

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу Войленко Олега
Анатолійовича
«Оптимізація діагностики та хірургічного лікування локалізованого
нирково-клітинного раку» що подана на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія»**

Актуальність теми дисертаційної роботи

Рак у всіх країнах світу є найголовнішою причиною смерті людей. Він завдає величезних медико-соціальних та економічних збитків державам. Що стосується раку нирки, то на частку цієї локалізації припадає близько 2-3% усіх злоякісних новоутворень у світі. В абсолютних цифрах це близько чотирьохсот тисяч вперше захворілих на рік і більше ста сімдесяти тисяч померлих. При цьому, раку нирки належить восьме місце в структурі онкологічної захворюваності в Європі. Слід зазначити, що майже 70% пацієнтів мають локалізовані форми НКР і підлягають оперативному лікуванню. Виходячи з цього саме хірургічним аспектам лікування цієї патології сьогодні повинно приділятися максимальне значення. Мова в даному випадку повинна йти про органозберігаюче лікування як з позиції збереження органу в цілому і його функції, так і з позицій онкологічного радикалізму. Ці параметри і є основними при визначенні оптимальної тактики, що впливає на кінцевий результат.

Вищенаведене обумовлює доцільність проведеного здобувачем дослідження та його актуальність для онкологічної науки і практичної діяльності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Національного інституту раку МОЗ України і є фрагментом теми «Вдосконалити показання та методи органозберігаючих оперативних втручань при нирково-клітинному раку на основі вивчення морфо-

функціональних змін в нирках» (шифр теми ВН.14.01.07.139-12, номер державної реєстрації 0112U000019; 2012-2015рр.); «Вивчити шляхи зменшення інвалідизації хворих з локалізованим раком нирки на основі розробки та оптимізації інноваційних методів діагностики, неоадьювантної таргетної терапії та хірургічного лікування» (шифр теми ВН.14.01.07.178-18, номер державної реєстрації 0118U003727; 2018-2020рр.) в яких здобувач був співвиконавцем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій

Дисертаційна робота виконана на основі ретроспективного аналізу безпосередніх та віддалених результатів лікування 1218 хворих на локалізований НКР (T1–T2 N0 M0) в Національному інституті раку у 2008–2018 рр., яким проведено оперативне лікування (резекція нирки (РН) або нефректомія (НЕ)) на сучасному науково-методичному рівні.

В роботі проведено кілька проспективних рандомізованих одноцентрових досліджень (визначення ефективності неоадьювантної ТТ в лікуванні хворих на локалізований НКР, вплив ішемії при РН на її функціональний стан, аналіз частоти побічних проявів при проведенні ТТ в неоадьювантному режимі у хворих на локалізований НКР, тривалість таргетної терапії в неоадьювантному режимі у хворих на локалізований НКР) та ретроспективних аналізів (мультифакторий аналіз причин, що впливають на вибір методу оперативного лікування у хворих на локалізований НКР). На кожному з етапів розподіл хворих на вищезазначені репрезентативні групи дозволив доказово оцінити результати діагностики і лікування включених у дослідження хворих.

З методологічної точки зору дослідження побудовано правильно, чітко визначено його мету та поставлено завдання, застосовано сучасні об'єктивні методи, вибір яких обґрунтовано завданнями і метою роботи, положення та висновки дисертації базуються на великому клінічному матеріалі. Необхідно

констатувати, що автором виконана скрупульозна статистична обробка отриманих у дослідженні даних за допомогою комп'ютерних ліцензійних програм. Використано непараметричний, кореляційний, регресійний, одно- і багатofакторний дисперсійний аналізи.

Загальна кількість залучених у дослідження хворих, частота, кількість та ретельність проведених тестів є достатніми для адекватної статистичної оцінки цифрових даних.

Здобувачем на основі рандомізованого дослідження з використанням динамічної реносцинтиграфії доведено, що резекція нирки з центральною тепловою ішемією, незважаючи на її тривалість, спричиняє незворотні функціональні зміни паренхіми нирки та прогресивно знижує рівень загальної швидкості клубочкової фільтрації.

