ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу Щукіна Дмитра Володимировича «Обґрунтування хірургічної стратегії при лікуванні нирково-клітинного раку з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням» подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06-урологія.

Актуальність теми. Відомо, що одним із найбільш складних, небезпечних та непередбачувальних ускладнень при хірургічному лікуванні пухлини нирки, які поширюються у просвіт ниркової та порожнистої вен є кровотеча та емболія легеневої артерії фрагментами тромбу. На превеликий жаль навіть у світовій літературі мають місце поодинокі повідомлення про техніку перев'язки ниркової артерії та її стан після тромбектомії (Zini L і співав., 2005), особливо якщо видаляються «високі» пухлинні тромби. Постійні пошуки методів хірургічного лікування хворих на пухлини нирок призвели до розробки альтернативних методів які дозволяють контролювати ретропечінковий та інтраперикардіальний відділи нижньої порожнистої вени. Але у 10-20% випадків особливість венозної системи не дозволяють виконувати необхідну мобілізацію печінки. Саме тому розробка нових методів контролю поза печінкового відділку нижньої порожнистої вени є актуальним питанням в оперативному лікуванні пухлинних тромбів. Контроль за дистальним кінцем пухлинного тромбу є найважливішим у хірургічному лікуванні цієї патології особливо при « високій (наддіафрагмальній) локалізації і успіх у великій кількості залежить від обраного доступу. В сучасний період більшість авторів відмовляються від трансстернального доступу, а дают перевагу виключно з боку черевинної порожнини. До цього часу не висвітлені інформації про можливості та безпеку різних варіантів доступу до супрадіафрагмальної частини порожнинної вени. Слід зазначити, що до сьогодення не вивчені клінічні аспекти кровотечі після кавотомії і евакуації тромбів. Тенденція до органозберігаючих хірургічних втручань при наявності пухлин у нирках вимагає нової хірургічної стратегії, вибору найбільш раціонального хірургічного підходу з метою запобігання ускладнень та попередження летальних випадків якраз в інтраопераційний момент. Незважаючи на те, що протягом майже століття вивчаються макроскопічно поширення пухлинного процесу по венам, все таки залишається багато питань, котрі пов'язані з патогенезом пухлинних тромбів, а так і морфологічної їх характеристики. Саме цим двом проблемам присвячена дана дисертація і саме в цьому її актуальність і значущість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.

Цінність дисертації полягає у тому, що вона є часткою НДР кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти на тему «Діагностика та лікування онкоурологічних захворювань» (№ держреєстрації 0110U002438)

Мета дослідження стосується підвищення якості лікування хворих на нирково-клітинний рак з внутрішньовенозним поширенням методом підбору оптимального доступу до пухлинних тромбів та формування дійових необхідних алгоритмів в процесі допомоги у пацієнтів хворих на дану патологію.

Щоб досягти запланованої мети було попередньо означено дев'ять завдань, котрі стосувалися хірургічної тактики тромбоектомії без попередньої перев'язки ниркової артерії; утворення поперечного тунелю під вічками печінкових вен; обґрунтувати оптимальний підхід до правого передсердя та наддіафрагмальному відділку нижньої порожнистої вени; дослідити частоту кровотечі; визначити основні джерела кровотечі; вивчити віддалені результати органозберігаючих операцій; та дослідити основні морфологічні характеристики внутрішньовенних пухлинних тромбів.

Цілком виправдані завдання (9), об'єкт та предмет дослідження. Методами дослідження всеоб'ємно використані загально клінічні, морфологічні, анатомічні, компьютерно-томографічні. Отримані результати дослідження статистично оброблені.

