

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, доцента Мицик Юліана Олеговича на дисертаційну роботу Хареби Геннадія Геннадійовича на тему «Обґрунтування органозберігаючої хірургічної стратегії у пацієнтів зі складними пухлинами нирок» представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.06 - урологія

### **Актуальність обраної теми дисертації.**

У світовій структурі онкоурологічної захворюваності нирково-клітинний рак посідає третє місце після раку передміхурової залози та раку сечового міхура, а за смертністю головує серед них.

Сучасні дослідження, продемонстрували порівняні онкологічні результати нефректомії та органозберігаючої хірургії (ОЗХ) пухлин нирок на стадії T1. Проте резекція нирки виявляється кращим методом щодо збереження функції нирок, що поліпшує загальну виживаність пацієнтів у порівнянні з радикальною нефректомією. Тому у пацієнтів із наявними хронічними хворобами нирок ОЗХ є кращим варіантом хірургічного лікування, оскільки дозволяє уникнути подальшого погіршення функції нирок та необхідності гемодіалізу.

Сучасною тенденцією в лікуванні пухлин нирок є розширення показань до органозберігаючої хірургії. Органозберігаючі хірургічні технології є пріоритетним напрямом у лікуванні хворих з пухлинами єдиної нирки, двобічними новоутвореннями та при наявності виразної хронічної ниркової недостатності. Незадовільні результати лікування після двобічної нефректомії є вагомою підставою для удосконалення органозберігаючої хірургії пухлин нирок. Ризик переводу пацієнта до ренопривного стану виправдовує проведення органозберігаючої хірургії при найбільш складних пухлинах, незважаючи на труднощі та підвищені ризики ускладнень. Враховуючи рівень захворюваності на рак нирки, органозберігаючі операції при пухлинах нирок уявляються особливо важливими.

Таким чином, проблема органозберігаючого лікування пухлин нирок залишається остаточно не вирішеною, особливо коли характеристики пухлини обумовлюють її значну складність, а показання до органозберігаючої хірургії виходять за рамки стандартних рекомендацій до лікування цієї патології. З огляду на вищевикладене вважаю тему дисертаційної роботи Хареби Геннадія Геннадійовича повністю актуальною та науково обґрунтованою.

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

Дисертаційна робота виконана у відповідності з науковою тематикою кафедральних досліджень Харківського національного медичного університету «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень» (№ держресстрації 0116U004991).

#### **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.**

У поданій роботі здобувачем представлено ефективність та безпечність застосування органозберігаючої хірургії при злоякісних новоутвореннях нирок великих (>7см) та особливо великих (>10см) розмірів, мультифокальних пухлинах, новоутвореннях з повністю інтратренальним розташуванням, інвазією в нирковий синус у пацієнтів з абсолютними або елективними показаннями, а також залежно від віку хворих та їхнього загального стану. Обґрунтовано показання до органозберігаючої хірургії при цих видах пухлин.

Автором вивчено ефективність та науково обґрунтовано можливість виконання органозберігаючих хірургічних втручань при нирково-клітинному раку, що поширюється в ниркову та нижню порожнисту вену.

Розроблено хірургічну техніку ОЗХ з видаленням пухлин, що поширюються в венозну систему нирки, з використанням інтратренальної та

екстрауренальної тромбектомії. Представлено нові дані щодо онкологічних результатів та ускладнень цих операцій.

Продемонстровано результати хірургічного лікування пацієнтів з локальним рецидивом після ОЗХ. Обґрунтовано можливість проведення та визначено показання до повторної органозберігаючої операції при локальному рецидиві пухлини.

Вивчено ефективність і безпечність застосування екстракорпоральної органозберігаючої хірургії з аутотрансплантацією нирки, а також органозберігаючої хірургії пухлин нирок, що виконується *in situ* в умовах гіпотермічної перфузії нирки.

Вивчено прогностичні фактори складності операції, виникнення інтра- та післяопераційних ускладнень, локального рецидиву, метастазування, виживаності пацієнтів при органозберігаючому хірургічному лікуванні пухлин нирок.

Розроблено нову шкалу оцінювання складності органозберігаючої хірургії пухлин нирок (STORMS), яка враховує критерії, що раніше не використовувалися в нефрометричних системах. За допомогою проспективного дослідження доведено ефективність цієї шкали.

