

На правах рукописи

ВАШАКМАДЗЕ НИКО ЛЕВАНОВИЧ

**ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ С
ОПУХОЛЕВЫМ ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЗОМ РЕТРОПЕЧЕНОЧНОГО,
НАДИАФРАГМАЛЬНОГО ОТДЕЛОВ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ПРАВЫХ
ОТДЕЛОВ СЕРДЦА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Волкова Мария Игоревна

Официальные оппоненты:

Алексеев Борис Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Атдуев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель урологической службы Федерального бюджетного учреждения здравоохранения "Приволжский окружной медицинский центр" Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «11» апреля 2024 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 20__ года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак почки занимает 10 место по уровню заболеваемости среди всех злокачественных опухолей и является причиной 2-3% летальных исходов в структуре онкологической смертности. У 4-10% больных почечно-клеточным раком (ПКР) опухоль распространяется по просвету венозных сосудов в почечную (ПВ) и нижнюю полую вены (НПВ) вплоть до правого предсердия (ПП).

Несмотря на достижения в области лекарственной терапии ПКР, хирургический метод остается единственным эффективным видом лечения больных с опухолевым венозным тромбозом (ОВТ). Основным отличием нефрэктомии, тромбэктомии (НЭ, ТЭ) от удаления опухолево-пораженной почки без венозной инвазии является необходимость мобилизации и временного пережатия НПВ, а также ее притоков первого порядка на уровне тромбоза. При распространении опухоли выше нижней границы печени, что соответствует III (ретропеченочный) и IV (наддиафрагмальный) уровням тромбоза по классификации Novick, контроль НПВ и правых отделов сердца закономерно является технически сложным и ассоциирован с риском развития тяжелых осложнений, прежде всего – тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) фрагментами тромба и кровотечения из кавотомического разреза.

Большинство клиник, специализирующихся на лечении рака почки с ОВТ III-IV уровней, отдает предпочтение НЭ, ТЭ в условиях циркуляторной поддержки, чаще всего - сердечно-легочного шунтирования (СЛШ). Использование данной методики позволяет обеспечить гемодинамическую стабильность и удобство удаления верхушки внутрисердечных тромбов. Однако использование искусственного кровообращения ассоциировано с высоким риском развития специфических осложнений, включая коагулопатию, неврологические расстройства и почечную недостаточность.

Лишь отдельные сообщения свидетельствуют о безопасности НЭ, ТЭ при высоких уровнях ОВТ без циркуляторной поддержки. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен большой опыт выполнения НЭ, ТЭ у больных раком почки с ОВТ III-IV уровней, включая хирургические вмешательства в условиях СЛШ, а также операции без циркуляторной поддержки, с трансабдоминальным контролем верхней границы протяженных тромбов на уровне интраперикардального отдела НПВ, в интрадиафрагмальном сегменте НПВ между диафрагмой и перикардом, в поддиафрагмальном отделе НПВ между диафрагмой и устьями печеночных вен, а также под устьями печеночных вен. Ранее в работах нашей клиники проводился предварительный анализ результатов НЭ, ТЭ с контролем интраперикардального отдела НПВ; данные применения других методик, перечисленных выше, не анализировались.

Представляется перспективным проведение анализа непосредственных и отдаленных результатов НЭ, ТЭ при раке почки с тромбозом III-IV уровней с целью определения критериев селекции оптимальных кандидатов для использования различных методов контроля НПВ и циркуляторной поддержки во время хирургического вмешательства.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных раком почки с опухолевым тромбозом ретропеченочного, наддиафрагмального отделов НПВ и правых отделов сердца путем разработки персонализированной хирургической тактики.

Задачи исследования

1. Определить частоту и закономерности развития опухолевого венозного тромбоза ретропеченочного, наддиафрагмального отделов НПВ и правых отделов сердца у больных раком почки.

2. Оценить частоту и структуру осложнений опухолевого венозного тромбоза ретропеченочного, наддиафрагмального отделов НПВ и правых отделов сердца у больных раком почки.

3. Проанализировать частоту, степень тяжести осложнений и смертей после нефрэктомии, тромбэктомии с различными вариантами контроля верхней границы тромба у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом ретропеченочного, наддиафрагмального отделов НПВ и правых отделов сердца.

4. Оценить частоту рецидивов заболевания у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом ретропеченочного, наддиафрагмального отделов НПВ и правых отделов сердца, подвергнутых радикальной нефрэктомии, тромбэктомии с различными вариантами контроля верхней границы тромба.

5. Определить частоту проведения и оценить ответ на системную противоопухолевую терапию у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом ретропеченочного, наддиафрагмального отделов НПВ и правых отделов сердца, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомии, тромбэктомии.

6. Оценить выживаемость больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом ретропеченочного, наддиафрагмального отделов НПВ и правых отделов сердца, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии.

7. Выделить факторы прогноза выживаемости больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом ретропеченочного, наддиафрагмального отделов НПВ и правых отделов сердца, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии.

Методология и методы и исследования

В исследование проспективно и ретроспективно отобраны данные 345 больных ПКР с ОВТ III-IV уровней, подвергнутых хирургическому лечению в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 4.02.1971 г. по 19.12.2019 г.. Медиана возраста пациентов составила 57 (16-79) лет, соотношение мужчин и женщин – 1,9:1. Во всех случаях диагностирован рак почки с ОВТ III-IV уровней (справа - 251 (72,8%), слева – 83 (24,1%), двухсторонний – 11 (3,2%)). В большинстве наблюдений опухолевый тромб исходил из правой (260 (75,4%)), реже – из левой почечной вены (85 (24,6%)). У 169 (49,0%) пациентов ОВТ распространялся из ПВ в НПВ до ее ретропеченочного сегмента ниже диафрагмы, у 176 (51,0%) - выше диафрагмы (в 59 (17,1%) случаях – до интраперикардального сегмента НПВ, в 117 (33,9%) наблюдениях - в правые камеры сердца, включая ОВТ, пролабирующие в правый желудочек в 7 (2,0%) наблюдениях). У всех больных верифицирован ПКР (светлоклеточный - 332 (93,3%), несветлоклеточный - 23 (6,7%)), имевший степень анаплазии по Фурману G1-2 в 139 (40,3%), G3-4 – в 176 (51,0%) наблюдениях; в 30 (8,7%) случаях степень анаплазии не определена. В 129 (37,4%) случаях имела место категория pT3b, в 202 (58,5%) - pT3c (ОВТ выше диафрагмы – 125 (36,2%) и/или вращение опухоли в НПВ – 77 (22,3%)), в 14 (4,1%) - pT4. Регионарные метастазы верифицированы у 90 (26,1%) пациентов (поражение >1 лимфоузла - 40 (11,6%)). Отдаленные метастазы до операции выявлены у 124 (35,9%) больных (солитарные или единичные - 55 (15,9%)), при этом поражение одного органа имело место в 89 (25,9%) случаях.