Наукова новизна роботи

Вперше запропонована пункційна проба та проведена оцінка її інформативності для прогнозування кровотечі. Доведена безпечність і можливість виконання хірургічних втручань з одночасним збереженням нирки. При цьому автором доведено, що основними причинами кровотечі є не варіантні поперекові вени, а інфраренальний відділок нижньопорожнистої вени. Автором описана ефективність Т-подібної діафрагмотомії з боку черевинної порожнини без розтину перикарда і правого пересердя. Представлена експресія різних імуногістохімічних маркерів цієї групи хворих у порівнянні з групою хворих на пухлину нирки без внутрішньовенозної інвазії.

Практичне значення результатів дослідження.

Формування поперечного тонелю під вічками головних печінкових вен, дозволила контролювати ретропечінкову НПВ, проведені порівняння та оцінка різних методів доступів до супрадіафрагмальної НПВ з боку черевинної порожнини; ідентифікація «зони ризику»; запропонований алгоритм профілактики кровотечі; удосконалення техніки органозберігаючої операції при нирково-клітинному раку методом екстраренальної та інтраренальної тромбектомії, що мають велике практичне значення для хірургів-урологів та онкоурологів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій.

Робота грунтується на результатах обстеження та лікування 590 хворих. Вік хворих коливався від 45 до 85 років. Велика кількість обстежених хворих в першу чергу із застосуванням клінічних методів -159 пацієнтів, радіологічних - 302, морфологічних 94, анатомічних 35 (кадаверн) та статистичні розрахунки дозволили обґрунтувати 12 висновків та 7

практичних рекомендацій для урологів і онкоурологів. Об'єктивність та достовірність аналізу не викликає сумніву.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Автором опубліковано 34 публікації, з яких 23 наукові праці надруковані у спеціалізованих журналах, з них 8 статей - одноосібно, 7 – у виданнях, які входять до наукометричних баз даних, окрім того видана 1 монографія, надруковано 9 тез в матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 1 патент. Таким чином в опублікованих роботах повністю відображені результати дослідження дисертації.

Аналіз опублікованих статей дає право вважати, що в них повністю відображені матеріали дисертації. Окрім того апробація результатів дисертації була широко озвучена як на наукових конференціях в Україні так і за її межами (Мадрид, 2015; Стокгольм, 2014; Москва, 2013; Бірмінгем, Великобританія, 2002).

Оцінка змісту дисертації.

Дисертація написана за класичною методою. Вона складається із вступу, огляду літератури, опису клінічного матеріалу та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, 12 висновків, 7 практичних рекомендацій і списку використаної літератури.

Перша глава присвячена огляду літератури сучасного стану по проблемі хірургічного лікування нирково-клітинного раку.

Автор дуже ретельно вивчив літературу присвячену даній проблемі. Він відмічає, що нирково-клітинний рак становить 2-3% серед онкологічних хворих та займає третє місце серед онкоурологічної летальності. Починаючи з історіографії проблему клітинно-ниркового раку до сьогодні повністю не вирішено. Автор критично проаналізував отримані результати авторів із доступної літератури і прийшов до висновку, що треба звернути увагу на такі проблеми, як не описані мікроскопічна картина пухлинних тромбів та ендотелія судин тромбу. Невідоме прогностичне значення пухлинних тромбів та їх протяжності. Він справедливо вважає, що пізнати морфологічні параметри внутрішньо венозної частини новоутворення є актуальним напрямком наукового пошуку.

Друга глава присвячена характеристиці клінічного матеріалу та методів дослідження. Слід зазначити, що робота включає клінічні, анатомічні, радіологічні та морфологічне дослідження. Автор досить детально описує кожний із методів обстеження.

Так анатомічне вивчення топографії нижньопорожнинної вени наддіафрагмального її відділку та в області правого передсердя було простежено на 35 кадаверах хворих чоловіків та жінок у віці від 42 до 85 років. Дисертант досить ретельно описує методику з метою поліпшити доступ хірургам-урологам до відповідної ділянки вени навіть без розтину перикарду.

Також у 302 хворих було проведено ретроспективне радіологічне обстеження особливо, що стосувалося варіантних поперекових вен, поперекових вен каворенального та інфраренального відділу НПВ.