На основі шкали STORMS розроблено хірургічну стратегію використання органозберігаючих операцій залежно від складності пухлин нирок і стану пацієнтів.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Практичне значення роботи полягає в тому, що нова шкала оцінки складності органозберігаючої хірургії пухлин нирок (STORMS) стандартизує тактику лікування хворих на рак нирки та допомагає визначитися з хірургічними методами лікування, що дозволяє збільшити відсоток хворих, яким буде проведено органозберігаюче лікування, що сприяє збереженню функції нирок і потенційно знижує ризик розвитку серцево-судинних розладів. Розробка і удосконалення оптимального і раціонального органозберігаючого хірургічного підходу для пацієнтів з абсолютними

показаннями дозволяє уникнути ренопрівного стану, необхідності відразу використовувати гемодіаліз.

Представлений алгоритм хірургічного лікування раку нирки в залежності від характеристик пухлини і особливостей пацієнта дозволяє поліпшити результати органозберігаючої хірургії для пацієнтів з відносними показаннями. У пацієнтів із наявними хронічними хворобами нирок органозберігаюче лікування дозволяє уникнути подальшого погіршення функції нирок. Економічна ефективність дослідження полягає в скороченні фінансових витрат на лікувальні заходи у хворих зі злякисними новоутвореннями нирок, шляхом вибору оптимальної хірургічної тактики лікування, прогнозування та запобігання важких інтра- і післяопераційних ускладнень, зменшенні кількості ліжко-днів перебування на стаціонарному лікуванні, зменшення кількості пацієнтів з вираженою ХНН та запобігання необхідності системного гемодіалізу. Це знижує економічне навантаження на систему охорони здоров'я за рахунок.

Впровадження результатів дослідження дозволяє поліпшити ефективність лікування, зменшити інвалідизацію пацієнтів, підвищити якість життя та соціальну адаптацію хворих зі злякисними новоутвореннями нирок.

Результати досліджень впроваджено в практику роботи КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім.В.І.Шаповала» (м. Харків), ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України» (м. Харків), КНП "Міська клінічна лікарня №2 імені проф. О.О. Шалімова" ХМР (м. Харків), КНП «Обласний центр онкології» (м. Харків), використовуються в навчальному процесі на кафедрі урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза Харківського національного медичного університету, кафедрі загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

### **Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Результати дисертаційної роботи базуються на значній кількості клінічного матеріалу. Усі етапи дослідження були проведені з дотриманням міжнародних вимог біоетики. Для основного етапу роботи було використано результати лікування 701 пацієнта, для проспективного дослідження – результати 64 пацієнтів.

У дисертації було використано комплекс сучасних та адекватних за інформативністю загальноклінічних, морфологічних, анатомічних, променевих методів дослідження. Статистичний аналіз отриманих результатів забезпечений застосуванням переконливих та достатніх за об'ємом статистичних критеріїв, що обумовлює вірогідність висвітлених в дисертації положень та висновків.

Дисертаційна робота Хареби Геннадія Геннадійовича виконана на високому методичному рівні та повністю відповідає дизайну дослідження. Основні результати дослідження представлені в рисунках та таблицях, що суттєво полегшує сприйняття матеріалу, ілюструє та доповнює текст роботи.

Висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи відповідають її завданням, є достатніми за обсягом і повністю базуються на отриманих результатах

### **Повнота викладених матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

За темою дисертації опубліковано 51 друковану роботу, у тому числі 27 статей у виданнях, що входять в перелік, затверджений МОН України; з них 6 статей – у виданнях які входять до наукометричної бази Scopus та 7 статей - у періодичних виданнях країн Європейського союзу (Італія, Норвегія, Угорщина, Словенія, Чехія, Польща). Доповіді результатів дисертації представлено у вигляді 24 тез, що надруковані у збірниках наукових конференцій, конгресів, симпозіумів.

## **Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційна робота Хареби Г.Г., викладена державною мовою на 361 сторінках друкованого комп'ютерного тексту; оформлена відповідно до вимог ДАК України, щодо дисертацій. Складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому матеріалів та методам дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатку. Роботу ілюстровано 51 таблицями, 84 рисунками. Список літератури містить 287 джерел, у тому числі 230 іноземних авторів.

**Анотації** викладені державною та англійською мовами. У стислій формі представлено мету та основні результати дослідження, які доповнені викладенням наукової новизни та висновками.

Після **вступу**, у якому міститься інформація щодо актуальності обраної теми, мети та завдань дослідження, об'єкту та використаних методів дослідження, представлено наукову новизну, практичну значимість роботи, особистий внесок здобувача, подані дані щодо апробації дисертації, відомості про публікації, описані структура та обсяг представленої роботи.

