2.

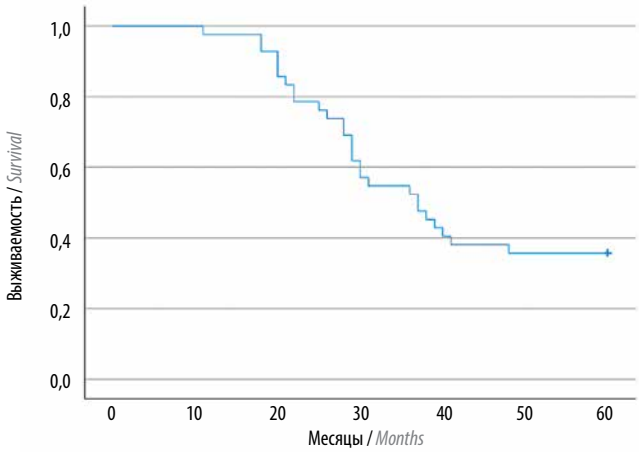

Рис. 1. *Общая выживаемость*

Fig. 1. *Overall survival*

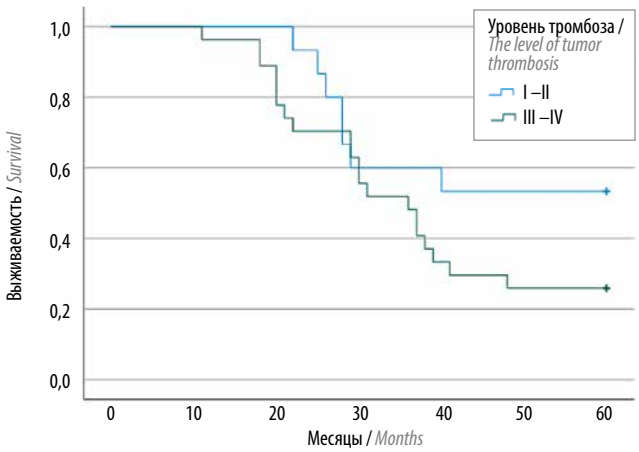

Рис. 2. *Выживаемость в зависимости от уровня опухолевого тромбоза*

Fig. 2. *Survival rate depending on the level of tumor thrombosis*

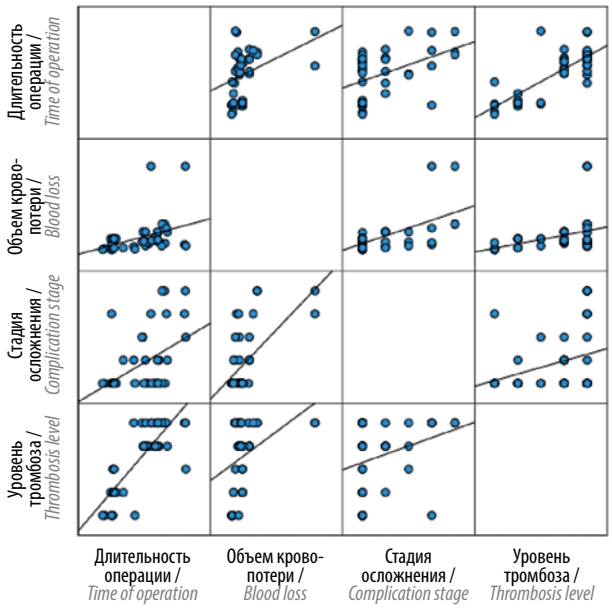

Рис. 3. *Тенденции в клинико-патологических особенностях*

Fig. 3. *Trends in clinical and pathological features*

Таблица 2. *Результаты однофакторного анализа Кокса*
Table 2. *Results of single-factor analysis of Cox*

Фактор Factor	HR (95 % доверительный интервал) HR (95 % confidence interval)	*p*
Стадия T Stage T	0,515 (0,111–2,393)	0,397
Стадия N Stage N	1,439 (0,380–5,457)	0,592
Стадия M Stage M	3,312 (0,635–17,272)	0,155
Время операции Time of operation	1,001 (0,997–1,004)	0,771
Уровень опухолевого тромбоза Level of tumor thrombosis	0,618 (0,188–2,032)	0,428

Обсуждение

По данным литературы, массивная интраоперационная кровопотеря возникала у 65,3 % пациентов, оперированных в ведущем российском онкологическом центре, и являлась основным интраоперационным осложнением; 5-летняя общая и специфическая выживаемость составили 54,6 и 67,8 % соответственно [5]. По результатам исследования, проведенного еще в одном российском медицинском центре, стадия развития осложнений в высокой степени зависит от размера опухолевого тромба и объема кровопотери и в низкой степени – от размера опухоли [6]. По данным мировой литературы, проспективные рандомизированные контролируемые исследования рака почки с венозным опухолевым тромбозом отсутствуют [4]. Согласно результатам исследования A.C. Reese и соавт., из 390 нелеченых пациентов с раком почки с венозным опухолевым тромбозом из базы данных SEER 278 умерли во время наблюдения, основной причиной смерти были дистальные метастазы (медиана выживаемости составила 5 мес, а одногодичная выживаемость – 29 %) [7]; у 1875 пациентов из базы данных SEER, получивших хирургическое лечение по поводу рака почки с венозным опухолевым тромбозом, медиана выживаемости составила 41–44 мес, а 5-летняя общая выживаемость – 39–60 % [8–11]. Для пациентов без дистальных метастазов до операции частота рецидивов опухоли через 3 года после операции составила 50 % [12]. В нашем исследовании у 1 пациента развился опухолевый тромбоз печеночной вены через 9 мес после операции и у 1 пациента – метастазы в надпочечниках через 16 мес после операции. Дистальные метастазы и инвазия в перирональную ткань являются независимыми факторами риска, влияющими на прогноз пациента [8]. В данном исследовании среднее время операции, кровопотеря, дни пребывания в стационаре и степень тромбоза опухоли были теми факторами, которые возможно влияли на возникновение серьезных осложнений в периоперационном периоде; установлено, что стадии N и M напрямую влияют на выживаемость пациентов.

