

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Харківського
національного
медичного університету
д.мед.н., професор Капустник В. А.

« _____ 2021 р.

Витяг

з протоколу № 1

засідання фахового семінару кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза Харківського національного медичного університету щодо проведення попередньої експертизи з оцінки наукової новизни, теоретичного та практичного значення результатів дисертаційної роботи здобувача кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза ХНМУ Баларабе Умара Мохаммеда на тему: «Оптимізація лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Урологія»

7 вересня 2021 р.

м. Харків

Голова фахового семінару: доктор медичних наук, професорка Андоньєва Н.М., професорка кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза ХНМУ.

Присутні члени комісії: завідувач кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза ХНМУ, д. мед. н., професор Лісовий В.М.; наукові керівники, професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза, д.мед. н., професор Щукін Д.В. та к. мед.н., доцент кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я ХНМУ Лісова Г.В., д. мед. н., професор Гарагатий І.А., д.мед.н., професор Савенков В.І., д.мед.н.,

проф. Мальцев А.В., к.мед.н., доц. Аркатов А.В., к.мед.н., доц. Хареба Г.Г., к.мед.н., доц.Демченко В.М., д.мед.н., доц. Книгавко О.В., к.мед.н., доц. Криворотько Ю.В., к.мед.н., доц. Колупаєв С.М., к.мед.н., доц. Гуц. О.А., к.мед.н., доц. Дубовик М.Я, к.мед.н., ас. Ханжин В.В., к.мед.н., ас. Гарагатий А.І., ас. Грушка М.А., к.мед.н., ас. Панасовський М.Л., к.мед.н., ас. Андреев С.В., к.мед.н., ас. Желєзнікова М.О., к.мед.н., ас. Валковська Т.Л.

Порядок денний: Апробація дисертаційної роботи здобувача кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза ХНМУ Баларабе У.М. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Урологія» на тему: «Оптимізація лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами».

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Харківського національного медичного університету протокол № 10 від 17.10. 2019 року.

Наукові керівники:

д. мед. н., професор Щукін Дмитро Володимирович, професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза;

к. мед. н., доцент кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я ХНМУ Лісова Ганна Володимирівна

Термін виконання роботи – 18.10.2019– 31.12.2023 рр.

Рецензенти:

1. Доктор медичних наук, професор Мальцев Андрій Володимирович, директор «Університетської клініки» Харківського національного медичного університету;

2. Кандидат медичних наук, доцент Аркатов Андрій Валентинович, доцент кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза ХНМУ

Із запитаннями до дисертанта та в обговоренні результатів роботи виступили: завідувач кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза ХНМУ, д. мед. н., професор Лісовий В.М.; д. мед. н., професор Гарагатий І.А., д. мед. н., професор Савенков В.І., к.мед.н., доц.

Аркатов А.В., к.мед.н., доц. Хареба Г.Г., к.мед.н., доц. Демченко В.М., к.мед.н., доц. Криворотько Ю.В., к.мед.н., ас. Панасовський М.Л., ас. Андреев С.В

На підставі доповіді Баларабе У.М, відповідей на запитання, виступів рецензентів та дискусії одноставно ухвалили такий висновок:

Актуальність дисертаційного дослідження та його зв'язок з науковими планами Харківського національного медичного університету

Догма про обов'язковість видалення іпсилатеральних надниркових залоз при хірургічному лікуванні пухлин нирок сформувалася в 70-і роки ХХ століття на підставі робіт Robson Ch.J. et al. (1969) і Skinner D.G. et al. (1978) коли вважалося, що рівень адренального ураження досягає 10%. Сучасні дослідження показують, що сфера адренального ураження, як правило, не перевищує 3%, а при пухлинах нирки розмірами більше 7 см - 4,4%. Вивчення частоти контралатеральних метастазів продемонструвало, що вона досягає 1%. Але деякі автори вважають, що ризик ураження контралатеральних надниркових залоз такий самий, як і іпсилатеральних. Інформація про ізольовані білатеральні метастази НКР обмежена приблизно двома десятками повідомлень.