Всем 345 больным выполнено хирургическое вмешательство, которое имело радикальный характер в 251 (72,8%), являлось циторедуктивным в 93 (27,0%) и эксплоративным – в 1 (0,3%) случае. Объем операции включал НЭ, ТЭ в 332 (96,2%), удаление резидуального тромба – в 12 (3,5%), попытку мобилизации и биопсию почки с тромбом – в 1 (0,3%) наблюдении. Выбор методов сосудистого контроля, циркуляторной поддержки и реконструкции НПВ производился индивидуально, в зависимости от локализации головки тромба, его подвижности по отношению к интима НПВ и эндокарду ПП, исходной проходимости НПВ и наличия венозных коллатералей. Тридцати двум пациентам (9,3%) выполнено удаление 33 метастазов различных локализаций.

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 с помощью известных статистических методов при использовании блока программ “IBM SPSS Statistics 19.0 for Windows”

Научная новизна

Впервые на репрезентативной выборке больных ПКР изучены частота, закономерности и последствия развития протяженной опухолевой венозной инвазии. Разработана модифицированная классификация ОВТ III-IV уровней и основанный на ней персонализированный алгоритм сосудистого контроля и циркуляторной поддержки во время НЭ, ТЭ. На основании анализа результатов хирургического лечения ПКР, осложненного протяженным ОВТ, основанного на предложенном алгоритме, выделены критерии селекции кандидатов для НЭ, ТЭ. Доказана целесообразность выполнения циторедуктивной НЭ, ТЭ при раке почки с ОВТ III-IV уровней и отдаленными метастазами тщательно отобранным пациентам. Продемонстрировано, что хирургическое лечение позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов у больных ПКР с протяженным ОВТ.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в получении доказательств эффективности и приемлемой безопасности НЭ, ТЭ с персонализированным выбором методов сосудистого контроля и циркуляторной поддержки в качестве метода лечения больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом ретропеченочного, наддиафрагмального отделов НПВ и правых отделов сердца.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в выделении основных принципов НЭ, ТЭ у больных раком почки с ОВТ III-IV уровней, разработке модифицированной хирургической классификации протяженных тромбов, позволяющей индивидуализировать выбор метода сосудистого контроля и циркуляторной поддержки во время хирургического вмешательства, а также обоснованном определении противопоказаний к НЭ, ТЭ.

Личный вклад

Все этапы диссертационной работы выполнялись при непосредственном участии автора. Автором проведён сбор и анализ материала по изучаемой теме. Статистическая обработка данных, интерпретация результатов, с последующим созданием алгоритма диагностики, методов контроля и модификации хирургической классификации опухолевого венозного тромбоза у больных раком почки. Сформулированы выводы и оформлена диссертационная работа.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей 3.1. Клиническая медицина, шифру научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований П. 4. Дальнейшее развитие

оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний.

Положения, выносимые на защиту

Для выбора метода сосудистого контроля и циркуляторной поддержки у больных раком почки с протяженным ОВТ может быть использована модифицированная хирургическая классификация, согласно которой тромбы III уровня (верхний конец тромба располагается выше нижней границы печени, но не выше диафрагмы) подразделены на: IIIa – ниже устьев печеночных вен, IIIb – от устьев печеночных вен до нижней поверхности диафрагмы, IIIc – уровень диафрагмы. Среди тромбов IV уровня (наддиафрагмальный тромбоз) выделяются: IVa – тромбоз интраперикардиальной части НПВ, IVb – флотирующие тромбы в ПП, IVc – тромбы ПП, фиксированные к эндокарду и/или пролабирующие в правый желудочек. При всех уровнях протяженного опухолевого венозного тромбоза на инфраренальный сегмент НПВ накладывается каудальный турникет, и пережимается контралатеральная ПВ. Контроль верхней границы тромбов IIIa уровня осуществляется под устьями печеночных вен, IIIb – в поддиафрагмальном отделе НПВ выше устьев печеночных вен, IIIc – в интрадиафрагмальном отделе НПВ в слое между перикардом и диафрагмой, IVa-с – в интраперикардиальном сегменте НПВ. При тромбах IIIb-IVc уровней необходимо пережатие гепатодуоденальной связки. При тромбозе IIIa уровня показания к циркуляторной поддержке отсутствуют. При ожидаемой высокой продолжительности этапа пережатия НПВ у больных с тромбозом IIIb-IVb уровней возможно применение вено-венозного шунтирования (ВВШ). Использование СЛШ целесообразно при необходимости прямого трансатриального удаления головки тромба при тромбозе уровня IVc. Персонализация техники НЭ, ТЭ, основанной на модифицированной хирургической классификации протяженного опухолевого венозного тромбоза, позволяет снизить травматичность операции, не ухудшая непосредственных и отдаленных результатов лечения

Внедрение результатов исследования

Стратегия хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом ретропеченочного, наддиафрагмального отделов нижней полой вены и правых отделов сердца апробирована и внедрена в клиническую работу онкологического отделения хирургических методов лечения № 4 (онкоурологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт внедрения от 21.09.2021 года).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 26 ноября 2021 года на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения № 4 (онкоурологии),

онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в 3 научных статьях в научных журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объём и структура работы

Работа изложена на 166 страницах машинописного текста. Состоит из введения, состоит из 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 30 рисунками и 31 таблицами. Библиографический указатель включает 147 источников, в том числе 26 отечественных и 121 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование проспективно и ретроспективно отобраны данные 345 больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом III-IV уровней, подвергнутых хирургическому лечению в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 04.02.1971 г. по 19.12.2019 г.. Доля пациентов с протяженными тромбами составила 44,9% (345/769) всех оперированных больных раком почки с опухолевой венозной инвазией.