Следует отметить, что модель MDT – рациональный и эффективный способ лечения пациентов с раком почки в сочетании с венозным опухолевым тромбозом, позволяющий максимально использовать возможности всех специалистов и улучшить результаты. Кроме того, агрессивная целевая лекарственная терапия после операции также может значительно улучшить прогноз пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой. Примером может быть использование ингибиторов комплексиновой киназы, таких как сунитиниб и сорафениб.

Отсутствие данных о периоде послеоперационной таргетной лекарственной терапии пациентов, инвазии опухолевого тромба в стенку сосуда и саркомоподобной дифференцировке являются ограничениями данного исследования.

В целом пациенты с раком почки с венозным опухолевым тромбозом имеют лучшие результаты хирургического лечения. Такие клинико-патологические особенности, как уровень опухолевого тромбоза, продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря, являются ключевыми факторами возникновения серьезных осложнений в периоперационном периоде.

Заключение

По результатам анализа можно заключить, что стадии N и M являются важными факторами, непосредственно влияющими на выживаемость больных (HR >1), однако статистически незначимыми (p >0,05). Прямой зависимости стадии развившегося осложнения и выживаемости от возраста и пола пациента не

выявлено. Уровень опухолевого тромбоза и продолжительность операции влияют на интраоперационную кровопотерю, при этом, чем больше интраоперационная кровопотеря, тем выше стадия послеоперационных осложнений. Кроме того, выявлено, что пациенты с низким уровнем опухолевого тромбоза имели лучшую 5-летнюю выживаемость, чем пациенты с высоким уровнем опухолевого тромбоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jalil R., Lamb B., Green J., Sevdalis N. P100 Streamlining the urology MDT meeting – survey results from a national sample. Eur Urol Suppl 2012;5(11):225.
2. Powell H.A., Baldwin D.R. Multidisciplinary team management in thoracic oncology: more than just a concept? Eur Respir J 2014;43(6):1776–86. DOI: 10.1183/09031936.00150813
3. Zhao X., Li L., Liu Z. et al. Radical nephrectomy and inferior vena cava tumor thrombectomy for Mayo IV tumor thrombus: surgical techniques and clinical experience. J Mod Urol 2019;24(8):639–44.
4. Liu Z., Wang X., Zhou J. et al. Surgical effect and related prognositc factors in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. J Clin Urol 2023;38(4):265–70.
5. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Хирургическое лечение больных раком почки с массивной опухолевой инвазией нижней полой вены. Онкоурология 2017;13(1):27–36. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-27-36
   Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Surgical treatment of renal cell carcinoma with advanced tumor invasion of the inferior vena cava. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(1):27–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-27-36
6. 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
7. Reese A.C., Whitson J.M., Meng M.V. Natural history of untreated renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. Urol Oncol 2013;31(7):1305–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.12.006
8. Zapała Ł., Sharma S., Kunc M. et al. Analysis of clinicopathological factors influencing survival in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. J Clin Med 2021;10(17):3852. DOI: 10.3390/jcm10173852
9. Chen Z., Yang F., Ge L. et al. Outcomes of renal cell carcinoma with associated venous tumor thrombus: experience from a large cohort and short time span in a single center. BMC Cancer 2021;21(1):766. DOI: 10.1186/s12885-021-08508-x
10. Shiff B., Breau R.H., Mallick R. et al Prognostic significance of extent of venous tumor thrombus in patients with non-metastatic renal cell carcinoma: results from a Canadian multi-institutional collaborative. Urol Oncol 2021;39(12):836.e19–e27. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.08.016
11. Master V.A., Ethun C.G., Kooby D.A. et al. The value of a cross-discipline team-based approach for resection of renal cell carcinoma with IVC tumor thrombus: a report of a large, contemporary, single-institution experience. J Surg Oncol 2018;118(8):1219–26. DOI: 10.1002/jso.25271
12. Kirkali Z., Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. Eur Urology 2007;52(3):658–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.05.009

Вклад авторов
Р.Н. Комаров: разработка дизайна исследования;
Л.М. Рапопорт, Д.О. Королев, М. Хэ: сбор и обработка материалов исследования;
М. Шао: сбор и обработка материалов исследования, написание текста статьи;
Р.И. Слусаренко, И.В. Луценко: написание текста статьи.
Authors' contributions
R.N. Komarov: research design development;
L.M. Rapoport, D.O. Korolev, M. He: collection and processing of materials;
M. Shao: collection and processing of materials, article writing;
R.I. Slusarenko, I.V. Lucenko: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Р.Н. Комаров / R.N. Komarov: https://orcid.org/0000-0002-3904-6415
Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: https://orcid.org/0000-0001-7787-1240
М. Шао / M. Shao: https://orcid.org/0000-0002-5080-0247
Д.О. Королев / D.O. Korolev: https://orcid.org/0000-0001-8861-8187
М. Хэ / M. He: https://orcid.org/0000-0003-0601-4713
Р.И. Слусаренко / R.I. Slusarenko: https://orcid.org/0000-0002-8111-9446

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.09.2023. **Принята к публикации:** 01.11.2023.
Article submitted: 10.09.2023. **Accepted for publication:** 01.11.2023.