Також, на основі мультифакторного аналізу критеріїв, що впливають на вибір тактики оперативного лікування, автором розроблена нова нефрометрична система оцінки пухлинного ураження нирки (NCIU-нефрометрія), яка дозволяє об'єктивізувати показання до проведення резекції нирки у хворих на локалізований нирково-клітинний рак. Це значно розширює показання до проведення резекції цього органу у хворих на локалізований процес, що в свою чергу дозволяє підвищити ефективність лікування хворих з огляду на збереження органа та покращення його функціонального стану, подовжити тривалість та поліпшити якість життя пацієнтів, знизити рівень ниркової недостатності і, як наслідок, рівень інвалідизації хворих.

Автором розроблено і впроваджено в клінічну практику принципово новий підхід до комбінованого лікування хворих на локалізований рак нирки, з використанням двох циклів неoad'ювантної терапії, що дозволяє зменшити розмір пухлини і вдвічі підвищує можливість проведення органозберігаючого оперативного лікування.

Отже, можливо стверджувати, що дослідження проведено на високому сучасному методологічному і методичному рівні, відповідно до критеріїв

доказової медицини, інформативність та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які подані у дисертації, не викликають сумнівів. Всі наукові положення, висновки, рекомендації є обґрунтованими та логічно випливають з результатів проведених досліджень.

Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях

Аналіз тексту представленої дисертаційної роботи, автореферату, опублікованих здобувачем самостійно та і з співавторами публікацій, виступів автора на вітчизняних і міжнародних форумах, конференціях фахівців свідчить про те, що рецензована дисертація О.А.Войленка є завершеною науковою працею, яка за обраною темою, актуальністю поставлених і розглянутих завдань, доказовими методичними підходами до їх вирішення та отриманими науковими і практичними результатами, є актуальною та сучасною як з наукового, так і практичного погляду.

За темою дисертації опубліковано 65 наукових праць, серед яких 22 статті у вітчизняних та закордонних провідних наукових фахових журналах переліку ДАК МОН України і зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах, 2 методичні рекомендації і інформаційний листок, 37 робіт в матеріалах наукових форумів різного рівня. У наукових працях, які увійшли в наведений список, відображено всі розділи рецензованої роботи. Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, адекватно відображає суть усіх розділів дисертації, висновків та практичних рекомендацій.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукові положення, що винесено на захист, мають безумовне пріоритетне значення. Квінтесенцією даної дисертаційної роботи є визначення взаємодій між канцер-специфічною виживаністю хворих на нирково-клітинний рак і якістю життя цих пацієнтів. Автором, для цього, проведено одно- та багатофакторний аналіз всіх можливих параметрів, що

впливають на ефективність лікування локалізованого нирково-клітинного раку.

Рандомізованим дослідженням з використанням динамічної реносцинтиграфії, яке виконано автором вперше, доведено, що резекція нирки з центральною тепловою ішемією, незважаючи на її тривалість, спричиняє незворотні функціональні зміни та прогресивне зниження показника як загальної швидкості клубочкової фільтрації, так і швидкості клубочкової фільтрації на стороні пухлинного ураження.

Також здобувачем, на основі мультифакторного аналізу критеріїв, що впливають на вибір тактики оперативного лікування, розроблена нова нефрометрична система оцінки пухлинного ураження нирки (NCIU-нефрометрія), яка дозволяє об'єктивізувати показання до проведення резекції нирки у хворих на локалізований рак.

Дуже цікавим виглядає науково обґрунтований та розроблений дисертантом новий комбінований підхід до лікування хворих з використанням неоад'ювантної терапії. Запропонований алгоритм привів у більшості хворих до регресії пухлини та забезпечив можливість проведення органозберігаючого оперативного лікування у 90,7 % випадках.

Вперше визначено оптимальну схему (2 цикли) неоад'ювантної таргетної терапії у хворих на локалізований НКР. Також було встановлено, що збільшення кількості циклів терапії призводить до підвищення тривалості та вартості лікування, частоти побічних проявів проте не впливає на вибір типу хірургічного втручання, рівень інтраопераційної крововтрати а також тривалість операції.

В роботі визначено прогностичні маркери відповіді локалізованого пухлинного процесу на проведення неоад'ювантного лікування та розроблено систему прогнозування регресії пухлини на основі виявленої прямої кореляційної залежності розміру локалізованого раку нирки до та після неоад'ювантної таргетної терапії.

Завдяки використанню запропонованої автором схеми

неoad'ювантного лікування було доведено, що її використання не впливає на рівень швидкості клубочкової фільтрації, не призводить до збільшення тривалості операції, частоти періопераційних ускладнень та післяопераційного ліжко-дня, однак статистично значимо підвищує об'єм інтраопераційної крововтрати.

