

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Медведева Владимира Леонидовича на диссертационную работу Исаева Т.К. «Почечно-клеточный рак трансплантированной почки», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 — трансплантология и искусственные органы

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Т.К. Исаева посвящена повышению эффективности лечения пациентов с почечно-клеточным раком трансплантированной почки. В последние десятилетия доля пациентов, получающих заместительную почечную терапию в виде трансплантации почки возрастает, как и увеличивается продолжительность жизни больных с почечным аллогraftом. В связи с чем, выработка современных алгоритмов и стратегий в лечении, диагностике заболеваний пересаженного органа становятся новыми важными проблемами в современной медицине и трансплантологии, в частности. Принимая во внимание ежегодный прирост онкологических заболеваний в целом, и увеличение заболеваемости почечно-клеточным раком, данная научная работа, безусловно, актуальна и востребована сразу в двух крупных отраслях медицины, как в трансплантологии, так и в онкологии. На сегодняшний день трансплантация почки является золотым стандартом в лечении терминальной стадии почечной недостаточности. Среди пациентов, перенесших трансплантацию почки, долгосрочная смертность на 48-82% ниже, чем в популяции оставшихся в листе ожидания на трансплантации, Эти больные, тем не менее, имеют двукратный повышенный риск развития злокачественных заболеваний по сравнению со здоровым населением в целом. Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) у трансплантированных больных на сегодняшний день малоизучена. Несмотря на высокую сложность диагностики образований трансплантированной почки наибольшая проблема на сегодняшний день заключается в лечении данного заболевания, ввиду сложности выполнения каких-либо методик лечения, при рисках возможной потери

трансплантированного органа или прогрессирования злокачественного процесса. В мире, на сегодняшний день, чуть меньше половины пациентов, имеющих рак трансплантированной почки, получили аблативные методики лечения, такие как радиочастотная абляция (РЧА) и криотерапия (КА). Стоит отметить, что порядка сотни больных, из всех известных случаев рака трансплантированной почки получили органосохраняющие оперативное пособие в виде резекции почечного трансплантата открытым доступом. В литературе на данный момент описаны единичные случаи выполнения резекции почечного трансплантата малоинвазивным доступом, будь то лапароскопически или при использовании роботической хирургии.

Таким образом, обращает на себя внимание малое освещение проблемы рака трансплантированной почки, отсутствие полной картины эпидемиологии и распространенности рака трансплантированной почки, отсутствие четких алгоритмов хирургического лечения и ведения данной группы пациентов, а также неполнота и фрагментированность данных после проведенного лечения, различные сроки наблюдения и отсутствие данных о происхождении данной группы больных.

Научная новизна исследования

Впервые в РФ в рамках данной диссертационной работы описана возможность применения малоинвазивного, органосохраняющего лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки. Исаевым Т.К. создан и предложен унифицированный подход в лечении и диагностике злокачественного заболевания трансплантированной почки. Также автором представлен первый опыт лапароскопической резекции опухоли трансплантированной почки на достаточном количестве пациентов. Нельзя не отметить, что диссертационная работа раскрывает ряд актуальных теоретических аспектов проблемы и вносит значимый научный вклад в определение этиологии рака аллографта. Комплексный подход к изучению проблемы с включением морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов исследования

ткани опухоли позволил получить новые данные о характере редкого заболевания и является безусловным достоинством работы.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Диссертационная работа представляет важную научную и практическую значимость в области трансплантологии, онкологии, урологии. Предложенный автором алгоритм диагностики и лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки, основанный на использовании лучевых методов визуализации, анализе лабораторных маркеров с последующей стратификацией по распространенности опухолевого процесса и определением стратегии лечения является важным инструментом для врачей как амбулаторного, так и стационарного звена. Также автором предложена классификация стадирования почечно-клеточного рака трансплантированной почки, созданная, с учетом отсутствия лимфатических протоков после аллотрансплантации почки, низких рисков гематогенного метастазирования и чужеродности опухолевой ткани.

Исаев Т.К. разработал унифицированную методику лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью, основанную на: малоинвазивном выделении почечного трансплантата; использовании интраоперационной УЗ - навигации для поиска образования пересаженной почки; создании временной ишемии трансплантата путем пережатия наружной подвздошной артерии эндоскопической сосудистой клеммой выше зоны имплантации артерии; удалении опухоли при помощи высокоэнергетических инструментов с закрытием дефекта почечной паренхимы узловыми интракорпоральными швами. Автором настоящего исследования определено, что почечно-клеточный рак трансплантированной почки происходит из донорской ткани. Впервые выявлено, что при светлоклеточном варианте рака пересаженной почки в 71,42% случаев определяется мутация гена Von Hippel-Lindau, что отражает наличие генетической детерминированности злокачественного процесса.

