

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

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 — оценить результаты применения различных методик тромбэктомии у больных почечно-клеточным раком с протяженным опухолевым венозным тромбозом.

Материалы и методы. В исследование отобраны данные 345 больных почечно-клеточным раком с протяженным опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых хирургическому лечению. Медиана возраста — 57 (16–79) лет, соотношение мужчин и женщин — 1:1,9. Опухолевый тромб исходил из правой почечной вены у 260 (75,4 %), из левой — у 85 (24,6 %) пациентов. У 169 (49,0 %) больных тромб распространялся до ретропеченочного сегмента нижней полой вены, у 176 (51,0 %) — выше диафрагмы (до интраперикардального сегмента нижней полой вены — 59 (17,1 %), в правые камеры сердца — 117 (33,9 %)). Регионарные метастазы имели место у 90 (26,1 %), отдаленные — у 124 (35,9 %) пациентов. Всем больным выполнено хирургическое лечение (радикальное — 251 (72,8 %), циторедуктивное — 94 (27,2 %)), методика сосудистого контроля и циркуляторной поддержки определялась индивидуально. В 97 (28,1 %) случаях контроль краниальной границы тромба осуществлялся без вскрытия грудной полости, циркуляторная поддержка использовалась у 11 (3,2 %) больных.

Результаты. Медиана операционного времени — 215 мин, медиана объема кровопотери — 4500 мл. Интраоперационные осложнения зарегистрированы в 209 (60,6 %), послеоперационные — в 118 (35,1 %) случаях (I–II степеней тяжести — 43 (12,8 %), III–V степеней тяжести — 75 (22,3 %)). Госпитальная летальность составила 10,7 % (37/345). При медиане наблюдения 32,3 мес общая и специфическая выживаемость всех больных составила 51,9 и 68,3 %; безрецидивная выживаемость 226 радикально оперированных больных, выписанных из стационара, равнялась 61,5 %, беспрогрессивная выживаемость 82 пациентов, перенесших циторедуктивную операцию, — 33,0 %. Независимого влияния метода контроля нижней полой вены и циркуляторной поддержки на непосредственные и отдаленные результаты лечения не выявлено ($p > 0,05$ для всех).

Заключение. Использование малотравматичных методов сосудистого контроля и отказ от циркуляторной поддержки у отобранных больных почечно-клеточным раком с опухолевым венозным тромбозом не ухудшают результаты нефрэктомии, тромбэктомии.

Ключевые слова: нефрэктомия, тромбэктомия, опухолевый тромб III, IV уровней, техника операции

Для цитирования: Матвеев В.Б., Стилиди И.С., Волкова М.И. и др. Нефрэктомия, тромбэктомия у больных раком почки с протяженным опухолевым венозным тромбозом: как выполнить операцию с минимальным риском для пациента? Онкоурология 2021;17(1):19–30. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-19-30.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-19-30



Nephrectomy and thrombectomy in renal cell carcinoma patients with extensive tumor venous thrombosis: how to minimize surgical risks?

V.B. Matveev, I.S. Stilidi, M.I. Volkova, N.L. Vashakmadze, A.V. Klimov, A.K. Begaliev, P.I. Feoktistov, K.P. Kuznetsov, M.I. Davydov
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate the outcomes of thrombectomy performed using different surgical techniques in renal cell carcinoma (RCC) patients with extensive tumor venous thrombosis.

Materials and methods. This study included 345 RCC patients with extensive tumor venous thrombosis who underwent surgical treatment. The median age was 57 years (range: 16–79 years); the male-to-female ratio was 1:1.9. Two hundred and sixty patients (75.4 %) had their tumor thrombus originating from the right renal vein, 85 patients (24.6 %) — from the left renal vein. In 169 patients (49.0 %), the thrombus spread to the retrohepatic inferior vena cava (IVC), while in 176 patients (51.0 %), it spread above the diaphragm (to the intrapericardial IVC in 59 patients (17.1 %) and to the right heart chambers in 117 patients (33.9 %)). Regional metastases were found in 90 individuals (26.1 %), while distant metastases were observed in 124 patients (35.9 %). All patients underwent surgical treatment (radical in 251 patients (72.8 %) and cytoreductive — in 94 patients (27.2 %)); the technique of vascular control and circulatory support was chosen individually. In 97 patients

(28.1 %), the control over the cranial thrombus boarder did not require opening of the chest cavity; eleven patients (3.2 %) were operated on with cardiopulmonary bypass.

Results. The median surgery time was 215 minutes; the median blood loss was 4500 mL. Intraoperative complications were registered in 209 patients (60.6 %) and postoperative complications were observed in 118 patients (35.1 %) (including those of grade I–II in 43 individuals (12.8 %) and grade III–V in 75 individual (22.3 %)). The in-hospital mortality rate was 10.7 % (37/345). At a median follow-up of 32.3 months, overall and disease-specific survival rates among all patients were 51.9 % and 68.3 %, respectively; relapse-free survival rate in 226 patients who have undergone radical surgeries and discharged from the hospital was 61.5 %; progression-free survival rate in 82 patients who have undergone cytoreductive surgery was 33.0 %. The method of IVC control and circulatory support had no effect on both short-term and long-term treatment outcomes ($p > 0.05$ for both).

Conclusion. The use of minimally invasive techniques of vascular control and avoidance of cardiopulmonary bypass in carefully selected RCC patients with extensive tumor venous thrombosis do not worsen the outcomes of nephrectomy and thrombectomy.

