

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Махмудова Дмитра Ельдаровича

«Вдосконалення комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки шляхом застосування мультимодальної програми швидкого відновлення», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.510.01 до прилюдного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

1. Актуальність теми дисертації

Впродовж останніх десятиріч колоректальний рак, зокрема рак ободової кишки, залишається одним із найрозповсюдженіших злоякісних новоутворень, посідаючи друге-третє місце за темпами захворюваності та смертності. Не зважаючи на збільшення частоти виявлення ранніх форм захворювання за допомогою скринінгових програм та вдосконалення засобів діагностики, «золотим стандартом» лікування для більшості первинно виявлених пацієнтів залишається комбінація хірургічного та ад'ювантного лікування.

Разом із вдосконаленням хірургічних технологій та анестезіологічного забезпечення значного прогресу було досягнуто також у розумінні фундаментальних молекулярно-генетичних, епігенетичних та метаболічних особливостей колоректального раку, що створило передумови та засади для розвитку індивідуалізованого підходу в лікуванні колоректального раку, зокрема ад'ювантного. Проте, попри досягнуті успіхи, причинами, які унеможливають або створюють передумови до обмеження проведення ад'ювантного лікування, залишаються одними і тими самими протягом всієї еволюції стратегії лікування колоректального раку – це післяопераційні ускладнення та тривалий період післяопераційної реабілітації. Саме з метою нового вирішення старих проблем в 90-х роках минулого сторіччя була запропонована концепція мультимодальної програми швидкого відновлення, яка, ґрунтуючись на фундаментальних теоретичних основах, позиціонувалась як ефективний засіб попередження розвитку післяопераційних ускладнень та прискорення відновлення пацієнта після операції. Перші ж результати застосування програми швидкого відновлення в різних інтерпретаціях демонстрували обнадійливі безпосередні результати, що стали передумовою для проведення більш масштабних досліджень. Але, не зважаючи на великий масив існуючої доказової бази, дані стосовно наявності чи відсутності переваг цієї програми та її місця в

сучасній онкоколопроктології є недостатніми, оскільки вплив її застосування на головні «критерії якості» надання спеціалізованої онкологічної допомоги з приводу будь-якої нозологічної форми злоякісного новоутворення – показники загальної та безрецидивної виживаності – вивчені недостатньо.

Саме тому дисертаційна робота Махмудова Д. Е., присвячена оптимізації комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки шляхом застосування мультимодальної програми швидкого відновлення, є актуальним, своєчасним та безумовно практично значимим дослідженням, результати якого потенційно можуть мати вагоме практичне значення.

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

Дисертація виконана за планом науково-дослідної роботи Національного інституту раку на тему: «Розробити методи лікування хворих на злоякісні новоутворення черевної порожнини» (шифр ВН.14.01.07.140-12, державний реєстраційний номер 0112U000017; 2012–2014 рр.).

3. Наукова новизна одержаних результатів

Вперше визначено ефективність окремих складових програми швидкого відновлення та їх прогностичну значимість в хірургічному та комбінованому лікуванні хворих на рак ободової кишки, доповнено наукові дані щодо ефективності програми швидкого відновлення на основі багатofакторного аналізу.

Вперше отримано наукові дані про ефективність застосування мультимодальної програми швидкого відновлення за рахунок інтегральної оцінки впливу всього комплексу та окремих компонентів програми на безпосередні і віддалені результати хірургічного та комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки із визначенням найбільш значимих факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень II–IV класів.

Уточнено наукові дані про взаємозв'язок між класами післяопераційних ускладнень та віддаленими результатами комбінованого лікування у хворих на рак ободової кишки.

4. Практичне значення одержаних результатів

Автором вперше в Україні розроблено чіткий, конкретний та послідовний протокол мультимодальної програми швидкого відновлення для пацієнтів, яким планується проведення хірургічного лікування з приводу раку ободової кишки, сформульований на основі вивчення та систематизації значного масиву сучасної доказової бази.

