

Влияние трансфузии донорских и аутоэритроцитов на онкологические результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом

М.И. Волкова^{1,2}, П.И. Феоктистов³, А.К. Бегалиев², А.Р. Шин³, В.Б. Матвеев³, А.О. Приходченко⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴АНО «Научно-образовательный центр “Евразийская онкологическая программа” ЕАФО», Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Единственным эффективным методом лечения рака почки с опухолевым тромбозом нижней полой вены (НПВ) является хирургический. Нефрэктомия с тромбэктомией (НЭТЭ), как правило, сопровождается клинически значимой кровопотерей. Вопрос влияния методов кровосбережения с применением аппаратной реинфузии аутоэритроцитов (АРА) или замещения потери крови донорскими эритроцитами (ДЭ) на результаты НЭТЭ изучен недостаточно.

Цель. Изучить частоту нарушений системы гемостаза при использовании интраоперационной АРА, а также влияние АРА и трансфузий ДЭ на специфическую (СВ), безрецидивную (БРВ) и безпрогрессивную (БПВ) выживаемость пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР) после НЭТЭ. **Материалы и методы.** В обсервационное исследование включены медицинские данные 507 больных ПКР с опухолевым тромбозом НПВ, оперированных в объеме НЭТЭ. Медиана объема кровопотери составила 4000 мл [2000–6500]. В 312 (61,5%) наблюдениях для возмещения кровопотери применили АРА без лейкоцитарного фильтра (медиана объема возвращенных аутоэритроцитов – АЭ – 1140 мл [700; 1900]). Трансфузия ДЭ потребовалась в 387 (76,3%) случаях, медиана количества перелитых доз ДЭ составила 3 [1; 5]. Выписаны из стационара 475 (93,7%) больных. Медиана наблюдения за всеми выжившими пациентами составила 24 (1–189) мес.

Результаты. Показания к кровозамещению (ДЭ и АЭ) прямо взаимосвязаны с категориями pN ($r=0,101$; $p=0,024$) и pT ($r=0,091$; $p=0,040$) соответственно. Использование АЭ не оказывало значимого влияния на частоту нарушений системы гемостаза и коагулопатических осложнений по сравнению с другими методами замещения кровопотери: 6,8% (21/311) vs 4,7% (9/193); $p=0,227$; 5,1% (16/311) vs 4,1% (8/193); $p=0,394$ соответственно. Не выявлено влияния АРА на СВ, БРВ (для радикально оперированных пациентов) и БПВ (для подвергнутых циторедуктивным операциям больных) после НЭТЭ. Отмечено ухудшение СВ пациентов, получавших трансфузии ДЭ, по сравнению с больными, которым переливание ДЭ не производилось (отношение рисков 0,4; 95% доверительный интервал 0,1–0,9; $p=0,048$). Влияния переливаний ДЭ на БРВ и БПВ не выявлено.

Заключение. Интраоперационная АРА является эффективным и безопасным методом коррекции анемии, не приводящим к повышению риска развития коагулопатических осложнений и снижению показателей выживаемости. Отказ от лейкоцитарного фильтра в процессе заготовки АЭ не влечет за собой ухудшения среднесрочных онкологических результатов хирургического лечения ПКР с опухолевым тромбозом НПВ. Влияние трансфузии ДЭ на выживаемость больных ПКР после НЭТЭ требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак почки, нефрэктомия, тромбэктомия, cell-saver, аппаратная реинфузия аутоэритроцитов, донорские эритроциты, выживаемость

Для цитирования: Волкова М.И., Феоктистов П.И., Бегалиев А.К., Шин А.Р., Матвеев В.Б., Приходченко А.О. Влияние трансфузии донорских и аутоэритроцитов на онкологические результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом. Современная Онкология. 2023;25(1):133–139. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202103

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Волкова Мария Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач онкологического отделения №8 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Феоктистов Павел Игоревич – канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог, ст. науч. сотр. отд-ния анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-6024-5817

Бегалиев Адилет Каныбекович – канд. мед. наук, врач онкоурологического отделения ГБУЗ «ГКОБ №1». ORCID: 0000-0002-0755-7421

Шин Александр Радионович – канд. мед. наук, зав. отд-нием анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3595-3472

Матвеев Всеволод Борисович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7748-9527

Приходченко Алексей Олегович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., советник дир. АНО ЕАФО, рук. направления анестезиологии и интенсивной терапии «Health-Direct». ORCID: 0000-0002-4770-0034

Maria I. Volkova – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Pavel I. Feoktistov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-6024-5817

Adilet K. Begaliev – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Hospital №1. ORCID: 0000-0002-0755-7421

Alexandr R. Shin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3595-3472

Vsevolod B. Matveev – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7748-9527

Aleksey O. Prikhodchenko – Cand. Sci. (Med.), Scientific and Educational Center “Eurasian Cancer Program EAFO”. ORCID: 0000-0002-4770-0034

Effect of transfused donor and autoerythrocytes on the oncological outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma with tumor-related venous thrombosis: observational study

Maria I. Volkova^{✉1,2}, Pavel I. Feoktistov³, Adilet K. Begaliev², Alexandr R. Shin³, Vsevolod B. Matveev³, Aleksey O. Prikhodchenko⁴

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Scientific and Educational Center "Eurasian Cancer Program EAF0", Moscow, Russia

Abstract

Background. The only effective treatment for renal cell carcinoma with tumor inferior vena cava (IVC) thrombosis is surgery. Nephrectomy with thrombectomy (NETE) is usually associated with clinically significant blood loss. The role of blood-sparing methods using autoerythrocyte reinfusion device (ARD) or replacement of blood loss with donor erythrocytes (DE) on the outcomes of NETE has not been well studied.

