

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертацію Войленка Олега Анатолійовича

«Оптимізація діагностики та хірургічного лікування локалізованого нирково-клітинного раку»

що була подана в спеціалізовану вчену раду Д 26.560.01 при
Національному інституті раку Міністерства охорони здоров'я України
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.01.07 – онкологія

Дисертаційне дослідження Войленка О.А. присвячене актуальній проблемі онкології – хірургічному лікуванню хворих на рак нирки.

Актуальність теми. Нирково-клітинний рак є однією з найбільш поширених онкологічних патологій і складає 2–3% усіх випадків онкологічних захворювань в економічно розвинених країнах світу. Тривожним фактом є те, що з невідомих причин впродовж останніх 50 років, захворюваність на рак нирки в усьому світі зростає на 2–4% щороку, тобто швидше, ніж при інших онкологічних патологіях. У 70% пацієнтів при первинному зверненні діагностується локалізована форма нирково-клітинного раку, основним методом лікування якої є хірургічний метод, а «золотим стандартом» вважається резекція нирки з пухлиною. Останнім часом серед онкологів ведеться широка дискусія щодо доцільності виконання радикальної нефректомії чи проведення резекції нирки. Враховуючи те, що у 30% пацієнтів у майбутньому можливе виникнення метастазів (які не залежать від методу вибору хірургічного лікування), травм нирок, наявності хронічної хвороби нирок різної етіології, проблема органозберігаючого лікування нирково-клітинного раку залишається актуальною.

З метою вирішення завдань наукової роботи автор звертає увагу на необхідність дати відповідь на кілька запитань, а саме: встановити ефективність комбінованого лікування з використанням сучасної неoad'ювантної таргетної терапії; встановити покази та протипокази що до проведення нефректомії чи резекції нирки; вивчити вплив центральної теплової ішемії на функціональний стан нирки в різні терміни післяопераційного періоду; порівняти якість життя пацієнтів після перенесеної нефректомії та після резекції нирки.

Запровадження алгоритму дій онколога при виборі методу лікування пацієнтів з локалізованим нирково-клітинним раком дозволяє вирішити багато клінічних проблем в передопераційному періоді, систематизувати дії хірурга під час операції, що значно зменшить кількість післяопераційних ускладнень.

Саме тому дисертація Войленко О.А є, безсумнівно, сучасною і актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.

Дисертаційна робота Войленко О.А. виконана в рамках науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Вдосконалити показання та методики органозберігаючих оперативних втручань при нирково-клітинному раку на основі вивчення морфо-функціональних змін в нирках» (шифр теми ВН.14.01.07.132-12, номер державної реєстрації 0112U000019; 2012-2015 рр.); «Визначити шляхи зменшення інвалідизації хворих з локалізованим раком нирки на основі розробки та оптимізації інноваційних методів діагностики, неoad'ювантної таргетної терапії та хірургічного лікування» (шифр теми ВН.14.01.07.178-18, номер державної реєстрації 0118U003727; 2018-2020 рр.).

Наукова новизна одержаних результатів.

Автор вперше на основі проведення рандомізованого дослідження з використанням динамічної реноцинтиграфії довів, що незворотність

функціональних змін та зниження функції нирки значно вища у пацієнтів яким виконана резекція нирки з центральною тепловою ішемією.

Вперше базуючись на мультифакторному аналізу критеріїв, які є основою вибору тактики лікування, розроблена нова нефрометрична оцінка пухлинного ураження нирки (NCIU-нефрометрія), яка дає можливість чітко встановити покази до резекції нирки або нефректомії.

Вперше базуючись на великій кількості проспективних клінічних випадків розроблений новий комбінований підхід до лікування локалізованого нирково-клітинного раку у поєднанні з неoad'ювантною таргетною терапією, що у 70% пацієнтів привело до регресії пухлини, і визначена оптимальна тривалість проведення неoad'ювантної таргетної терапії, яка становить 2 цикли.

Вперше визначено прогностичні маркери відповіді локалізованого нирково-клітинного раку нирки на проведення неoad'ювантної таргетної терапії.

Вперше доведено що використання неoad'ювантної таргетної терапії не впливає на швидкість клубочкової фільтрації. Дана методика також не призводить до збільшення тривалості операції та кількості ускладнень, але достовірно підвищує об'єм крововтрати при проведенні резекції нирки.

Практичне значення одержаних результатів.