Представлений вплив застосування програми швидкого відновлення в цілому та окремих її компонентів як на безпосередні, так і на віддалені результати хірургічного та комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки.

Досліджено взаємозв'язок між різними термінами ініціації ад'ювантної хіміотерапії та віддаленими результатами лікування, визначено основні регульовані та нерегульовані фактори, що впливають на відтермінування або відсутність її проведення.

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

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні. Автором сформовано дві групи дослідження – основну (пацієнти, яким лікування проводилось із застосуванням мультимодальної програми швидкого відновлення) та групу порівняння (лікування за традиційною методикою). Детально описано дизайн дослідження, критерії включення та виключення, конкретно охарактеризовано методи дослідження із приведенням необхідних посилань за потребою, окрему увагу приділено описанню статистичних методів дослідження, значна частина з яких є нестандартними, використання яких обумовлене розв'язанням поставлених задач дослідження.

Не зважаючи на те, що серед сформованих груп спостерігалась деяка гетерогенність за локалізацією первинної пухлини, ступенями диференціювання та супутньої анемії, у цілому групи були репрезентативними.

Положення та результати, викладені в розділах власних досліджень, мають високий ступінь достовірності, що обумовлено адекватними залученими статистичними методами. Окрім стандартних методів статистичного порівняння, автором багаторазово використовуються різні варіанти факторного аналізу, зазначається відносний ризик у межах довірчого інтервалу, досліджується взаємозв'язок між різним факторами ризику.

Висновки дисертаційної роботи Махмудова Д. Е. відповідають поставленим завданням та в повній мірі характеризують сутність отриманих результатів дослідження. Практичні рекомендації, зазначені автором, цілком аргументовані отриманими результатами.

6. Повнота викладу результатів в опублікованих працях й авторефераті

На підставі вивчення текстів автореферату та дисертації, публікацій та виступів автора на авторитетних міжнародних та вітчизняних форумах фахівців, стверджую, що рецензована дисертація Махмудова Д. Е. – це самостійно виконана, завершена наукова праця, яка за

обраною темою, актуальністю поставлених і вирішених завдань, методичними підходами та отриманими науковими і практичними результатами, є актуальною і сучасною як з наукової, так і практичної точок зору.

За темою дисертації опубліковано 9 статей (8 – у профільних виданнях, рекомендованих ДАК України, з них 1 – входить до наукометричних баз; 1 – у міжнародному виданні); 4 – тези конгресів та конференцій, одержано 3 патенти України на корисну модель; підготовлено методичні рекомендації.

Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, адекватно відображає зміст усіх розділів дисертації, висновки та практичні рекомендації.

7. Оцінка змісту дисертації й автореферату, зауваження

Дисертаційна робота Махмудова Д. Е. є завершеним науковим дослідженням, у якому поєднані аргументованість наукових досліджень, статистичне узагальнення і глибокий аналіз одержаних результатів, з обґрунтованими висновками і рекомендаціями.

Дисертація побудована традиційно, викладена на 180 сторінках машинопису; складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, розділу аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 207 джерел, з них 16 кирилицею та 191 латиницею; ілюстрована 30 таблицями та 28 рисунками.

У «Вступі», згідно з вимогами ДАК України, автор означив актуальність теми, чітко сформулював мету і завдання, розкрив її наукове і практичне значення, зазначив особистий внесок.

У розділі 1 «Сучасний стан проблеми оптимізації комбінованого лікування раку ободової кишки: аналітичний огляд літератури», що складається з 6 підрозділів, автор надає сучасні дані стосовно епідеміологічної ситуації, ад'ювантної хіміотерапії раку ободової кишки та комбінованого лікування в цілому, акцентуючи на невирішеності проблем оптимального часового проміжку від дня проведення операції до ініціації хіміотерапії, визначає основні причини відсутності її проведення або відтермінування. Структуровано та послідовно автор наводить аргументацію на користь того, що застосування мультимодальної програми швидкого відновлення може мати потенційний вплив на покращення не лише безпосередніх,

