

АНОТАЦІЯ

Мота Ю.С. Особливості лікування хворих на нирково-клітинний рак з інвазією в нижню порожнисту вену та праве передсердя. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2021.

Дисертація присвячена проблемам хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак (НКР) з інвазією в нижню порожнисту вену (НПВ) та праве передсердя та удосконаленню хірургічної тактики.

Для вирішення вказаних проблем визначена мета дослідження – покращення результатів лікування хворих на НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя шляхом обґрунтування оптимальних підходів хірургічної тактики, удосконалення методів профілактики тромбоемболічних та геморагічних ускладнень.

Дослідження виконане на основі комплексного клінічного, лабораторно-інструментального обстеження, ретроспективного та проспективного аналізу безпосередніх та віддалених результатів хірургічного лікування 88 хворих (65 чоловіків та 23 жінки, середній вік $58,73 \pm 1,96$ років) на НКР, ускладнений пухлинним венозним тромбозом, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні судинної хірургії та трансплантації комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (КНП ЛОР «ЛОКЛ») за період з 1993 по 2019 роки.

Для порівняльного аналізу хворих поділено на дві групи. До першої групи, основної, включили 62 хворих (42 чоловіків та 20 жінок, середнім віком $59,06 \pm 2,35$ років) на НКР, ускладнений пухлинним тромбозом НПВ та правого передсердя, яким у 59 випадках виконано радикальну нефректомію з метатромбектомією з НПВ та правого передсердя, у трьох хворих, яким раніше виконали нефректомію з приводу НКР, у зв'язку з рецидивом захворювання при зверненні – видалення пухлини та метатромбектомію з НПВ

та правого передсердя. До другої групи, контрольної, включили 26 хворих (23 чоловіків та 3 жінок, середнім віком $57,92 \pm 3,76$ років) на НКР з пухлинним тромбозом ниркової вени, яким виконано радикальну нефректомію.

Для обстеження хворих використовували лабораторні методи дослідження, а також інструментальні: ультразвукове дуплексне дослідження, спіральну комп'ютерну чи магнітно-резонансну томографію з внутрішньовенним контрастним підсиленням органів черевної порожнини, заочеревинного простору, грудної клітки, екскреторну урографію, ехокардіографію, венокаваграфію за показаннями.

Рівень тромботичної оклюзії НПВ оцінювали згідно модифікованої класифікації поширення пухлинних тромбів III рівня (Ciancio G. et al, 2002): IIIa – тромб у ретропечінковому сегменті НПВ, нижче головних печінкових вен; IIIb – тромб у ретропечінковому сегменті НПВ, але досягає устя головних печінкових вен; IIIc – тромб у ретропечінковому сегменті НПВ і поширюється над головними печінковими венами, але нижче діафрагми; IIId – тромб у надпечінковому і наддіафрагмальному сегментах НПВ, досягає інтраперикардіального відділу НПВ, але нижче передсердя (поза правими відділами серця).

Зокрема, пухлинний тромбоз ниркової вени спостерігали у 26 (29,55%), каваренального сегменту НПВ – у 12 (13,64%), підпечінкового сегменту НПВ – у 12 (13,64%), ретропечінкового IIIa сегменту НПВ – у 10 (11,36%), ретропечінкового IIIb сегменту НПВ – у 7 (7,95%), ретропечінкового IIIc сегменту НПВ – у 5 (5,68%), ретропечінкового IIId сегменту НПВ – у 7 (7,95%), правого передсердя – у 9 (10,23%) випадках.

У результаті проведеного дослідження відповідно до рівнів пухлинного тромбозу НПВ (каваренальний, підпечінковий, ретропечінковий сегменти та праве передсердя) встановлено зростання частоти таких симптомів як задишка (0,00%; 0,00%; 20,69% та 22,22%), ілеофеморальний флеботромбоз (8,33%; 33,33%; 55,17% та 55,56%), тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) (8,33%; 0,00%; 13,79% та 22,22%), ознаки портальної гіпертензії (0,00%; 0,00%; 27,59%

та 55,56%) та варикоцеле (0,00%; 8,33%; 10,34% та 22,22%). Істотну різницю встановлено лише між показниками частоти ілеофemorального флеботромбозу при зростанні рівня пухлинного тромбозу НПВ ($p < 0,05$).