Aim. To study the rate of hemostasis disorders with intraoperative ARD use, as well as the effect of ARD and DE transfusions on specific (SS), relapse-free (RFS), and progression-free (PFS) survival of patients with renal cell carcinoma (RCC) after NETE.

Materials and methods. The observational study included medical data of 507 patients with RCC and tumor IVC thrombosis operated after NETE. The median volume of blood loss was 4000 [2000–6500] mL. In 312 (61.5%) patients, ARD without a leukocyte filter was used to compensate for blood loss (median volume of reinfused autoerythrocytes – AE was 1140 [700; 1900] mL). Transfusion of DE was required in 387 (76.3%) cases; the median number of DE transfused doses was 3 [1; 5]; 475 (93.7%) patients were discharged from the hospital. The median follow-up of all surviving patients was 24 (1–189) months.

Results. Indications for blood transfusions (DE and AE) were directly correlated to the pN ($r=0.101$; $p=0.024$) and pT ($r=0.091$; $p=0.040$) categories, respectively. The use of AE had no significant effect on the rate of hemostasis disorders and coagulopathic complications compared to other methods of blood loss replacement: 6.8% (21/311) vs 4.7% (9/193), $p=0.227$; 5.1% (16/311) vs 4.1% (8/193), $p=0.394$, respectively. ARD had no effect on SS, RFS (after radical surgery), and PFS (after cytoreductive surgery) after NETE. There was a reduction of SS in patients who received DE transfusions compared to those who did not (hazard ratio 0.4; 95% confidence interval 0.1–0.9; $p=0.048$). The effects of DE transfusions on RFS and PFS were not identified.

Conclusion. Intraoperative ARD use is an effective and safe method of correcting anemia, which does not increase the risk of coagulopathic complications or decrease survival rates. The non-use of the leukocyte filter during AE preparation does not worsen the medium-term oncological results of RCC surgical treatment with tumor IVC thrombosis. The effect of DE transfusion on the survival of RCC patients after NETE requires further research.

Keywords: renal cell carcinoma, nephrectomy, thrombectomy, cell-saver, autoerythrocyte reinfusion device, donor erythrocytes, survival

For citation: Volkova MI, Feoktistov PI, Begaliev AK, Shin AR, Matveev VB, Prikhodchenko AO. Effect of transfused donor and autoerythrocytes on the oncological outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma with tumor-related venous thrombosis: observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):133–139. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202103

Как почки характеризуется способностью к опухолевой венозной инвазии с формированием тромба, распространяющегося по просвету почечной вены в нижнюю полую вену (НПВ) и ее притоки, а также правые отделы сердца. Опухолевый тромбоз развивается у 4–19% больных почечно-клеточным раком (ПКР). Единственным эффективным методом лечения данной категории пациентов является хирургический [1]. Методика нефрэктомии с тромбэктомией (НЭТЭ) предполагает вскрытие просвета НПВ, что, несмотря на сосудистый контроль, как правило, сопровождается клинически значимой кровопотерей [2–4]. Восполнение кровопотери донорскими эритроцитами (ДЭ) помимо общеизвестных универсальных проблем (аллергических реакций, гемолиза, передачи патогенных агентов, увеличения частоты послеоперационных осложнений), по мнению некоторых авторов, способно индуцировать снижение противоопухолевого иммунитета и потенциально может приводить к ухудшению результатов лечения онкологических больных [5, 6]. Привлекательной альтернативой трансфузии ДЭ, позволяющей избежать перечисленных осложнений, является аппаратная реинфузия аутоэритроцитов (АРА). Однако методика АРА теоретически может быть ассоциирована с повышением риска коагулопатических ос-

ложнений и гематогенного метастазирования. Вопрос безопасности использования методов кровосбережения с применением АРА или замещения потери крови ДЭ у больных, подвергнутых НЭТЭ, изучен недостаточно. Настоящее исследование посвящено изучению частоты нарушений системы гемостаза при использовании интраоперационной АРА, а также влияния АРА и трансфузий ДЭ на специфическую (СВ), безрецидивную (БРВ) и беспрогрессирующую (БПВ) выживаемость у данной категории пациентов, оперированных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Материалы и методы

В observationalное исследование включены медицинские данные 507 больных ПКР с опухолевым тромбозом НПВ, оперированных в объеме НЭТЭ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (ранее – РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) с 1971 по 2019 г. Медиана возраста составила 58 (52–65) лет. Соотношение мужчин и женщин – 2:1. У всех пациентов диагностирован ПКР с опухолевым тромбозом НПВ, который в 359 (70,8%) случаях исходил из правой почечной вены. Протяженная венозная инвазия с краниальной границей тромба выше нижней границы печени имела место в 266 (52,5%) случаях. Регионарные метастазы верифицированы

у 131 (25,8%) пациента, отдаленные метастазы диагностированы у 164 (32,3%) больных. Во всех случаях опухоль почки имела строение ПКР, при этом доминировали светлоклеточные аденокарциномы – 464 (91,5%). Грейд 3 выявлен в 241 (47,5%) препарате (табл. 1).

Всем пациентам выполнена НЭТЭ из НПВ, в 87 (17,2%) случаях – из правых отделов сердца, с использованием ранее описанных нашей исследовательской группой методик, разработанных для хирургического лечения ПКР с опухолевым тромбозом разных уровней [1]. Во всех наблюдениях выделяли опухолево-пораженную почку и НПВ на уровне тромбоза, после чего осуществляли ее временное пережатие на этапе кавотомии, тромбэктомии ниже и выше границ тромба; также пережимались контралатеральная почечная вена и при протяженном тромбозе – гепатодуоденальная связка. Контроль верхней границы тромба при внутрисердечном распространении опухоли осуществляли после экстракции опухолевых масс в кавотомический разрез. После удаления опухолево-пораженной почки с тромбом дефект венозной стенки ушивали и восстанавливали венозный кровоток. Сорока пяти (8,9%) пациентам симультанно или метакронно с НЭТЭ произведено радикальное удаление солитарных метастазов различных локализаций.