Практичне значення одержаних результатів

На підставі комплексного аналізу результатів автор представив розроблену і впроваджену в клінічну практику нову нефрометричну систему (NCIU-нефрометрія), яка об'єктивізує та значно розширює показання до проведення резекції нирки у хворих на локалізований НКР. В цілому це дозволяє підвищити ефективність лікування хворих з огляду на збереження органа та покращення функціонального стану нирок, подовжити тривалість та підвищити якість життя пацієнтів, знизити рівень ниркової недостатності і, як наслідок, рівень інвалідизації хворих у віддаленому періоді.

Здобувачем доведено, що проведення резекції нирки з локальною ішемією надає можливість покращити візуалізацію структур нирки під час операції, радикально видалити пухлину, здійснити адекватне ушивання чашково-мискової системи і провести якісно гемостаз. Такий підхід запобігає порушенню функціональної спроможності нирки у віддаленому післяопераційному періоді.

Впровадження розроблених автором на основі мультифакторного аналізу номограм дозволяє з визначенням об'єму функціонуючої паренхіми нирки та локалізації пухлини максимально точно спрогнозувати вибір методу хірургічного втручання при лікуванні локалізованого НКР.

Слід зазнати, що розроблений автором і впроваджений в клінічну практику новий підхід до комбінованого лікування хворих на локалізований НКР з використанням двох циклів неoad'ювантної терапії, дає можливість зменшити розмір пухлини і тим самим, за даними автора, вдвічі підвищити можливість проведення органозберігаючого хірургічного втручання.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику Національного інституту раку, профільних відділень Черкаського обласного онкологічного диспансеру, Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру, Хмельницької обласної лікарні, Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова, Одеської міської клінічної лікарні № 10, що підтверджують акти впровадження.

За результатами дослідження одержано 3 патенти на винахід, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертаційної роботи, підготовлено 2 методичні рекомендації, інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Структура і зміст дисертації, дотриманість вимог ДАК України щодо оформлення дисертації та автореферату

У «Вступі», згідно до вимог до подібних рукописів, автор означив актуальність теми, дуже чітко сформулював мету і завдання дослідження, розкрив її наукове і практичне значення, визначив об'єкт, предмет та методи дослідження, вказав особистий внесок здобувача та навів результати апробації дисертаційної роботи. Поставлені здобувачем завдання окреслюють конкретне коло досліджень, спрямованих на досягнення основної мети роботи. Слід відмітити, що всі поставлені у «Вступі» завдання були успішно виконані, що віддзеркалено у висновках даної роботи.

Розділ 1. «Сучасні тенденції та проблеми оперативного лікування локалізованого нирково-клітинного раку» (огляд літератури).

В цьому розділі, який складається з п'яти підрозділів, автор, ґрунтуючись на сучасних даних міжнародних рандомізованих досліджень, послідовно і логічно висвітлює стан проблеми діагностики та хірургічного лікування локалізованого нирково-клітинного раку. Переконливо доведена перевага органозберігаючих хірургічних втручань перед нефректомією. Представлені автором дані свідчать про те, що тотальне видалення нирки, в

разі її пухлинного ураження, призводить в подальшому до підвищення рівня смерті від серцево-судинної патології майже у 25% хворих. В той же час, резекція цього органу при здоровій протилежній нирці, значно покращує якість життя пацієнтів.

В багатьох публікаціях, які проаналізовано автором, доведено, що основними причинами розвитку хронічної хвороби нирок є діабет і гіпертонія. У зв'язку з цим здобувач проводить всебічний аналіз та критичну оцінку сучасних нефрометричних систем оцінки пухлинного ураження нирки.

На сьогодні існує велика кількість подібних систем, серед яких найчастіше використовується PADUA, RENAL-Score, C-index, DAPнефрометрія, ABC та MAP. В цілому всі вони мають свої переваги та недоліки, однак жодна з них не передбачає об'єктивізації показань до резекції нирки. Тому розробка такої нефрометричної системи є вкрай актуальною і важливою для практичної діяльності.

Слід зазначити, що автор дуже ретельно проаналізував усі доступні джерела інформації за останні 10-15 років та зробив правильні акценти для проведення подальших наукових розробок. Обсяг розділу відповідає встановленим вимогам.

Розділ 2.«Матеріали та методи дослідження».