Операційне лікування включало радикальну нефректомію в комбінації з метатромбектомією з НПВ та правого передсердя. У частини хворих перебіг основного захворювання ускладнювала супутня патологія: гемодинамічно значущі стенози внутрішніх сонних артерій (ВСА) – у двох (2,27%), інфраренальні аневризми черевного відділу аорти (АЧА) – у трьох (3,41%), інвазія пухлини в стінку аорти – у 4 (4,55%), печінку – у трьох (3,41%), кишківник – у двох (2,27%) випадках. Окрім радикальної нефректомії та метатромбектомії цим хворим виконали: ретроградну каротидну ендартеректомію з ВСА, резекцію аневризм та ураженого пухлиною черевного відділу аорти з лінійним протезуванням, резекцію печінки, кишківника з формуванням ентероентероанастомозу.

Для профілактики емболізації легеневої артерії під час маніпуляцій на НПВ у 10 (16,13%) хворих першої групи (метатромбоз підпечінкового та ретропечінкового сегментів НПВ) в передопераційному періоді шляхом пункції внутрішньої яремної вени виконали тимчасову черезшкірну ретроградну імплантацію кава-фільтра між Th9–Th12 залежно від рівня інвазії за даними каваграфії.

Залежно від рівня тромботичної інвазії НПВ, конституційних особливостей пацієнта, сторони ураження, наявності флотуючого компоненту метатромба, супровідних захворювань, необхідності проведення розширеної лімфаденектомії та резекції інфільтрованої стінки НПВ використовували різні види хірургічних доступів, зокрема: екстраперитонеальний доступ (субкостальний, люмботомія) – у 7 (7,95%), субкостальна лапаротомія – у 11 (12,50%), поперечна лапаротомія – у 9 (10,23%), серединна лапаротомія – у 20 (22,73%), доступ типу «Mercedes» – у 17 (19,32%), «Chevron» – у двох (2,27%) випадках. При метатромбозах наддіафрагмального сегменту НПВ та правого передсердя здійснювали комбіновані тораколапаротомії – 5 (5,68%), а також

стернолапаротомні доступи – 17 (19,32%). 6 (6,82%) хворих оперовані в умовах штучного кровообігу.

Екстраперитонеальні доступи дискредитували себе внаслідок технічних труднощів маніпуляцій на судинній ніжці, особливо при великих пухлинах, та суперечливістю основним онкологічним принципам – можливістю лише часткового видалення збільшених лімфатичних вузлів.

При каваренальному, підпечінковому, ретропечінкових IIIa-IIIb рівнях метатромбозу НПВ та пухлинах правої нирки цілком адекватним виявився лапаротомний доступ (субкостальний, розширена серединна лапаротомія). При пухлинах лівої нирки великих розмірів, гіперстенічному типу тілобудови, у хворих з надмірною масою тіла використовували розширені хірургічні доступи («Chevron», «Mercedes», поперечна лапаротомія), що дозволили здійснити достатню мобілізацію НПВ та повноцінну ревізію заочеревинного простору.

Раціональність використання лапаротомного доступу при ретропечінкових IIIa-IIIc рівнях метатромбозу НПВ значною мірою виправдана використанням тимчасово імплантованих у передопераційному періоді кава-фільтрів.

Упродовж останніх років у хворих на НКР з ретропечінковим IIIc-IIId рівнями метатромбозу НПВ ми стали надавати перевагу тораколапаротомії з використанням мініінвазійних доступів. Оптимізація хірургічних підходів при наддіафрагмальному рівні метатромбозу з використанням комбінованих мініінвазійних доступів дозволяє зменшити обсяг, травматичність та тривалість операційного втручання, а також забезпечує надійну профілактику ТЕЛА у хворих з «високою» пухлинною інвазією НПВ (патенти України на корисну модель № 128104, 128105 від 27.08.2018).

Застосування технологій штучного кровообігу та глибокої гіпотермії потенційно підвищує ризик неврологічних та гемостазіологічних розладів, водночас цей метод дозволив досягнути оптимальної візуалізації пухлинного тромбозу в умовах сухого операційного поля, обмежуючи необхідність

маніпуляцій на печінкових судинах, НПВ, аорті, скерованих на профілактику ТЕЛА та крововтрати.

