

## **ВІДГУК**

*офіційного опонента на дисертаційну роботу Бойчука Сергія Івановича на тему «Вдосконалення ранньої діагностики та профілактики кісткових метастазів у хворих на нирковоклітинний рак», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.510.01 до прилюдного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія*

### **Актуальність теми**

В структурі онкоурологічних захворювань нирковоклітинний рак (НКТ) займає друге місце і поступається за частотою раку передміхурової залози. Причому смертність від НКТ виходить на перше місце. Протягом останніх років встановлений значний приріст захворюваності на НКТ у більшості країн Європи, в т.ч. в Україні. В 2014 році в Україні виявлено більше 5 тис. вперше діагностованих випадків раку нирки. Широке впровадження променевих методів діагностики (УЗД, КТ, МРТ) дає можливість виявляти НКТ на ранніх стадіях, що створює умови для покращення результатів лікування. Одночасно повідомляють про збільшення кількості хворих з метастазами. Майже у 40 % пацієнтів діагноз НКТ встановлюють через наявність метастазів, в першу чергу кісткових. Не потрібно забувати, що нерідко у таких пацієнтів крім кісткових метастазів можуть бути множинні метастази в інших органах, таких як легені, печінка, лімфовузли. За даними деяких авторів (Матвеев В. Б. 2007, Лоран О. Б. 2009) 5-річна виживаність хворих при первинно-дисемінованому процесі складає 5-10 %. З появою таргетних препаратів загальна виживаність цих хворих дещо покращилась. На жаль застосування цих препаратів при кісткових метастазах малоефективне. Актуальним залишається пошук маркерів кісткового метастазування, вивчення чутливості і специфічності цих маркерів, вивчення прогностичної цінності маркерів кісткового метастазування в доклінічній стадії метастазів і моніторингу терапії. Робота Бойчука С.І. якраз присвячена профілактиці розвитку метастазів НКТ в кістки та виявленню

доклінічних рецидивів захворювання, що робить її без сумніву актуальною.

### ***Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами***

Дисертаційна робота виконана відповідно з планом наукових досліджень відділення онкоортопедії Інституту рака МОЗ України від 2007-2009 рр., «Розробити методи комплексного лікування хворих на пухлини опорно-рухового апарату з урахуванням структурно-біологічних особливостей новоутворень», номер державної реєстрації 0104U003215, шифр ВН.14.01.07.106–07, в якій автор був співвиконавцем та виконував індивідуальне завдання «Розробити методики комбінованого лікування хворих з метастазами раку в кістки скелету та вивчити їх ефективність». Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу комітетом з етики (протокол № 43 від 14.11.2012).

### ***Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, їх достовірність та новизна***

Обґрунтованість наукових положень доведена достатньою кількістю клінічного матеріалу (180 хворих на НКР після нефректомії, із них 120 – без кісткових метастазів і 60 - з метастазами в кістки), використанням сучасних методів обстеження (УЗД, КТ, МРТ, остеосцинтиграфія, гістологічних, імуноферментних) і об'єктивного аналізу отриманих результатів досліджень, сучасними методами статистичної обробки, а також позитивними методами впровадження у відділенні онкоортопедії Національного Інституту раку та у відділенні пластичної та реконструктивної онкоурології Національного Інституту Раку.

### ***Теоретичне і практичне значення отриманих результатів***

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішено актуальне наукове завдання клінічної онкології, яке полягає у науковому обґрунтуванні прогностичної значимості Bone TRAP-5b для виявлення групи ризику виникнення скелетних метастазів у хворих на НКР.

Розроблений алгоритм моніторингу Bone TRAP-5b у хворих з кістковими метастазами в процесі проведення комбінованого лікування.

Вперше показано, що визначення Bone TRAP-5b може сприяти покращенню ранньої діагностики кісткових метастазів та моніторингу ефективності їх лікування бісфосфонатами.

Вперше доведена ефективність застосування бісфосфонатів в профілактиці кісткових метастазів у хворих на нирковоклітинний рак після хірургічного лікування первинного вогнища.

*Практичне значення* роботи полягає у розробці методики ранньої діагностики кісткових метастазів у хворих на НКР за допомогою визначення рівня TRAP-5b в сироватці крові та розробці профілактичних заходів щодо їх розвитку, що сприятиме поліпшенню якості та подовженню тривалості життя хворих на НКР. Впровадження в практику результатів дослідження дозволяє підвищити ефективність діагностики та виявлення групи ризику виникнення кісткових метастазів у хворих на НКР.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в лікувально-діагностичний процес.