Key words: nephrectomy, thrombectomy, level III–IV tumor thrombus, surgical technique

For citation: Matveev V.B., Stilidi I.S., Volkova M.I. et al. Nephrectomy and thrombectomy in renal cell carcinoma patients with extensive tumor venous thrombosis: how to minimize surgical risks? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):19–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-19-30.

Введение

Способность к инвазии венозных сосудов с формированием опухолевого венозного тромбоза, распространяющегося по направлению тока венозной крови из внутрипочечных притоков в почечную (ПВ) и нижнюю полую (НПВ) вены вплоть до правых отделов сердца, является специфической особенностью почечно-клеточного рака (ПКР). Несмотря на успехи в области лекарственной терапии, единственным эффективным методом лечения ПКР с опухолевым венозным тромбозом остается хирургический. Основным отличием нефрэктомии (НЭ), тромбэктомии (ТЭ) от удаления опухоли пораженной почки без венозной инвазии является необходимость мобилизации и временного пережатия НПВ, а также ее притоков первого порядка на уровне тромбоза. При распространении внутрисосудистой опухоли выше нижней границы печени, что соответствует III (ретропеченочный) и IV (наддиафрагмальный) уровням опухолевого венозного тромбоза по классификации Novick [1], 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, кровотечения из кавотомического разреза и критической гемодинамической нестабильности.

Большинство клиник, специализирующихся на лечении рака почки с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней, отдает предпочтение НЭ, ТЭ в условиях полного блока кровотока по НПВ, печеночной артерии и портальной вене с применением циркуляторной поддержки, чаще всего сердечно-легочного шунтирования (СЛШ) [2–4]. Данная методика, обеспечивая гемодинамическую стабильность и удобство удаления верхушки внутрисердечных тромбов, ассоциирована с высоким риском развития специфических осложнений [5–7].

Мы полагаем, что в большинстве случаев протяженного опухолевого венозного тромбоза возможно безопасное выполнение ТЭ без циркуляторной поддержки,

а при некоторых вариантах тромбоза — без мобилизации печени и блока печеночного кровотока.

Материалы и методы

В исследование проспективно и ретроспективно отобраны данные 345 больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней, подвергнутых хирургическому лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 04.02.1971 по 19.12.2019. 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. В большинстве наблюдений опухолевый тромб исходил из правой (260 (75,4 %)), реже — из левой ПВ (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 в табл. 1.

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

Всем 345 больным выполнено хирургическое вмешательство, которое имело радикальный характер

Таблица 1. Характеристика больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней ($n = 345$)

Table 1. Characteristics of renal cell carcinoma patients with level III–IV tumor venous thrombosis ($n = 345$)

Характеристика Characteristic	<i>n</i>	%
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	57 (16–79)	
Пол: Gender:		
мужской male	225	65,2
женский female	120	34,8
Сторона опухоли почки, распространяющейся в венозные сосуды: Side of the kidney tumor invading the veins:		
правая right	260	75,4
левая left	85	24,6
Уровень опухолевого тромбоза по классификации Novick [1]: Level of tumor thrombosis according to the Novick's classification [1]:		
III	169	49,0
IV	176	51,0
Расположение вершины опухолевого тромба: Location of the tumor thrombus apex:		
ретропеченочный сегмент НПВ, ниже устьев главных печеночных вен retrohepatic IVC, below the orifices of the major hepatic veins	77	22,3
ретропеченочный сегмент НПВ, от устьев главных печеночных вен до диафрагмы retrohepatic IVC, from the orifices of the major hepatic veins to diaphragm	182	52,8
интрадиафрагмальная порция НПВ intradiaaphragmatic IVC	16	4,6
интраперикардиальный сегмент НПВ intrapericardial IVC	55	15,9
правое предсердие, флотирует right atrium; floats	4	1,2
правое предсердие, фиксирован right atrium; fixed	4	1,2
правый желудочек right ventricle	7	2,0
Тромбоз инфраренального отдела НПВ Infrarenal IVC thrombosis	110	31,9
Тромбоз контралатеральной почечной вены Contralateral renal vein thrombosis	52	15,1
Тромбоз главных печеночных вен Thrombosis of the major hepatic veins	33	9,6
Строение опухоли почки: Kidney tumor:		
светлоклеточный рак clear-cell carcinoma	322	93,3
несветлоклеточный рак non-clear-cell carcinoma	23	6,7
Степень анаплазии опухоли: Differentiation grade:		
G _{1–2}	139	40,3
G _{3–4}	146	51,0
G _x	30	8,7
Категория pT: pT category:		
pT3b	129	37,4
pT3c	202	58,5
pT4	14	4,1

Характеристика Characteristic	n	%
Врастание тромба в венозную стенку/эндокард Thrombus invasion into the venous wall/endocardium	77	22,3
Категория pN1 pN1 category	90	26,1
Категория M1 M1 category	124	35,9
Солитарные отдаленные метастазы Solitary distant metastases	55	15,9

Примечание. НПВ — нижняя полая вена.
Note. IVC — inferior vena cava.

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. Удаление 33 метастазов различных локализаций выполнено 32 (9,3 %) пациентам.