В цьому розділі описані результати патоморфологічних досліджень пухлин нирок у 132 хворих з тромбами ниркової і нижньої порожнистої вени після нефректомії та 27 хворих при подібних тромбах але при органозберігаючих операціях. Автор дає ретельну характеристику гістологічним препаратам, та аналізує імуногістохімічні обстеження ПКР у 51 випадках.

Окрім цього дисертант приводить характеристику клінічному матеріалу, що отримали при обстеженні 159 хворих на нирково-клітинний рак. Автор звертає увагу на те, що у осіб за віком до 40 років захворювання зустрічалися рідше ніж у осіб старішими за 50 років (81,8%). Серед жінок ця патологія зустрічалася значно частіше.

Дисертант також дає характеристику клініко-морфологічним параметрам пухлин, співвідношенню поміж розмірами пухлин та рівнем розповсюдження пухлинних тромбів. В зв'язку з цим проводить аналіз різних методів хірургічного лікування хворих таких як нефректомії з тромбектоміями так і органозберігаючих операцій з тромбектоміями.

В цьому розділі він дає характеристику ускладненням котрі класифікують як інтраопераційні, ранні (до 30 днів після операції) та пізні післяопераційні (від 30 днів до року) у відповідності до шкали Clavien. При I-II вважає автор як легкі ускладнення, та III-IV-V-я тяжкі, котрі потребують реоперації, або потребують допомоги в умовах інтенсивної терапії. Автор рекомендує проводити відповідний моніторинг та дає характеристику статистичному обрахунку матеріалу.

Глава третя присвячена результатам хірургічної тактики котра включає виконання тромбектомії до перев'язки ниркової артерії.

Дисертант звертає увагу на те, що проблемою (дуже важкою) при радикальній нефректомії є тромбемболія легеневої артерії та кровотеча. Ці ускладнення є основною причиною інтраопераційної летальності. В зв'язку з тим, що це пов'язано в основному з технікою операційного втручання, тому дисертант аналізує різні способи доступу до ниркової артерії після тромбектомії. Автор помітив, що із лапаротомного доступу «шеврон» перев'язку ниркової артерії успішно проведено до тромбектомії у 79 (59,8%) випадках. У 59 (40,2%) цей доступ був визнаним рисковим саме через вищеозначені ускладнення. Окрім того дисертант у порівняльній характеристиці відзначає, що технічні труднощі були серед хворих котрим раніше проводили перев'язку ниркової артерії до тромбектомії і навпаки. Деякі утруднення спостерігалися при операціях на лівій нирці.

На думку автора більш безпечна операція – тромбектомія без попередньої перев'язки ниркової артерії. Результати при цьому методі не залежать від рівня розповсюдження внутрішньо венозної пухлини та не

супроводжуються погіршенням онкологічних параметрів (рівень метастазування 5-річне виживання).

У четвертій главі дисертант звертає увагу на те, що тяжкість хірургії «високих» пухлинних тромбів залежить від знання доступу до супрадіафрагмальному і ретропечінковому сегментам нижньої порожнистої вени.

Також дається характеристика розміщенню вен у поза печінкової частині, котрі короткі, з тонкими стінками та варіабельну локалізацію з метою попередження масивної кровотечі. Автором виявлено, що під вічками головних печінкових вен мають місце аваскулярні зони шириною до 1,0 см, через котрі може бути проведено судинний зажим без додаткової мобілізації печінки. В цій главі приводяться дані анатомічного дослідження з метою проведення поперечного тунелю під вічками головних печінкових вен. Дисертант ретельно змальовує значення безпеки поперечного тунелю під вічками головних печінкових вен. Звертає увагу на те, що якщо тромб поширюється завище вічка головних печінкових вен, треба застосовувати декілька варіантів діафрагмотомічних доступів до супрадіафрагмальної частини нижньої порожнистої вени. Дисертант вказує, що утворення поперечного тунелю під вічками головних печінкових вен можливо у 80-90% пацієнтів. Ця хірургічна техніка дозволяє утриматись від перев'язки геть усіх дрібних вен мобілізації печінки та попередити ускладнення з ним зв'язаним . Найкраще виконувати поперечний тунель під вічками головних печінкових вен у тому випадку коли не більше ніж ½ довжини вени покрито печінкою.

