

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Широкограда Валерия Ивановича на диссертационную работу Жумабаева Нурлана Кыстаубековича на тему «Повторная резекция почки у больных с рецидивом рака после органосохраняющих операций», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

Актуальность темы исследования

Работа посвящена повторной резекции почки у больных с рецидивом рака почки после ранее проведенного органосохраняющего хирургического лечения. Тема мало разработана.

НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина является бесспорным Флагманом в изучении и лечении рака почки (РП), включая расширенные операции при местном распространении опухолей почек, в т.ч. с вовлечением Нижней полой вены, вплоть до камер сердца.

Отрадно отметить, что в центре уделяется внимание не только расширенным операциям в запущенных стадиях заболевания рТЗв-с N0-1 M0-1, но и при локализованных формах РП, где основным методом за последние 10-15 лет стали нефронсберегающие операции. А, как мы знаем, 4-9% больных с впервые установленным РП в России имеют 1 стадию заболевания – почти половина!

Но в связи с широким внедрением в клиническую практику органосохраняющих операций на почках, - ожидаемо растет число пациентов, потенциально предрасположенных к возникновению у них рецидивов или появлению новых опухолей в сохранившейся после резекции ткани почки. «Золотым стандартом» при появлении опухолей в резецированной ранее почке – является повторная операция в объеме органоунесения – нефрэктомия. Но, далеко не всегда этот объем приемлем для больного! Особенно это касается пациентов: - с единственной (или единственно функционирующей) почкой; - при двухстороннем поражении почек; - при первично-множественных

опухолях почки; - при несветлоклеточных опухолях с потенциалом мультилокулярного роста и др.

Автором впервые в России представлен анализ статистически значимых результатов повторных органосохранных операций в объеме ре-резекции почки, который доказал свое право на существование: при сопоставимых с нефрэктомией интра- и послеоперационных осложнениях; онкологических результатов лечения. Но, с огромным преимуществом в плане отдаленных результатов и качества жизни этого непростого контингента больных! Многие из них, благодаря органосохранным повторным операциям на почке избегают терминальной стадии ХПН и гемодиализа.

Безусловно, повторные органосохранные операции предполагают под собой технические сложности во время хирургического вмешательства и рост интра- и ранних послеоперационных осложнений, требуют высокого профессионализма от всей операционной бригады. Только одно это вызывает глубочайшее уважение к онкологам, занимающимся данной проблемой.

Таким образом, судя по немногочисленным публикациям с небольшой выборкой больных, повторная резекция может быть преимущественным вариантом лечения при рецидиве рака почки после органосохраняющих операций. Этому вопросу и посвящено данное исследование.

**Степень обоснованности научных положений и выводов,
сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Работа построена на тщательном анализе историй болезни 64 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение с 2000 по 2022 годы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Объем и качество представленного материала являются достаточными для решения сформулированных задач работы и делают результаты исследования обоснованными. Обработка данных проводилась с применением современных статистических методов, соответствующих поставленным задачам.

Диссертационная работа Жумабаева Нурлана Кыстаубековича написана в классическом стиле на 134 страницах машинописного текста,

иллюстрирована 35 таблицами и 12 рисунками. Включает введение, 3 главы: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, а также обсуждение, заключение, выводы, список используемых сокращений и литературы. По материалам диссертации опубликовано 2 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура научного труда отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, существенных замечаний к ней нет. Полученные в исследовании данные имеют огромное практическое значение для клинической онкологии.

Во введении в краткой форме представлена актуальность проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методы исследования.

Глава I. Обзор литературы написан подробно, хорошим литературным языком, содержит информацию о том, что с одной стороны, повторная резекция почки позволяет сохранить почечную функцию, с другой стороны, остаётся риск повторных рецидивов в сохраненной почке. В связи с тем, что резекции почки широко применяются относительно недавно, последние 20 лет, а также с небольшой частотой рецидивов после органосохраняющих операций, данные литературы по поводу ре-резекции ограничены. Несмотря на скудность исследований по данной теме в мировой литературе, автором приведено достаточное число исследований по изучению результатов повторной резекции почки у больных с рецидивом рака почки после нефронсберегающих операций. В целом, в главе отражено современное состояние проблемы и обоснована целесообразность проведения данного исследования.

Особо хочется отметить, что автор в обзоре литературы уделил большое внимание терминологии и, прежде всего, - понятию «местный рецидив». Данные литературы в этом вопросе весьма разноречивы, а значит во многих случаях мы (онкологи) говорим «на разных языках», не имея единого подхода!

«Местный рецидив при РП (раке почки)» может быть: - по краю предшествующей резекции (позитивный край), что наиболее характерно, по данным авторов, для папиллярного ПКР (почечно-клеточного рака), для наследственного синдрома ПКР;

- в оставшейся части почки, вне зоны предшествующей резекции. Я, например, по-прежнему не уверен: А стоит ли это расценивать, как «местный рецидив»? А может – это самостоятельная, вновь возникшая опухоль?