Інтраопераційна реінфузія відмитих еритроцитів із застосуванням обладнання «Haemonetics Cell-saver» та «Medtronic Autolog» дозволила суттєво зменшити потребу в донорській крові у 55 (62,50%) хворих на НКР, ускладнений пухлинним венозним тромбозом. Проведений за період 2017-2019 років аналіз результатів цитологічного дослідження пухлинної контамінації матеріалу осаду крові з операційного поля під час етапу каватомії та відмитих еритроцитів при застосуванні обладнання «Medtronic Autolog» у 10 хворих на НКР, ускладнений метатромбозом НПВ, дозволяє припустити, що метод інтраопераційної реінфузії може забезпечити необхідну абластику та не становить додаткового ризику пухлинної дисемінації під час радикальної нефректомії та метатромбектомії з НПВ.

Серед інтраопераційних ускладнень спостерігали: ТЕЛА – у трьох (3,41%), геморагічний шок – у 4 (4,55%), травматичне ушкодження селезінки – у двох (2,27%) випадках.

Незважаючи на значний об'єм і травматичність хірургічних втручань у хворих на НКР з метатромбозом НПВ та правого передсердя, істотної різниці в частоті післяопераційних ускладнень в основній та контрольній групах не виявлено ($p > 0,05$). Встановлено тенденцію до слабого прямого кореляційного зв'язку між частотою післяопераційних ускладнень та зростанням рівня пухлинного венозного тромбозу ($r = 0,20$) ($p < 0,05$).

Показник периопераційної летальності серед хворих першої групи склав 11,29% , серед хворих другої групи – 3,85%.

Встановлено зворотній середній кореляційний зв'язок між зростанням рівня пухлинного тромбозу НПВ та наявністю регіонарного і віддаленого метастазування ($r = -0,30$) ($p < 0,05$).

З метою попередження виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді в хворих з пухлинним тромбозом НПВ та правого передсердя дотримувались алгоритму етапної

антикоагулянтної терапії: першу профілактичну дозу низькомолекулярного гепарину (НМГ) призначали не раніше 10-12 год після хірургічного втручання, у подальшому при відсутності підозри щодо активної кровотечі під контролем рівня тромбоцитів, кількості виділень по дренажах із заочеревинного простору та ультразвукового дослідження здійснювали перехід на лікувальні дози НМГ. Після виписки із стаціонару хворі продовжували отримувати прямі антикоагулянти: при ілеофemorальному флеботромбозі – НМГ або ривароксабан у терапевтичному, інші – у профілактичному дозуванні, щонайменше впродовж 3-6 місяців із динамічним визначенням рівня Д-димера та періодичною оцінкою ризику рецидиву венозного тромбоемболізму та кровотечі.

Віддалені результати оцінювали серед 78 хворих на НКР, ускладнений венозною інвазією: у 53 хворих першої та 25 хворих другої груп. Середній період спостереження становив $51,56 \pm 14,32$ міс. Кумулятивне 2-, 5- та 10-річне виживання серед 78 хворих на НКР, ускладнений венозною пухлинною інвазією, становило $62,06 \pm 5,89\%$, $40,79 \pm 6,19\%$ та $25,16 \pm 6,02\%$ відповідно. Медіана виживання склала 41,75 місяців. Показники кумулятивного 2-, 5- та 10-річного виживання у пацієнтів контрольної групи ($78,75 \pm 8,45\%$, $48,13 \pm 10,42\%$, $37,43 \pm 10,49\%$) були достовірно вищими в порівнянні з хворими основної групи ($53,54 \pm 7,47\%$, $38,19 \pm 7,57\%$, $17,19 \pm 7,20\%$) ($p < 0,05$). Статистично достовірну різницю виявлено між кумулятивним 2-, 5- та 10-річним виживанням хворих на НКР без метастазів з венозною інвазією ниркової вени ($93,33 \pm 6,44\%$, $60,00 \pm 12,65\%$, $51,43 \pm 13,44\%$) та метатромбозом НПВ і правого передсердя ($58,74 \pm 9,59\%$, $43,08 \pm 9,72\%$, $18,46 \pm 9,07\%$) ($p < 0,05$).