Достоверность результатов проведенного исследования обусловлена достаточным объемом клинических данных, полученных с использованием современных лабораторных и инструментальных методов обследования до,

вовремя и после трансплантации почки. Использование современных методов статистического анализа, соответствующих принципам доказательной медицины, подтверждает полученные результаты, что позволяет сформулировать и убедительно обосновать выводы и основные положения, выносимые на защиту. Самостоятельные рассуждения автора, представленные в порядке обобщения результатов, последовательно вытекают из целей и задач работы и имеют важное практическое применение.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация Т.К. Исаева построена по традиционному плану, включает введение, обзор литературы, характеристику больных и методов исследования, три главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы, включающий 200 источников. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 81 рисунком.

«**Введение**» четко определяет актуальность, новизну, цель и задачи исследования. Корректно и полно сформулированы положения, выносимые на защиту, которые доказываются в последующих частях диссертации.

Безусловной заслугой автора является глава «**Обзор литературы**», которая написана хорошим языком, содержит подробные сведения о почечно-клеточном раке почечной паренхимы. В общей сложности, обзор литературы позволил автору обосновать потребность в создании единой стратегии лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки.

Глава «Материалы и методы исследования» посвящена характеристике и методам обследования 3270 пациентов, включенных в исследование. Подробно описаны методы обследования и лечения пациентов. Детально отражен хирургический инструментарий, применяемый в оперативном лечении рака пересаженной почки. На довольно высоком уровне отражены генетические методы исследования, использованные в работе. Автором проведен анализ

полученных результатов с помощью методов статистического исследования в соответствии с современными рекомендациями.

Глава «III» посвящена описанию собственных результатов исследования. Автором создана и описана новая унифицированная хирургическая методика малоинвазивного удаления злокачественной опухоли почечного трансплантата. Оценены результаты методики, осложнения, течение послеоперационного периода. Также осуществлен сравнительный анализ лапароскопического удаления опухоли трансплантированной почки с УЗИ навигацией и без дополнительной визуализации. Таким образом, в данной главе отражены уникальные данные, описывающие сложную хирургическую методику лечения рака пересаженной почки на довольно скрупулёзном уровне при достаточно репрезентативной выборке больных.

В главе «IV» проведен анализ риска развития злокачественного заболевания трансплантата от наличия массивной иммуносупрессивной терапии, проводимой ввиду кризов отторжения почечного аллографта в анамнезе. На основании проведенного анализа в работе определен статистически значимый параметр, такой как наличие в анамнезе массивной иммуносупрессивной терапии, влияющий на развитие почечно-клеточного рака пересаженной почки. Также автором проведена оценка сроков применения иммуносупрессивной терапии до развития почечно-клеточного рака пересаженной почки.

Глава «V» посвящена этиологии почечно-клеточного рака трансплантированной почки. При оценке химеризма автор доказал, что развитие рака трансплантированной почки происходит из ткани аллографта, т.е. из генотипа донора. Данное исследование, выполненное в научной работе, опровергает теорию имплантационного развития рака пересаженной почки из ткани реципиента, предложенную рядом авторов в ряде мета-анализов. В научной работе Т.К. Исаев провел исследование мутации гена VHL при светлоклеточном варианте почечно-клеточного рака и выявил мутации в 1,2,3 экзонах исследуемого гена более чем в 70% случаев. Таким образом, на основании полученных данных о мутации гена VHL в ДНК опухоли, принадлежавшей к генотипу донора, определено, что рак пересаженной почки

возник из-за начальной генетической предрасположенности почечной паренхимы трансплантата, т.е. донорской ткани, к развитию почечно-клеточного рака, вероятнее всего на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии.

Обсуждение результатов написано логично, в нем изложены и проанализированы основные положения, выносимые на защиту, обобщен материал диссертации. Автор четко излагает анализ всех полученных результатов.

Выводы диссертации соответствуют цели и задачам работы, обоснованы, подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве проведенных исследований, их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации следуют из результатов диссертационной работы, сформулированы корректно и логично, их значимость для практики очевидна.

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 13 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых отражены основные положения диссертации. Результаты исследований доложены на международных, всероссийских конференциях. **Автореферат** в полном объеме отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Отдельные неточности не умаляют значимость диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Т.К. Исаева «Почечно-клеточный рак трансплантированной почки», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 — трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена важная научно-практическая проблема диагностики и лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки.

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа Т.К. Исаева отвечает требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном бюджетном

учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденным приказом директора от 12.02.2021 №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, и соответствует специальности 3.1.14 — трансплантология и искусственные органы, а сам автор, Исаев Теймур Карибович, достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Заведующий кафедрой урологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
заместитель главного врача по урологии
ГБУЗ «НИИ — ККБ №1 им. профессора С.В. Очаповского»
министерства здравоохранения Краснодарского края,
главный внештатный уролог и трансплантолог
министерства здравоохранения Краснодарского края
г. Краснодар, Россия,
доктор медицинских наук, профессор
специальность 14.01.23 —урология



В.Л. Медведев

Дата 30.11.2023

Подпись д.м.н., профессора Медведева Владимира Леонидовича заверяю:
Ученый секретарь Учёного Совета,
доктор философских наук, профессор

Т.А. Ковелина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Кубанский государственный медицинский
университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Адрес: Россия, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4
Телефон: +7(861)268-36-84 Электронная почта: corpus@ksma.ru
Официальный сайт: <https://www.ksma.ru/>