Завдяки розробленій та впровадженій у лікарську практику новій системі нефрометричного виміру пухлини нирки (NCIU-нефрометрія), яка систематизує та значно поширює покази до резекції нирки у пацієнтів на локалізовану форму нирково-клітинного раку, буде можливо значно покращити ефективність лікування шляхом збереження та функціонування органу, що призведе до продовження життя пацієнта та покращення його якості.

Широке впровадження локальної ішемії в хірургічну практику під час виконання резекції нирки надасть можливість не тільки адекватно візуалізувати всі структури нирки, що покращить уживання нирки та повний

гемостаз в рані, а також збереже функціональний стан всієї ниркової паренхіми при радикальному видаленні пухлини.

Використання розроблених на основі мультифакторного аналізу номограм та електронного калькулятора, які вказують на об'єм функціонуючої паренхіми нирки при різних локалізаціях пухлини, дає можливість вибрати доцільний метод лікування локалізованого нирково-клітинного раку нирки.

Впровадження в клініку неoad'ювантної таргетної терапії у комбінації з хірургічним лікуванням дозволяє зменшити розміри пухлини, що значно підвищує кількість резекцій нирки.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Метою роботи було підвищити ефективність лікування хворих на локалізований рак нирки шляхом покращення оцінки топографічних і анатомо-функціональних змін в нирках, вдосконалення показань до резекції нирки, сприяти поліпшенню оперативної техніки та принципів диспансеризації.

Об'єкт і предмет дослідження визначені коректно.

Основні результати, наукові положення, висновки дисертації ґрунтуються виключно на фактологічному матеріалі наукового дослідження, характеризуються глибокою аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітленні у 20 наукових статтях у фахових журналах рекомендованих ДАК України та у 39 тезах вітчизняних та зарубіжних конференцій. Отримано 3 патенти на винахід.

Дисертація складається із анотації, вступу, розділу матеріалу та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій списку використаних джерел та додатків. Повний обсяг дисертації викладений на 390 сторінках машинописного тексту. Робота ілюстрована 64 таблицями, 98 малюнками. У списку літератури наведено 348 джерел інформації.

У вступі автор аргументовано, послідовно і переконливо обґрунтовує актуальність теми дисертації, вибір методу лікування локалізованого нирково-клітинного раку нирки, новизну, теоретичне і практичне значення роботи, чітко формулює мету та завдання дослідження. Вступ написано добре і заперечень не викликає.

У 1 розділі автор висвітлює сучасні тенденції та проблеми оперативного лікування локалізованого нирково-клітинного раку. Важливим є те що у даному розділі автор роботи приводить, в основному, узагальнені думки та судження цитованих дослідників, уникаючи деталізації.

У 2 розділі автор представляє загальну характеристику програми організації та виконання наукового дослідження. Наведена послідовна етапність виконання наукової роботи.

Надано характеристику методам дослідження, серед яких виділено: загально-клінічні, функціональні, лабораторні, інструментальні. Окремо виділена методика визначення об'єму функціонуючої паренхіми та методика резекції нирки у пацієнтів із локалізованим нирково-клітинним раком.

Загалом такий не типовий для хірургічних наукових робіт перелік методів дослідження дозволяє по новому провести оцінку отриманих результатів.

В основу дисертаційної роботи увійшли результати лікування 1218 хворих з локалізованим нирково-клітинним раком нирки в стадії (T1-T2N0M0).

В 3 розділі автор аналізує клініко-лабораторні, патоморфологічні та функціональні зміни у хворих на локалізований нирково-клітинний рак.

Встановлено що порушень гомеостазу у пацієнтів з локалізованим нирково-клітинним раком на початкових стадіях хвороби не відбувається.

Досліджуючи морфологічні зміни в паренхімі нирки при локалізованому нирково-клітинному раку, автор встановив відсутність відмінностей гістометричних показників коркової речовини нирки по краю резекції та у протилежній частині нирки.

При аналізі впливу ішемії на функціональний стан нирки автором констатовано, що навіть нетривала ішемія (до 10 хв) призводить до незворотних змін у функціональному стані нирки.

Нефропротекторна дія в периопераційному періоді при раку нирки, яка базується на фармакологічній інгібіції ренін-ангіотензинової системи за допомогою інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів до ангіотензину II (еналаприл), а також застосування препаратів що покращують мікроциркуляцію в нирках (пентоксифілін, манітол) у поєднанні з керованою гіпотонією ураніділом значно попереджують порушення функції нирок в післяопераційному періоді.

У 4 розділі проводиться аналіз факторів, які впливають на вибір методу оперативного лікування пацієнтів на локалізованій нирково-клітинний рак.

Дане дослідження базується на великому ретроспективному аналізі результатів лікування 903 пацієнтів на локалізований нирково-клітинний рак.