Автором наведені дизайн дослідження та клінічна характеристика всього масиву хворих НКР. Чітко визначені критерії включення/невключення в дослідження, достеменно описані методи обстеження (клініко-лабораторні, рентген-радіологічні, інструментальні, патоморфологічні, клініко-хірургічні).

В основу цієї наукової роботи покладено аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування 1218 хворих на локалізований НКР в стадії T₁-T₂N₀M₀, що перебували на лікуванні в Національному інституті з 2008 до 2018 роки і яким проведено хірургічне та комбіноване лікування. Усі пацієнти дали добровільну згоду на обстеження та лікування, що підтверджено комісією з питань етики. У всіх оперованих хворих було

визначено об'єм функціонуючої паренхіми, швидкість клуб очкової фільтрації, ряд інших параметрів в залежності від обсягу втручання. Детально охарактеризовані методи оцінки структури післяопераційних ускладнень, загальний стан хворих та якість їх життя.

Дисертантом проведено декілька рандомізованих досліджень: визначення ефективності неоад'ювантного лікування, вплив ішемії при раку нирки на її функціональний стан, аналіз частоти побічних явищ таргетної терапії, її тривалість в неоад'ювантному режимі. Вплив консервативного лікування оцінювався за RECIST 1.1. В роботі було визначено об'єм функціонуючої паренхіми на боці пухлини за розробленою методикою. В кінці розділу приведені варіанти хірургічних втручань в залежності від локалізації пухлинного процесу. Дуже важливо, що вперше в вітчизняній літературі проведена методика оцінки якості життя хворих після операції.

Варто відзначити, що усі методи дослідження, застосовані в роботі, включаючи статистичні, відповідали загальноприйнятим вимогам і були скеровані на доказовість.

Розділ 3. «Клініко-лабораторні, патоморфологічні та функціональні зміни у хворих на локалізований нирково-клітинний рак»

Аналіз результатів обстеження 1218 пацієнтів показав, що локалізовані форми НКР в своїй більшості не спричиняють порушень гомеостазу. При цьому лише у 33% хворих при зверненні зустрічалися скарги, які по суті були пов'язані з інтеркурентними захворюваннями, а не з пухлинним процесом.

При вивченні морфологічних змін у нирковій паренхімі найважливішим прогностичним гістологічним фактором, як вважає автор, є градація за ступенем атипії, яка запропонована Fuhrman.

Дуже цікавим, що вимагає подальшого поглибленого дослідження, слід визнати припущення здобувача про те, що зростання первинної пухлини через збільшення тиску на нормальні тканини, гіпоксію і як наслідок

погіршення мікроциркуляції, призводить до зниження обсягу функціонуючої паренхіми нирки.

У розділі також представлено результати рандомізованого проспективного дослідження по вивченню впливу ішемії на функціональний стан нирки, де на основі порівняльного аналізу двох груп хворих (з локалізованою або центральною ішемією під час резекції) за даними динамічної реносцинтиграфії автором засвідчено, що при локальній ішемії не виявлено суттєвого впливу на швидкість клубочкової фільтрації. В протипагу до цього – при використанні центральної теплової ішемії відмічене статистично значиме зниження як загальної швидкості клубочкової фільтрації, так і клубочкової фільтрації на стороні ураження. При цьому тривалість центральної ішемії не мала суттєвого впливу на функціональний стан нирки в післяопераційному періоді. У той же час автор акцентує увагу на тому, що навіть нетривала центральна тепла ішемія призводить до незворотних змін в функціональному стані нирки і в подальшому впливає на загальну виживаність цих хворих.

Розділ 4. «Аналіз факторів, що впливають на вибір методу оперативного лікування хворих на локалізованій НКР».

Маючи великий клінічний досвід лікування хворих НКР, автор в цьому розділі поставив за мету визначити фактори, які впливають на вибір тактики оперативного лікування (нефректомія або резекція нирки). В зв'язку з цим було проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 903 хворих на локалізований пухлинний процес (стадія T_1 - $T_2N_0M_0$). Були проаналізовані основні нефрометричні параметри локалізації пухлини згідно її розміру, типу росту, відстані до порожнинної системи, об'єму функціонуючої паренхіми нирки.

