

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**на дисертацію Стаховського Олександра Едуардовича**

**«Оптимізація тактики комбінованого лікування інвазивних форм раку сечового міхура» 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 Стаховського О.Є. присвячене актуальній проблемі онкології – комбінованому лікування інвазивних форм раку сечового міхура.

### **Актуальність теми**

Рак сечового міхура займає до 72 % серед усіх новоутворень сечової системи. Особливої уваги заслуговує поширеність патології та її тенденція до зростання в промислово-розвинутих країнах світу здебільшого серед осіб молодого, працездатного віку. Збільшення чисельності хворих на рак сечового міхура в Україні має особливе значення у зв'язку з аварією на ЧАЕС. За прогнозами тенденція до зростання захворюваності буде зберігатись.

Головним методом в комплексному лікуванні хворих на РСМ залишається хірургічний. Результати органозберігаючих операцій в більшості випадків залишаються невтішними: п'ятирічне виживання складає 25-50%, а частота рецидивів коливається від 50 до 90%, в тому числі впродовж першого року після оперативного лікування до 50%. Враховуючи той факт що місцево-поширені та метастатичні форми раку сечового міхура призводять до стійкої інвалідності з великою вірогідністю прогресії давно

виникла необхідність глибокого та фундаментального вивчення даної патології.

В представленій для рецензії роботі, вперше у клінічній практиці запропонований принципово новий підхід до тактики лікування хворих з місцево-поширеним або метастатичним раком сечового міхура (РСМ), який передбачає виконання циторедуктивного оперативного лікування (циторедуктивної цистектомії) з послідувочою системною ПХТ. Згідно отриманим результатам, циторедуктивна цистектомія є профілактичним заходом розвитку загрозливих для життя ускладнень місцево-поширеного РСМ, серед яких є профузна кровотеча, уретерогідронефроз та хронічна ниркова недостатність, та створює позитивні умови для проведення комплексного лікування, і тим самим, покращує показники виживаності пацієнтів. Авторами науково обґрунтована доцільність використання мультимодальної аналгезії на основі дексетопрофену та парацетамолу з епідуральним блоком і ранній початок парентерального харчування при проведенні цистектомії сприяють адекватному знеболенню, ранньому відновленню нутритивного стану та зменшенню тривалості лікування хворих на місцево-поширений та метастатичний РСМ.

Саме тому дисертація Стаховського О.Є. є, безсумнівно, сучасною і актуальною.

### **Зв'язок дисертації з науковими програмами, темами, планами.**

Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Вдосконалити показання та тактику комплексного лікування хворих з місцево-поширеним та метастатичним раком сечового міхура» (шифр теми ВН.14.01.07.159-15, номер державної реєстрації 0115U000808; 2015-2017рр.)

## **Наукова новизна одержаних результатів.**

Автор вивчав комбіноване лікування локалізованих, місцево-поширених та метастатичних форм раку сечового міхура, досліджував якість життя пацієнтів, досліджував імунне мікрооточення, розробляв протокол мультимодального підходу хірургії швидкого відновлення.

Вперше при оцінці імунного мікрооточенням виявлений зв'язок між кількістю CD163<sup>+</sup>-макрофагів в м'язово-інвазивних карциномах та підвищенням їх кількості в перитуморозній стромі з несприятливим прогнозом та достовірним зменшенням термінів виживаності пацієнтів.

Вперше розроблено та адаптовано протокол мультимодального підходу хірургії швидкого відновлення (МПХШВ) для радикальних та циторедуктивних цистектомій з різними видами деривації сечі.

Вперше визначено, що виконання тазової лімфаденектомії у хворих з регіонарним (N3) та віддаленим (M1) метастазуванням не доцільно через збільшення тривалості операції в середньому на 20 хв, кількості периопераційних ускладнень на 18 % при відсутності впливу на загальну 2-річну виживаність хворих (Log-Ranktest  $p = 0,71$ ).

Вперше розроблено та науково обгрунтовано доцільність проведення модифікованої уретерокутанеостоми, який показав високу ефективність, а саме: простота виконання, зниження кількості післяопераційних ускладнень раннього післяопераційного періоду в 2,3 разів та зменшення післяопераційного ліжка дня на 2,7 ( $p < 0,01$ ).