Автором була розроблена нова нефрометрична система N.C.I.U нефрометрія, за допомогою якої стало можливим точно визначити покази та протипокази до резекції нирки або нефректомії.

В 5 розділі вивчався вплив неоад'ювантної таргетної терапії на розширення хірургічного збереження нирки у пацієнтів з локалізованим нирково-клітинним раком.

Було проведено порівняння 2 груп хворих. Одна група пацієнтів отримала комбіноване лікування у вигляді неоад'ювантної таргетної терапії (сунітініб, лазопаніб) з наступним хірургічним втручанням, а інша лікувалась лише хірургічним методом. Автор констатує що проведення 2 курсів неоад'ювантної таргетної терапії не впливає на функціональний стан нирки, не збільшує тривалість хірургічного втручання та периопераційних ускладнень, але значно розширює можливість виконання радикальної операції зі збереженням нирки.

Розділ 6 присвячений вивченню впливу оперативного лікування на якість життя та виживаність хворих з локалізованим нирково-клітинним

раком, де автор констатує що загальна та канцер-специфічна виживаність залежить від стадії захворювання, розміру та локалізації пухлини, які і є визначальними у виборі оперативного лікування.

Враховуючи відсутність підтверженої різниці виникнення локальних рецидивів після нефректомії та резекції нирки автор рекомендує ретельне диспансерне спостереження за хворими: кожні 3 міс до півроку, у подальшому кожні 6 міс до кінця першого року та щорічно в подальшому.

У 7 розділі автор проводить глибокий, змістовний і аргументований аналіз та узагальнення результатів дослідження, в якому Войленко О.А. не лише підсумовує та аналізує одержані результати, але й порівнює їх з даними інших дослідників та полемізує з ними. Розділ написано кваліфіковано, що свідчить про наукову зрілість здобувача.

Автор у своїй роботі опирається на чіткі наукові критерії стосовно обґрунтування і показань до запропонованих методів лікування та використовує надійні методичні підходи до визначення відповідних прогностичних факторів.

Весь комплекс методичних прийомів повністю відповідає цілям і задачам досліджень, кількість яких достатня для отримання достовірних результатів.

Дисертація базується на адекватних методах статистичної обробки отриманого матеріалу.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Дисертація Войленко О.А. «Оптимізація діагностики та хірургічного лікування локалізованого нирково-клітинного раку» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке в цілому заслуговує позитивної оцінки. Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення, обсягу, науково-теоретичного та практичного значення, висновків представлена дисертаційна робота не має. Необхідно зазначити, що в тексті дисертації трапляються поодинокі стилістичні та друкарські помилки. Деякі розділи роботи перевантажені таблицями, у розділі «Висновки» доцільно об'єднати 4

та 5 пункти, привести у відповідність кількість завдань дослідження до кількості висновків.

Питання до дисертанта під час офіційного захвсту:

1. У своїй роботі ви досліджували ефективність неоад'ювантної таргетної терапії локалізованого нирково-клітинного раку в залежності від розміру, локалізації пухлини, від об'єму функціонуючої паренхіми та її патогістологічної структури. Що з цих факторів є домінуючим у виборі показів до неоад'ювантної таргетної терапії?
2. Призначення неоад'ювантної таргетної терапії призводить до рестадіювання локалізованого нирково-клітинного раку у 32% пацієнтів. Чи доцільно збільшити кількість курсів неоад'ювантної таргетної терапії у пацієнтів з локалізацією пухлини в синусі нирки з метою підвищення кількості виконання резекцій нирки?

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Дисертаційна робота Войленко Олега Анатолійовича «Оптимізація діагностики та хірургічного лікування локалізованого нирково-клітинного раку» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – «Онкологія» Охорона здоров'я, є завершеною самостійною науковою роботою, у результаті виконання якої отримано науково обґрунтовані теоретичні і практичні положення, сукупність яких можна кваліфікувати як нове вирішення актуальної задачі онкології – покращення результатів ранньої діагностики та лікування пацієнтів з локалізованим нирково-клітинним раком.

Таким чином, за своїм об'ємом і рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Войленко О. А повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо

докторських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а сам автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Ренізент:

Завідувач кафедри променевої діагностики,
променевої терапії та онкології

Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова

МОЗ України, доктор медичних наук, професор



О.Г. Костюк



Підпис Костюк О.Г.
завіряю
Семик відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
І. Пирогова
20__ р.

*Вірючи кар'єршов
у свій раз 23.09.2016
Валентин Сергійович*



Левчук Г.В.