П'ята глава присвячена характеристиці хірургічного доступу через черевину до супрадіафрагмального відділку нижньопорожнинної вени. Дисертант слушно звертає увагу на те, що доступ до супрадіафрагмального відділку є контролем над верхнім кінцем тромбу.

В одному із перших підрозділів якраз дається аналіз для виконання та безпечності хірургічних доступів до вказаного сегменту. Це підтверджується анатомічним обстеженням 35 кадаверів та опит лікування 12 пацієнтів котрі були оперовані з приводу нирково-клітинного раку тромб котрого розповсюдився вище вічок головних вен. Черевинний доступ діафрагмотомії виконувався Т-образним, а іноді додатково доповнювався циркулярним (4 хворих), а тільки циркулярний доступ виконувався у 6 хворих. Загальний рівень інтраопераційних ускладнень складав 41,7%, котрі виникли в основному під час травми НПВ. Кровотеча складала у середньому 112,5±13,4 мл (50,0-200,0). Автор приходить до висновку, що доступ до супрадіафрагмального відділку НПВ та до правого пересердя без розчину перикарда є адекватним та безпечним.

У шостій главі дана характеристика кровотечі при видаленні тромбів із порожнини НПВ. Автор об'єктивно дає оцінку цьому явищу, детально аналізує причини. Серед 69 хворих середня загальна крововтрата протягом операції складала 1823,9± 324,5 мл (200,0 -8500 мл). Кровотеча після

каватомії спостерігалася у 39 (56,5%) пацієнтів. Найбільша кровотеча помічена при видалені супрадіафрагмальних тромбів інвазуючих ковальну стінку. Спаяність тромбу з кавальним ендотелієм значно не впливали на ступінь кровотечі під час евакуації тромбу. Автор цілком слушно пропонує пробу з пункцією ізольованої частки НПВ, з метою прогнозування кавальної кровотечі.

Сьома глава присвячена загальним результатам хірургічного лікування нирково-клітинного раку з внутрішньовенним поширенням. Автор вказує, що серед 132 оперованих середній ліжко-день складав 18,0±3,8 доби. Операції в середньому продовжувалися у середньому 186±38,8 хв. Середній показник периопераційних ускладнень досягав 56,8%, інтраопераційні ускладнення спостерігалися у 59 (44,7%) хворих, а післяопераційні – 36 (27,3%). Переопераційна летальність спостерігалась в 10 (7,6%) випадках. При цьому, якщо тромб не виходив за межі ниркової вени летальності не було.

Від емболії легеневої артерії загинули 2 хворих із 10, що складало 1,5% серед усіх 132 хворих. У периопераційному періоді слід особливо звертати увагу на серцево-судинну систему, а також наявність кавального фільтру у порожнини НПВ. Показники збереження життя спостерігали у 53 хворих з тромбами вени нирки, та у 45 з тромбами НПВ. У середньому хворі жили 30,6±5,6 міс. Загальні 2-х та 5-ти річні збереження життя не перевищували 83,8% та відповідно 36,9%. Прогресія пухлини була помічена у 63 (64,3% пацієнтів в середньому через 25,8±4,6 міс.

Восьма глава присвячена результатам органозберігаючих операцій, котрі виконувалися у хворих з клітинно-нирковим раком та внутрішньовенними тромбами.

