

Відгук

офіційного опонента на дисертацію Фриделя Романа Ігоровича на тему: «Неоад'ювантна хіміопроменева терапія з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків у лікуванні хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Актуальність теми.

Проблема лікування раку стравоходу /РС/ на сьогодні є однією з найбільш актуальних в клінічній онкології. Це обумовлено незадовільними результатами лікування хворих на РС. За даними багатьох дослідників захворюваність при РС майже не відрізняється від смертності. РС входить в першу трійку самих несприятливих за прогнозом онкологічних захворювань.

На протязі багатьох років в статистичних звітах наводились дані лише 3-х річної виживаності хворих на РС, тому що п'ятирічна виживаність спостерігалась в край рідко. Це обумовлено агресивним біологічним перебігом захворювання, запізненою діагностикою, як правило в третій стадії, та складнощами пов'язаними з хірургічними втручаннями.

Хірургічний метод лікування залишається єдиним, який дає надію на вилікування від РС але можливості цього методу на сьогодні майже вичерпані.

На сьогодні найбільші сподівання покладаються на комбіноване та комплексне лікування РС яке передбачає послідовне або одночасне застосування променевої та хіміотерапії з метою зменшення маси пухлини, що дозволяє виконати хірургічний етап.

Найбільш оптимальним шляхом підведення цитостатичних препаратів до пухлини є внутрішньоартеріальний, але існує ряд перешкод для його застосування. Необхідна наявність ангіографа та досвідченого спеціаліста рентгенолога, потрібні знання ангіоархітектеристики для оптимального підведення хіміопрепаратів при локалізації пухлини в різних відділах стравоходу. Не зовсім досконально вивчені можливі токсичні ускладнення, які виникають при внутрішньоартеріальному введенні хіміопрепаратів та їх можливий побічний вплив на органи середостіння.

У зв'язку з вищесказаним вважаю, що обрана тема дисертації Фриделя Р.І. є актуальною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота Р.І. Фриделя виконана в рамках планової науково-дослідної роботи Національного інституту раку «Розробити нові методики комплексного лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U000812, 2013 -2015р.)

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором вперше на підставі комплексного дослідження вивчені найбільш оптимальні артеріальні шляхи підведення хіміопрепаратів при локалізації пухлини в верхньогрудному середньогрудному та нижньогрудному відділах стравоходу.

У порівняльному аспекті проведена оцінка ефективності використання неoad'ювантної хіміопроменевої терапії з внутрішньовенним та внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків.

Поглиблені наукові дані про вплив внутрішньоартеріальної хіміотерапії в поєднанні з променевою терапією на пухлину стравоходу при їх застосуванні у неoad'ювантному режимі.

Знайшло подальшого розвитку вивчення ускладнень та побічної дії хіміопроменевої терапії у хворих на РС при селективному внутрішньоартеріальному введенні цитостатиків.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Отримані дисертантом наукові дані є вагомим вкладом у вирішення проблеми лікування РС. Встановлені особливості застосування селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії дозволяють проводити подальші наукові дослідження для покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування РС. Застосування цього шляху транспорту цитостатиків ні несе загрози хворому та не підвищує вірогідність розвитку ускладнень у післяопераційному періоді.

Практичне значення результатів дослідження

Практичне значення роботи полягає в тому що автор переконливо довів високу ефективність застосування неoad'ювантної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків, а саме повна регресія пухлини досягнута у 14,7% хворих на РС, що майже вдвічі вище ніж при внутрішньовенному введенні, а часткова регресія спостерігалась у 76,47% хворих.

Застосування неoad'ювантної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків сприяє підвищенню резектабельності на 8,49%.

Автору вдалось завдяки впровадженню нової методики лікування підвищити однорічну та дворічну виживаність хворих на РС.

Приоритетність отриманих досліджень підтверджена отриманим патентом на винахід «Спосіб лікування раку стравоходу».

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Результати дисертаційного дослідження Фризеля Р.І. обґрунтовані і достовірні, оскільки в основу даного дослідження покладені відомості з історій хвороб 69 хворих на РС.

У дослідження було включено тільки тих пацієнтів, які відповідали усім критеріям для участі в дослідженні.

Для аналізу отриманих результатів автор використав сучасні методи статистики.

В роботі використані сучасні методи клінічних, ендоскопічних, рентгенологічних та морфологічних досліджень.

У повному обсязі автор виконав завдання, що були поставлені для досягнення мети дослідження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертації достатньо освітлені в 17 наукових роботах, серед яких 4 надруковані у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України (1 зареєстрована у міжнародних наукометричних базах) та 8 тезах з'їздів та конференцій.

Автором отримано патент України на корисну модель.

В опублікованих працях повною мірою віддзеркалено основні положення рецензованої роботи. Автореферат повністю відповідає матеріалам викладеним в дисертації.

Загальна характеристика і структура дисертації.

Дисертація викладена на 150 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, аналітичного огляду літератури, розділу матеріалів та методів, розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів

дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Робота ілюстрована 22 таблицями та 12 рисунками. Список літературних джерел містить 152 роботи у тому числі 71 викладено кирилицею та 124 латиницею.

В першому розділі автор дає повну характеристику стану проблеми на сьогоднішній день та основних етапів розвитку наукової думки щодо комбінованої терапії раку стравоходу. Стисло та критично аналізуючи роботи попередників, автор висвітлює питання, що залишились не вирішеними і визначає основні етапи у розв'язанні проблеми. Розділ закінчується коротким резюме стосовно необхідності подальшого удосконалення методу внутрішньоартеріальної хіміопроменевої неоад'ювантної терапії у хворих на рак стравоходу.