Подтверждением этому является и сама представленная работа. В группе Нефрэктомий (n=27) в 3-х случаях морфология первичной опухоли не совпала с данными гистологии рецидива: 1) в одном случае, после первой резекции (злокачественная эпителиоидная ангиомиолипома), - при последующей нефрэктомии в рецидиве выявлен светлоклеточный рак; 2) у одного больного первично имелся светлоклеточный ПКР, а в рецидиве – транслокационный рак; 3) еще у одного больного – первично установлен светлоклеточный рак, а в рецидиве – хромофобный рак. В группе больных в ре-резекцией почки при рецидиве (n=37): в 3-х случаях при первой резекции верифицирован папиллярный ПКР, а при повторной резекции по поводу «местного рецидива» - светлоклеточный ПКР.

Кроме того, Нурлан Кыстаубекович четко подтвердил данными литературы:

- влияние на прогноз и резектабельность – нефрометрических шкал (в том числе - при повторных резекциях, что очень важно с практической точки зрения)!

- слабую корреляцию положительного хирургического края с местным рецидивом при первичном pT1 раке почки (Kang et al., 2016г);

- наличие четкой корреляции с рецидивами при первичном pT2-3 и степени III-IV по Фурману, особенно у пациентов с неблагоприятными патоморфологическими признаками (саркоматоидная и рабдоидная дифференцировка). Позитивный край резекции, по данным литературы отмечается у 7,8% с частотой рецидива – у 5,6% при сроках наблюдения 33мес на 1240 больных после резекции почек (Shah P.H., 2016г).

Глава II. Содержит информацию о материале и методах, где указываются критерии включения больных в исследование, методики обследования и лечения, методы статистической обработки (включая собственно базу в таблице Excel; статанализ в программе IBM SPSS Statistic 26; t-критерий Стьюдента; сравнение по количественному показателю с помощью U-критерия Мана-Уитни; сравнение процентных долей хи-квадрат Пирсона; точного критерия Фишера; выживаемость по методу Kaplan-Meier; различия выживаемости log-rank тест; прогностически значимые для выживаемости факторы: - одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox).

Первичная резекция почки проводилась как в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, так и в других клиниках. В исследование ретроспективно и проспективно включены медицинские данные 64 больных, которым было проведено хирургическое лечение в отделении онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 года по 2022 год по поводу локального рецидива рака почки после ранее проведенных нефронсберегающих операций. Из них 37 пациентам проведена повторная резекция почки (основная группа) и 27 - выполнена радикальная нефрэктомия (контрольная группа). Группа рер-езекции и группа нефрэктомии были сопоставимы по демографическим, клиническим характеристикам.

В разделе подробно описаны клинико-морфологические данные больных, методика оценки объективных эффектов и отдаленных результатов лечения, техника хирургического вмешательства, а также методы статистической обработки материала. Замечаний к главе нет.

Глава III посвящена сравнительному анализу непосредственных, функциональных и онкологических результатов лечения пациентов с рецидивом рака почки после органосохраняющих операций, подвергнутых ререзекции или нефрэктомии. Также представлены результаты повторной резекции у пациентов с единственной почкой. Данная глава является ядром всей диссертационной работы, в ней отражаются доказательства

преимущества ре-резекции в сохранении почечной функции, общей выживаемости; продемонстрирована безопасность повторной резекции у больных с рецидивом рака после ранее перенесенных нефронсберегающих операций.

В группе ре-резекций почки (n=37), - 34 больным была выполнена открытая и 3 – эндоскопическая операция. В связи с техническими сложностями повторных операций на той же зоне, ожидаемо отмечено увеличение длительности операции до 158мин (143-173) и объема кровопотери - до 500мл (350-1000мл), в сравнение с первичной резекцией. Но при этом время тепловой ишемии удалось свести к приемлемому минимуму (среднее – 22мин, от 19 – до 24мин), что позволило максимально сохранить функциональное состояние почки в отдаленном периоде после операции и минимизировать ишемические повреждения почечной паренхимы с незначительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Из серьезных осложнений отмечен мочево́й затек у 3 пациентов (8,1%), что ожидаемо при повторных резекциях почки. Отрадно отметить, что у всех 37 больных после повторной резекции морфологически определялся негативный край резекции – R₀.

Автор отследил Безрецидивную выживаемость: в трех случаях у больных наблюдался 3-й рецидив; а еще в 5 случаях – третий рецидив с отдаленными метастазами. При анализе безрецидивной выживаемости выявлено 2 негативных и статистически значимых фактора: - возраст до 60 лет (вероятность рецидива выше в 9,91раз); - и степень клеточной анаплазии – G3. В исследуемой группе (ре-резекций почки) безрецидивная выживаемость составила 78,4%, что потенциально сопоставимо с контрольной группой, в которой риски рецидива в связи с нефрэктомией – резко снижаются и составили – 85,2% (статистически недостоверно, по данным автора).

При оценке Канцерспецифической выживаемости выявлен один статистически значимый фактор – единственная почка: риск умереть от РП – в 26,8 раза выше, чем у больных с наличием двух почек! Правда, автор

отмечает, что в 6 из 7 случаях больных с единственной почкой, - контрлатеральная почка была удалена по поводу рака и при стадии pT3. А вот канцерспецифическая выживаемость в основной группе показала более благоприятную тенденцию, составив – 94,4%, против группы сравнения – 87,0% (статистически недостоверно, по данным автора).