Автор цілком доцільно провів ретроспективний аналіз результатів різних органозберігаючих хірургічних втручань цієї групи хворих. Під наглядом було 27 осіб (12 чоловіків і 15 жінок). Середній вік котрих 59,7±6,5 років. Серед них у 25 хворих внутрішньовенне розповсюдження пухлини було виявлено під час операції, а бо при кінцевому патоморфологічному обстежені. У двох хворих після органозберігаючої операції помічено локальний рецидив хвороби у вигляді внутрішньовенозного тромбу. При аналізі клінічного матеріалу виявлялося, що у більшості хворих пухлини проростали тільки в одну сегментарну вену (88%), а в одному випадку пухлина проростала в три різні вени. Пухлинні тромби класифікували як інтраренальні (внутріниркові вени – 19 (76%) пацієнтів), та екстраренальні (пухлина проникала у поза ниркову частину ниркової вени – 6 (24%) пацієнтів). Проводилася стандартна енуклеорезекція з тепловою ішемією (23 хворих), сегментарною ішемією – у 6 хворих (24%), та у 2 хворих (8%) застосовувалася холодова ішемія.

Дисертант вказує на те, що загальний рівень периопераційних ускладнень серед 25 хворих досягав 32% (8 хворих). Ранні післяопераційні ускладнення помічені у 4 (16%) хворих. Серед котрих 1 хворий помер.

Дисертант спостерігав декотрі ускладнення в післяопераційному періоді: позачеревинні гематоми, підвищення рівня креатинину, тромбоз артерії нирки. У середньому хворі жили 30,4 місяця.

Слід зазначити, що показники 5-річного спостереження були значно кращими у групі хворих з органозберігаючої хірургії. Дисертант вважає, що при виборі тієї чи іншої методики операції треба знати: розміри та локалізацію пухлини, розмір пухлинного тромбу, інвазію пухлинного тромбу у стінку вени, чи є додаткові ниркові вени.

Автор дуже детально вивчав та рекомендує звернути особливу увагу на розміри тромбів, їх інтра, або екстраренальні розташування. Особливо треба знати чи є додаткові вени нирки, щоб знати про відбудову судинних колатералей після операції. Автор робить висновок, що внутрішньовенозне поширення нирково-клітинного раку є причиною локального рецидиву після органозберігаючих операціях ниркових новоутворень у 0,4% випадках.

Дев'ята глава присвячена патоморфологічним дослідженням пухлинних тромбів. Для цього обрано 94 хворих, котрі розподілені на три групи. В першій де нирково-клітинний рак був без інвазії в венозні судини (21 хворий), друга з мікроскопічною інвазією венозні судини (22 хворих) і третя з макроскопічною інвазією пухлини в судини – 51 хворий. Дисертант диференціював тромби з характеристиками тканин від непластичного до таких, що мали фібринозні синехії з ендотелієм. Іноді спостерігалися пухлини з поодинокими або декількома кистами, що спонукало відносити такі пухлини до кістозної форми клітинно-ниркового раку, а інколи спостерігали кальциноз.

Автор рекомендує підходити до методу оперативного втручання у кожному випадку індивідуально. Матриксна металопротеіназа і фактор росту ендотелію судин мають велику роль у патогенезі внутрівенозного поширення клітинно-ниркового раку. Все це повинно враховуватись при визначені об'єму оперативного втручання.

Наприкінці роботи дисертант аналізує та узагальнює результати роботи. Аналізуючи історіографію даного питання, автор ознайомився з отриманими попередниками результатами лікування хворих на пухлинно-клітинний рак, критично оцінив набутки по даній проблемі та обрав метод лікування пухлинно-клітинного раку, декілька під іншим кутом зорую. Так він вважає і це довів у своїй роботі, що тромбектомія без попередньої перв'язки ниркової артерії більш безпечна, ніж при попереднній перев'язки артерії нирки з подальшою тромбектомією. При рекомендованій методі фрагментації тромбу менше фрагментуються, а так і попереджуються емболії легеневої артерії. Передній підхід до ниркової артерії після тромбектомії є оптимальним коли стандартні доступи до артерії неможливі. Дисертант вважає, що поперечний тунель під вічками головних печінкових вен як альтернативу piggyback мобілізації. Ці методи доповнюють один одного. Доступ Т- образний діафрагмотомії та циркулярної діафрагмотомії є найбільш ефективним та менше травматичним у порівнянні із стернотомією. Не дивлячись на це автор