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 лимфатическими узлами; 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. При большинстве тромбов III—IV уровней необходима мобилизация внутрипеченочного сегмента НПВ, требующая пересечения связочного аппарата правой доли печени. Однако в ряде

случаев этот маневр может не выполняться. При опухолевых тромбах, распространяющихся выше нижней границы печени, но не достигающих устьев главных печеночных вен, мы накладывали верхний турникет непосредственно под устьями главных печеночных вен выше головки тромба (77 (22,3 %)) (рис. 1, а). Для доступа к нижней части внутрипеченочной порции НПВ мы перевязывали короткие печеночные вены, что позволяло отделить от передней поверхности НПВ первый сегмент печени и избежать травматичной мобилизации ее правой доли. У больных с флотирующими тромбами III—IV уровней, не фиксированными к интиму внутрипеченочного сегмента НПВ, мы накладывали верхний турникет на интраперикардальный отдел НПВ, к которому осуществляли доступ путем рассечения сухожильного центра диафрагмы и прилежащего к ней перикарда (22 (6,4 %)). При этом мобилизация печени не производилась, и тромб безопасно удалялся через подпеченочный кавотомический разрез после затягивания всех сосудистых турникетов.

При фиксированных тромбах мы выделяли внутрипеченочный сегмент НПВ путем пересечения связочного аппарата правой доли печени. У отобранных пациентов с краниальной границей тромба, расположенной выше уровня устьев главных печеночных вен, но ниже диафрагмы, мы осуществляли контроль верхней границы тромба в поддиафрагмальном отделе НПВ выше устьев главных печеночных вен (20 (5,8 %)) (рис. 1, б). 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 стоянии верхушки тромба на уровне диафрагмы мы накладывали верхний турникет на интрадиафрагмальный отдел НПВ, производя диссекцию в слое

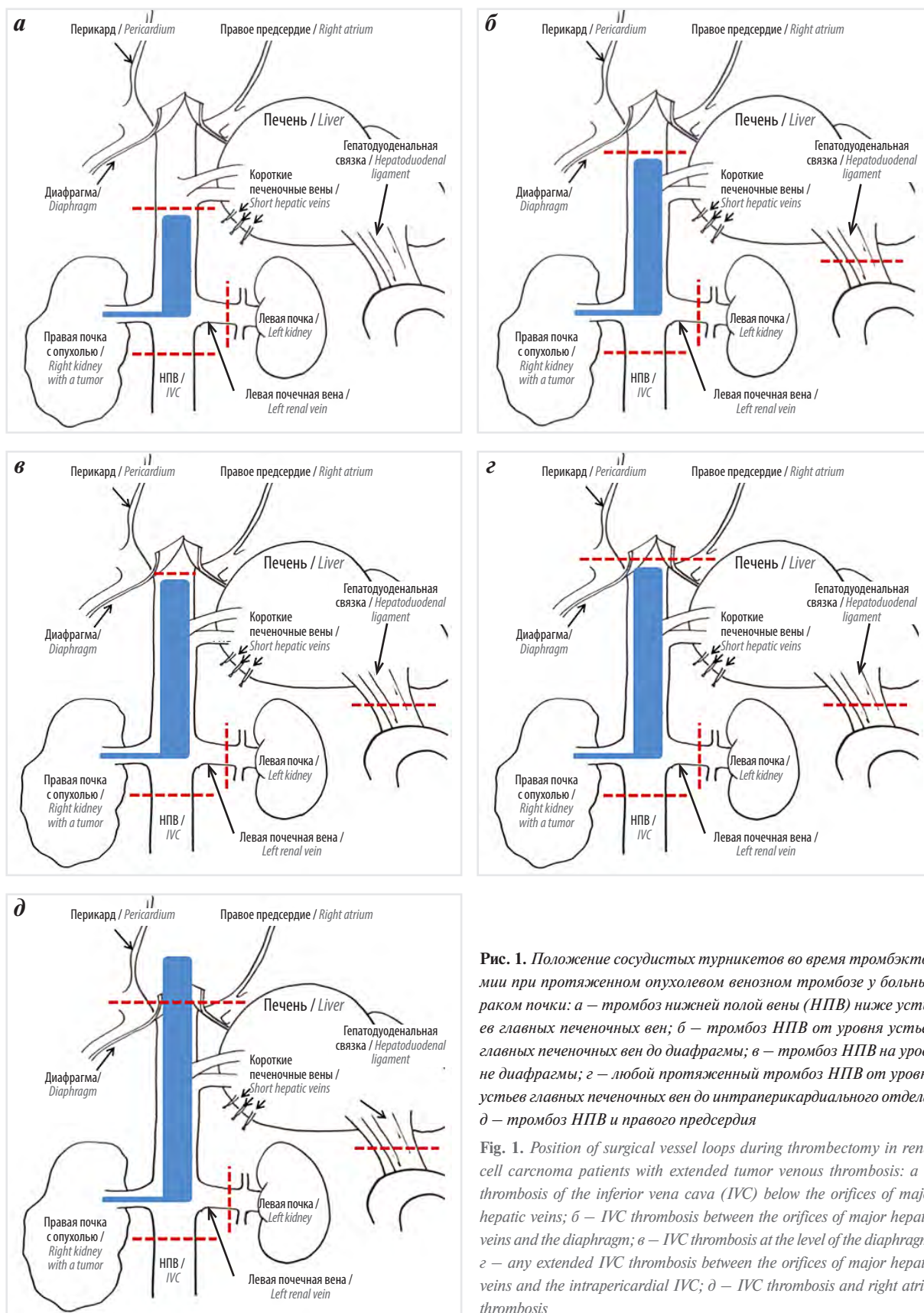


Рис. 1. Положение сосудистых турникетов во время тромбэктомии при протяженном опухолевом венозном тромбозе у больных раком почки: а – тромбоз нижней полой вены (НПВ) ниже устьев главных печеночных вен; б – тромбоз НПВ от уровня устьев главных печеночных вен до диафрагмы; в – тромбоз НПВ на уровне диафрагмы; з – любой протяженный тромбоз НПВ от уровня устьев главных печеночных вен до интраперикардального отдела; д – тромбоз НПВ и правого предсердия