Хоча необхідність іпсилатеральної адреналектомії при виконанні радикальної нефректомії нині оспорується більшістю дослідників, існує певна частина пацієнтів, яка може мати деякі переваги в онкологічних результатах при видаленні надниркових залоз. Проте, прогностичні чинники адренального метастазування вивчені ще недостатньо, що не дозволяє точно визначити показання до використання цієї онкологічної тактики. Нині ці параметри не досліджені у пацієнтів з НКР, які мають об'ємні утворення різного генезу в іпсилатеральній наднирковій залозі.

Треба враховувати вкрай погану виживаність хворих з адренальними метастазами, яка становить в середньому 10-15 місяців. Тому вивчення параметрів виживаності у пацієнтів з різними видами метастазів в надниркові залози є важливим питанням цього розділу онкоурології.

Сучасна тенденція розширення показань до використання органозберігаючих утручань почала активно реалізовуватися в адренальній хірургії. Ці операції нині застосовуються при лікуванні кіст, аденом і навіть феохромоцитом надниркових залоз. Можливість виконання резекції надниркових залоз при його метастатичному ураженні залишається дискутабельним питанням як з технічної, так і з онкологічної точки зору і, поза сумнівом, потребує подальшого дослідження. Нині не існує шкали складності виконання адреналзберігаючої хірургії у пацієнтів з пухлинами надниркових залоз. Цей факт свідчить про необхідність розроблення цього прогностичного інструменту.

Лікувальна тактика у пацієнтів з рідкісними формами адренальних метастазів, зокрема з іпсилатеральними і контралатеральними метакронними або із синхронними білатеральними метастазами, а також з метастазами, які мають макроскопічне внутрішньовенозне поширення, зазвичай, визначається індивідуально на підставі показників адренальної функції, стану хворого й параметрів інвазивності пухлини. Лікувальні рішення у цих пацієнтів не завжди бувають однозначними, оскільки у більшості випадків лікар стикається з дуже складними клінічними ситуаціями. До цього часу у світовій літературі є лише поодинокі повідомлення про хірургічне лікування адренальних метастазів нирково-клітинного раку з поширенням в ниркову або нижню порожнисту вену. Ця обставина свідчить про необхідність активного вивчення й систематизації інформації про цю рідкісну патологію, що сприятиме вдосконаленню лікувальної стратегії і поліпшенню онкологічних результатів.

Усе вище перелічене визначає актуальність планованого наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до НДР кафедр хірургічного профілю Харківського національного медичного університету на тему «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин

верхніх та нижніх кінцівок із використанням мініінвазивних методик у пацієнтів з високим ризиком розвитку післяопераційних ускладнень», № держреєстрації 0116U004991, у якій здобувач був виконавцем та його власне дослідження стало фрагментом цієї науково-дослідної роботи.

Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їх новизна

Дисертаційна робота містить систематизований і сучасний підхід до вирішення наукового завдання, яке передбачає підвищення якості лікування пацієнтів, що страждають на нирково-клітинний рак з адренальними метастазами.

Отримані результати наукового пошуку дозволили доповнити клінічні знання про структуру синхронної іпсилатеральної патології надниркової залози у пацієнтів з нирково-клітинним раком. Зокрема, продемонстрована частота злоякісної патології надниркової залози в групах органозберігаючої хірургії і радикальної нефректомії, а також клініко-морфологічні особливості адренальних метастазів.

Оцінено прогностичне значення різних клініко-морфологічних параметрів пацієнтів і пухлин в плані диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у хворих з нирково-клітинним раком.

Проведено порівняльне оцінювання параметрів виживаності пацієнтів з різними формами адренальних метастазів. Продемонстровано прогностичне значення клініко-морфологічних параметрів пухлин і пацієнтів щодо загальної виживаності.

Уперше представлено результати органозберігаючої хірургії адренальних метастазів ПКР, оцінено здійсненність і безпеку цього хірургічного підходу. Уперше розроблено шкалу оцінювання складності адреналзберігаючої хірургії при пухлинах надниркової залози.