Вперше вдосконалені покази та протипокази до циторедуктивної цистектомії, оцінена її ефективність.

Вперше вдосконалені показання до об'єму цистектомії в залежності від розповсюдження РСМ, статі та віку хворих.

Вперше проведений порівняльний аналіз віддалених результатів простатзберігаючої цистектомії, оцінена якість життя таких пацієнтів в

післяопераційному періоді в порівнянні з класичною радикальною цистектомією.

Вперше проведена оцінка ефективності відновлення уродинаміки, резервуарна функція резервуарів при трансректальних способах відведення сечі.

Вперше вивчені та оцінені віддалені онкологічні результати та лікування хворих після циторедуктивної цистектомії у пацієнтів з запущеними формами РСМ.

### **Практична цінність роботи**

В роботі розроблений та впроваджений в практику новий мультимодальний підхід хірургії швидкого відновлення для цистектомії з ілеоцистонеопластиком та вивчено застосування такого протоколу, для пацієнтів, яким показана циторедуктивна цистектомія з різними варіантами відведення сечі. Застосування МПХШВ дозволило значно знизити період перебування пацієнтів в стаціонарі та зменшити їх больові відчуття. Вдосконалення хірургічної техніки при виконанні простатзберігаючої цистектомії, яка в комбінації з ілеоцистонеопластиком методом DoubleU дозволяє зберегти сексуальну функцію та високі показники нічного та денного утримання сечі у пацієнтів з локалізованим захворюванням, а отже безпосередньо вплинути на позитивні результати якості життя таких пацієнтів.

Автором запропонована та запатентована нова методика нашкірної деривації сечі, модифікована уретерокутанестомія, що є ефективною за рахунок скорочення часу операції, зниження рівня післяопераційних ускладнень та нетривалий післяопераційний ліжко-день.

Для поширених та метастатичних форм автор вивчав місце циторедуктивної цистектомії і довів її високу ефективність в порівнянні з

стандартним підходом малоінвазивної хірургії та системної терапії. В результаті проведеного рандомізованого дослідження встановлено, що операцією вибору при розповсюдженому РСМ є циторедуктивна цистектомія без лімфаденектомії. Проведення останньої не впливало на загальну тривалість життя, але підвищувало кількість пери операційних ускладнень і збільшувало час оперативного втручання.

**Достовірність та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Одержані здобувачем результати є достовірними та об'єктивними. Дисертаційна робота виконана на великому клінічному (504 хворих МІРСМ) матеріалі. Дослідження з позиції методології побудовані коректно, проведено на високому сучасному методологічному і методичному рівні, відповідно до критеріїв доказової медицини. В роботі використано сучасні та адекватні методи дослідження, статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою R-biostatistic.

**Особистий внесок здобувача.**

Дисертантом самостійно проведено аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи. Автор самостійно виконав основний об'єм клінічних досліджень, самостійно планував та оцінював методику хірургічних втручань та результати проспективних досліджень. Здобувач виконує самостійно весь спектр хірургічних оперативних втручань, які входять в дослідження, самостійно провів статистичну обробку отриманих даних.

Їм також були сформульовані основні наукові положення та висновки дисертації, здійснена підготовка матеріалів, що висвітлюють результати досліджень для їх публікацій. Патогістологічні та імуногістохімічні

дослідження клінічного матеріалу проведені разом із співробітниками лабораторії патоморфології НІР та лабораторії CSD відповідно.

### **Оцінка наукової та літературної якості, складу матеріалу і стилю написання дисертації та автореферату.**

Роботу оформлено згідно існуючих вимог. Робота викладена на 393 сторінках комп'ютерного набору, складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел (351 посилань), 163 рисунків і 66 таблиць. У вступі висвітлено актуальність проблеми, розкрито зв'язок дисертації з науковими програмами та темами, визначено мету і завдання дослідження, розкрито методи та дизайн дослідження, наведено новизну та практичну значимість отриманих результатів, приведені дані про особистий внесок здобувача та впровадження результатів.

Мета роботи в цілому відповідає темі дисертації, а завдання за спектром досліджень сформовані відносно мети. У розділі «Матеріали і методи дослідження» детально описано умови постановки експериментальних досліджень та використаних методів.