Медиана возраста 345 пациентов составила 57 (16-79) лет, соотношение мужчин и женщин – 1:1,9. Во всех случаях диагностирован рак почки с опухолевым венозным тромбозом III-IV уровней. Дооперационная ТЭЛА подтверждена у 26 (7,5%) больных. В большинстве наблюдений опухолевый тромб исходил из правой (260 (75,4%)), реже – из левой почечной вены (85 (24,6%)). У 169 (49,0%) пациентов тромб распространялся из ПВ в НПВ до ее ретропеченочного сегмента ниже диафрагмы, у 176 (51,0%) - выше диафрагмы (в 59 (17,1%) случаях – до интраперикардального сегмента НПВ, в 117 (33,9%) наблюдениях - в правые камеры сердца, включая тромбы, пролабирующие в правый желудочек, в 7 (2,0%) случаях). У 110 (31,9%) больных имел место ассоциированный тромбоз инфраренального отдела НПВ. В 52 (15,1%) случаях тромб распространялся в контралатеральную ПВ, в 33 (9,6%) - в устья главных печеночных вен, в 24 (7,0%) – в коллатерали левой ПВ. Регионарные метастазы имели место у 90 (26,1%), отдаленные – у 124 (35,9%) пациентов. Подробная характеристика больных приведена ниже (Таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика 345 больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом III-IV уровней

| Характеристика | Количество пациентов (n 345) | |
|--|------------------------------|------|
| | N | % |
| Возраст, медиана (min-max), годы | 57 (16-79) | |
| Пол | | |
| Мужской | 225 | 65,2 |
| Женский | 120 | 34,8 |
| Сторона опухоли почки, распространяющейся в венозные сосуды | | |
| Правая | 260 | 75,4 |
| Левая | 85 | 24,6 |
| Уровень опухолевого тромбоза по классификации Novick [1] | | |
| III уровень | 169 | 49,0 |
| IV уровень | 176 | 51,0 |
| Расположение верхушки опухолевого тромба | | |
| Ретропеченочный сегмент НПВ, ниже устьев главных печеночных вен | 77 | 22,3 |
| Ретропеченочный сегмент НПВ, от устьев главных печеночных вен до диафрагмы | 182 | 52,8 |
| Интрадиафрагмальная порция НПВ | 16 | 4,6 |
| Интраперикардальный сегмент НПВ | 55 | 15,9 |
| Правое предсердие, флотирует | 4 | 1,2 |
| Правое предсердие, фиксирован | 4 | 1,2 |
| Правый желудочек | 7 | 2,0 |
| Тромбоз инфраренального отдела НПВ | 110 | 31,9 |
| Тромбоз контралатеральной почечной вены | 52 | 15,1 |
| Тромбоз главных печеночных вен | 33 | 9,6 |
| Строение опухоли почки | | |
| Светлоклеточный рак | 322 | 93,3 |
| Несветлоклеточный рак | 23 | 6,7 |
| Степень анаплазии опухоли | | |
| G1-2 | 139 | 40,3 |
| G3-4 | 146 | 51,0 |
| Gx | 30 | 8,7 |
| Категория pT | | |
| pT3b | 129 | 37,4 |
| pT3c | 202 | 58,5 |
| pT4 | 14 | 4,1 |
| Врастание тромба в венозную стенку/эндокард | 77 | 22,3 |
| Категория pN1 | 90 | 26,1 |
| Категория M1 | 124 | 35,9 |
| Солидарные отдаленные метастазы | 55 | 15,9 |

До поступления в клинику лечение получал 21 (6,0%) пациент (нефрэктомия - 12 (3,5%), резекция левого легкого по поводу метастаза рака почки – 1 (0,3%), системная противоопухолевая терапия – 8 (2,3%)).

У 211 (61,1%) из 345 пациентов до операции были выявлены лабораторные отклонения. Лактат-ацидоз имел место у 28 (13,6%) больных.

Всем 345 больным выполнено хирургическое вмешательство, которое имело радикальный характер в 251 (72,8%), являлось циторедуктивным в 93 (27,0%) и эксплоративным – в 1 (0,3%) случае. Объем операции включал НЭ, ТЭ в 332 (96,2%), удаление резидуального тромба – в 12 (3,5%), попытку мобилизации и биопсию почки с тромбом – в 1 (0,3%) наблюдении. Тридцати двум пациентам (9,3%) выполнено удаление 33 метастазов различных локализаций.

Основной целью хирургического лечения мы считали полное удаление всех определяемых опухолевых очагов без необратимых негативных последствий для функции органов. Для достижения этой цели перед операционной бригадой поэтапно ставились следующие задачи: осуществление удобного доступа; профилактика массивной кровопотери путем ранней перевязки почечной артерии и коллатералей НПВ; предотвращение ТЭЛА путем бережной мобилизации НПВ и почки с опухолью; выбор метода контроля НПВ, позволяющий минимизировать время ишемии печени, второй почки и снижения венозного возврата в правое предсердие (ПП); полное удаление опухолево-измененной почки с тромбом, пораженной частью стенки НПВ и забрюшинными лимфоузлами; обеспечение венозного оттока от внутренних органов и нижней половины тела после резекции НПВ путем сохранения коллатерального кровотока и/или реконструкции НПВ. При всех уровнях опухолевого венозного тромбоза III-IV уровней производили циркулярную мобилизацию подпеченочного сегмента НПВ с перевязкой впадающих в нее коллатералей, на инфраренальный сегмент НПВ и контралатеральную ПВ накладывали турникеты. Выбор метода краниального сосудистого контроля и показания к циркуляторной поддержке во время НЭ, ТЭ формировали индивидуально. В ретроспективно набранной группе пациентов использовали универсальную методику контроля верхней границы тромба на уровне интраперикардального отдела НПВ. В группе проспективного набора применяли модифицированные методики, описанные ниже, разработанные для соответствующих уровней ОВТ согласно предложенной видоизмененной классификации Novick (Таблица 2).