Описано рідкісні форми метастазів у наднирковій залозі, включаючи пацієнтів з внутрішньовенозним поширенням адренальних вогнищ.

Продемонстровано можливість таргетної терапії у хворих з адреналопривним станом.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, базується на глибокому вивченні автором джерел інформації, науково-інформаційного пошуку щодо цієї проблеми, підтверджується методологічно правильною побудовою, достатньою кількістю обстежених пацієнтів, застосуванням сучасних методів досліджень, усебічним статистичним аналізом одержаних результатів з використанням комп'ютерної техніки. Результати отримано на апаратурі, яка пройшла державний метрологічний контроль.

Робота переконливо обґрунтована, наукові положення, висновки та рекомендації достовірні, повністю випливають з фактичного матеріалу, мають теоретичне й практичне значення.

Наукове та практичне значення одержаних результатів

У дисертаційній роботі представлено теоретичне та практичне вирішення актуального наукового завдання, спрямованого на поліпшення результатів лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами шляхом розроблення оптимальної клінічної тактики на підставі вивчення різних клініко-морфологічних і прогностичних параметрів цих пацієнтів.

Частка синхронної злоякісної патології іпсилатеральної надниркової залози у пацієнтів, що страждають на нирково-клітинний рак і мають показання до адреналектомії, становить 25%. По відношенню до всіх 2084 оперованих пацієнтів з НКР цей показник не перевищував 1,3%. У групі органозберігаючої хірургії він був значно нижчий - 0,2%, тоді як у групі радикальної нефректомії досягав 2,2%.

Прогностичне значення в плані диференціальної діагностики адренальних метастазів і аденом у пацієнтів з нирково-клітинним раком продемонстрував тільки один параметр: внутрішньовенозне поширення пухлини нирки.

Характеристики самих адренальних утворень не були об'єктивними прогностичними параметрами. Іпсилатеральна адреналектомія показана лише у пацієнтів з пухлинами нирок, що поширюються в ниркову або в нижню порожнисту вену.

Загальний рівень інтра- і післяопераційних ускладнень при видаленні НКР з об'ємними утвореннями надниркових залоз досягає 19,8% і 16% відповідно. Достовірних відмінностей щодо інтраопераційних ускладнень у підгрупах адренальних метастазів і аденом виявлено не було. При порівнянні цих підгруп щодо післяопераційних ускладнень виявлено їх достовірну перевагу кількості ($p < 0,021$) й тяжкості у пацієнтів з метастатичним адренальним ураженням. Ці відмінності достовірно відрізнялися при оцінюванні ускладнень за шкалою Clavien – Dindo \geq III ($p < 0,015$). Серед вивчених чинників прогнозу післяопераційних ускладнень найважливішими були об'єм інтраопераційної крововтрати > 1 л ($F = 10,189$) і розміри ниркової пухлини > 10 см ($F = 5,201$).

Медіана загальної виживаності пацієнтів з різними формами адренальних метастазів НКР була $28,0 \pm 0,72$ місяця, тоді як медіана виживаності без прогресії пухлини - $16,0 \pm 0,56$ місяця. При цьому показники 3-річної загальної виживаності та виживаності без прогресування не перевищували 52,4 % і 19,0% відповідно. Об'єктивних відмінностей у виживаності між пацієнтами усіх вивчених підгруп (синхронні іпсилатеральні, синхронні білатеральні та метакронні метастази) не визначено. Найбільше прогностичне значення щодо загальної виживаності у пацієнтів з різними формами адренальних метастазів мали такі параметри, як розмір пухлини нирки > 7 см ($F = 4,632$), об'єм інтраопераційної крововтрати > 1 л ($F = 8,444$), наявність пухлини верхнього полюсу нирки ($F = 10,102$) і внутрішньовенозне поширення ниркового новоутворення ($F = 8,444$).