### **Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

Аналіз літературних даних дає глибоке уявлення про проблему яка постала перед дисертантом. Аналіз сучасних стратегій та детальне описання проблематики комбінованого лікування в контексті української буденності, все це знайшло відображення в огляді літератури. В розділі велику увагу приділено молекулярно-генетичним підтипам раку сечового міхура, що знаходить відгук у сучасних підходах лікування та є вкрай важливими прогностичними факторами та факторами які потенційно мають перспективу стати діагностичними.

## **Розділ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

В цьому розділі автор надає описову статистику всієї групи пацієнтів яких було включено у дослідження. Здобувачем ретельно описані гіпотези та наукові питання яку поставали у кожному із 9 досліджень. Описані функціональні особливості когорти пацієнтів із раком сечового міхура, наведена вичерпна інформація про структуру підгруп, їх особливості.

Надано характеристику методам дослідження, серед яких виділено: загально-клінічні, функціональні, лабораторні, інструментальні, морфологічні та статистичні.

## **Розділ 3. ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ІМУННЕ МІКРООТОЧЕННЯ М'ЯЗОВО-ІНВАЗИВНИХ УРОТЕЛІАЛЬНИХ КАРЦИНОМ: ВІД ОЦІНКИ ДО ПРОГНОЗУ.**

Розділ присвячено патогістологічній характеристиці, аналізу імунофенотипу та прогностичних маркерів, проаналізовано залежність імунофенотип пухлин із виживаністю, аналізу відомих факторів прогнозу захворювання та нових потенційних імуногістохімічних маркерів. Автор встановив що значущими факторами, що впливали на виживаність пацієнтів з м'язово-інвазивними уротеліальними карциномам були такі патогістологічні ознаки, як: ентоз, наявність третинних лімфоїдних скупчень, інфільтрація карциноми нейтрофілами. При оцінці імунофенотипу уротеліальних карцином виявлено що лише 26,2% карцином були високо-імуногенними. При оцінці імунного мікрооточення м'язово-інвазивних карцином встановлено превалювання серед імунних клітин макрофагів з переважанням M2-поляризації і простежувалась чітка асоціація з несприятливим прогнозом та зменшенням термінів виживаності

пацієнтів. МІ-УК демонстрували високу експресію GLUT-1, вираженість якої була асоційована з експресією PD-L1.

#### **Розділ 4. ОПТИМІЗАЦІЯ ЦИСТЕКТОМІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОШИРЕННЯ РСМ. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ АРИХАКТЕРИСТИК, ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХАХ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ВИЖИВАНОСТІ ХВОРИХ НА МІРСМ**

В даному розділі автор констатує, що РСМ обумовлює порушення уродинаміки верхніх сечовивідних шляхів та негативно впливає на функцію нирок, що у 50% призводить до хронічної ниркової недостатності. Такий стан ставить акцент на хірургічне лікування і унеможлиблює хіміотерапію. Цистектомія у хворих на пізніх стадіях РСМ має виконуватись як з метою усунення загрозової для життя симптоматики так і для покращення якості життя пацієнта. Вибір деривації сечі не має впливу на загальну виживаність пацієнтів, але кожний варіант деривації сечі має свій профіль післяопераційних ускладнень та опосередковано впливає на якість життя пацієнтів з МІРСМ.

#### **Розділ 5. ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ДЕРИВАЦІЇ СЕЧІ ПІСЛЯ ЦИСТЕКТОМІЇ**

В розділі автором описана класичні та удосконалені методики відведення сечі, особливо приділена увага різним варіантам ілеоцистонеопластики, трансректальної деривації сечі. Ретельно описані покази та протипокази до різних методів деривації сечі, алгоритм дії онколога при прийнятті рішень. Відображена необхідність вдосконалення існуючих варіантів трансректальної деривації сечі та описані результати лікування м'язевоінвазивного раку сечового міхура презентованим



методом створення ілеосигморезервуару, ефективність якого оцінена в порівнянні з деривацією за Майнц II.

В розділі детально описується методика формування оригінального, запатентованого варіанту відведення сечі – унілатеральної уретерокутанеостоми, що є простим, але ефективним варіантом деривації сечі, особливо для пацієнтів із запущеними стадіями. Тривалість хірургічного втручання складає в середньому  $187 \pm 73$  хвилини, що значно менше традиційних операцій. Методика не передбачає резекції кишки для пластики, що знижує рівень післяопераційних ускладнень до 11,7 %, а післяопераційний ліжко-день до  $7,2+2,5$ .