Медиана времени операции составила 210 мин [180–250], кровопотери – 4000 мл [2000–6500]; острая массивная кровопотеря (потеря 50% и больше объема циркулирующей крови – ОЦК в течение 3 ч) отмечена в 222 (43,8%) случаях. В 312 (61,5%) наблюдениях применили метод АРА, используя аппарат типа cell-saver (BRAT 2 – Cobe, США; Compact A – Dideco, Италия; Cell-saver 5+ – Haemonetics, США). Медиана объема собранного раневого отделяемого достигла 3800 мл [2300; 6300], что составило 70% [55,7; 79] объема всей интраоперационной кровопотери. Медиана объема возвращенных аутоэритроцитов (АЭ) равнялась 1140 мл [700; 1900], что составило 11,3% [8,1; 15,3] от общего объема инфузии во время анестезии. Возврат АЭ производили без лейкоцитарного фильтра. У 5 (1,0%) пациентов с опухолевым тромбозом до правых отделов сердца НЭТЭ выполнена в условиях параллельного кровообращения, осуществлявшегося аппаратом искусственного кровообращения без фармакоологической кардиоплегии, при этом для сбора раневого отделяемого применяли вакуум-аспиратор аппарата типа cell-saver одновременно с коронарным отсосом аппарата искусственного кровообращения. Трансфузия ДЭ потребовалась в 387 (76,3%) случаях, медиана количества перелитых доз ДЭ составила 3 [1; 5].

Госпитальная летальность составила 6,3% (32 пациента), включая операционную летальность, достигшую 0,6% (3 пациента). Выписаны из стационара 475 (93,7%) больных. Радикально оперированные выжившие 362 (71,4%) пациента в дальнейшем находились под динамическим наблюдением. Семидесяти пяти (14,8%) из 113 (22,3%) выживших пациентов после циторедуктивной НЭТЭ проводилась системная противоопухолевая терапия, 38 (7,5%) пациентов с синхронными метастазами дополнительного лечения не получили.

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, формализованы с помощью кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводили при использовании блока программ IBM SPSS Statistics 19.0 для Windows. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), 1-го (Q1) и 3-го (Q3) квартилей. Временные показатели наблюдения за пациентами представлены в виде Me, минимума (min) и максимума (max). Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали для всех 507 пациентов от даты хирургического вмешательства до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины, СВ – для всех 507 пациентов от даты хирургического вмешательства до даты последнего наблюдения или смерти от прогрессирования рака почки, БРВ – для радикально оперированных больных от даты радикального хирургического вмешательства до даты последнего наблюдения или рецидива, БПВ – для нерадикально оперированных больных с метастазами от даты циторедуктивного хирургического

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Характеристика	Пациенты (n=507)	
	абс.	%
Возраст, медиана (min–max)	57 (16–79)	
Мужской пол	342	67,5
Уровень опухолевого тромба		
Периренальный	115	22,7
Подпеченочный	126	24,9
Внутрипеченочный	130	25,6
Наддиафрагмальный	136	26,8
Категория pT		
pT3a	119	23,5
pT3b	238	46,9
pT3c	132	26,0
pT4	18	3,6
Категория pN+	131	25,8
Отдаленные метастазы	164	32,3
Светлоклеточный ПКР	464	91,5
Грейд G3–4	241	47,5
Нефрэктомия, тромбэктомия	507	100,0
Радикальное удаление отдаленных метастазов	45	8,9
Искусственное кровообращение + коронарный отсос	5	1,0
Трансфузия ДЭ	312	61,5
Интраоперационное сохранение АЭ	387	76,3
Радикальное хирургическое лечение	383	75,5
Системная противоопухолевая терапия после операции	75	14,8

го вмешательства до даты последнего наблюдения или прогрессирования ПКР. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений непрерывных признаков строили ROC-кривые. По координатам ROC-кривых выделяли пороговое значение анализируемых признаков, наиболее значимое для составления прогноза, и использовали его для бинаризации. Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при ее уровне, составляющем меньше 0,01. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемости определяли с помощью теста log-rank; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Cox.

Результаты

Закономерно объем кровопотери, в том числе развитие острой массивной кровопотери, прямо коррелировал с характеристиками распространенности опухолевого процесса, включая категорию pT и протяженность опухолевого тромбоза НПВ, а также наличие регионарных и отдаленных метастазов ($p < 0,05$ для всех). Частота трансфузий ДЭ имела прямую взаимосвязь с объемом кровопотери ($r = 0,128$; $p = 0,012$). Частота использования АРА не коррелировала с объемом кровопотери ($r = 0,093$; $p = 0,070$). Показания к кровозамещению (ДЭ и АЭ) были прямо взаимосвязаны с категориями pN ($r = 0,101$; $p = 0,024$) и pT ($r = 0,091$; $p = 0,040$) соответственно.

По данным коагулограммы и/или тромбэластометрии коагулопатия в послеоперационном периоде диагностирована у 30 (5,9%), коагулопатические осложнения – у 24 (4,8%) из 504 больных, поступивших в отделение реанимации. Частота нарушений системы гемостаза и коагулопатических осложнений не различалась у пациентов с использованием АЭ и без их использования: 6,8% (21/311) vs 4,7% (9/193); $p = 0,227$; 5,1% (16/311) vs 4,1% (8/193); $p = 0,394$ соответственно.