Порівнюючи виживання серед хворих на НКР, ускладнений венозним тромбозом, без метастазів та з метастазами, наявність різниці між групами статистично не встановлено ($p > 0,05$). Також статистично не встановлено впливу рівня пухлинного тромба НПВ на виживання оперованих хворих ($p > 0,05$). Однорічний показник виживання у 7 (11,29%) хворих першої групи з

патоморфологічно підтвердженою інвазією стінки НПВ склав 50,00%, 2-річний – 16,67% (медіана виживання – 11,60 міс.)

При дослідженні прогностичного значення гістологічної градації пухлини достовірно вищі параметри загального виживання були зафіксовані у хворих з G1-G2 у порівнянні з G3-G4 ступенями диференціювання НКР ($p < 0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертаційна робота містить систематизований та сучасний підхід для вирішення наукового завдання, що передбачає удосконалення хірургічного лікування хворих на НКР з інвазією НПВ та правого передсердя.

Отримані результати наукового пошуку дозволили доповнити клінічні знання по симптоматиці НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя залежно від рівня пухлинного венозного тромбозу. Зокрема, встановлено істотну різницю між показниками частоти ілеофemorального флеботромбозу при зростанні рівня пухлинного тромбозу НПВ ($p < 0,05$).

Запропоновано використання комбінованих мініінвазійних доступів у хірургічному лікуванні наддіафрагмального рівня інтракавальної інвазії при НКР, що дозволить зменшити обсяг, травматичність та тривалість операційного втручання, а також забезпечити надійну профілактику ТЕЛА.

Вперше визначено роль інтраопераційної реінфузії крові в аспекті онкологічної безпеки в хворих на НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя. Отримані результати цитологічного дослідження пухлинної контамінації матеріалу осаду крові з операційного поля під час етапу каватомії та відмитих аутоеритроцитів дозволяють припустити, що інтраопераційна реінфузія може забезпечити необхідну асептику та не становить додаткового ризику пухлинної дисемінації.

Вперше у хворих на НКР з пухлинним тромбозом НПВ та правого передсердя удосконалено схему антикоагулянтної терапії у післяопераційному періоді.

Вперше в Україні проаналізовано віддалені результати хірургічного лікування хворих на НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя впродовж останніх трьох декад.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, метатромбоз, нижня порожниста вена, праве передсердя, хірургічне лікування, ускладнення, профілактика, віддалені результати.

ANNOTATION

Mota Yu.S. Peculiarities of treatment of patients with renal cell carcinoma with invasion into the inferior vena cava and right atrium. – Qualifying scientific work as manuscript copyright.

Dissertation for a Doctor of Philosophy degree in specialty 222–Medicine. Danylo Halytsky National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

The dissertation is dedicated to the problems of surgical treatment of patients with renal cell carcinoma (RCC) with invasion into the inferior vena cava (IVC) and right atrium and improvement of surgical strategy.

The aim of the study was identified in order to solve these problems as follows: to improve the results of treatment of patients with RCC with invasion into the IVC and right atrium by justifying the optimal approaches of surgical tactics, improving the methods of prevention of thromboembolic and hemorrhagic complications.

The study was based on comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination, retrospective and prospective analysis of the immediate and long-term results of surgical treatment of 88 patients (65 men and 23 women, mean age $58,73 \pm 1,96$ years) with RCC, complicated by tumor venous thrombosis, who were hospitalized to the Vascular surgery and Transplantation department of communal noncommercial enterprise of Lviv regional council «Lviv regional clinical hospital» for the period from 1993 to 2019 years.

For a comparative analysis all patients were divided into two groups. The first, main, group included 62 patients with RCC (42 men and 20 women, mean age $59,06 \pm 2,35$ years), complicated by tumor thrombosis of the IVC and right atrium, which in 59 cases underwent radical nephrectomy with thrombectomy from IVC and right atrium, and three patients, who had previously undergone nephrectomy for RCC, due to recurrence of the disease, underwent tumor removal and thrombectomy from the IVC and right atrium. The second, control, group included 26 patients (23 men and 3 women, mean age $57,92 \pm 3,76$ years) with RCC and renal vein invasion, who underwent radical nephrectomy.