**Огляд літератури** змістовно розкриває епідеміологію злоякісних пухлин нирки, етапи розвитку та клінічне обґрунтування органозберігаючої хірургії при різних видах пухлин нирки.

У **2 розділі** «Матеріал і методи дослідження» автором представлено клінічну характеристику хворих, методи обстеження та принципи хірургічного лікування пацієнтів.

**Розділ 3** «Органозберігаюча хірургія складних пухлин нирок» містить п'ять підрозділів, присвячених ОЗХ пухлин нирок великих розмірів, пухлин нирок з внутрішньовенним розповсюдженням., мультифокальних пухлин нирок, інтрапаренхімних пухлин нирок, пухлин нирок за імперативними показаннями.

Автор у підсумку констатує, що органозберігаюче лікування у пацієнтів з пухлиною єдиною нирки, двобічними новоутвореннями та наявністю ХНН є складною проблемою. Такі пацієнти часто потребують застосування складних технологій лікування, що безумовно відбивається на хірургічних та онкологічних результатах. Але незважаючи на це, ОЗХ виявляється особо цінною і ефективною для пацієнтів коли є необхідність запобігти ренопривного стану, оскільки перехід до гемодіалізу є синонімом суттєвого зниження якості життя пацієнта та пов'язано зі зниженням виживаності пацієнтів.

**Розділ 4** «Трансплантаційні технології в органозберігаючій хірургії пухлин нирок» присвячено екстракорпоральній ОЗХ з аутотрансплантацією нирки та ОЗХ пухлин нирок в умовах гіпотермічної перфузії *in situ*.

Автором зазначено, що за рахунок високої складності та інвазивності, ці операції залишаються вельми рідкісними, які застосовуються у окремих, добре відібраних пацієнтів. Основними перевагами такого підходу є адекватна візуалізація зони резекції, безкровне операційне поле і можливість тривалої безпечної ниркової ішемії. Проте вони можуть супроводжуватися важкими ускладненнями, зокрема розшаруванням інтими і кров'яним тромбозом ниркової артерії.

**У 5 розділ** «Фактори складності органозберігаючої хірургії» автор обґрунтовує вибір факторів складності органозберігаючої хірургії пухлин нирок та об'єктивно їх оцінює. В підсумку, після проведення об'єктивної оцінки впливу ряду факторів складності на результати ОЗХ пухлин нирок дисертантом було визнано, що суттєво ускладнюють технічне виконання операції наступні фактори: розмір пухлини >7 см; переднє розташування пухлини в нирковому синусі; внутрішньовенна інвазії новоутворення; мультифокальність пухлини; локальний рецидив пухлини або наявність попередніх операцій на нирці; наявність перинефриту. Збільшують ризик післяопераційних ускладнень: поганий загальний стан пацієнта (ECOG<sub>≥</sub>2

балів); наявність імперативних показань до ОЗХ. Суттєво не впливають на складність ОЗХ: вік пацієнта; наявність каменю в нирці з новоутворенням.

**Розділ 6** присвячений онкологічним результатам органозберігаючої хірургії пухлин нирок, в якому дисертантом висвітлені випадки локальних рецидивів після органозберігаючої хірургії пухлин нирок та хірургічне лікування пацієнтів з даною патологією. В окремому підрозділі представлено віддалені онкологічні результати органозберігаючої хірургії пухлин нирок.

В підсумку автор доходить висновку, що органозберігаюча хірургія є ефективним та безпечним методом лікування пухлин нирок. Загальна частота прогресії після ОЗХ на протязі 5-річного спостереження не перевищує 5,0%, а частота ізольованих локальних рецидивів – 1,5%.

В той же час, виживаність хворих безпосередньо залежить від складності ОЗХ: 5-річна загальна виживаність є достовірно гіршою в пацієнтів з пухлинами >70 мм ( $p<0,004$ ), віком більше 70 років ( $p<0,039$ ), загальним станом за шкалою ECOG $\geq 2$  ( $p<0,035$ ) та хворих з імперативними показаннями ( $p<0,018$ ). На 5-річну вільну від прогресії виживаність достовірно впливає наявність великої пухлини >70 мм ( $p<0,001$ ), внутрішньовенна інвазія ( $p<0,043$ ), мультифокальність ( $p<0,041$ ), повторна ОЗХ при рецидиві пухлини ( $p<0,001$ ) та імперативні показання до ОЗХ ( $p<0,001$ ).