Медиана наблюдения за всеми выжившими пациентами составила 24 (1–189) мес; за радикально оперированными – 28 (1–189) мес, за подвергнутыми циторедуктивной операци-

Таблица 2. Факторы прогноза выживаемости (регрессионный анализ Cox)
Table 2. Survival prediction factors (Cox regression analysis)

Фактор	Значимость	ОР	95,0% ДИ для ОР	
			нижняя	верхняя
СВ всех пациентов				
Категория pT1–2 vs pT3–4	0,385	0,771	0,429	1,386
Категория pN0 vs pN+	0,001	0,377	0,212	0,672
Категория M0 vs M1	0,000	0,266	0,149	0,476
Грейд G1–2 vs G3–4	0,081	0,578	0,313	1,070
Тромбоз ниже vs выше нижней границы печени	0,053	0,482	0,230	1,010
Нет vs есть возврат АЭ	0,871	1,008	0,931	1,927
Нет vs есть трансфузия ДЭ	0,045	0,378	0,146	0,976
БРВ радикально оперированных больных				
Категория pN0 vs pN+	0,000	0,295	0,167	0,519
Категория M0 vs M1	0,000	0,280	0,146	0,535
Грейд G1–2 vs G3–4	0,405	0,795	0,464	1,363
Нет vs есть трансфузия ДЭ	0,642	1,024	0,928	1,130
Нет vs есть возврат АЭ	0,356	0,741	0,391	1,402
БПВ нерадикально оперированных больных				
Категория pN0 vs pN+	0,210	0,675	0,365	1,248
Грейд G1–2 vs G3–4	0,081	0,496	0,225	1,091
Нет vs есть трансфузия ДЭ	0,691	0,978	0,879	1,089
Нет vs есть возврат АЭ	0,612	1,213	0,576	2,553

ям – 23 (1–106) мес. Рецидив зарегистрирован у 82 (22,7%) из 362 радикально оперированных больных: местный – 7 (1,9%), местный и метастазы – 10 (2,0%), метастазы – 65 (18,8%). Медиана времени до рецидива – 23,7 (1,0–149,0) мес. Прогрессирование развилось у 55 (48,7%) из 113 пациентов, подвергнутых циторедуктивной операции; медиана времени до прогрессирования – 8,0 (4,0–12,8) мес. Из 507 оперированных больных 361 (71,2%) жив: 248 (48,9%) – без признаков болезни, 113 (22,3%) – с метастазами; 146 (28,8%) умерли: 75 (14,8%) – от рака почки, 20 (4,0%) – от других причин, с метастазами, 19 (3,7%) – от других причин, без метастазов, 32 (6,3%) – от осложнений лечения.

Двухлетняя ОВ и СВ всех пациентов составили 70,3 и 82,1% соответственно; БРВ радикально оперированных больных достигла 76,3%, БПВ пациентов, перенесших циторедуктивную операцию и получавших системную терапию или находящихся под динамическим наблюдением, – 33,9%.

Ранее нашей исследовательской группой опубликованы развернутые результаты исследования факторов прогноза выживаемости больных ПКР после НЭТЭ [1]. В настоящем исследовании в связи со значительным вкладом госпитальной летальности в показатели ОВ для корректной оценки влияния методов кровезамещения на онкологические результаты лечения ПКР проведен анализ СВ, БРВ и БПВ.

Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между смертью от ПКР и объемом кровопотери ($r=-0,002$; $p=0,996$), а также количеством перелитых доз ДЭ ($r=0,058$; $p=0,196$). В однофакторном анализе отмечена тенденция к снижению СВ пациентов, перенесших трансфузию ДЭ, по сравнению с больными, которым не производилась аллогенная трансфузия (2-летняя СВ – 80,3%, медиана СВ – 139,8 мес vs 90,4%, медиана не достигнута; $p=0,050$). Возврат АЭ значимого влияния на СВ не оказывал (2-летняя СВ у пациентов, перенесших трансфузию АЭ, – 81,7%, медиана СВ не достигнута, у больных без трансфузии АЭ – 82,9%, медиана – 128,6 мес; $p=0,932$); рис. 1. В когорте пациентов, включенных в данную работу, однофакторный анализ выявил негативное влияние на СВ категории pT>pT3a (медиана СВ – 139,9 мес vs 164,9 мес; $p=0,015$), категории pN>pN0 (медиана СВ – 50,3 мес vs не достигнута; $p<0,0001$), наличия отдаленных метастазов (ме-

диана СВ – 59,4 мес vs не достигнута; $p<0,0001$), распространения тромба выше нижней границы печени (медиана СВ – 128,6 мес vs не достигнута; $p=0,046$), а также грейда G>G2 (медиана СВ – 98,3 мес vs не достигнута; $p<0,0001$). Многофакторный анализ подтвердил независимое негативное прогностическое влияние на СВ категории pN+ (отношение рисков – ОР 0,4, 95% доверительный интервал – ДИ 0,2–0,7; $p<0,0001$); отдаленных метастазов (ОР 0,3, 95% ДИ 0,1–0,5; $p<0,0001$) и трансфузии ДЭ (ОР 0,4, 95% ДИ 0,1–0,9; $p=0,045$); табл. 2, рис. 2. После подбора больных, получивших и не получивших аллогенную трансфузию, по индексу соответствия методом обратной вероятности распределения в лечебные группы независимая прогностическая значимость переливания ДЭ для СВ сохраняется (ОР 0,4, 95% ДИ 0,1–0,9; $p=0,048$) наряду с независимым влиянием на прогноз других ранее выделенных факторов риска.