але і віддалених результатів комбінованого лікування раку ободової кишки. В подальших підрозділах, дотримуючись послідовності та внутрішньої логіки викладення, автор систематизує теоретичні передумови та наявну доказову базу стосовно еволюції поглядів на концепцію мультимодальної програми швидкого відновлення, акцентує на невирішених проблемах застосування цього підходу, на основі чого визначаються завдання дисертаційного дослідження.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» представлено дизайн дослідження, критерії включення та виключення із дослідження, наведена клінічна характеристика хворих, методи їх обстеження (клініко-лабораторні, променеві, інструментальні), статистичні методи дослідження, за необхідністю – надано детальний опис методів із відповідними літературними посиланнями.

У розділі 3 «Безпосередні результати лікування пацієнтів основної групи та групи порівняння» деталізовано всі пункти застосованого автором протоколу мультимодальної програми швидкого відновлення, наведено алгоритм заходів на доопераційному, інтраопераційному та в післяопераційному періоді. Проаналізовано темпи загального відновлення пацієнтів, інтенсивність больового синдрому, терміни відновлення функціональної активності травного каналу, оцінено загальний період післяопераційної реабілітації. Особливу увагу приділено важливому параметру оцінки ступеня відповідності протоколу та його взаємозв'язку із безпосередніми результатами лікування. Виявлено найбільш значимі причини, що впливали на терміни загальної реабілітації в основній групі.

У розділі 4 «Вплив та прогностичне значення післяопераційних ускладнень на віддалені результати лікування раку ободової кишки» надана інформація про структуру післяопераційних ускладнень, виконаних оперативних втручань. В разі виконання комбінованих оперативних втручань детально описана структура залучених в патологічний процес суміжних органів та тканин. Всього в основній групі спостерігалось 10 (7,7 %) післяопераційних ускладнень класів II – IV за Clavien – Dindo, в групі порівняння – 43 (21,5 %) ($p < 0,05$). Ускладнень V класу в основній групі – 1 (0,8 %), в групі порівняння – 7 (3,5 %) ($p < 0,01$). В структурі післяопераційних ускладнень в обох групах переважали інфекційні та гнійно-септичні. Досліджено вплив наявності післяопераційних ускладнень класів II–IV на загальну та безрецидивну виживаність, проведено мультиномінальний регресійний аналіз, за результатами якого встановлено, що із усіх параметрів дослідження незалежними

прогностичними факторами розвитку післяопераційних ускладнень були застосування всього комплексу програми швидкого відновлення, відсутність периопераційних гемотрансфузій та застосування лапароскопічного оперативного доступу.

У розділі 5 «Результати комбінованого лікування пацієнтів основної групи та групи порівняння» зазначається, що абсолютні протипокази до ад'ювантної хіміотерапії були у 29 (29 %) пацієнтів основної групи та у 67 (57 %) групи порівняння ($p < 0,05$), тому ад'ювантна хіміотерапія була проведена 70 пацієнтам основної групи та 51 пацієнту групи порівняння. Оцінено показники загальної 3-річної виживаності в обох групах пацієнтів залежно від термінів ініціації хіміотерапії. Для основної групи загальна 3-річна виживаність пацієнтів, які мали ініціацію хіміотерапії до 4 тижнів, від 4 до 8 тижнів, більше 8 тижнів та тих, які не отримували хіміотерапію, склала $(72,3 \pm 12,2)$, $(58,3 \pm 10,2)$, $(29,6 \pm 32,2)$ % та $(30,5 \pm 26,8)$ % відповідно. Отже, найкращі віддалені результати були досягнуті для пацієнтів, яким ініціація хіміотерапії була проведена в найкоротші терміни. Методом пропорційного моделювання ризиків за Коксом автором встановлено, що в основній групі незалежними факторами сприятливого прогнозу, що впливали на виживаність, були: вік ≤ 70 років, вибір лапароскопічного оперативного доступу, II стадія захворювання, ініціація хіміотерапії до 4 тижнів. Незалежним фактором несприятливого прогнозу стосовно загальної 3-річної виживаності в основній групі було лише проведення хіміотерапії в період більше 8 тижнів та її відсутність.