For patients examination laboratory and instrumental methods were used: ultrasound duplex examination, computer or magnetic resonance imaging with intravenous contrast enhancement of the abdominal cavity, retroperitoneal space, chest, excretory urography, echo-cardiography, veno-cavagraphy according to indications.

The level of IVC thrombotic occlusion was evaluated according to a modified classification for the extension of III tumor thrombus level (Ciancio G. et al., 2002): IIIa – retrohepatic IVC below major hepatic veins; IIIb – retrohepatic IVC reaching the ostia of major hepatic veins; IIIc – retrohepatic IVC and extending above major hepatic veins, but below diaphragm; IIIId – suprahepatic and supradiaphragmatic IVC, reaching intrapericardial IVC, but infra-atrial (outside right heart).

In particular, tumor renal vein thrombosis was observed in 26 (29,55%), cavarenal segment – in 12 (13,64%), infrahepatic segment of IVC – in 12 (13,64%), retrohepatic IIIa segment of IVC – in 10 (11,36%), retrohepatic IIIb segment of IVC – in 7 (7,95%), retrohepatic IIIc segment of IVC – in 5 (5,68%), retrohepatic IIIId segment of IVC – in 7 (7,95%), right atrium – in 9 (10,23%) cases.

As a result of the study, in accordance with the level of IVC tumor thrombosis (cavarenal, infrahepatic, retrohepatic and right atrium) an increase in the frequency of such symptoms as breathlessness (0,00%; 0,00%; 20,69%; 22,22%), iliofemoral deep vein thrombosis (8,33%; 33,33%; 55,17%; 55,56%), pulmonary embolism (PE) (8,33%; 0,00%; 13,79%; 22,22%), signs of portal hypertension (0,00%; 0,00%;

27,59%; 55,56%) and varicocele (0,00%; 8,33%; 10,34%; 22,22%) has been established. However, statistically significant difference was found only between the incidence of iliofemoral deep vein thrombosis due to increasing of tumor thrombus level ($p < 0,05$).

Surgical treatment included radical nephrectomy in combination with thrombectomy from IVC and right atrium. In some patients, the course of the underlying disease was complicated by concomitant pathology: hemodynamically significant stenosis of internal carotid arteries (ICA) – in two (2,27%), infrarenal abdominal aortic aneurysm (AAA) – in three (3,41%), aortic invasion – in 4 (4,55%), liver invasion – in three (3,41%), intestinal invasion – in two (2,27%) cases. In addition to radical nephrectomy and tumor thrombectomy, these patients have undergone: retrograde carotid endarterectomy from ICA, resection of the aneurysms and the affected part of the abdominal aorta with aorto-aortic graft interposition, liver resection, bowel resection with the formation of entero-enteroanastomosis.

In 10 (16,13%) patients of the first group (infra- and retrohepatic IVC thrombosis) for PE prevention in the preoperative period transcatheter retrograde implantation of IVC filters had been performed between Th9-Th12 depending on the level of tumor thrombus according to veno-cavagraphy.

Depending on the level of tumor thrombus extension, patient's constitutional features, side of the lesion, presence of thrombus floating component, concomitant diseases, need for advanced lymphadenectomy and infiltrated IVC wall resection different types of surgical approaches were used, in particular: extraperitoneal approach (subcostal, lumbotomy) – in 7 (7,95%), subcostal laparotomy – in 11 (12,50%), transverse laparotomy – in 9 (10,23%), midline laparotomy – in 20 (22,73%), «Mercedes» approach – in 17 (19,32%), «Chevron» approach – in two (2,27%) cases. Combined thoracolaparotomy (5 (5,68%)) and sternolaparotomy (17 (19,32%)) were performed at supradiaphragmatic IVC and right atrium tumor thrombosis. 6 (6,82%) patients had been operated using cardiopulmonary bypass.

Extraperitoneal surgical approaches have discredited themselves due to the technical difficulties of vascular manipulations, especially at large tumors, and the

contradiction of the basic oncological principles – the possibility of only partial removal of enlarged lymph nodes.