Таблица 2 - Методы сосудистого контроля и показания к циркуляторной поддержке в зависимости от уровня опухолевого венозного тромбоза согласно видоизмененной классификации.

| Уровень ОВТ | Положение и особенности головки тромба | Краниальный турникет на НПВ | Краниальный турникет затягивается | Каудальный турникет на НПВ | Турникет на второй ПВ | Турникет на гепатодуоденальной связке | ВВШ | СЛШ |
|-------------|---|---|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----|-----|
| Ша | Выше нижней границы печени, но ниже устьев печеночных вен | Ниже устьев печеночных вен | До кавотомии | Инфраренальный сегмент | Да | Нет | Нет | Нет |
| Шб | От устьев печеночных вен до нижней поверхности диафрагмы | Между устьями печеночных вен и диафрагмой | | | | Да | Да* | |
| | Уровень диафрагмы | Между перикардом и диафрагмой | | | | | | |
| Iva | До интраперикардимальной части НПВ | Интраперикардиальный сегмент | | | | | | |

Продолжение таблицы 2

| | | | | | | | | |
|-----|--|------------------------------|---|------------------------|----|----|-----|-----|
| IVb | Флотирующие тромбы в ПП | Интраперикардиальный сегмент | после извлечения головки тромба в кавотомический разрез | Инфраренальный сегмент | Да | Да | Да* | Нет |
| IVc | Тромбы ПП, фиксированные к эндокарду, тромбы, пролабирующие в правый желудочек | Интраперикардиальный сегмент | после удаления головки тромба из правого предсердия | | | | | Да |

ОВТ – опухолевый венозный тромбоз; НПВ – нижняя полая вена; ПВ – почечная вена; ВВШ – вено-венозное шунтирование; СЛШ – сердечно-легочное шунтирование.

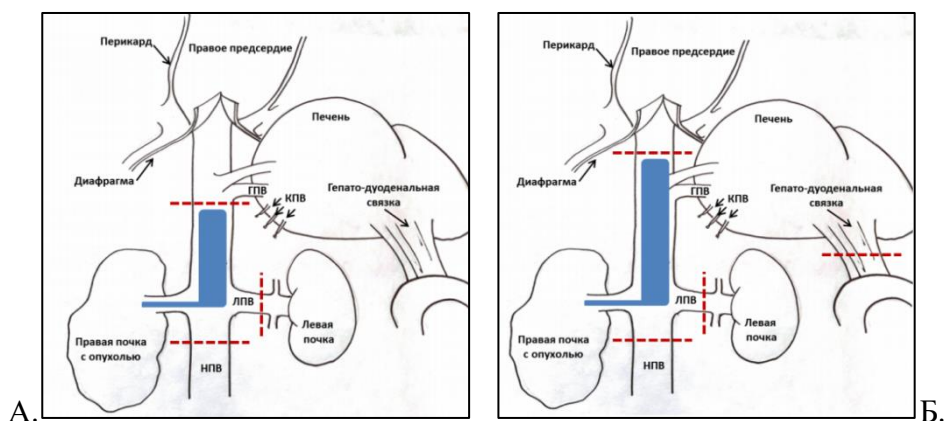
*может использоваться при непереносимости снижения венозного возврата.

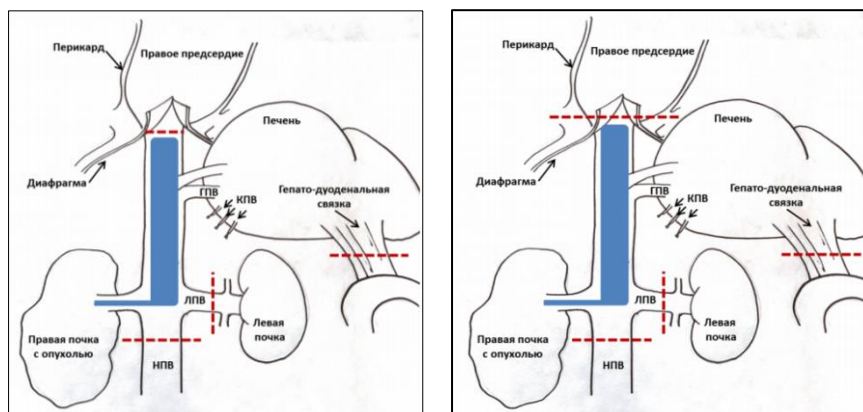
При ОВТ уровня IIIa мы накладывали верхний турникет непосредственно под устьями главных печеночных вен выше головки тромба (77 (22,3%), Рисунок 1А). Для доступа к нижней части внутripеченочной порции НПВ мы перевязывали короткие печеночные вены, что позволяло отделить от передней поверхности НПВ первый сегмент печени и избежать травматичной мобилизации ее правой доли.

При фиксированных тромбах уровней IIIb-IVc мы выделяли внутripеченочный сегмент НПВ путем пересечения связочного аппарата правой доли печени. У пациентов с ОВТ уровня IIIb мы осуществляли контроль верхней границы тромба в поддиафрагмальном отделе НПВ выше устьев главных печеночных вен (20 (5,8%)) (Рисунок 1Б). Для безопасного доступа к этой зоне частично рассекали левую коронарную связку печени и тупым путем тоннелировали пространство между ножками диафрагмы и НПВ, после чего накладывали краниальный турникет.

При ОВТ IIIc мы накладывали верхний турникет на интрадиафрагмальный отдел НПВ, произведя диссекцию в слое между перикардом и диафрагмой (21 (6,1%)). Преимущество данной техники заключается в отсутствии риска травматизации висцеральной плевры и формирования пневмоторакса на этапе вскрытия перикарда (Рисунок 1В).

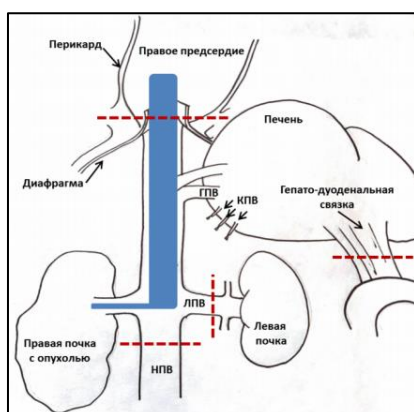
Однако в большинстве случаев при тромбах IIIb-IVc уровней (205 (59,4%)) после мобилизации печени мы применяли методику трансабдоминального контроля верхней границы тромба М.И. Давыдова и накладывали верхний турникет на интраперикардиальный отдел НПВ. Для этого производили рассечение сухожильного центра диафрагмы, перикардотомию и циркулярно выделяли интраперикардиальный сегмент НПВ. У больных с флотирующими тромбами IIIa-IVb уровней, не фиксированными к интима внутripеченочного сегмента НПВ, мы также накладывали верхний турникет на интраперикардиальный отдел НПВ (22 (6,4%)), однако мобилизация печени не производилась, и тромб безопасно удалялся через подпеченочный кавотомический разрез после затягивания всех сосудистых турникетов (Рисунок 1 Г,Д).





В.

Г.



Д.

А. тромбоз НПВ ниже устьев главных печеночных вен. Б. Тромбоз НПВ от уровня устьев главных печеночных вен до диафрагмы. В. Тромбоз НПВ на уровне диафрагмы. Г. Любой протяженный тромбоз НПВ от уровня устьев главных печеночных вен до интраперикардального отдела. Д. Тромбоз НПВ и правого предсердия.