Вдосконалення простазберігаючої методики цистектомії призвело до покращення функціональних результатів оперативних втручань з основним ефектом збереження еректильної функції та утримання сечі.

## **Розділ 6. РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ЦИСТЕКТОМІЇ В КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ПОШИРЕНИХ І МЕТАСТАТИЧНИХ ФОРМ МІРСМ.**

Під час проведення рандомізованого дослідження автор встановив, що при розповсюдженому РСМ циторедуктивна цистектомія без лімфаденектомії є операцією вибору. Проведення лімфаденектомії для такої групи пацієнтів не підвищує загальну виживаність, але має більшу кількість периперіопераційних ускладнень. Такий підхід у порівнянні із ПХТ значно покращує якість життя пацієнтів за рахунок зниження показників больових відчуттів і загального здоров'я пацієнтів та підвищення показників психічного здоров'я пацієнтів, та не впливає на її загальну тривалість.

Визначено, що виконання циторедуктивної цистектомії є профілактичним заходом розвитку загрозливих для життя ускладнень місцевопоширеного РСМ: профузна кровотеча, уретерогідронефроз та хронічна ниркова

недостатність, чим забезпечує умови для проведення комплексного лікування і має тенденцію до покращення медіани виживаності пацієнтів.

## **Розділ 7. ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДИКИ ХІРУРГІЇ ШВИДКОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПРИ РАДИКАЛЬНИХ ТА ЦИТОРЕДУКТИВНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ У ХВОРИХ НА МІРСМ.**

Представлений розділ присвячений розробці мультимодального підходу швидкого відновлення або як ще в тексті називає «fast track surgery». Автором описані основні складові мультимодального підходу, більше уваги приділено хірургічній частині та післяопераційній реабілітації пацієнтів. Розроблена методика вивчалася в двох дослідженнях, при локалізованому РСМ та у пацієнтів після виконання циторедуктивних цистектомій.

Розроблені та оптимізовані протоколи хірургії швидкого відновлення показали перевагу їх застосування для локалізованих і місцево-поширених форм РСМ. Основною перевагою застосування такої методики було зниження показнику післяопераційного ліжко-дню, що істотно покращує та економить витрати, пов'язані з перебуванням хворого в стаціонарі.

## **Розділ 8. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

У 7 розділі автор проводить глибокий, змістовний і аргументований аналіз та узагальнення результатів дослідження, в якому автор 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 Стаховського О.Є. «Оптимізація тактики комбінованого лікування інвазивних форм раку сечового міхура» 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, а розділ огляд літератури можливо було скоротити.

### **Питання до дисертанта під час офіційного захисту:**

Питання №1. Ви вивчали кореляцію виживаності пацієнтів з МІРСМ в залежності від експресії декількох факторів а саме: PD-L1, наявності картин ентозу, маркера гіпоксії GLUT-1, двох альтернативних функціональних типів Т-лімфоцитів – цитотоксичних Т-клітин (CD8<sup>+</sup>), які є ефекторними клітинами протипухлинного імунітету з одного боку, та Т-регуляторних клітин, пухлино-асоційованих макрофагів M1 та M2.

Впровадження якого маркера в практичну онкологію має найбільше значення і може використовуватись як фактору прогнозу розвитку патології?

Питання №2. Фахові дослідження вказують що при патоморфологічному дослідженні пухлин сечового міхура у 3-5% виявлено плоскоклітину карциному. У Вас дана гістологічна форма зустрічається у 35,7%. Чому?

Питання №3. В одному із висновків Ви вказуєте що вид зовнішньої деривації сечі – УКС або деривація сечі за Брікером в однаковій мірі покращують уродинаміку по ВСШ і не мають статистично достовірної різниці. З іншого висновку випливає що деривація сечі шляхом УКС може бути I етапом перед виконанням деривації сечі за Брікером. Чому?

## **ЗАКЛЮЧЕННЯ**

Дисертаційна робота Стаховського Олександра Єдуардовича «Оптимізація тактики комбінованого лікування інвазивних форм раку сечового міхура» 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 інвазивними формами раку сечового міхура.

Таким чином, за своїм об'ємом і рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Стаховського О.Є. 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

Рецензент:

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