#### *Оцінка змісту дисертації*

Дисертація побудована за традиційним планом і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Обсяг роботи достатній – 130 сторінок. Робота ілюстрована 26 рисунками, табличний матеріал поданий у 24 таблицях. Список використаних джерел налічує 115 наукових публікацій, з яких 70 іноземні. Структура та об'єм дисертації відповідає загальноприйнятим нормам.

У вступі викладені мета, завдання, методи дослідження, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів. За матеріалами роботи опубліковано 21 наукову працю, із них 7 в фахових виданнях, 2 патенти України, методичні рекомендації, інформований лист.

**Розділ 1.** Огляд літератури висвітлює механізм розвитку кісткових метастазів у хворих на НКР, а також методи діагностики КМ за допомогою маркерів кісткової резорбції. Написаний ґрунтовно. Зауважень немає.

**Розділ 2.** Матеріали та методи.

Робота спланована у відповідності до вимог медичних клінічних досліджень. Дизайн дослідження спланований ретельно у відповідності до мети роботи: визначенні чутливості та специфічності Bone TRAP-5b. Методом рандомізації хворі розподілені на групу з кістковими метастазами ( 60 хворих) та 120 хворих без метастазів. Дисертант використав сучасні методи статистичної обробки отриманих результатів дослідження.

**Розділ 3.** Тартратрезистентна кисла фосфатаза як діагностичний маркер кісткових метастазів при НКР.

Дисертант переконливо довів високу діагностичну чутливість маркера на рівні 93% у хворих з кістковими метастазами, а також специфічність - 90%. Встановлена перспективність застосування Bone TRAP-5b для виявлення кісткових метастазів на доклінічній стадії, а також оцінці ефективності лікування бісфосфонатами пацієнтів з метастазами в кістки. Зауважень немає.

**Розділ 4.** Результати комбінованого лікування та профілактики кісткових метастазів у хворих на НКР.

Застосування бісфосфонатів в поєднанні з традиційною терапією (ІФН) викликає стабілізацію маркера з наступним зниженням його рівня. У хворих, які отримували тільки традиційну терапію рівень маркера підвищувався. Застосування золендронової кислоти викликало зниження болювого синдрому, покращення індекса Карновського. Частота прогресувань після золендронової кислоти склала 20% в порівнянні з 54% - без золендронової кислоти.

В підрозділі хірургічного лікування метастазів в кістки переконливо доведена доцільність хірургічного лікування солітарних метастазів в кістки: покращення загального стану у 43% хворих, медіана виживаності після

радикального втручання – 38 місяців, після паліативних операцій – 17 місяців.

#### **Розділ 5. Аналіз і узагальнення результатів.**

Дисертант порівнює отримані результати з літературними даними. Основний висновок, який витікає з аналізу отриманих результатів, маркер Bone TRAP-5b є більш чутливим в порівнянні з кістковою лужною фосфатазою, рівнем ЛДГ та кальцію в сироватці крові.

Поєднання бісфосфонатів з таргетною терапією, яка була застосована у невеликій кількості хворих свідчить, що тривалість без рецидивного періоду була суттєво вищою в порівнянні з контролем.

Матеріали дисертації повною мірою висвітлені в 21 науковій праці, представлені в доповідях на з'їздах і конференціях. Отримано два патенти України, видані методичні рекомендації та інформаційний лист.

Висновки дисертації повністю відповідають поставленій меті та завданням і закономірно впливають з результатів досліджень.

В процесі роботи над дисертацією виникли запитання дискусійного характеру:

1. Як Ви пояснюєте відсутність залежності між рівнем Bone TRAP-5b і кількістю кісткових метастазів раку нирки?
2. Чи впливає ступінь диференціації пухлини нирки за Фурманом на рівень Bone TRAP-5b при наявності метастазів в кістки?

#### **Висновок**

Дисертаційна робота Бойчука Сергія Івановича на тему «Вдосконалення ранньої діагностики та профілактики кісткових метастазів у хворих на нирковоклітинний рак», є самостійним закінченим науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та вирішено актуальне наукове завдання клінічної онкології, яке полягає у вдосконаленні ранньої діагностики кісткових метастазів нирковоклітинного раку після радикального хірургічного лікування первинного вогнища. Застосування

маркера Bone TRAP-5b дозволить персоніфікувати лікування хворих на НКР з кістковими метастазами, що зменшить кількість патологічних переломів.

Автореферат цілком відповідає вимогам, що надаються до кандидатських дисертацій згідно п. 13 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент  
Завідувач відділу онкоурології  
ДУ «Інститут урології НАМН України»,  
доктор мед. наук, професор

 Сакало В.С.