Оцінка результатів ОЗХ продемонструвала, що при середніх розмірах адренальних утворень $17,8 \pm 6,2$ мм периферична локалізація пухлини в наднирковій залозі мала місце тільки у 43,8% пацієнтів, а об'єм залишку

надниркової залози після резекції був менше 30% в 37,5% випадків. Ушкодження основної адренальної вени було відзначено в 18,8% спостережень. Післяопераційних ускладнень за шкалою Clavien - Dindo \geq III ідентифіковано не було. Медіана загальної виживаності в групі метастазів не перевищувала 20 місяців. У групі аденом надниркових залоз цей показник був на 8,5 місяців довше. Рівень локальних рецидивів у залишку надниркової залози після ОЗХ адренальних метастазів досягав 25%, що свідчить про необхідність ретельного вибору показань до цього хірургічного підходу.

Запропонована шкала оцінки складності адреналзберігаючої хірургії пухлин надниркових залоз VSLP дозволяє виокремити 4 типи операцій на підставі результатів візуальних досліджень (МДКТ, МРТ).

У пацієнтів із синхронними двобічними метастазами в надниркові залози одномоментний хірургічний підхід є здійснимим і безпечним (середня крововтрата $800 \pm 81,6$ мл, відсутність ускладнень за шкалою Clavien - Dindo \geq III). Негативного впливу препаратів таргетної терапії на результати замісної гормональної терапії у хворих з відсутністю обох надниркових залоз виявлено не було. Ми представили два рідкісні клінічні спостереження внутрішньовенозного поширення адренальних метастазів нирково-клітинного раку. Одне з них, уперше у світовій літературі, описує синхронне внутрішньовенозне поширення білатеральних адренальних метастазів НКР. Таким чином, необхідно враховувати можливість існування пухлинних венозних тромбів при метастазах НКР в надниркові залози.

Використання результатів роботи

Результати дослідження 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), 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.

Повнота викладу матеріалів дисертації в публікаціях

За темою дисертації опубліковано 11 наукових робіт, у тому числі 5 статей, з них: 4 – у наукових фахових виданнях, 1 стаття у виданні, внесеному до міжнародної наукометричної бази *Scopus*, 6 тез. Матеріали дисертаційної роботи повідомлені на 5 науково-практичних конференціях.

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Shchukin D. V., Lesovoy V.N., Balarabe U. M., Khareba G.G., Antonian I.M., Kopytsya M.P., Harahatyi A. I., Shus A. V. Adrenal metastases of renal cell carcinoma with intravenous tumor thrombi of the inferior vena cava (two case reports with literature review). *Проблеми ендокринної патології*. 2020; 3: 126-135. (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).

2. Баларабе У., Щукин Д.В. Синхронные билатеральные метастазы почечно-клеточного рака. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 6(2): 58–65. (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).

3. Щукин Д. В., Баларабе У., Хареба Г. Г., Стецишин Р. В., Лесовая А. В. Резекция надпочечников в лечении адренальных метастазов и аденом у пациентов с почечно - клеточным раком. *Вісник морської медицини*. 2021; 3(92): 66-74. (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).

4. Баларабе У., Лесовая А. В. Анализ ипсилатеральной адренальной патологии у пациентов с почечно-клеточным раком. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021; 6; 4(32): 70-77. (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).

5. Баларабе У., Щукин Д.В., Стецишин Р.В. Клинико-морфологические особенности адренальных метастазов почечно-клеточного рака. *Міжнародний медичний журнал*. 2021; 27 (4):108:50-56. (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Баларабе У, Щукин Д. В. Синхронные билатеральные метастазы почечно-клеточного рака. *Урологія*. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» м. Дніпро, 22–23 жовтня 2020 р. 2020; 24(3):242-243.

7. Баларабе Умар Мохаммед Актуальные вопросы адренального метастазирования почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. online наук.-практ. конференції. м. Харків 9-10 вересня, 2020; 34-37.

8. Баларабе У.М Структура адренальної патології у пацієнтів з нирковоклітинним раком. “Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки” Мат. II Реферативна конференція присвячена засновнику біоетики В.Р. Поттеру. м. Харків 18 лютого 2020; 12-13.