Незалежними прогностичними факторами сприятливого прогнозу для загальної 3-річної безрецидивної виживаності серед пацієнтів основної групи були: лапароскопічний оперативний доступ, відсутність місцевого поширення пухлини та II стадія захворювання.

Несприятливими прогностичними фактором для загальної 3-річної виживаності в основній групі було місцеве поширення первинної пухлини та низький ступінь її диференціювання.

У групі порівняння незалежними прогностичними факторами несприятливого прогнозу, що мали вплив на загальну 3-річну виживаність, була наявність післяопераційних ускладнень II–IV класів та місцевого поширення первинної пухлини.

Таким чином, в даному розділі автором ґрунтовно продемонстровані взаємозв'язки між застосуванням мультимодальної програми швидкого відновлення, періодом ініціації, причинами відтермінування та відсутності проведення ад'ювантної хіміотерапії, інтегральним

впливом всього комплексу заходів програми та найважливіших її компонентів на загальну та безрецидивну 3-річну виживаність пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння.

У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертант виважено й відповідально адаптував результати проведеного дослідження до основної мети – покращити безпосередні та віддалені результати комбінованого лікування раку ободової кишки шляхом застосування мультимодальної програми швидкого відновлення.

На підставі розробленої та втіленої програми досліджень, з використанням сучасного системного підходу, дисертант визначив реально досяжні шляхи поліпшення результатів та розробив протокол програми швидкого відновлення для хворих на рак ободової кишки.

Дисертант підсумував результати власних досліджень, провів їх порівняння з літературними посиланнями, умотивував важливість виконаної наукової роботи, її значення для покращення результатів комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки.

Суттєвих зауважень до окремих розділів дисертаційної роботи немає.

Висновки сформульовано в 5 пунктах, які є логічним продовженням дисертаційної роботи, відображають зміст наукового дослідження, відповідають меті та завданням.

Зауваження до дисертації та автореферату:

На сьогоднішній день методи відкритої хірургії при колоректальному раку застосовуються все рідше, а незабаром будуть використовуватися в крайніх випадках. Очевидно, що кращі найближчі результати досягаються при використанні лапароскопічних методів. У зв'язку з цим можна заздалегідь припускати, що результати лікування в контрольній групі будуть дещо гірше саме за рахунок більшої операційної травми. Втім, це зауваження не є принциповим.

Запитання

1. Який компонент мультимодальної програми найбільшим чином впливає на найближчі результати лікування, а який компонент - на віддалені результати?

2. Чи можна використовувати концепцію мультимодальної програми прискореного відновлення «Enhanced Recovery After Surgery» для лікування пухлин інших локалізацій (наприклад, при раку молочної залози, раку нирки, рак легені)?

3. Чи можна використовувати програму прискореного відновлення «Enhanced Recovery After Surgery» не тільки в спеціалізованому центральному, але й в периферичних обласних онкологічних диспансерах?

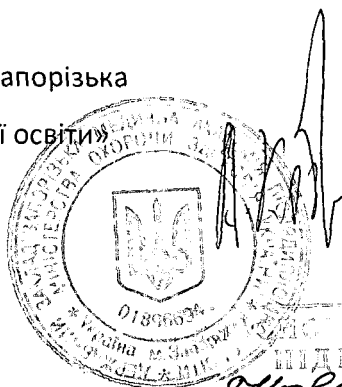
ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Махмудова Дмитра Ельдаровича «Вдосконалення комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки шляхом застосування мультимодальної програми швидкого відновлення» є самостійним закінченим науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення та вирішено актуальне наукове завдання клінічної онкології, яке полягає в покращенні результатів комбінованого лікування раку ободової кишки шляхом застосування мультимодальної програми швидкого відновлення.

Представлена дисертація цілком відповідає вимогам, що надаються до кандидатських дисертацій згідно п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а здобувач заслуговує на присудження шуканого наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент:

Доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька
медична академія післядипломної освіти»
МОЗ України



Ковальов О. О.