At cavareal, infrahepatic, retrohepatic IIIa-IIIb levels of IVC tumor thrombosis and right kidney tumors laparotomy approach (subcostal, extended midline laparotomy) was quite adequate. At large tumors of the left kidney, hypersthenic body type, in overweight patients extended surgical approaches («Chevron», «Mercedes», transverse laparotomy) have allowed to make sufficient IVC mobilization and full revision of the retroperitoneal space.

The rationality of the use of laparotomic approaches for retrohepatic IIIa-IIIc levels of IVC thrombosis is largely justified by the implantation of temporary IVC filters in the preoperative period.

In recent years, in patients with RCC and retrohepatic IIIc-IIIId IVC tumor thrombosis we prefer thoracolaparotomy using mini-invasive approaches. Optimization of surgical technique at supradiaphragmatic IVC tumor thrombosis using combined mini-invasive approaches allows to reduce the volume, trauma, duration of surgery and also provides reliable PE prevention in patients with «high» IVC tumor invasion (utility model patent of Ukraine №128104, 128105 from 27.08.2018).

The use of cardiopulmonary bypass technologies and deep hypothermia potentially increases the risk of neurological and hemostasiological disorders, at the same time these methods allowed to achieve optimal visualization of tumor thrombus in a dry operating field, limiting the need for manipulation on hepatic vessels, IVC, aorta, aimed at preventing PE and blood loss.

Intraoperative reinfusion of washed erythrocytes using «Haemonetics Cell-saver» and «Medtronic Autolog» devices significantly reduced the need for donor blood in 55 (62,50%) patients with RCC complicated by tumor venous thrombosis. For the period 2017-2019 the results of cytological examination of tumor contamination of blood sediment material from the surgical field during the cavatomy and washed erythrocytes after processing with the use of «Medtronic

Autolog» device in 10 cases allows to suggest that intraoperative reinfusion may provide the necessary ablatics and doesn't pose an additional risk of tumor dissemination during radical nephrectomy and IVC thrombectomy.

Among the intraoperative complications were observed: PE – in three (3,41%), hemorrhagic shock – in 4 (4,55%), traumatic splenic injury – in two (2,27%) cases.

Despite the significant volume and trauma of surgical interventions in patients with RCC and IVC/right atrium tumor thrombus, no significant difference was found in the frequency of postoperative complications in the main and control groups ($p>0,05$). There is a tendency to a weak direct correlation between the frequency of postoperative complications and the increase of tumor venous thrombus level ($r=0,20$) ($p<0,05$).

The perioperative mortality rate among patients of the first group was 11,29%, among patients of the second group – 3,85%.

An inverse average correlation was found between the increase of IVC tumor thrombus level and the presence of regional and distant metastases ($r=-0,30$) ($p<0,05$)

In order to prevent venous thromboembolic complications in the early postoperative period in patients with RCC and IVC/right atrium invasion the algorithm of staged anticoagulant therapy was followed: the first prophylactic dose of low molecular weight heparin (LMWH) was prescribed 10-12 hours after surgery, subsequently the therapeutic doses of LMWH were prescribed in the absence of active bleeding under the control of platelets, drainage from the retroperitoneal space and ultrasound examination. After discharge, patients were advised to take direct anticoagulants: at iliofemoral deep vein thrombosis – LMWH or rivaroxaban in therapeutic, others – in prophylactic dosage for at least 3-6 months with dynamic determination of D-dimer levels and periodic assessment of the risk of venous thromboembolism recurrence and bleeding.

Long-term results were evaluated among 78 patients with RCC, complicated by venous invasion: in 53 patients of the first and 25 patients of the second group. The median follow-up was $51,56 \pm 14,32$ months. The cumulative 2-, 5- and 10-year survival among 78 patients with RCC, complicated by venous tumor invasion, was

62,06±5,89%, 40,79±6,19% та 25,16±6,02% respectively. The median survival rate was 41,75 months. The cumulative 2-, 5-, and 10-year survival rates for patients in the control group (78,75±8,45%, 48,13±10,42%, 37,43±10,49%) were significantly higher compared to the main group (53,54±7,47%, 38,19±7,57%, 17,19±7,20%) ($p<0,05$). Statistically significant difference was confirmed between the cumulative 2-, 5- and 10-year survival of patients with RCC without metastases with venous renal vein invasion (93,33±6,44%, 60,00±12,65%, 51,43±13,44%) and thrombosis of IVC and right atrium (58,74±9,59%, 43,08±9,72%, 18,46±9,07%) ($p<0,05$).