Для виявлення зв'язку ризику проведення нефректомії чи резекції нирки автором використано метод побудови багатофакторних моделей прогнозування (нейромережеві моделі). З великої кількості ознак були відібрані три найбільш інформативних показника: відсоток збереженої

паренхіми, розмір і розташування пухлини, які найбільше пов'язані з ризиком проведення нефректомії. Досвід застосування подібної моделі засвідчив її високе прогностичне значення у виборі обсягу виконуваного хірургічного втручання при локалізованому раку нирки.

Слід зазначити, що нова нефрометрична система оцінки пухлини (NCIU-нефрометрія), яка розроблена в тому числі і автором даної дисертації і базується на основі мультифакторного аналізу, дозволяє науково обґрунтувати показання та протипоказання до проведення органозберігаючого лікування.

Розділ вдало ілюстрований чисельними діаграмами, таблицями, графіками які суттєво спрощують сприйняття та аналіз цифрового матеріалу.

Розділ 5. «Неoad'ювантна таргетна терапія як шлях до органозберігаючої хірургії в лікуванні хворих на локалізований НКР»

З метою вдосконалення органозберігаючої тактики лікування локалізованого раку нирки, спрямованого на зменшення розмірів пухлини, автором приведено результати рандомізованого дослідження з використанням неoad'ювантної таргетної терапії. В основну групу були включені пацієнти, яким проведено два курси лікування препаратами першої лінії з оцінкою їх ефективності за критеріями RECIST 1.1 та оперативним лікуванням (нефректомія або резекція нирки). В контрольну групу ввійшли хворі, яким проводили тільки оперативне лікування.

В рамках цього дослідження дисертантом проаналізовано ефективність запропонованої схеми неад'ювантного лікування в залежності від розміру пухлинного процесу, локалізації, обсягу функціонуючої паренхіми, морфологічної структури пухлини. Також вивчено вплив запропонованої консервативної терапії на функціональний стан нирки, визначені фактори, що визначають вибір обсягу оперативного втручання з урахуванням його ефективності.

При виборі будь-якого алгоритму лікування одним з провідних є аналіз

частоти і характеру інтра- та післяопераційних ускладнень, вивчення якості життя пацієнтів. У зв'язку з цим автор переконливо довів відсутність впливу комбінованого використання саме неоадьювантної терапії за пропонованою схемою в поєднанні з резекцією нирки на параметри, що характеризують сам хід оперативного втручання і подальший його результат. Більш того автором доведено, що неадьювантна ТТ призводить до статистично значимого зменшення розміру пухлини. В той же час використання цих препаратів, як свідчить це дослідження, значно знижує окремі показники фізичного і психічного компонентів здоров'я.

Розділ 6. Вплив оперативного лікування на якість життя та виживаність хворих на локалізованій НКР

Метою даного фрагменту було вивчення якості життя хворих у віддаленому післяопераційному періоді та визначення більш оптимального методу оперативного лікування НКР. Оцінку якості життя було проведено за допомогою опитувальників SF-36 (США).

Представлений в роботі аналіз впливу різних видів проведеного хірургічного втручання на якість життя, показав статистично значимо вищі результати після проведеної резекції нирки в порівнянні зі стандартною нефректомією переважно за рахунок психологічних компонентів здоров'я.

Як зазначає автор, відсутність фізичного компонента якості життя після резекції обумовлена саме локалізованим процесом в нирці.

В цілому, після проведеної нефректомії було відмічене підвищення фізичного і соціального функціонування. В групі пацієнтів після резекції виявлено статистично значиме покращення показника загального здоров'я, життєвої сили, емоційно-рольового функціонування.

Що стосується віддалених результатів лікування, то у підрозділі проаналізовано частоту виникнення місцевих рецидивів, показники загальної та канцер-специфічної виживаності. Варто зазначити, що рецидиви виникли тільки у хворих з розміром первинної пухлин більше 4 см та при наявності низького ступеня диференціації ядер за Fuhrman.

На закінчення О.А.Войленко робить висновок про те, що оптимальний режим спостереження за хворим на локалізований НКР до цього часу не визначений. В зв'язку з цим автором на основі аналізу морфології пухлини, її розмірів, типу операції розроблено алгоритм диспансерного нагляду за хворими.

Усі розділи власних досліджень вдало проілюстровані, дані доповнені таблицями, рисунками, які дають можливість більш наочно сприймати викладений матеріал.

У розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор проводить критичний аналіз отриманих результатів та співставлення їх із даними сучасної наукової літератури, спираючись на які доводить обґрунтованість власних положень, отриманих під час виконання роботи та сформульованих у висновках. Продемонстровано ефективність та аргументовано запропонований підхід до органозберігаючого лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак.