9. Баларабе У., Щукин Д.В., Стецишин Р.В., Лесовая А.В. Анализ клинико-морфологических особенностей адренальных метастазов почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. наук.-практ. конференції. м. Харків, 2021; 35-40.

10. Баларабе У., Щукин Д.В., Лесовая А.В. Лечение синхронных билатеральных метастазов почечно-клеточного рака. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» Мат. наук.-практ. конференції. Харків, 2021; 40-43.

11. Щукин Д.В., Баларабе У, Лесовая А.В., Хареба Г.Г., Стецишин Р.В. Резекция надпочечников в лечении объемных адренальных образований у пациентов с почечно-клеточным раком. *Урологія*. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології,

андрології та онкоурології». м. Дніпро, 14–15 жовтня 2021 р. 2021; 25(3):233-235.

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження.

Наукове дослідження здобувача Баларабе У.М. за темою: «Оптимізація лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами», комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету визнано таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої доступності учасникам дослідження.

Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Учасники дослідження інформувалися про всі аспекти, пов'язані з метою, завданнями, методиками та користю дослідження.

Лабораторні та інструментальні методи досліджень є загальноприйнятими. Баларабе У.М. у своїй діяльності керувалася гуманними цілями, гідно виконував свої обов'язки та діяв на благо хворих.

Мета та завдання дисертації є науково обґрунтованими, використані методи дослідження є безпечними.

Висновки та рекомендації не пов'язані з безпосереднім ризиком для здоров'я пацієнтів, порушенням їх прав чи морально-етичних норм, приниженням людської гідності або дискримінацією. Експерименти на людині не проводились.

Ухвалили: ЕК не заперечує проти подання до офіційного захисту дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) здобувача кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза ХНМУ Баларабе У.М.. за темою: «Оптимізація лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами», та вважає, що описані в дисертаційній роботі методи дослідження, використовувалися з дотриманням прав людини, відповідно до чинного в Україні законодавства, відповідають міжнародним етичним вимогам і не порушують етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень (протокол №6 засідання комісії з питань

етики та біоетики Харківського національного медичного університету від 02.06.2021 року).

Оцінка мови та стилю дисертації

Дисертація викладена українською мовою, написана грамотно, професійно, легко сприймається. Матеріал викладено послідовно, логічно, висновки відповідають меті та завданням роботи, що свідчить про кваліфікаційну фахову підготовку автора.

Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту

Дисертація присвячена підвищенню якості лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами шляхом розробки оптимальної хірургічної тактики на підставі вивчення різних клініко-морфологічних і прогностичних параметрів цих пацієнтів.

Дисертаційне дослідження за даною тематикою відповідає науковим напрямкам:

2.1. дослідження етіології та патогенезу урологічних, андрологічних та сексологічних захворювань;

2.2. розроблення й удосконалення методів діагностики та профілактики урологічних, андрологічних та сексологічних захворювань;

2.3. експериментальне й клінічне розроблення методів лікування урологічних, андрологічних та сексологічних захворювань і впровадження їх у клінічну практику – паспорту спеціальності 14.01.06. – "Урологія".

Рекомендація дисертації до захисту

Дисертація здобувача кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г.Подреза ХНМУ Баларабе Умара Мохаммеда за темою: «Оптимізація лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація – «Урологія» являє собою закінчену наукову роботу, у якій вирішується актуальне завдання вдосконалення надання спеціалізованої

хірургічної допомоги пацієнтам із нирково-клітинним раком з адренальними метастазами.

У роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у підвищенні якості лікування нирково-клітинного раку з адренальними метастазами шляхом розроблення оптимальної хірургічної тактики на підставі вивчення різних клініко-морфологічних і прогностичних параметрів цих пацієнтів.

За своїм обсягом і рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Баларабе Умара Мохаммеда відповідає вимогам пункту 10 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, та може бути подана до офіційного захисту за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Урологія».

Голова фахового семінару:

д. мед. н., професор

Н.М.Андоньсва

Рецензенти:

д. мед. н., професор

А.В.Мальцев

к. мед. н., доцент

А.В.Аркатов