Fig. 1. Position of surgical vessel loops during thrombectomy in renal cell carcinoma patients with extended tumor venous thrombosis: а – thrombosis of the inferior vena cava (IVC) below the orifices of major hepatic veins; б – IVC thrombosis between the orifices of major hepatic veins and the diaphragm; в – IVC thrombosis at the level of the diaphragm; з – any extended IVC thrombosis between the orifices of major hepatic veins and the intrapericardial IVC; д – IVC thrombosis and right atrial thrombosis

между перикардом и диафрагмой (21 (6,1 %)). Преимущество данной техники заключается в отсутствии риска травматизации висцеральной плевры и формирования пневмоторакса на этапе вскрытия перикарда (рис. 1, в).

Однако в большинстве случаев при тромбах, распространяющихся до уровня устьев главных печеночных вен и выше (205 (59,4 %)), после мобилизации печени мы применяли методику трансабдоминального контроля верхней границы тромба М.И. Давыдова [8] и накладывали верхний турникет на интраперикардальный отдел НПВ. Для этого производили рассечение сухожильного центра диафрагмы, перикардотомию и циркулярно выделяли интраперикардальный сегмент НПВ (рис. 1, г, д).

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 (рис. 2, а).

Нередко при наддиафрагмальном тромбозе верхний турникет располагается ниже головки тромба, и затянуть его без фрагментации внутрисосудистой опухоли невозможно (рис. 2, б). В подобных случаях

у больных с флотирующей головкой тромба выходом из ситуации является выполнение кавотомии в верхней трети НПВ до затягивания верхнего турникета (рис. 2, в). Важным техническим аспектом данного этапа при наддиафрагмальном тромбозе является предварительное пересечение волокон правой ножки диафрагмы, огибающих НПВ. 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 фармакоологической 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, описанной нами ранее [8].

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 для Windows.

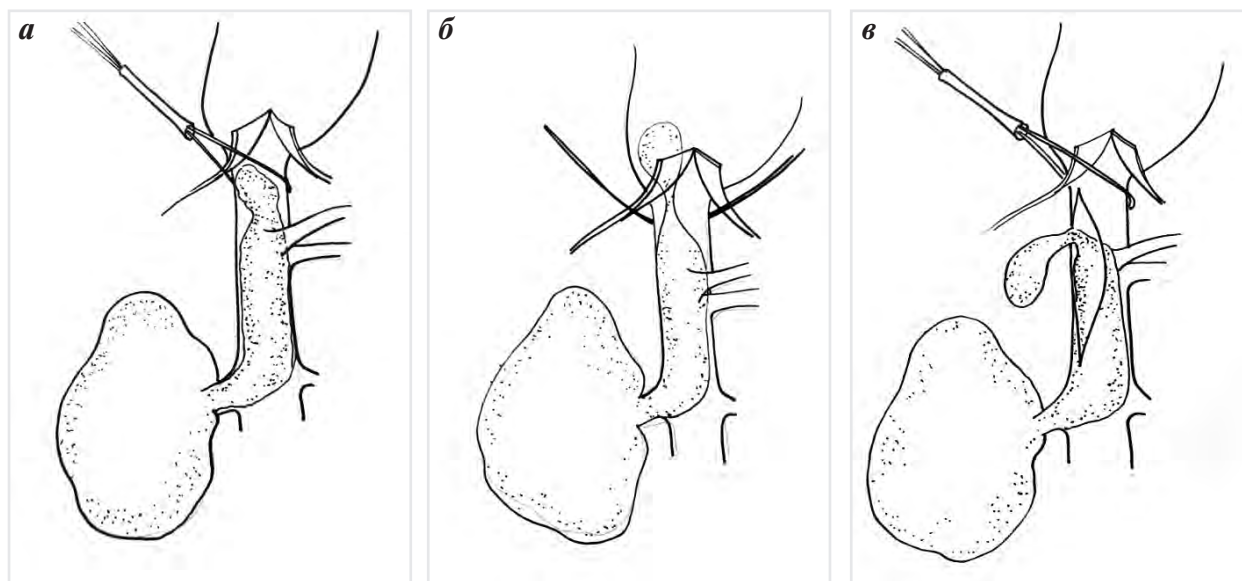


Рис. 2. Влияние верхней границы тромба на этап затягивания краниального турникета на интраперикардальном отделе нижней полой вены (НПВ) во время тромбэктомии у больных раком почки: а — турникет может быть безопасно затянут до кавотомии при тромбах НПВ, распространяющихся до интраперикардального отдела ниже уровня турникета; б — положение головки тромба выше турникета при протяженных интраперикардальных тромбах и тромбозе правых отделов сердца не позволяет затянуть турникет до удаления/смещения головки тромба ниже турникета; в — турникет затягивается после кавотомии и выхода головки тромба в кавотомический разрез ниже турникета