Корреляционный анализ не установил взаимосвязи между рецидивом ПКР после радикального хирургического вмешательства и объемом кровопотери ($r=-0,052$; $p=0,325$), а также количеством перелитых доз ДЭ ($r=0,006$; $p=0,903$). Не выявлено влияния на БРВ переливания любого объема ДЭ (медиана БРВ без переливания – 82,1 мес, с переливанием – 100,0 мес; $p=0,515$), а также возврата АЭ (медиана БРВ без аутоотрансфузии – 89,0 мес, с аутоотрансфузией – 100,0 мес; $p=0,864$). В однофакторном анализе продемонстрировано значимое снижение БРВ у пациентов с регионарными (медиана БРВ – 103,6 мес vs 25,0 мес; $p<0,0001$) и отдаленными метастазами (медиана БРВ – 138,0 мес vs 18,9 мес; $p<0,0001$), а также грейдом G3–4 (медиана БРВ – 138,0 мес vs не достигнута; $p=0,045$). В многофакторном анализе подтверждена прогностическая значимость категорий pN (ОР 0,3, 95% ДИ 0,2–0,5; $p<0,0001$) и M (ОР 0,3, 95% ДИ 0,1–0,5; $p<0,0001$); см. табл. 2.

Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь между прогрессированием ПКР после циторедуктивных вмешательств с объемом кровопотери ($r=0,185$; $p=0,050$), а также количеством доз перелитых ДЭ ($r=0,221$; $p=0,019$). По координатам ROC-кривой выделены потенциально значимые для прогноза пограничные значения количества доз перелитых ДЭ (1 единица и больше) и объема кровопотери (30% и больше ОЦК). В однофакторном анализе не подтверж-

дено значимого влияния трансфузий ДЭ на БПВ ($p=0,187$), хотя медиана БПВ оказалась выше в подгруппе пациентов, которым переливание не производилось (60,2 мес vs 11,9 мес соответственно). Кровопотеря 30% ОЦК и больше также достоверно не влияла на БПВ ($p=0,655$), однако была ассоциирована со снижением медианы БПВ с 18,8 до 9,3 мес. Возврат АЭ не продемонстрировал прогностической значимости в отношении БПВ (медиана БПВ без возврата АЭ – 11,4 мес, с возвратом – 12,3 мес; $p=0,978$). В однофакторном анализе категория pN+ (медиана БПВ – 9,9 мес vs 20,3 мес; $p=0,009$) и грейд G3–4 продемонстрировали достоверное негативное влияние на БПВ (медиана БПВ – 32,9 мес vs 4,6 мес; $p=0,028$). Независимая значимость данных факторов не нашла подтверждения в многофакторном анализе (см. табл. 2).

В связи с малым количеством пациентов, оперированных в условиях параллельного кровообращения, для данной подгруппы больных приведены только описательные данные. Двое из 5 пациентов умерли в стационаре от полиорганной недостаточности. Ни у одного из 3 выписанных больных не зарегистрировано рецидивов ПКР при наблюдении в течение 11–62 мес; 2 пациента умерли без признаков прогрессирования рака почки через 39 и 62 мес после операции, 1 больной жив без признаков болезни в течение 11 мес.

Обсуждение

Несмотря на совершенствование хирургической техники и использование приемов, направленных на повышение безопасности операции, НЭТЭ остается вмешательством, ассоциированным со значительным объемом кровопотери, колеблющимся, по данным разных авторов, от 200 до 16 тыс. мл [2–4]. На показатели потери крови во время операции влияют размер опухоли, протяженность тромба и его инвазия в сосудистую стенку, продолжительность операции, предоперационная эмболизация почечной артерии, использование методик экстракорпорального кровообращения и опыт хирурга. В нашем исследовании доминировали большие ПКР с протяженным опухолевым тромбозом НПП, и кровопотеря составила от 300 до 35 тыс. мл.

Стандартным методом восполнения ОЦК является инфузия плазмозамещающих растворов в сочетании с трансфузией компонентов донорской крови. Количество перелитых доз ДЭ во время НЭТЭ, по данным литературы, весьма вариabельно (от 0 до 91 дозы), как и сроки трансфузии (в течение всего периоперационного периода). Некоторые исследования продемонстрировали связь между периоперационной аллогенной трансфузией и ухудшением онкологических результатов лечения больных ПКР. Ретроспективный анализ базы данных Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) выделил переливание ДЭ в качестве независимого фактора риска уменьшения СВ и ОВ у 14 379 пациентов, подвергнутых хирургическому лечению рака почки [7]. В серии из 2138 пациентов, которым выполнили радикальную нефрэктомия или резекцию почки по поводу ПКР, аллогенная трансфузия была независимо связана с уменьшением общей 5-летней выживаемости, при этом риск смерти увеличивался с каждой единицей перелитых ДЭ [8]. В нашем исследовании полученные данные, свидетельствующие о достоверном снижении СВ у больных ПКР, подвергнутых трансфузии ДЭ во время НЭТЭ. Несмотря на уменьшение медиан БРВ и БПВ пациентов с аллогенной трансфузией, разница результатов с группой больных, которым трансфузия ДЭ не производилась, не достигла статистической значимости, что связано с малой выборкой пациентов, которым интраоперационно не потребовались ДЭ. В связи с этим мы полагаем, что полученные результаты сомнительны, требуют дальнейшего изучения и не могут быть использованы для формирования каких-либо рекомендаций. В отличие от B. Linder и соавт. (2014 г.) [8] мы не зарегистрировали влияния объема перелитых ДЭ на выживаемость. Клинические данные, свидетельствующие о потенциальных рисках прогрессирования злокачественных опухолей после аллогенной трансфузии, подтверждаются исследованиями на животных. Так, S. Atzil и

Рис. 1. СВ больных раком почки с опухолевым тромбозом НПП, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, в зависимости от применения АРА.
Fig. 1. Specific survival (SS) of patients with renal cell carcinoma with tumor inferior vena cava (IVC) thrombosis after nephrectomy and thrombectomy, depending on the autotransfusion device use.