В огляді літератури використані сучасні літературні джерела в більшості іноземних авторів.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» автор дає характеристику обстеженим хворим раком стравоходу кількість яких складає 69. 35 хворих склали основну групу, 34 групу порівняння. Всі лікувались у відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку. Групи були статистично однорідними за віком, статтю, стадією онкологічного процесу. Всі пацієнти були з плоскоклітинним раком, найчастіше зустрічалась пухлина в середній третині стравоходу. Більшість хворих мали місцеворозповсюджений рак. Кількість обстежених хворих цілком достатня для вирішення поставлених задач.

Для обстеження хворих використані сучасні методи діагностики рентгенологічні (КТ, ангіографія), фібробронхоскопія та фібро-езофагогастроскопія, ендоскопічна ультрасонографія.

У другому розділі автор дуже докладно аналізує анатомічні особливості та варіанти кровопостачання стравоходу та, що особливо важливо, наводить джерела кровопостачання різних відділів стравоходу. Це, на мій погляд є основою в проведенні селективної хіміотерапії. Автор наводить важливі деталі та тонкощі катетерізації різних артеріальних джерел в залежності від локалізації пухлини в стравоході. При описанні хірургічних втручань відчувається високий професіоналізм автора.

В цьому розділі також представлені методи статистичної обробки отриманих даних.

Третій розділ є основним, в якому викладені результати дослідження ефективності неоад'ювантної хіміопроменевої терапії із застосуванням селективного внутрішньоартеріального транспорту хіміопрепарату.

Автор наводить дані про те, що застосування вищевказаної методики максимально впливає на патологічні симптоми, а саме значно зменшує біль

та диєтагію, що дозволяє покращити нутритивний статус пацієнтів перед хірургічним втручанням.

Важливим етапом дослідження було вивчення клінічної регресії пухлини та оцінка лікувального патоморфозу пухлини стравоходу під впливом різних варіантів комбінованого лікування. Автор показав, що застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії має значні переваги перед традиційною внутрішньовенною. Досить сказати, що в основній групі кількість повних регресій пухлин стравоходу склала 14,7% проти 8,57% в групі порівняння. Крім того доведено більший вплив запропонованого методу лікування на стан регіонарних лімфовузлів.

Безумовно, що значне зменшення розмірів пухлини стравоходу збільшує можливість виконання радикальних оперативних втручань.

Логічним продовженням дослідження є вивчення результатів хірургічного лікування хворих, які отримали різні варіанти неoadювантної хіміопроменевої терапії. Цьому питанню присвячено 4-ий розділ дисертації.

Автор показав, що в обох групах хворих кількість інтраопераційних та післяопераційних ускладнень достеменно не відрізняються. Післяопераційні ускладнення в обох групах були обумовлені наявністю супутньої хронічної патології дихальної системи (хронічного бронхіту курця і хронічного обструктивного захворювання легень), тривалим періодом штучної вентиляції легень, об'ємом і особливостями оперативного втручання.

Важливим є те що, післяопераційна летальність у контрольній групі становила 5,71%, в основній була відсутня.

Значним аргументом на користь застосування селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії, безумовно, є підвищення однорічної та дворічної виживаності хворих на РС на 26% та 25% відповідно.

Це є великим кроком на шляху покращення результатів лікування такого важкого захворювання, яким є рак стравоходу.

В останньому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор наводить основні положення роботи та дає їм теоретичне обґрунтування та обговорює отримані результати в аспекті існуючих даних інших авторів. Висновки відповідають поставленій меті і завданням дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Оригінальна методика неoadювантної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків у лікуванні хворих на РС,

розроблена автором, може бути широко використана в роботі онкотерапевтичних відділень онкологічних диспансерів та центрів.

Принципових зауважень до дисертації немає. Однак, вважаю за необхідне вказати деякі недоліки роботи.

1. Огляд літератури містить багато підпунктів близьких за змістом, наприклад доопераційна хіміопроменева терапія та ад'ювантна хіміо- та променева терапія, або консервативна хіміопроменева терапія та доопераційна індукційна хіміотерапія з подальшою хіміопроменевою терапією.
2. В огляді літератури використано мало джерел за останні 5 років.
3. У другому розділі надмірно багато дрібних підпунктів.

Наведені зауваження не є принциповими та не впливають на позитивну оцінку дисертації в цілому.

При детальному вивченні роботи виникли наступні запитання.

1. Чи спостерігались місцеві пошкодження стравоходу під впливом дії цитостатичного препарату при його внутрішньоартеріальному введенні?
2. Як формувалася стравохідношлунковий анастомоз (апаратом чи вручну) у хворих обстежених груп?
3. Які ускладнення, пов'язані з ангиографією, спостерігались у обстежених хворих?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Фриделя Романа Ігоровича на тему: «Неoad'ювантна хіміопроменева терапія з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків у лікуванні хворих на рак внутрішньогрудного відділу стравоходу» є самостійною, завершеною фундаментальною науково-дослідницькою працею, яка містить нові науково обгрунтовані результати, що мають велике теоретичне та практичне значення для медицини, в сукупності вирішують важливу задачу клінічної онкології – покращення результатів комбінованого лікування раку стравоходу шляхом застосування neoад'ювантної терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків. Наукові положення дисертації та висновки, викладені в дисертації, є новими. Достовірність їх обумовлена великим фактичним матеріалом, отриманим при використанні сучасних методів дослідження.

В цілому дисертація Фриделя Романа Ігоровича є актуальною, за своїм обсягом, рівнем досліджень, теоретичною та практичною значимістю, науковою новизною результатів та відповідає вимогам п.11 «Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» ДАК Міністерства освіти України

затвердженого постановою Кабінета Міністрів України №567 від 24.07.2013р. щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор Фридель Роман Ігорович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.17 – онкологія.

Офіційний опонент
Завідувач кафедри онкології
Харківського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор



Старіков В.І.