НПВ – нижняя полая вена, ЛПВ – левая почечная вена, ГДС – гепато-дуоденальная связка,

КПВ – короткие печеночные вены.

Рисунок 1 - Положение сосудистых турникетов во время тромбэктомии при протяженном опухолевом венозном тромбозе у больных раком почки

До выполнения кавотомии турникеты затягивали последовательно: каудальный турникет на НПВ, турникет на контралатеральной ПВ, турникет на гепатодуоденальной связке (при тромбозе выше устьев главных печеночных вен - 268 (77,7%)) и, в последнюю очередь, - краниальный турникет (Рисунок 2А). Нередко при наддиафрагмальном тромбозе верхний турникет располагается ниже головки тромба, и затянуть его без фрагментации внутрисосудистой опухоли невозможно (Рисунок 2Б). В подобных случаях у больных с флотирующей головкой тромба кавотомия выполнялась в верхней трети НПВ до затягивания верхнего турникета (Рисунок 2В).

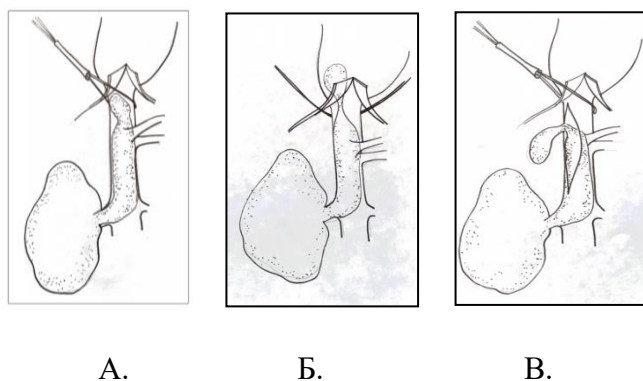


Рисунок 2. – Варианты затягивания верхнего турникета. А – до каватомии; Б – Каватомия; В – Затягивание турникета после каватомии.

Влияние верхней границы тромба на этап затягивания краниального турникета на интраперикардальном отделе НПВ во время тромбэктомии у больных раком почки. А. Турникет может быть безопасно затянут до каватомии при тромбах НПВ, распространяющихся до интраперикардального отдела ниже уровня турникета. Б. Положение головки тромба выше турникета при протяженных интраперикардальных тромбах и тромбозе правых отделах сердца не позволяет затянуть турникет до удаления/смещения головки тромба ниже турникета. В. Турникет затягивается после каватомии и выхода головки тромба в каватомический разрез ниже турникета.

При фиксации головки тромба к эндокарду выполнялась ТЭ в условиях СЛШ. В нашей серии только 11 (3,2%) пациентов имели показания к применению данной методики (с фармакохолодовой кардиopleгией – 2 (0,6%), без остановки кровообращения – 9 (2,6%)). При этом верхний турникет затягивали после трансатриального удаления головки тромба или ее смещения в поддиафрагмальную часть НПВ.

Дальнейшие этапы операции мы выполняли по стандартной методике.

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 с помощью известных статистических методов при использовании блока программ “IBM SPSS Statistics 19.0 for Windows”

Результаты исследования

Медиана операционного времени у 345 больных составила 215 мин, медиана кровопотери – 4 500 мл. Интраоперационные осложнения были зарегистрированы в 209 (60,6%) случаях и включали: массивную кровопотерю ($\geq 50\%$ объема циркулирующей крови) (208 (60,3%)), повреждение соседних структур (3 (0,9%)), ТЭЛА (7 (2,0%)) и инфаркт миокарда (1

(0,3%). Интраоперационная летальность составила 2,3% (8/345) и была обусловлена ТЭЛА (4 (1,3%)), геморрагическим шоком (3 (0,9%)) и инфарктом миокарда (1 (0,3%)). Послеоперационные осложнения развились у 118 (35,1%) из 337 пациентов (I-II степеней тяжести - 43 (12,8%), III-V степеней тяжести – 75 (22,3%)). Повторные операции потребовались в 24 (7,1%) случаях. Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 8,7% (29/337) и была обусловлена полиорганной недостаточностью (9 (2,7%)), сепсисом (8 (2,4%)), ТЭЛА (6 (1,8%)), инсультом (4 (1,2%)) и инфарктом миокарда (2 (0,6%)). Госпитальная летальность равнялась 10,7% (37/345).

Непосредственные результаты хирургического лечения в зависимости от метода сосудистого контроля и применения циркуляторной поддержки отражены ниже (Таблица 3). По мере увеличения технической сложности сосудистого контроля отмечено постепенное увеличение операционного времени и объема кровопотери. Частота интраоперационных осложнений оказалась наименьшей при использовании СЛШ по сравнению с операциями, выполненными без циркуляторной поддержки (27,3% и 61,7% соответственно, $p=0,025$). Все случаи интраоперационных ТЭЛА и смертей на столе были зарегистрированы во время мобилизации НПВ с тромбом у больных, оперированных без СЛШ ($p>0,05$ для всех). У пациентов, оперированных в условиях циркуляторной поддержки, отмечено увеличение частоты послеоперационных осложнений (с 33,7% до 72,7%; $p=0,011$), осложнений III-IV степеней тяжести (с 20,9% до 63,6%; $p=0,003$) и госпитальной летальности (с 9,6% до 45,5%; $p=0,003$) по сравнению с больными, оперированными без СЛШ. В неоднородной группе пациентов, оперированных без СЛШ, НЭ, ТЭ без блока печеночного кровотока была ассоциирована со снижением медианы кровопотери, операционного времени, частоты интраоперационных осложнений (с 68,1% до 40,3%; $p<0,0001$), послеоперационных осложнений (с 36,5% до 24,7%; $p=0,035$) и госпитальной летальности (с 12,5% до 0,0%; $p<0,0001$).