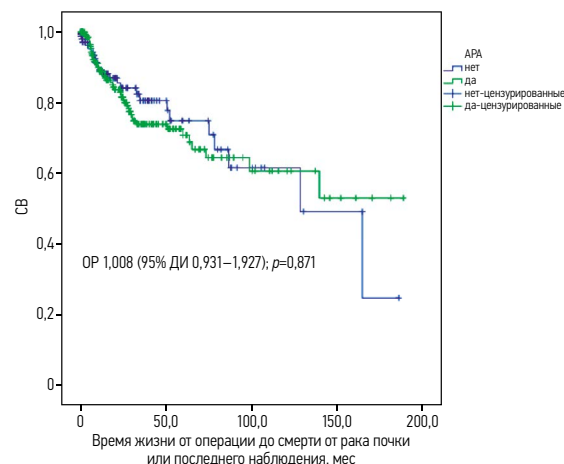
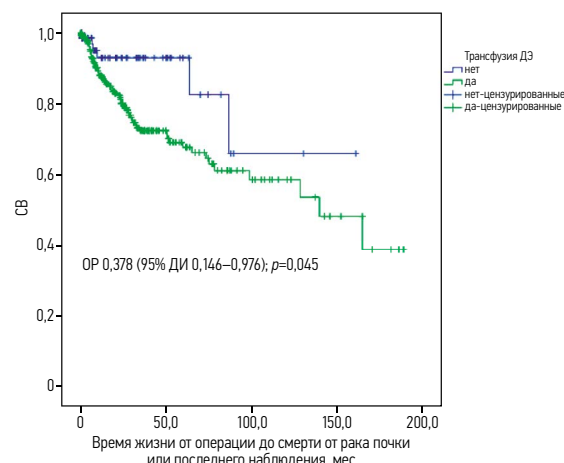


Рис. 2. СВ больных раком почки с опухолевым тромбозом НПП, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, в зависимости от трансфузий ДЭ.
Fig. 2. SS of patients with renal cell carcinoma with tumor IVC thrombosis after nephrectomy and thrombectomy, depending on the donor erythrocytes transfusion.



соавт. (2013 г.) показали, что гемотрансфузия являлась независимым значимым фактором риска прогрессирования и смерти от злокачественных опухолей у мышей (аденокарциномы молочной железы MADB106 и лейкемии CRNK-16), при этом эритроциты обладали наиболее выраженным негативным эффектом по сравнению с другими компонентами крови [9]. Некоторые авторы полагают, что ухудшение онкологических результатов хирургического лечения злокачественных опухолей у реципиентов ДЭ может быть опосредовано острым подавлением иммунной системы и активацией факторов роста опухолевых клеток [10]. Тем не менее трансфузия ДЭ является неотъемлемой составляющей интраоперационной коррекции анемии, в том числе у пациентов с противопоказаниями к применению методов АРА. Поддержание целевых значений интраоперационного уровня гемоглобина, составляющих 7–8 г/дл и больше для пациентов без клинически значимых сопутствующих заболеваний и достигающих 9–10 г/дл у больных с тяжелым коморбидным фоном, абсолютно необходимо для предотвращения непереносимых осложнений периоперационного периода, и в ряде случаев трансфузия ДЭ является предпочтительным методом, обеспечивающим высокую скорость возмещения кровопотери [11].

Риски, связанные с переливанием ДЭ, включая гемолитические, фебрильные, аллергические реакции, увеличение часто-

ты послеоперационных осложнений, возможное инфицирование реципиента и потенциальное ухудшение онкологических результатов, делают методы кровосбережения особенно привлекательными. Для сокращения частоты интраоперационных аллогенных трансфузий возможно использование следующих методик: предоперационного аутодонорства, острой нормоволемической гемодилюции и АРА. Применение первых двух методов требует строгого отбора больных и имеет ряд ограничений, включая исходную анемию и тромбоцитопению, нарушения ритма сердца, коронарную недостаточность, наличие очага инфекции, заболевания легких, печени и почек, выбор гемодилютанта. Для коррекции послеоперационной анемии допустима стимуляция образования эритроцитов путем введения препаратов железа, фолиевой кислоты и эритропоэтинов. Несмотря на снижение потребности в послеоперационном переливании ДЭ, срок реализации эффекта данных методов (от 7 сут для выработки эквивалента 1 дозы ДЭ) делает их неприемлемыми в качестве единственного способа коррекции последствий умеренных и массивных кровопотерь [12].

Методика АРА заключается в заборе крови пациента непосредственно из операционного поля с помощью двухпросветного вакуум-аспиратора, где раневое отделяемое стабилизируется антикоагулянтом (гепарин), после чего фильтруется в кардиотомном резервуаре. Следующим этапом является промывка изотоническим раствором натрия хлорида и сепарация собственных эритроцитов от микроагрегатов, раствора антикоагулянта, активированных факторов свертывания, свободного гемоглобина и других нежелательных примесей, содержащихся в плазме излившейся крови. Конечным продуктом является суспензия АЭ с гематокритом 55–65%, доступная для немедленного переливания. Весь цикл заготовки АЭ обычно занимает менее 10 мин [13]. По данным ряда исследований, доля интактных эритроцитов в заготовленной аутоэритроцитарной суспензии эквивалентна таковой в периферической крови [14], а выживаемость ^{51}Cr -меченных эритроцитов *in vivo* в течение 30 сут после АРА (43%) сопоставима с выживаемостью эритроцитов после переливания гемолитической (40%) и аутологичной (41%) крови [15].