Fig. 2. Impact of the tumor thrombus apex level on the step of cranial loop tightening on the intrapericardial inferior vena cava (IVC) during thrombectomy in patients with renal cell carcinoma: а — the loop can be safely tightened before cavotomy in patients with IVC thrombi spreading to the intrapericardial IVC below the loop level; б — position of the tumor thrombus apex above the loop in patients with extended intrapericardial thrombi and right heart thrombosis does not allow loop tightening until the thrombus apex is removed/displaced below the loop; в — the loop is tightened after cavotomy and thrombus apex displacement into the cavotomy incision below the loop

Результаты

Медиана операционного времени у 345 больных составила 215 мин, медиана объема кровопотери — 4500 мл. Интраоперационные осложнения были зарегистрированы в 209 (60,6 %) случаях и включали массивную кровопотерю (≥ 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 %)), острым нарушением мозгового кровообращения (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 в табл. 2. 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 объема 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 %; $p < 0,0001$).

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 % доверительный интервал (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 лактацидоз (ОР 5,0 (95 % ДИ $< 0,0001$ —12,5); $p = 0,039$).

При медиане наблюдения 32,3 мес общая и специфическая выживаемость всех больных, включенных в исследование, составили 51,9 % (медиана 35,7 (95 % ДИ 21,9—49,7) мес) 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) мес), беспрогрессивная выживаемость 82 пациентов, перенесших циторедуктивную операцию, — 33,0 % (медиана 23,3 (95 % ДИ 6,6—40,1) мес). Влияния метода контроля НПВ и СЛШ на отдаленные результаты НЭ, ТЭ не выявлено ($p > 0,05$ для всех).

Обсуждение

Частота опухолевого венозного тромбоза у больных ПКР, по данным литературы, составляет около 10 %, при этом в подавляющем большинстве случаев краниальная граница тромба находится ниже нижней границы печени [1, 9]. Частота распространения тромбов в ретропеченочный, наддиафрагмальный отделы НПВ и правые отделы сердца колеблется от 8,9 до 13 % [10, 11]. Искусственная селекция популяции пациентов с ПКР, осложненным протяженным тромбозом, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина привела к резкому повышению доли тромбозов III—IV уровней, достигшей 44,9 %.

Разработка и внедрение методики НЭ, ТЭ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина начались еще в 1971 г., однако ограниченные возможности анестезиологии длительное время сдерживали развитие этого раздела хирургической онкологии. Совершенствование анестезиолого-реанимационных подходов, наряду с появлением новых препаратов для интенсивной терапии, шовных материалов и синтетических сосудистых протезов, послужили толчком к бурному развитию хирургии рака почки с опухолевой венозной инвазией. Огромный личный вклад в разработку методики НЭ, ТЭ внес академик М.И. Давыдов, предложивший ряд оригинальных и простых решений задач, стоящих на стыке хирургической онкологии и сосудистой хирургии [8]. После накопления опыта стандартных вмешательств при ПКР с опухолевым венозным тромбозом

Таблица 2. Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней в зависимости от способа сосудистого контроля и использования циркуляторной поддержки

Table 2. Short-term surgical outcomes in renal cell carcinoma patients with level III–IV tumor venous thrombosis depending on the technique of vascular control and use of cardiopulmonary bypass

Положение краниального турникета Position of the cranial loop	Сердечно- легочное шунтирование Cardiopulmonary bypass	Медиана объема кровопотери (95 % ДИ), мл Median blood loss (95 % CI), mL	Медиана операционного времени (95 % ДИ), мин Median surgery time (95 % CI), min	Осложнения интраопера- ционные, n (%) Intraoperative complications, n (%)	ТЭЛА на столе, n (%) PE during surgery, n (%)	Осложнения послеопера- ционные, n (%) Postoperative complications, n (%)	Осложнения III–IV степеней тяжести, n (%) Grade III–IV complications, n (%)	Смерть в стационаре, n (%) Death in hospital, n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)
Под устьями главных печеночных вен Below the orifices of the major hepatic veins	Нет No	3030 (2407–3653)	190 (178–202)	31 (40,3)	2 (2,6)	19 (24,7)	11 (14,3)	0	77 (22,3)
Между устьями главных печеночных вен и диафрагмой Between the orifices of the major hepatic veins and the diaphragm	Нет No	4740 (3680–5799)	225 (203–247)	19 (95,0)	0	5 (25,0)	3 (15,0)	0	20 (5,8)
Между перикардом и диафрагмой Between the pericardium and the diaphragm	Нет No	5004 (3755–6254)	234 (206–262)	15 (71,4)	0	6 (31,6)	5 (26,3)	4 (19,0)	21 (6,1)
Интраперикардially выше тромба Intrapericardial, above the thrombus	Нет No	7837 (6350–9324)	231 (208–254)	29 (58,0)	2 (4,0)	18 (38,3)	10 (21,3)	8 (16,0)	50 (14,5)
Интраперикардially на уровне тромба Intrapericardial, at the level of the thrombus	Нет No	6686 (5883–7489)	229 (217–240)	112 (67,5)	3 (1,8)	62 (38,0)	39 (23,9)	20 (12,0)	166 (48,1)
Интраперикардially на уровне тромба Intrapericardial, at the level of the thrombus	Да Yes	12500 (4576–29576)	333 (257–409)	3 (27,3)	0	8 (72,7)	7 (63,6)	5 (45,5)	11 (3,2)
Всего Total		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.

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

*Calculated for 337 survivors.

Note. CI – confidence interval; PE – pulmonary embolism.