В Общей выживаемости статистически значимыми негативными факторами явились: - исходная СКФ; - отдаленные показатели СКФ; - сопутствующие заболевания (прежде всего преобладали хронические болезни почек). Трехлетняя Общая выживаемость в группе ре-резекций составила 91,9%, против 70,4% в группе нефрэктомий, что более, чем на 20% выше! И это статистически достоверный показатель. То есть, более, чем у пятой части больных после ре-резекции получено достоверное увеличение общей выживаемости!!!

Изложение главы представляется логичным и последовательным. Замечаний к данной главе нет.

В главе «Обсуждение» подводится критический итог работы. Полученные результаты представлены в контексте данных зарубежной литературы, при этом продемонстрировано совпадение по многим параметрам.

В данном разделе автор обсуждает состояние проблемы, высказывая свои суждения и обращаясь к сведениям из литературного обзора. Рассматривает вопросы операционного доступа, необходимости создания ишемии почки, останавливается на технических особенностях выполнения резекции почки, обосновывает относительную безопасность выполнения повторной резекции почки. Особое внимание уделено функциональным результатам. Представленные в диссертации результаты соответствуют данным других авторов, представленных в обзоре литературы.

Завершает работу глава «Заключение», которая консолидирует основные результаты диссертационной работы, полученные в исследовании.

Выводы в полной мере отражают результаты проведенного исследования и логично вытекают из материала исследования, соответствуют поставленной цели и задачам.

Основным итогом данной работы является подтверждение необходимости более широкого внедрения в практику органосберегающих видов лечения (в том числе хирургического) при выявлении относительно небольших рецидивов. Так, СКФ в отдаленном периоде после ре-резекции оказалась почти в 2 раза выше (60 ± 27 мл/мин/1,73 кв.м.) против нефрэктомии (38 ± 17 мл/мин/1,73 кв.м.) со снижением от исходного предоперационного уровня СКФ – более, чем в 5 раз: 5 мл/мин/1,73 кв.м. в группе повторных резекций и 27 мл/мин/1,73 кв.м. в группе органосохраняющих операций.

При этом, объем операции (ре-резекция или нефрэктомия) значительно не повлияли на такие онкологические результаты, как канцерспецифическая и безрецидивная выживаемость. А повторная резекция даже способствовала увеличению общей выживаемости.

Практическая значимость данной работы очень высока, с учетом необходимости пересмотра тактики лечения больных с «местными рецидивами» РП после предшествующего органосохраняющего лечения.

Но, хочется подчеркнуть, что данный подход (повторные резекции почек) должен осуществляться персонафицировано и в условиях специализированных онкологических (онкоурологических) служб, с возможностями применения всего комплекса противоопухолевого лечения, включая онкохирургию, все виды лучевого лечения, весь спектр лекарственной противоопухолевой терапии.

Диссертационная работа хорошо оформлена, представлен большой клинический и иллюстрационный материал в виде таблиц, рисунков.

Для решения поставленных в работе задач использованы современные методы статистической обработки. Цифровой материал подвергнут

тщательному анализу, с учетом принципов доказательной медицины, что позволяет считать полученные результаты достоверными.

Замечания: Принципиальных замечаний нет. Несущественные замечания не влияют на суть, научность и практическую значимость диссертации.

Данные статистики по раку почки автором приведены за 2020г, хотя материал представлен и поздними сроками (2000г – 2022г).

Мне кажется нецелесообразным в сравнительном анализе группы исследования и контрольной группы ориентироваться на послеоперационный койко-день: ре-резекция почки и нефрэктомия – это несопоставимые как по сложности самой операции, так и по риску интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, хирургические вмешательства! Даже пациенты после первичных резекций почки требуют большего нахождения в стационаре, чем больные после нефрэктомии.

Можно также отметить, что онкоморфология постоянно развивается, пересматривается морфологическая классификация. Так, в настоящее время папиллярный РП в новом пересмотре (2024г) уже не подразделяется на 1 и 2 подтип (п. 1.2, стр. 13 обзора литературы), хотя на момент набора и обработки материала автором, данное разделение на подтипы имело место.

Заключение

Диссертационная работа Жумабаева Нурлана Кыстаубековича, является научно-квалификационной самостоятельной работой, в которой содержится решение важных задач клинической онкологии, способствующих оптимизации лечения больных с местным рецидивом рака почки после ранее перенесенной нефронсберегающей операции.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Жумабаева Нурлана Кыстаубековича полностью соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Заведующий онкоурологическим отделением
государственного бюджетного учреждения
здравоохранения города Москвы
«Московская городская онкологическая больница № 62
Департамента здравоохранения
города Москвы»,

д.м.н.



Широкорад Валерий Иванович

17.01.2025г.



Подпись д.м.н. В.И. Широкограда «Заверяю»
*Начальник отдела кадров
Н.А. Кузнецова*

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»
143515, Московская область, п. Истра, д. 27.
+7 (495) 536-01-70
gob62@zdrav.mos.ru