Использование АРА у больных ПКР с тромбозом НПВ, оперированных в объеме НЭТЭ, теоретически ассоциировано с потенциальным риском диссеминации опухоли. Исследования *in vitro*, а также некоторые клинические наблюдения продемонстрировали, что в полученной методом АРА взвеси АЭ у онкологических пациентов, включая больных ПКР, сохраняются жизнеспособные опухолевые клетки [16, 17]. Однако *in vivo* факт метастазирования в результате трансфузии АЭ со злокачественными клетками не подтвержден. Косвенным свидетельством отсутствия риска развития метастазов при введении в системный кровоток клеток опухоли является наличие циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови у онкологических больных, не имеющих диссеминации опухолевого процесса. Так, по данным Р. Klezl и соавт. (2020 г.), ЦОК выявляются у 86,7% больных ПКР без отдаленных метастазов, являющихся кандидатами для хирургического лечения [18]. К тому же доказано, что при стандартной мобилизации опухоли хирургическим количеством ЦОК увеличивается на несколько порядков. Но только от 0,000001 до 0,01% из этих ЦОК потенциально являются источником развития гематогенных метастазов, для формирования которых требуется микроокружение с определенными характеристиками [цит. по 19, 20]. Последний метаанализ данных 34 наблюдательных исследований, сравнивавший результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями разных локализаций, которым проводилось возмещение кровопотери с применением методики АРА ($n=3161$), и больных, перенесших операцию без кровозамещения ($n=745$), с трансфузией ДЭ ($n=4113$) или предоперационно заготовленных АЭ ($n=484$) показал, что АРА значимо снижает риск рецидива онкологического заболевания (отношение шансов 0,76; 95% ДИ 0,64–0,90) [21].

В нашей серии наблюдений, включившей 507 больных ПКР после НЭТЭ, метод АРА применялся в 75,5% случа-

ев, при этом мы не отметили влияния АЭ на БРВ, БПВ и СВ наших пациентов. Ограниченным опытом использования АРА при ПКР с опухолевым тромбозом НПВ располагают и другие авторы. Так, D. Moskowitz и соавт. (2002 г.) описали возврат 3 тыс. мл АЭ во время радикальной НЭТЭ и правого предсердия без ранних осложнений, но об отдаленном исходе у пациента не сообщалось [22]. R. Casey и соавт. (2013 г.) применяли АРА в сочетании с искусственным кровообращением во время 10 операций при ПКР с опухолевым тромбозом НПВ и правого предсердия. Один пациент умер в послеоперационном периоде от тампонады перикарда, развившейся на фоне гепарин-индуцированной тромбоцитопении. При медиане наблюдения 46 мес еще 7 пациентов умерли, 2 живы (1 – с метастазами). Делать какие-либо выводы о безопасности АРА на основании приведенных результатов не представляется возможным [23]. Также опубликованы некоторые данные о результатах использования АРА во время операций по поводу локализованного ПКР. Так, АРА применялась во время радикальной нефрэктомии у 13 пациентов с медианой кровопотери 1125 мл, при этом медиана возвращенных АЭ составила 463 мл. Рецидивы развились у 2 из 13 пациентов через 5 и 6 мес после хирургического вмешательства. По мнению авторов публикации, частота и локализация рецидивов ПКР в данной серии наблюдений является ожидаемой, соответствует характеристикам опухоли и не указывает на интраоперационную АРА как причину диссеминации ПКР [24]. В исследовании, ретроспективно включившем данные 69 больных, подвергнутых резекции почки по поводу локализованного ПКР с АРА ($n=33$) и без нее ($n=36$), при медиане наблюдения 23 мес не выявлено влияния АЭ на частоту осложнений и ОВ [25].

Для снижения риска диссеминации опухолевого процесса при возврате АЭ, заготовленных методом АРА, используют лейкоцитарные фильтры, позволяющие снизить частоту ЦОК в возвращаемых собственных эритроцитах до 0%, в том числе у пациентов с ПКР, осложненным опухолевым тромбозом НПВ [26]. Необходимо отметить, что применение лейкоцитарного фильтра существенно уменьшает скорость трансфузии АЭ, что может быть критичным при продолжающемся массивном интраоперационном кровотечении. В нашем исследовании лейкоцитарные фильтры не использовались, однако мы не отметили ухудшения среднесрочных онкологических результатов хирургического лечения ПКР с опухолевым тромбозом НПВ, несмотря на отсутствие этого дополнительного способа очистки взвеси АЭ от потенциально содержащихся ЦОК. В метаанализе данных наблюдательных исследований также не выявлено влияния лейкоцитарных фильтров на онкологические результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями [21]. На основании полученных результатов мы считаем, что АРА без применения лейкоцитарного фильтра является безопасной у данной категории больных.

Потенциальным осложнением АРА является развитие нарушений системы гемостаза после переливания больших объемов АЭ, очищенных от тромбоцитов и факторов свертывания, содержащихся в плазме крови. До настоящего времени ни одно исследование не продемонстрировало увеличения частоты послеоперационных осложнений у пациентов, получивших трансфузию АЭ, заготовленных методом АРА [27, 28]. Ранее опубликованные данные подтверждают результаты, зарегистрированные в нашем исследовании. Мы не выявили значимых различий частоты как лабораторных нарушений системы гемостаза по данным стандартной коагулограммы и тромбоэластометрии, так и их клинических проявлений (кровотечения, гематомы и прочих) между подгруппами больных, которым проводилось и не проводилось переливание АЭ во время НЭТЭ. Тем не менее интраоперационная оценка системы гемостаза в виде тромбоэластометрии и коагулограммы, а также подсчет количества тромбоцитов являются необходимым компонентом лабораторного мониторинга состояния пациента, позволяющим своевременно проводить коррекцию расстройств системы гемостаза и избежать развития тяжелых коагулопатий.