стала ясна необходимость повышения безопасности хирургического лечения, и началась разработка дифференцированного подхода к индивидуальному выбору методики операции [12, 13]. В течение последних 20 лет частота выполнения различных вариантов НЭ, ТЭ при тромбах III—IV уровней возросла более чем в 3 раза.

На основании накопленного опыта мы предлагаем использовать дифференцированный подход к выбору методов краниального сосудистого контроля и циркуляторной поддержки во время НЭ, ТЭ.

При всех уровнях тромбов III—IV уровней каудальный турникет накладывается на инфраренальный сегмент НПВ, и пережимается контралатеральная ПВ. На наш взгляд, выбор позиции краниального турникета должен определяться соотношением верхней границы тромба с устьями печеночных вен и диафрагмой, а также подвижностью тромбоцитических масс в просвете НПВ, определяющей возможность их смещения каудально до затягивания верхнего турникета. Контроль верхней границы тромбов, не достигающих устьев главных печеночных вен, тотчас выше их головки дает возможность не пережимать гепатодуоденальную связку и избежать как временной редукции печеночного кровотока, так и клинически значимого снижения венозного возврата.

При верхушке тромба выше устьев главных печеночных вен, но ниже диафрагмы отсутствует необходимость рассечения ее сухожильного центра, так как верхний турникет может быть наложен на поддиафрагмальный отдел НПВ выше устьев главных печеночных вен.

У отобранных больных с верхушкой тромба на уровне диафрагмы диссекция в слое между перикардом и диафрагмой после рассечения ее сухожильного центра дает возможность наложить турникет на НПВ выше верхушки тромба, не вскрывая перикард.

При наддиафрагмальных тромбах трансдиафрагмальным трансперикардиальным доступом мобилизуется интраперикардиальная порция НПВ, вокруг которой накладывается турникет. Важным техническим аспектом данного этапа является пересечение волокон правой ножки диафрагмы, огибающих НПВ. Это позволяет несколько уменьшить естественное сужение НПВ на уровне входа в грудную полость и, при необходимости, дает возможность продлить кавотомический разрез на интраперикардиальный отдел НПВ для безопасного извлечения расположенной выше диафрагмы головки тромба. Давление крови в ПП в совокупности с легкой тракцией за тромб позволяет вывести опухолевые массы из просвета ПП и НПВ, после чего краниальный турникет может быть затянут без риска фрагментации тромба.

При головке тромба, располагающейся ниже устья НПВ, турникет затягивается до кавотомии. При тромбах, проникающих в просвет ПП, после затягивания

каудального и латеральных турникетов на второй ПВ и гепатодуоденальной связке выполняется кавотомия в интраперикардиальном отделе, и верхний турникет затягивается после выведения головки тромба в кавотомический разрез. При фиксированных к эндокарду тромбах верхний турникет затягивается после отсечения головки тромба или его низведения ниже уровня турникета из ПП в условиях СЛШ. Для снижения объема кровопотери из устьев главных печеночных вен на этапе кавотомии при фиксированных тромбах, распространяющихся выше устьев главных печеночных вен, необходимо пережатие гепатодуоденальной связки.

Хотелось бы отметить, что некоторые хирурги также располагают успешным опытом выполнения НЭ, ТЭ с трансабдоминальным контролем верхней границы тромба при протяженном тромбозе. Так, методику трансдиафрагмального трансперикардиального доступа к ПП у отобранных больных использовали G. Ciancio и соавт. (2010) [14] и М.В. Patil и соавт. (2014) [15]. Д.В. Щукин и соавт. (2015) применяли экстраперикардиальный трансдиафрагмальный доступ к наддиафрагмальному сегменту НПВ [16].

При тромбозе, не распространяющемся выше устьев главных печеночных вен, показания к циркуляторной поддержке отсутствуют, так как венозный возврат от печени является достаточным для поддержания нормальной деятельности сердца. Как правило, пациенты с массивными тромбами, длительно нарушавшими ток крови по НПВ, гемодинамически компенсированы за счет каво-кавальных анастомозов и хорошо переносят полный блок притока крови в ПП из НПВ. При флотирующих протяженных тромбах, не блокирующих НПВ, ТЭ и ушивание кавотомического разреза осуществляются быстро, поэтому массивная инфузия и трансфузия способны компенсировать кратковременное снижение венозного возврата. Однако при прогнозируемом увеличении длительности этапа пережатия НПВ при тромбозе выше устьев главных печеночных вен возможно применение вено-венозного шунтирования. Преимущества этого метода включают предотвращение остановки кровообращения, гипотермии и системной антикоагуляции. По данным некоторых авторов, по сравнению с СЛШ с остановкой кровообращения вено-венозное шунтирование позволяет уменьшить операционное время, длительность анестезии и собственно шунтирования, а также обеспечивает тенденцию к снижению объема интраоперационной кровопотери, необходимости переливания и продолжительности госпитализации [4]. К сожалению, в абсолютном большинстве наблюдений из нашей серии, потенциально подходящих для применения вено-венозного шунтирования, использование данной методики было невозможно в связи с наличием тромбоза инфраренальной порции НПВ, подвздошных и бедренных вен. На наш взгляд,

использование СЛШ целесообразно при необходимости прямого трансатриального удаления головки тромба при фиксации головки тромба к эндокарду, что поддерживается другими хирургами, обладающими опытом выполнения подобных операций [17, 18].