Таблица 3. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом III-IV уровней в зависимости от способа сосудистого контроля и использования циркуляторной поддержки.

| Положение краниального турникета | СЛШ | Количество больных | | | | | | | Всего, n (%) |
|---|-----|-----------------------------------|---|-------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|---|----------------------------|--------------|
| | | Кровопотеря, медиана (95% ДИ), мл | Операционное время, медиана (95% ДИ), мин | Осложнения интраоперационные, n (%) | ТЭЛА на столе, n (%) | Осложнения послеоперационные, n (%)* | Осложнения III-IV степени тяжести, n (%)* | Смерть в стационаре, n (%) | |
| Под устьями главных печеночных вен | Нет | 3030 (2407-3653) | 190 (178-202) | 31 (40,3) | 2 (2,6) | 19 (24,7) | 11 (14,3) | 0 (0,0) | 77 (22,3) |
| Между устьями главных печеночных вен и диафрагмой | Нет | 4740 (3680-5799) | 225 (203-247) | 19 (95,0) | 0 (0,0) | 5 (25,0) | 3 (15,0) | 0 (0,0) | 20 (5,8) |

Продолжение таблицы 3

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----|-----------------------|------------------|------------|---------|------------|--------------|--------------|----------------|
| Между перикардом и диафрагмой | Нет | 5004 (3755-6254) | 234 (206-262) | 15 (71,4) | 0 (0,0) | 6 (31,6) | 5 (26,3) | 4 (19,0) | 21 (6,1) |
| Интраперикардиально выше тромба | Нет | 7837 (6350-9324) | 231 (208-254) | 29 (58,0) | 2 (4,0) | 18 (38,3) | 10 (21,3) | 8 (16,0) | 50 (14,5) |
| Интраперикардиально на уровне тромба | Нет | 6686 (5883-7489) | 229 (217-240) | 112 (67,5) | 3 (1,8) | 62 (38,0) | 39 (23,9) | 20 (12,0) | 166 (48,1) |
| Интраперикардиально на уровне тромба | Да | 12500 (4576-29576) | 333 (257-409) | 3 (27,3) | 0 (0,0) | 8 (72,7) | 7 (63,6) | 5 (45,5) | 11 (3,2) |
| Итого, n (%) | | 4500 (3129-6134) | 215 (212-227) | 209 (60,6) | 7 (2,0) | 118 (35,1) | 75 (22,3) | 37 (10,8) | 345 (100,0) |

*рассчитано для 337 больных, перенесших операцию

СЛШ – сердечно-легочное шунтирование

По данным регрессионного анализа, метод сосудистого контроля и применение СЛШ не обладали самостоятельным влиянием на частоту и структуру интраоперационных, послеоперационных осложнений и смерти ($p > 0,05$ для всех). Факторами риска развития тяжелых послеоперационных осложнений являлись левосторонние тромбы (отношение рисков (ОР) 2,6 (95% доверительные интервалы (ДИ): 1,4-4,9); $p = 0,003$), исходная скорость клубочковой фильтрации (ОР 0,98 (95%ДИ: 0,96-0,99); $p = 0,020$), время блока второй ПВ (ОР 1,1 (95%ДИ: 1,0-1,1); $p = 0,04$) и объем кровопотери (ОР 1,1 (95%ДИ: 1,0-1,1); $p < 0,0001$). Независимое влияние на риск госпитальной смерти оказывали: асцит (ОР 7,9 (95%ДИ: 2,5-25,8); $p = 0,001$), дооперационная ТЭЛА (ОР=5,4 (95%ДИ: 1,8-16,8); $p = 0,003$), длина тромба ≥ 11 см (ОР=3,1 (95%ДИ: 1,5-12,3); $p = 0,006$) и лактат-ацидоз (ОР=5,0 (95%ДИ: $< 0,0001$ -12,5); $p = 0,039$). Отмечены достоверные различия госпитальной летальности при отсутствии факторов риска (2,2%), наличии 1 фактора риска (15,3%), 2 факторов риска (34,3%) и 3 факторов риска (73,7%) ($p < 0,05$ для всех).

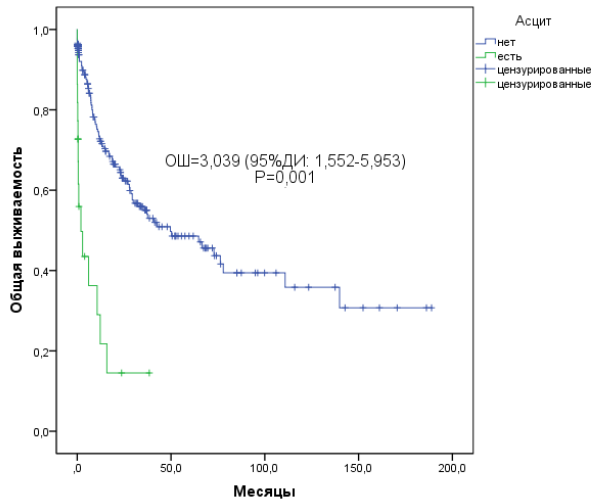
Радикальное хирургическое вмешательство было выполнено 226 (73,3%) из 308 больных, выписанных из стационара. У 82 (26,7%) пациентов остались метастазы ПКР, в том числе – в сочетании с опухолью в просвете НПВ у 2 (0,7%) больных. Семьдесят три (89,0%) из 82 пациентов, перенесших циторедуктивную нефрэктомия, получали системную противоопухолевую терапию, 9 (11,0%) больных с метастазами в легких ≤ 1 см в диаметре были оставлены под динамическим наблюдением. Максимальным ответом на лекарственное лечение препаратами разных групп являлись: частичная регрессия (9,6%), длительная стабилизация (65,8%) и прогрессирование (24,6%). Частота контроля над опухолью составила 75,4%.

Рецидивы ПКР развились у 58 (25,7%) из 226 радикально оперированных больных, в среднем, через 27,5 месяца после хирургического вмешательства. Местный рецидив был выявлен в 11 (4,9%) случаях (в сочетании с отдаленными метастазами – у 9 (4,0%) пациентов), у 45 (19,9%) больных прогрессирование заболевания проявилось генерализацией опухолевого процесса.

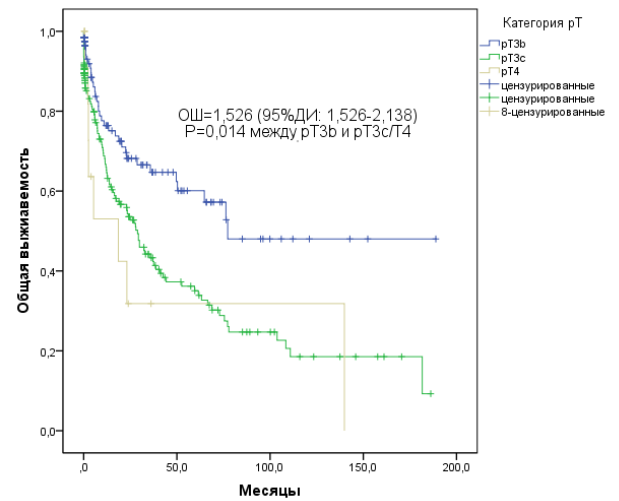
При медиане наблюдения 32,3 месяца общая (ОВ) и специфическая выживаемость (СВ) всех больных, включенных в исследование, составили 51,9% (медиана – 35,7 (95% ДИ: 21,9-49,7) месяца) и 68,3% (медиана не достигнута); 32-месячная безрецидивная выживаемость 226 радикально оперированных больных, выписанных из стационара, равнялась 61,5% (медиана – 76,4 (95% ДИ: 46,4-106,5) месяца), беспрогрессивная выживаемость 82 пациентов, перенесших циторедуктивную операцию, - 33,0% (медиана – 23,3 (95% ДИ: 6,6-40,1) месяца).