У **розділі 7** «Ускладнення органозберігаючої хірургії пухлин нирок» автор резюмує, що достовірними прогностичними факторами негативного прогнозу розвитку важких післяопераційних ускладнень ОЗХ є: великий розмір пухлини >70 мм ( $p<0,004$ ), внутрішньовенна інвазія пухлини ( $p<0,001$ ), повністю інтрапаренхімне новоутворення ( $p<0,001$ ), наявність абсолютних показань до ОЗХ ( $p<0,001$ ) а також поганий загальний стан пацієнта за шкалою ECOG ( $p<0,05$ ).

У **розділі 8** дисертантом представлено оригінальну шкалу оцінки складності ОЗХ пухлин нирок та аналіз її ефективності. Автором надані



приклади паралельної оцінки складності пухлини за оригінальною шкалою STORM та за загально відомою шкалою R.E.N.A.L. В результаті виявилось, що шкала STORM продемонструвала кращі результати ніж R.E.N.A.L. в прогнозуванні виду оперативного лікування пухлин нирок в залежності від їх складності.

У підсумку розділу дисертант наголошує, що клінічними прикладами переваги нової шкали оцінки складності ОЗХ, може бути будь яке новоутворення, що має характеристики які додатково оцінюються оригінальною шкалою STORMS на відміну від інших систем нефрометрії (внутрішньовенна інвазія, мультифокальна пухлина, розповсюдження в синус нирки, рецидив новоутворення, наявність перинефрита, поганий загальний стан пацієнта та наявність імперативних показань до ОЗХ)

У розділі «**Аналіз та обговорення отриманих даних**» автором проведений аналіз отриманих результатів власних досліджень у порівнянні з даними інших авторів.

**Висновки** логічно пов'язані та повністю висвітлюють встановлені завдання дисертаційного дослідження та його мету.

Представлені сім **практичних рекомендацій** щодо тактики лікування хворих на рак нирки.

У **списку літератури** переважають роботи закордонних авторів за останні 5 років, а також представлено досвід українських вчених з цієї тематики.

У **додатку А** представлений список публікацій здобувача та дані щодо апробації результатів дослідження у вигляді тез.

### **Зауваження до змісту дисертаційної роботи**

Після ознайомлення з дисертацією мною не було виявлено принципових недоліків та зауважень щодо стилю викладення та оформлення як дисертації, так й автореферату. Зустрічаються поодинокі технічні та

граматичні помилки, які суттєво не впливають на загальний науковий рівень дисертації, її практичну значимість для практичної охорони здоров'я.

У порядку дискусії хотілось би визначитися з наступними запитаннями:

- Чи виконували Ви лімфодисекцію при органозберігаючій хірургії у Ваших пацієнтів?
- Існує думка, що виконання органозберігаючої операції не доцільно, якщо залишок паренхіми нирки буде менше 50%. Як Ви відноситеся до цього ствердження, і як часто Ви виконували операції коли залишалось менше половини нирки?
- Чи вважаєте Ви, що нова шкала оцінки складності є більш складною та громіздкою ніж ті, що вже існують?

#### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Хареби Геннадія Геннадійовича на тему «Обґрунтування органозберігаючої хірургічної стратегії у пацієнтів зі складними пухлинами нирок», подана до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 у Харківському національному медичному університеті є самостійною завершеною науковою роботою, у якому міститься нове вирішення актуальної проблеми онкоурології – підвищення якості лікування хворих на рак нирок шляхом розроблення оптимальної органозберігаючої хірургічної тактики і формування ефективних алгоритмів допомоги для пацієнтів з цією патологією.

За актуальністю, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, новизною отриманих результатів, їх практичним значенням, обсягом та оформленням, рівнем методичного вирішення поставлених завдань дисертаційна робота Хареби Геннадія Геннадійовича «Обґрунтування органозберігаючої хірургічної стратегії у пацієнтів зі складними пухлинами нирок», повною мірою відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження

наукових ступенів”, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. та №656 від 19.08.15 р., що пред’являються до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «урологія».

Офіційний опонент:

професор кафедри урології

Львівського національного  
медичного університету ім. Д. Галицького,

доктор медичних наук



*Мицик Ю.О.*

Підпис

Засвідчую *св. Мицик Ю.О.*

Провідний фахівець  
відділу кадрів  
ЛМНУ ім. Данила Галицького

Мицик Ю.О.