НЭ, ТЭ является длительным травматичным хирургическим вмешательством, ассоциированным с большим объемом кровопотери, высокой частотой осложнений и летальностью. В нашей серии наблюдений медиана операционного времени составила 215 мин, медиана объема операционной кровопотери — 4500 мл, частота интраоперационных осложнений — 60,6 %. В структуре интраоперационных осложнений закономерно доминировала массивная кровопотеря (60,3 %), которая привела к смерти 4 (1,3 %) больных. Весомым доводом противников НЭ, ТЭ без СЛШ является больший объем кровопотери у больных, оперированных без СЛШ. Тем не менее, кровопотеря у пациентов, оперированных в условиях СЛШ, систематически недооценивается из-за прямого возврата значительной части крови. Несмотря на высокую частоту интраоперационных трансфузий при отказе от циркуляторной поддержки, в исследовании М.В. Patil и соавт. (2014) средняя частота послеоперационного переливания компонентов крови равнялась нулю [15].

Специфическим осложнением НЭ, ТЭ является ТЭЛА фрагментами тромба. В нашей серии наблюдений ТЭЛА развилась у 2,0 % пациентов и была фатальной в 1,3 % случаев, что соответствует данным других авторов [19]. Фрагментация тромба во всех наблюдениях была зарегистрирована на этапе мобилизации, что подчеркивает абсолютную необходимость бережного выделения НПВ до ТЭ. Хотелось бы отметить, что частота интраоперационных ТЭЛА одинакова в сериях НЭ, ТЭ, выполненных без циркуляторной поддержки [15], и в условиях СЛШ [20].

Послеоперационные осложнения развились у 35,1 % наших пациентов и достигли III—V степеней тяжести в 22,3 % случаев. Полученные результаты сопоставимы с данными других крупных специализированных центров [15]. По мнению ряда авторов, частота послеоперационных кровотечений, сердечных осложнений, острой почечной недостаточности, требующей гемодиализа, и неврологических нежелательных явлений ниже при выполнении НЭ, ТЭ без СЛШ [14, 21].

Госпитальная летальность в нашей серии наблюдений составила 10,7 %, что сопоставимо с результатами, опубликованными другими авторами, не применявшими СЛШ [15]. По нашим данным, независимыми факторами риска смерти в стационаре являлись асцит, ТЭЛА до операции, длина опухолевого венозного тромбоза ≥ 11 см и лактацидоз. Интересно, что в исследовании Е.А. Abel и соавт. (2014) предоперационная

ТЭЛА не увеличивала 90-дневную послеоперационную смертность у больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом [20].

Собственно метод сосудистого контроля не оказывал независимого влияния на непосредственные результаты хирургического лечения. Мы зарегистрировали закономерное увеличение операционного времени, объема кровопотери, частоты осложнений и госпитальной летальности при повышении технической сложности методики сосудистого контроля. Наиболее логичным объяснением данному факту служит необходимость применения наиболее травматичной хирургической техники при фиксированных тромбах, распространяющихся выше устьев главных печеночных вен.

В нашей серии наблюдений СЛШ применялось в случаях, представляющих наибольшую техническую сложность, несопоставимых с остальной популяцией больных. В связи с этим непосредственные результаты НЭ, ТЭ с циркуляторной поддержкой закономерно уступают данным группы пациентов, оперированных без СЛШ. В 2 ретроспективных исследованиях, сравнивавших НЭ, ТЭ при ПКР с опухолевым венозным тромбозом, выполненную с СЛШ и без него, не было выявлено различий времени госпитализации, частоты осложнений, объема кровопотери и трансфузий, интраоперационной и 30-дневной летальности между группами [17, 18].

Согласно данным широко цитируемого исследования А.С. Reese и соавт. (2013), медиана ОВ больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом, не получавших лечения, составляет 5 мес [22]. В ряде серий наблюдений, существенно различающихся в отношении характеристик оперированных пациентов и методики НЭ, ТЭ, 5-летняя специфическая выживаемость колеблется от 40 до 60 % [2, 3, 23]. В связи с включением в наше исследование значительной доли больных, оперированных в течение последних 3 лет, медиана наблюдения составила 32,3 мес. Специфическая выживаемость наших пациентов достигла 68,3 %, что не противоречит данным других авторов [24, 25]. Медиана общей выживаемости у оперированных больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом, по данным ряда исследователей, составляет 24,6—34 мес [17, 27]. В нашей серии наблюдений этот показатель достиг 35,7 мес.

Мы не отметили влияния метода контроля НПВ и СЛШ на выживаемость, что свидетельствует об онкологической безопасности предложенных нами модификаций хирургической техники. Наши результаты подтверждаются данными 2 ретроспективных исследований, не выявивших различий в показателях общей и специфической выживаемости больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом, подвергнутых НЭ, ТЭ с СЛШ и без него [17, 18].