Заключение

НЭТЭ остается наиболее эффективным методом лечения больных ПКР с опухолевым тромбозом НПВ. Хирургические вмешательства данного объема ассоциированы со значительной интраоперационной кровопотерей, требующей быстрого и адекватного кровозамещения. Влияние трансфузии ДЭ на выживаемость больных ПКР после НЭТЭ не доказано и требует дальнейшего изучения. Интраоперационное использование АЭ является эффективным и безопасным методом коррекции анемии, не приводящим к повышению риска развития коагулопатических осложнений и снижению показателей выживаемости. Отказ от лейкоцитарного фильтра в процессе заготовки АЭ не влечет за собой ухудшения среднесрочных онкологических результатов хирургического лечения ПКР с опухолевым тромбозом НПВ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Волкова М.И., Вашакмадзе Н.Л., Климов А.В., и др. Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. *Онкоурология*. 2021;17(3):19-28 [Volkova MI, Vashakmadze NL, Klimov AV, et al. Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Cancer Urology*. 2021;17(3):19-28 (in Russian)].
- Parra J, Drouin SJ, Hupertan V, et al. Oncological outcomes in patients undergoing radical nephrectomy and vena cava thrombectomy for renal cell carcinoma with venous extension: a single-centre experience. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(5):422-8.
- Helfand BT, Smith ND, Kozlowski JM, Eskandari MK. Vena cava thrombectomy and primary repair after radical nephrectomy for renal cell carcinoma: Single-center experience. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(1):39-43.
- Delis S, Dervenis C, Lytras D, et al. Liver transplantation techniques with preservation of the natural venovenous bypass: effect on surgical resection of renal cell carcinoma invading the inferior vena cava. *World J Surg*. 2004;28(6):614-9.
- Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion*. 1995;35(9):760-8.
- Amato AC, Pescatori M. Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer: meta-analysis stratified on risk factors. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(5):570-85.
- Soubra A, Zabel JR, Adejoro O, Konety BR. Effect of perioperative blood transfusion on mortality for major urologic malignancies. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(3):e173-81.
- Linder BJ, Thompson RH, Leibovich BC, et al. The impact of perioperative blood transfusion on survival after nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2014;114(3):368-74.
- Atzil S, Arad M, Glasner A, et al. Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology*. 2008;109(6):989-97.
- Upile T, Jerjes W, Mahil J, et al. Blood product transfusion and cancer prognosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7(10):656-61.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-95. DOI:10.1097/EJA.0000000000000630
- Tran DH, Wong GT, Chee YE, Irwin MG. Effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agent use in the perioperative period. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(1):51-61.
- Popovsky MA, Devine PA, Taswell HF. Intraoperative autologous transfusion. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(2):125-34.
- Buth J, Raines JK, Kolodny GM, Darling RC. Effect of intraoperative autotransfusion on red cell mass and red cell survival. *Surg Forum*. 1975;26:276-8.
- Ray JM, Flynn JC, Bierman AH. Erythrocyte survival following intraoperative autotransfusion in spinal surgery: an in vivo comparative study and 5-year update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1986;11(9):879-82.
- Homann B, Zenner HP, Schaubert J, Ackermann R. Tumor cells carried through autotransfusion. Are these cells still malignant? *Acta Anaesthesiol Belg*. 1984;35(Suppl.):51-9.
- Miller GV, Ramsden CW, Primrose JN. Autologous transfusion: an alternative to transfusion with banked blood during surgery for cancer. *Br J Surg*. 1991;78(6):713-5.
- Klezl P, Pospisilova E, Kolostova K, et al. Detection of Circulating Tumor Cells in Renal Cell Carcinoma: Disease Stage Correlation and Molecular Characterization. *J Clin Med*. 2020;9(5):1372.
- Oefelein MG, Kaul K, Herz B, et al. Molecular detection of prostate epithelial cells from the surgical field and peripheral circulation during radical prostatectomy. *J Urol*. 1996;155(1):238-42.
- Weiss L. Metastatic inefficiency: causes and consequences. *Cancer Rev*. 1986;3:1-24.
- Frietsch T, Steinbicker AU, Horn A, et al. Safety of Intraoperative Cell Salvage in Cancer Surgery: An Updated Meta-Analysis of the Current Literature. *Transfus Med Hemother*. 2022;49(3):143-57.
- Moskowitz DM, Perelman SI, Cousineau KM, et al. Multidisciplinary management of a Jehovah's Witness patient for the removal of a renal cell carcinoma extending into the right atrium. *Can J Anaesth*. 2002;49(4):402-8.
- Casey RG, Raheem OA, Elmusharaf E, et al. Renal cell carcinoma with IVC and atrial thrombus: a single centre's 10 year surgical experience. *Surgeon*. 2013;11(6):295-9.
- Klimberg I, Sirois R, Wajzman Z, Baker J. Intraoperative autotransfusion in urologic oncology. *Arch Surg*. 1986;121(11):1326-9.
- Lyon TD, Ferroni MC, Turner RM, et al. Shortterm outcomes of intraoperative cell saver transfusion during open partial nephrectomy. *Urology*. 2015;86(6):1153-8.
- Zhang X, Guo X, Zong Y. CTCs detection from intraoperative salvaged blood in RCC-IVC thrombus patients by negative enrichment and iFISH identification: a preliminary study. *BMC Urol*. 2021;21(1):89.
- Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;3:CD001888.
- Domen RE. Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: evaluation and incidence at a large academic hospital. *Transfusion*. 1998;38(3):296-300.

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023