Влияния метода контроля НПВ и СЛШ на отдаленные результаты НЭ, ТЭ не выявлено ($p > 0,05$ для всех).

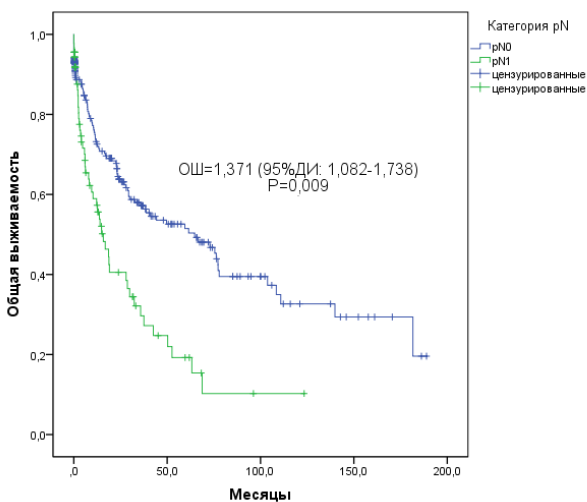
Независимыми факторами неблагоприятного прогноза ОВ являлись: асцит (отношение шансов (ОШ) 3,0 (95% ДИ: 1,6-6,0); $p=0,001$), категория $pT>T3b$ (ОШ 1,5 (95%ДИ: 1,1-2,1); $p=0,014$), категория N1 (ОШ 1,4 (95%ДИ: 1,1-1,7); $p=0,009$), категория M1 (ОШ 1,5 (95%ДИ: 1,0-2,2); $p=0,046$) и тромбоз притоков нижней полой вены второго порядка (ОШ 2,1 (95%ДИ: 1,2-3,9); $p=0,012$) (Рисунок 3).



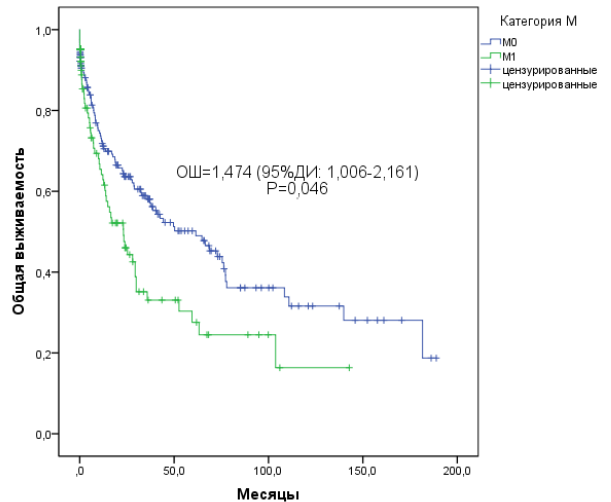
А.



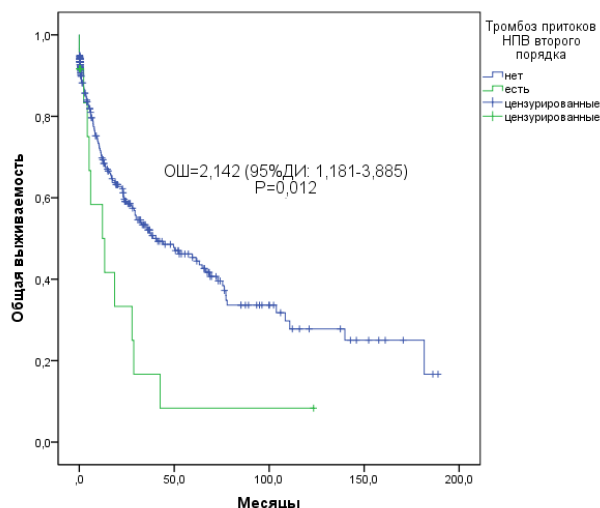
Б.



В.



Г.



Д.

Рисунок 3. Общая выживаемость оперированных больных раком почки с опухолевым тромбозом III-IV уровней в зависимости от: А. наличия асцита; Б. категории рТ; В. категории рN; Г. категории М; Д. тромбоза притоков НПВ 2 порядка.

Выводы

1. В искусственно отобранной популяции больных раком почки с опухолевой венозной инвазией краниальная граница тромба распространяется выше нижней границы печени в 44,9%, в том числе, выше диафрагмы – в 22,9% случаев. Чаще всего протяженный опухолевый венозный тромбоз развивается при раке правой почки (75,4%), имеющем строение светлоклеточного почечно-клеточного рака (93,3%). Протяженные опухолевые тромбы сочетаются с регионарными метастазами в 26,1%, отдаленными метастазами – в 35,9% наблюдений.

2. Протяженный опухолевый венозный тромбоз ассоциирован с высоким риском дооперационной тромбоэмболии легочной артерии (7,5%) и развития тяжелых гемодинамических изменений, обусловленных нисходящим тромбозом инфраренального сегмента нижней полой вены (31,9%), а также опухолевым блоком контралатеральной почечной вены (15,1%) и печеночных вен (7,0%).

3. У больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом частота интраоперационных осложнений нефрэктомии, тромбэктомии составляет 60,6%, послеоперационных осложнений - 35,1%, включая 22,3% осложнений, достигших III-V степеней тяжести. Госпитальная летальность составляет 10,7%. Независимыми факторами риска госпитальной летальности являются: асцит (ОР=7,9 (95%ДИ: 2,5-25,8); $p=0,001$), дооперационная тромбоэмболия легочной артерии (ОР=5,4 (95%ДИ: 1,8-16,8); $p=0,003$), длина тромба ≥ 11 см (ОР=3,1 (95%ДИ: 1,5-12,3); $p=0,006$) и лактат-ацидоз (ОР=5,0 (95%ДИ: <0,0001-12,5); $p=0,039$). Отмечены достоверные различия госпитальной летальности при отсутствии

факторов риска (2,2%), наличии 1 фактора риска (15,3%), 2 факторов риска (34,3%) и 3 факторов риска (73,7%) ($p < 0,05$ для всех).