Заключение

Мы предлагаем модифицированную хирургическую технику хирургического лечения протяженного опухолевого венозного тромбоза у больных ПКР, определяющуюся соотношением верхней границы тромба с устьями главных печеночных вен и диафрагмой, а также фиксацией тромботических масс к интима

НПВ и эндокарду. Индивидуальный выбор методов сосудистого контроля и циркуляторной поддержки позволяет снизить травматичность НЭ, ТЭ и обеспечить удовлетворительные непосредственные результаты хирургического лечения рака почки с протяженной венозной инвазией без ущерба выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Novick A.C., Montie J.E. Surgery for renal carcinoma involving the inferior vena cava. *Stewart's Operative Urology*, 2nd edn. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989. Pp. 104–14.
- Pouliot F., Shuch B., Larochelle J.C. et al. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol* 2010;184(3):833–41; quiz 1235. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.071.
- Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *BJU Int* 2004;94(1):33–41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x.
- Simon R.M., Kim T., Espiritu P. et al. Effect of utilization of veno-venous bypass vs. cardiopulmonary bypass on complications for high level inferior vena cava tumor thrombectomy and concomitant radical nephrectomy. *Int Braz J Urol* 2015;41(5):911–9. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0371.
- Kumar A.B., Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology* 2011;114(4):964–70. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318210f86a.
- Henke K., Eigsti J. After cardiopulmonary bypass: watching for complications. *Nursing* 2003;33(3):32cc1–4.
- Sniesinski R.M., Levy J.H. Bleeding and management of coagulopathy. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2011;142(3):662–7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.03.015.
- Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Матвеев Б.П. Хирургическое лечение рака почки, осложненного венозной инвазией (пособие для врачей). М., 2003. 24 с. [Davydov M.I., Matveev V.B., Matveev B.P. Surgical treatment of kidney cancer complicated by venous invasion (manual for doctors). Moscow, 2003. 24 p. (In Russ.)].
- Neves R.J., Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 1987;59(5):390–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1987.tb04832.x.
- Blute M.L., Boorjian S.A., Leibovich B.C. et al. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol* 2007;178(2):440–5. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.121.
- Kaag M.G., Toyen C., Russo P. et al. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. *BJU Int* 2011;107(9):1386–93. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09661.x.
- Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Дземешкевич С.Л. и др. Хирургическое лечение рака почки с опухолевым венозным тромбозом у больных без отдаленных метастазов. Клиническая и экспериментальная хирургия 2015;4(10):18–27. [Davydov M.I., Matveev V.B., Dzemeshkevich S.L. et al. Surgical treatment of kidney cancer with venous tumor thrombosis in patients without distant metastases. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya = Clinical and Experimental Surgery* 2015;4(10):18–27. (In Russ.)].
- 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.
- Ciancio G., Shirodkar S.P., Soloway M.S. et al. Renal carcinoma with supradiaphragmatic tumor thrombus: avoiding sternotomy and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2010;89(2):505–10. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.11.025.
- Patil M.B., Montez J., Loh-Doyle J. et al. Level III–IV inferior vena caval thrombectomy without cardiopulmonary bypass: long-term experience with intrapericardial control. *J Urol* 2014;192(3):682–8. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.112.
- Щукин Д.В., Лесовой В.Н., Гарагатый И.А. и др. Доступ к супрадиaphragмальной части нижней полой вены через диафрагму со стороны брюшной полости без вскрытия перикарда у больных, оперированных по поводу почечноклеточного рака. *Клінічна хірургія* 2015;4:59–62. [Shchukin D.V., Lesovoy V.N., Garagatiy I.A. et al. Surgical approach to the supradiaphragmal inferior vena cava through the diaphragm from the abdominal cavity without opening the pericardium in patients operated on for renal cell carcinoma. *Klinichna khirurgiya = Clinical Surgery* 2015;4:59–62. (In Russ.)].
- Nguyen H., Tilki D., Dall'Era M. et al. Does the use of cardiopulmonary by-pass (CPB) impact survival in patients undergoing nephrectomy/level III–IV tumor thrombectomy? A multi-institutional analysis. *J Urol* 2014;191:e645–6. DOI: 10.1016/J.JURO.2014.02.1786.
- Orihashi K., Sueda T., Usui T., Shigeta M. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? *Circ J* 2008;72(7):1175–7. DOI: 10.1253/circj.72.1175.
- Shuch B., Larochelle J.C., Onyia T. et al. Intraoperative thrombus embolization during nephrectomy and tumor thrombectomy: critical analysis of the University of California-Los Angeles experience. *J Urol* 2009;181(2):492–8; discussion 498–9. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.036.
- Abel E.J., Wood C.G., Eickstaedt N. et al. Preoperative pulmonary embolism does not predict poor postoperative outcomes in patients with renal cell carcinoma and venous thrombus. *J Urol* 2013;190(2):452–7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.033.
- Carrascal Y., Guerrero A.L. Neurological damage related to cardiac surgery: pathophysiology, diagnostic tools and prevention strategies. Using actual knowledge for planning the future. *Neurologist* 2010;16(3):152–64. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181bd602b.
- 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.

23. Hirono M., Kobayashi M., Tsushima T. Impacts of clinicopathologic and operative factors on short-term and long-term survival in renal cell carcinoma with venous tumor thrombus extension: a multi-institutional retrospective study in Japan. *BMC Cancer* 2013;13:447. DOI: 10.1186/1471-2407-13-447.
24. Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J. et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep* 2014;15(5):404. DOI: 10.1007/s11934-014-0404-7.
25. 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.
26. Wotkowicz C., Libertino J.A., Sorcini A. et al. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int* 2006;98(2):289–97. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06272.x

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>
 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>
 П.И. Феоктистов / P.I. Feoktistov: <https://orcid.org/0000-0001-6024-5817>
 К.П. Кузнецов / K.P. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0003-0498-2489>

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: 13.01.2021. **Принята к публикации:** 24.02.2021.

Article submitted: 13.01.2021. **Accepted for publication:** 24.02.2021.