спостерігав кількість інтраопераційних ускладнень, що складало 41,7%. Найчастіше фіксували травму нижньочеревинної вени (27,3%) при поперечній діафрагмотомії. Найбільший рівень крововтрати помічений при видалені супрадіафрагмальних тромбів інвазуючих кавальну стінку. Дисертантом особисто була запропонована проба пов'язана з тиском крові у ізольованому відділку НПВ. Статистично доведено, що післяопераційні ускладнення рідко зустрічалися у хворих якщо тромби були в ниркових венах (12,7%), а при тромбі у кавальній зоні – 40,6%. Автор окрім того ратує за розширення показників для органозберігаючих операцій і на це він чітко має свою точку зору, так як базується на результатах особистого дослідження (27 хворих).

З метою визначення патогенетичної особливості внутрішньовенозного поширення нирково-клітинного раку проведено патоморфологічне дослідження у 94 хворих. Доведено, що внутрішньовенозні неопластичні тромби складаються із пухлинних клітин, з'єднуючої тканини, та фібрину з різним співвідношенням у різних хворих.

Отримані при дослідженні результати дали змогу підвищити якість лікування хворих на нирково-клітинний рак з внутрішньовенними тромбами за рахунок модернізації етапів хірургічних втручань, формування алгоритмів профілактики кровотечі і вибору доступу до ниркової артерії з метою тромбектомії.

Таким чином, цей підрозділ дає повну загальну оцінку науковій роботі. 12 висновків автором обґрунтовані повністю. Дисертант приводить 7 рекомендацій для впровадження у практику лікарям-урологам. Використано 199 літературних джерел в тому числі 166 іноземних авторів, що свідчить про те, що він досконально знайомий з даною проблемою. Робота викладена на 301 сторінці машинописного тексту її ілюстровано 75 таблицями та 114 малюнками.

Складається враження, що автор теоретично збагачений, та висококваліфікований фахівець.

Принципових зауважень немає.

Десятий розділ «Аналіз і узагальнення результатів» декілька перевантажений даними. Його можливо скоротити без втрати важливості для роботи.

При детальному знайомстві з роботою виникли наступні питання:

1.Чи можливо з Вашої точки зору виділити елективні показники до органозберігаючої хірургії нирково-клітинного раку з внутрішньовенозним поширенням?

2.Чи часто приходилось змінювати попередні плани лікування в залежності від результатів проби?

3.Яке прогностичне значення імуногістохімічних маркерів внутрішньовенозних пухлинних тромбів, котрі були вивчені у Вашій дисертації?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Щукіна Дмитра Володимировича «Обґрунтування хірургічної стратегії при лікуванні нирково-клітинного раку з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням» є самостійною, закінченою, науково-дослідницькою роботою з актуальної проблеми сучасної урології. В цій роботі отримано нові, науково обгрунтовані результати, що в сукупності вирішують проблему концепції обґрунтування хірургічної стратегії при лікуванні нирково-клітинного раку з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням, що дозволило поліпшити його ефективність.

Вважаю, що представлена дисертація має важливе наукове значення і за своєю актуальністю, науковою та практичною значущістю, обсягом проведених досліджень та іншим показникам відповідає вимогам п.10 „Порядку присудження наукових ступенів" затверджених постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., а сам автор заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.06 – урологія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри урології, променевої діагностики і терапії,
Запорізького державного медичного університету,
доктор медичних наук, доцент Г.В. Бачурін

Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького державного медичного університету
«___» _____ 20___ р. Підпис