4. Рецидивы рака почки диагностируются у 25,7% больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых радикальной нефрэктомии, тромбэктомии, в среднем, через 27,5 месяца после хирургического вмешательства.

5. Частота проведения противоопухолевой терапии больным раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом и отдаленными метастазами, подвергнутым циторедуктивной нефрэктомии, тромбэктомии, составляет 89,0%. Максимальным ответом на лекарственное лечение препаратами разных групп являются частичная регрессия у 9,6%, длительная стабилизация - у 65,8%, прогрессирование – у 24,6% пациентов. Частота контроля над опухолью – 75,4%.

6. При медиане наблюдения 32,3 месяца общая и специфическая выживаемость всех оперированных больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом составляет 51,9% и 68,3%, безрецидивная выживаемость радикально оперированных пациентов – 61,5%, беспрогрессивная выживаемость больных, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомии, тромбэктомии, - 33,0%.

7. Независимыми факторами риска общей выживаемости оперированных больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом являются: асцит (ОШ 3,0 (95% ДИ: 1,6-6,0); $p=0,001$), категория $pT>T3b$ (ОШ 1,5 (95%ДИ: 1,1-2,1); $p=0,014$), категория N1 (ОШ 1,4 (95%ДИ: 1,1-1,7); $p=0,009$), категория M1 (ОШ 1,5 (95%ДИ: 1,0-2,2); $p=0,046$) и тромбоз притоков нижней полой вены второго порядка (ОШ 2,1 (95%ДИ: 1,2-3,9); $p=0,012$).

Практические рекомендации

1. Показания к хирургическому лечению больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом включают: 1) наличие потенциально удалимой опухоли почки с тромбом у больных без отдаленных метастазов; 2) наличие потенциально удалимой опухоли почки с тромбом и потенциально удалимых солитарных или единичных метастазов; 3) наличие потенциально удалимой опухоли почки с тромбом у больных с отдаленными метастазами, не вызывающими органной дисфункции, и отсутствием бурного прогрессирования опухолевого процесса; 4) наличие потенциально удалимой опухоли почки с тромбом у больных с жизнеугрожающими симптомами первичной опухоли или тромба независимо от наличия метастазов.

2. Наличие ≥ 3 факторов риска госпитальной летальности (асцит, дооперационная тромбоэмболия легочной артерии, длина тромба ≥ 11 см и лактат-ацидоз) является

противопоказанием к хирургическому лечению больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом.

3. Основной целью хирургического лечения больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом является полное удаление опухолево-пораженной почки с тромбом без необратимых негативных последствий для функции органов.

4. Основными принципами нефрэктомии, тромбэктомии у больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом являются: осуществление удобного доступа; адекватная ревизия до резекционного этапа; предотвращение массивной кровопотери путем ранней перевязки почечной артерии и коллатералей нижней полой вены; предотвращение тромбоэмболии легочной артерии путем бережной мобилизации нижней полой вены и почки с опухолью; выбор метода контроля нижней полой вены, позволяющий минимизировать время ишемии печени, второй почки и снижения венозного возврата в правое предсердие; полное удаление опухолево-измененной почки с тромбом, пораженной частью стенки нижней полой вены и забрюшинными лимфоузлами; обеспечение венозного оттока от внутренних органов и нижней половины тела после резекции нижней полой вены путем сохранения коллатерального кровотока и/или реконструкции.

5. Для выбора метода сосудистого контроля и циркуляторной поддержки у больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом может быть использована модифицированная хирургическая классификация, согласно которой тромбы III уровня (верхний конец тромба располагается выше нижней границы печени, но не выше диафрагмы) подразделены на: IIIa – ниже устьев печеночных вен, IIIb – от устьев печеночных вен до нижней поверхности диафрагмы, IIIc – уровень диафрагмы. Среди тромбов IV уровня (наддиафрагмальный тромбоз) выделяются: IVa – тромбоз интраперикардиальной части нижней полой вены, IVb – флотирующие тромбы в правом предсердии, IVc – тромбы правого предсердия, фиксированные к эндокарду и/или пролабирующие в правый желудочек.

6. При всех уровнях протяженного опухолевого венозного тромбоза на инфраренальный сегмент нижней полой вены накладывается каудальный турникет, и пережимается контралатеральная почечная вена. Контроль верхней границы тромбов IIIa уровня осуществляется под устьями печеночных вен, IIIb – в поддиафрагмальном отделе нижней полой вены выше устьев печеночных вен, IIIc – в интрадиафрагмальном отделе нижней полой вены в слое между перикардом и диафрагмой, IVa-с – в интраперикардиальном сегменте нижней полой вены. При тромбах IIIb-IVc уровней необходимо пережатие гепатодуоденальной связки.

7. При тромбозе IIIa уровня показания к циркуляторной поддержке отсутствуют. При ожидаемой высокой продолжительности этапа пережатия нижней полой вены у больных с

тромбозом IIIb-IVb уровней возможно применение вено-венозного шунтирования. Использование сердечно-легочного шунтирования целесообразно при необходимости прямого трансатриального удаления головки тромба при тромбозе уровня IVc.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выбор хирургической тактики у больных раком почки с опухолевым тромбозом ретропеченочного, наддиафрагмального отделов нижней полой вены и правых отделов сердца требует дальнейшего изучения и проработки. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы: Продолжить исследование роли выбора тактики хирургического лечения больных раком почки с опухолевым тромбозом III-IV уровней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Матвеев, В.Б. Нефрэктомия, тромбэктомия у больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом: как выполнить операцию с минимальным риском для пациента? / В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди., М.И. Волкова, **Н.Л. Вашакмадзе**, А.В. Климов, А.К. Бегалиев, П.И. Феоктистов, К.П. Кузнецов, М.И. Давыдов // Онкоурология. – 2021. – Т.17, №3. – С. 19 - 30.

2. Матвеев, В.Б. Техника и непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, **Н.Л. Вашакмадзе**, И.С. Стилиди // Онкоурология. – 2021. – Т.17, №2. – С. 17 - 32.

3. Волкова, М.И. 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 // Онкоурология. – 2021. – Т.17, №3. – С. 19 - 28.