In the analysis of survival among patients with RCC, complicated with venous thrombosis, without metastases and with metastases, the difference between groups was not statistically established ($p>0,05$). Also, the influence of IVC tumor thrombus level on the survival of the operated patients was not statistically established ($p>0,05$). The one-year survival rate in 7 (11,29%) patients of the first group with pathomorphologically confirmed invasion of IVC wall was 50,00%, 2-year – 16,67% (median survival – 11,60 months).

In the study of the prognostic value of the histological gradation of the tumor, the overall survival parameters were significantly higher in patients with G1-G2 compared with G3-G4 degrees of RCC differentiation ($p<0,05$).

Scientific novelty of the results. The dissertation contains a systematic and modern approach for solving a scientific problem, which provides improvement of surgical treatment of patients with RCC complicated by invasion of IVC and right atrium.

The results of a scientific search made it possible to supplement the clinical knowledge of the symptoms of RCC, complicated by IVC and right atrium tumor thrombosis. In particular, a significant difference between the incidence of iliofemoral deep vein thrombosis due to increasing of IVC tumor thrombus level was established ($p<0,05$).

The use of combined mini-invasive approaches in the surgical treatment of supradiaphragmatic level of intracaval invasion due to RCC is proposed, which will

reduce the volume, trauma and duration of surgery, as well as provide reliable PE prevention.

The role of intraoperative blood reinfusion in the aspect of oncological safety in patients with RCC, complicated by invasion of IVC and right atrium, was first determined. Based on the results of cytological examination of tumor contamination of blood sediment material from the operating field during the cavatomy and washed autoerythrocytes it has been established that intraoperative reinfusion can provide the necessary ablastics and doesn't pose an additional risk of tumor dissemination during radical nephrectomy and IVC thrombectomy.

For the first time in patients with RCC, complicated by tumor thrombosis of IVC and right atrium, the optimal scheme of anticoagulant therapy in the postoperative period was improved.

For the first time in Ukraine the long-term results of surgical treatment of patients with RCC, complicated by invasion of IVC and right atrium, during the last three decades were analyzed.

Key words: renal cell carcinoma, tumor thrombosis, inferior vena cava, right atrium, surgical treatment, complications, prevention, long-term results.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кобза П, Мота ЮС. Нирково-клітинний рак, ускладнений тромбозом нижньої порожнистої вени та правого передсердя. Acta medica Leopoliensia. Львівський медичний часопис. 2018;24(1):65–73. *(Здобувачу належить проведення аналізу науково-фахової літератури, опрацювання та узагальнення отриманих даних, формулювання основних висновків роботи та написання статті. Співавтор надавав консультативну допомогу).*
2. Кобза П, Мота ЮС, Лебедева СА, Орел ЮГ, Жук РА. Хірургічне лікування нирково-клітинного раку з тромбозом нижньої порожнистої вени та правого передсердя. Хірургія України. 2018;(3):75–79. *(Здобувач проводила збір*

матеріалу, його аналіз, підготувала статтю до друку. Співавтори надавали консультативну допомогу).

3. Кобза П, **Мота ЮС**, Лебедева СА, Орел ЮГ, Жук РА. Діагностика та хірургічне лікування метатромботичних інвазій нижньої порожнистої вени та правого передсердя у хворих на нирково-клітинний рак. *Art of medicine*. 2018;4(8):102–105. *(Здобувач проводила збір матеріалу, брала участь у клінічних дослідженнях, статистичному аналізі, опрацюванні та узагальненні отриманих даних, сформулювала висновки роботи та підготувала статтю до друку. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

4. Кобза П, **Мота ЮС**, Кобза ТІ, Рудик ТБ. Діагностика та хірургічне лікування нирково-клітинного раку з наддіафрагмальним рівнем інвазії нижньої порожнистої вени. *Acta medica Leopoliensia*. Львівський медичний часопис. 2018;24(3):74–80. *(Здобувачем проведено аналіз даних та їх узагальнення, написання висновків, підготовку статті до друку. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