Висновки сформульовано в 12 пунктах, які є логічним продовженням дисертаційної роботи, відображають зміст наукового дослідження, відповідають поставленій меті та завданням. З урахуванням того, що представлена дисертаційна робота має прикладний характер слід зазначити що практичні рекомендації виглядають адекватними і конкретними. Мета роботи і завдання виконані автором повністю.

Список використаних джерел є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації. Слід також зазначити, що практично всі вітчизняні та закордонні джерела інформації, які використовував автор, опубліковані за останні 5-10 років, що ще раз підкреслює актуальність представленої дисертаційної роботи.

Завершується дисертаційна робота додатками, які містять: список наукових праць, опублікованих за темою дисертації; відомості про апробацію результатів дисертації (додатки А і Б); копії 12 актів впровадження (додаток В).

Зауваження та запитання

Принципових зауважень щодо дисертації Олега Анатолійовича Войленко немає. Робота залишає дуже позитивне враження, її написано літературною науковою мовою, кількість технічних помилок практично відсутня. До зауважень дидактичного характеру можна віднести такі:

1. В огляді літератури подекуди зовеликою є кількість посилань на вітчизняні та закордонні джерела при констатації загальновідомих положень, хоча, з іншого боку, це свідчить про ґрунтовність аналізу, який виконано дисертантом.
2. При оцінюванні результатів одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу автор часом використовує стилістично некоректні твердження, а саме вказує, що один показник впливає на інший, тобто трактує асоціативні зв'язки як причинно-наслідкові.
3. У ряді випадків представлений ілюстративний матеріал низької якості і тому погано піддається аналізу (рис.2.20).

У порядку дискусії цікаво отримати відповіді автора на наступні запитання:

1. Автором наочно продемонстровані дані по загальну ШКФ після локальної та центральної ішемії через 3 місяці і 1 рік після виконаної РН (зниження на 8,2 і 11% відповідно). З огляду на великий обсяг клінічного матеріалу і терміни спостереження, було б цікавим дізнатися, як знижується клубочкова фільтрація через 3-5 років у цих категорій хворих?
2. На Вашу думку, з чим пов'язана відсутність будь-якої залежності рівня об'єктивної відповіді на проведення неоад'ювантної ТТ в залежності від розміру пухлини та стадії захворювання?
3. Літературні дані, на які ви посилаєтесь досить часто свідчать про те, що лапароскопічна резекція нирки при раку має ряд переваг перед "відкритою". Обґрунтуйте будь-ласка, які конкретні параметри, що характеризують ці переваги і наскільки вони

об'єктивні.

4. У представленій дисертаційній роботі доведено, що під дією низькомолекулярних інгібіторів різних тирозинкіназ, що беруть участь в процесах росту пухлин, патологічного ангиогенезу і утворення метастазів відбувається зменшення лінійних розмірів пухлини (у 32%) і збільшення обсягу функціонуючої паренхіми (з 62 до 83%). У зв'язку з цим хотілося б дізнатися, за рахунок яких клітинних механізмів відбувається таке значне підвищення відсотка здорової тканини цирки?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Войленко Олега Анатолійовича «Оптимізація діагностики та хірургічного лікування локалізованого нирково-клітинного раку» є самостійною і закінченою науково-дослідною роботою, що вирішує проблему покращення результатів лікування хворих на локалізований нирково-клітинний рак.

Робота базується на достатньому об'ємі клінічного матеріалу та застосуванні сучасних методик обстеження та лікування. За актуальністю, ступенем обґрунтованості та достовірності кожного із наукових положень, висновків, рекомендацій, вагомістю для науки і практичної медицини, дисертація Войленко Олега Анатолійовича «Оптимізація діагностики та хірургічного лікування локалізованого нирково-клітинного раку» повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами та доповненнями), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент:

Доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
головний науковий співробітник
ІЕПОІР ім. Р.С.Кавецького НАН України Думанський Ю.В.

Підпис Ю.В.Думанського
ЗАСВІДЧУЮ
Ученій комітетом
Ін-ту



(Handwritten signature of Yurii V. Dumanskiy)

21.09.2020

Вітрук картішов

у місцях рагу

Во. секретар

3 09 2020 р.



(Лобрич, В.)