5. Kobza I, **Mota Yu**. Long-term results of surgical treatment of renal cell carcinoma, complicated with tumor venous thrombosis. *Pharma Innovation Journal*. 2019;8(4):998–1002. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, збір матеріалу, статистичний аналіз, формулювання висновків роботи та написання статті. Співавтор надавав консультативну допомогу).*

6. Кобза П, **Мота ЮС**, Лебедева СА, Жук РА, Орел ЮГ. Пухлинний тромбоз нижньої порожнистої вени та правого передсердя у хворих на нирково-клітинний рак: 25-річний досвід хірургічного лікування. *Acta medica Leopoliensia*. Львівський медичний часопис. 2019;25(1):31–38. *(Здобувач проводила збір матеріалу, брала участь у клінічних дослідженнях, статистичному аналізі, опрацюванні та узагальненні отриманих даних, сформулювала висновки роботи та підготувала статтю до друку. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

7. **Mota Yu**, Kobza I, Lebedeva S, Vovk V. Intraoperative apparatus-based blood reinfusion in the aspect of oncological safety in patients with renal cell carcinoma

complicated with tumor venous thrombosis. *Pharma Innovation Journal*. 2019;8(7):311–313. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, збір матеріалу, його аналіз, формулювання висновків, написання статті. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

8. **Mota YuS**. Long-term survival after surgical management of renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(12):246–255.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Кобза П, Орел ЮГ, Жук РА, **Мота ЮС**. Хірургічне лікування нирково-клітинного раку з метатромбозом ниркової та нижньої порожнистої вен. V З'їзд судинних хірургів, флебологів та ангіологів України (Київ, 19-21 квітня 2017): [тези]. *Клінічна флебологія*. 2017;10(1):178–179.

2. Кобза П, Орел ЮГ, Жук РА, **Мота ЮС**, Лебедева СА. Діагностика та хірургічне лікування хворих на нирково-клітинний рак, ускладнений інвазією в нижню порожнисту вену та праве передсердя. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної хірургії» (Київ, 9-10 листопада 2017): [тези]. *Хірургія України*. 2017;4(64)(додаток 1):185–187.

3. Кобза П, **Мота ЮС**. Лікування хворих із метастатичним тромбозом нижньої порожнистої вени. Тези науково-практичної конференції по флебології із міжнародною участю «Актуальні питання флебології. Венозний тромбоемболізм та його наслідки» (Яремче, 4-6 липня 2019) 2019:14–15.

4. Kobza I, **Mota Yu**. Prevention of thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with renal cell carcinoma complicated by tumor thrombosis of inferior vena cava and right atrium. XI Międzynarodowa konferencja naukowo-szkoleniowa, Bydgoszcz 3-5 października 2019: [abstract]. *Acta Angiologica* 2019;25(3):208.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Кобза П, **Мота ЮС**, Кобза ТІ, Рудик ТБ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб хірургічного лікування нирково-клітинного раку з наддіафрагмальним

рівнем інвазії нижньої порожнистої вени. Патент України №128105. 2018 Серп 27. Бюл. №16. *(Здобувач брала участь у патентно-інформаційному пошуку, проведенні клінічного дослідження та оформленні патенту. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

2. Кобза П, **Мота ЮС**, Кобза ПІ, Рудик ТБ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб етапного відновлення кровоплину по нижній порожнистій вені при нирково-клітинному раку з наддіафрагмальним рівнем інтракавальної інвазії. Патент України № 128104. 2018 Серп 27. Бюл. №16. *(Здобувач брала участь у патентно-інформаційному пошуку, проведенні клінічного дослідження та оформленні патенту. Співавтори надавали консультативну допомогу).*

3. Кобза П, **Мота ЮС**. Нирково-клітинний рак: метатромбоз нижньої порожнистої вени та правого передсердя [навчальний посібник]. Львів: Манускрипт; 2020. 68 с. *(Здобувачу належить опрацювання та проведення аналізу науково-фахової літератури, написання навчального посібника. Співавтор надавав консультативну допомогу).*