

## **ВІДЗИВ**

на дисертаційну роботу Крахмальова Павла Сергійовича  
**«Комбіноване та комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів  
стравоходу»**, представленої на здобуття наукового ступеня доктора  
медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія».

### **Актуальність теми.**

Незважаючи на те, що протягом останнього десятиліття в світі спостерігається тенденція до зниження рівня захворюваності раку стравоходу (РС), лікування цієї патології є однією з найскладніших проблем сучасної світової онкології. В цілому це пов'язано в першу чергу з низьким виживанням і середньою тривалістю життя хворих навіть в тому випадку, коли проведено комбіноване або комплексне лікування, що включає оперативне втручання.

Захворювання характеризується високою географічною залежністю та посідає восьме місце серед найпоширеніших ракових захворювань у світі та шосте місце за смертністю чоловіків від цієї патології. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, у 2017 році загальна захворюваність на РС склала 4,6 на 100 тис. населення.

Слід зазначити, що план лікування хворих на РС в своїй більшості визначається локалізацією, поширеністю пухлинного процесу, загальним станом, наявністю супутньої патології.

Між іншим необхідно чітко уявляти, що тільки хірургічне втручання є «золотим стандартом» при резектабельному РС яке надає можливість лікувати хворого радикально та отримати задовільні віддалені результати.

У структурі захворюваності хворі з раком верхніх відділів стравоходу (РВВС) - шийного та верхньогрудного, за різними даними складають не більше 10-15 %. При цьому гістологічно визначається в основному плоскоклітинний рак (до 95 %). Слід зауважити, що в країнах Західної Європи і США спостерігається аналогічна тенденція з одночасним зростанням частки

аденокарциноми в порівнянні з основною морфологічною формою пухлини.

Сьогодні як на теренах СНД так і в світі (NCCN та ESMO) хворих на РВВС зазвичай прийнято лікувати консервативно, використовуючи самостійну радіохіміотерапію (РХТ). Пов'язано це з тим, що пухлини верхніх відділів стравоходу представляють найбільші труднощі для хірургічного лікування, зумовлені анатомічними особливостями.

В даний час не існує уніфікованих алгоритмів радикального та паліативного лікування хворих на РВВС. Пацієнтам проводять курси дистанційної променевої терапії (ПТ) де сумарна вогнищева доза може коливатися від 40 до 75 Гр. Немає консенсусу щодо вибору схем консервативного лікування з використанням РХТ, не відпрацьовані шляхи підведення лікарських препаратів до пухлини, в цілому немає загальноприйнятих рекомендацій та протоколів що визначають оптимальний варіант лікування.

Проблема хірургічного лікування хворих на РВВС залишається найскладнішою - операції вкрай тяжкі, мають високий відсоток післяопераційних ускладнень та летальності навіть порівняно з хірургічним лікуванням раку інших відділів стравоходу.

Важливо, що велика кількість хворих на РС, у т. ч. на РВВС, на момент встановлення діагнозу має неоперабельний або ускладнений пухлинний процес, дисфагію високого ступеня, норицеві ускладнення, які загрожують життю хворого. Як правило такі хворі отримують симптоматичне лікування, зрідка - самостійну ПТ або РХТ.

При РС немає чітких рекомендацій щодо персоніфікації та індивідуалізації лікування. Є окремі повідомлення про вплив молекулярно-біологічних предикторів на перебіг та прогноз захворювання, але впровадження цих методів при РС у повсякденну практику, на відміну від інших локалізацій злоякісних пухлин ще не розроблені.

Таким чином слід зазначити, що результати лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу не можуть сьогодні вважатися задовільними. З

огляду на це актуальність і практична значущість роботи не викликає ніяких сумнівів.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментами науково-дослідних робіт Національного інституту раку МОЗ України «Удосконалити методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини», державний номер реєстрації в УкрІНТЕІ: (номер державної реєстрації 0112U000023, шифр ВН. 14.01.07.142-12; 2012-2014рр.); «Розробити нові методи комплексного лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U000812, шифр ВН. 14.01.07.1 62-15; 2015-2017рр.); «Нові підходи та методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0118U03728, шифр ВН. 14.01.07.181-18; 2018-2020рр.).

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

В цілому слід зауважити, що наукові положення, що винесено на захист, мають безумовне пріоритетне значення. Решта положень, що відображають наукову новизну дисертації в повній мірі характеризують обсяг і якість проведеного дослідження, дають передумови для розробки персоналізованого лікування цієї складної патології з урахуванням отриманих автором даних.

Автором вперше в Україні оброблені та вивчені результати лікування великої кількості хворих на плоскоклітинний рак залежно від рівня локалізації пухлини у стравоході. Слід підкреслити, що аналіз найбільшого в країні клінічного матеріалу з лікування раку стравоходу довів достовірну кращу виживаність у хворих на плоскоклітинний рак, локалізований у нижній частці внутрішньогрудного та абдомінального відділів стравоходу як при початкових стадіях, так і при місцево-поширених процесах.

Вперше було доведено, що РС характеризується слабким прогностичним значенням показників статі, віку та рівня локалізації первинної пухлини, але

прогностичний вплив мають клінічна стадія хвороби та глибина інвазії пухлини, що найбільш значуща у хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу. Здобувачем було виявлено суттєвий вплив на прогноз таких ознак, як наявність регіонарних та віддалених метастазів, характер і обсяг лікування. Вперше встановлено, що кращий прогноз після проведеного лікування спостерігається у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході.

Дисертант на підставі отриманих результатів вперше довів, що при консервативному лікуванні РВВС найбільше ефективною є схема РХТ з СВД 60 Гр та внутрішньоартеріальною (селективною) платиновмісною ПХТ. Слід також зауважити, що сама методика селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії в розробці якої автор брав найдієвішу участь була вперше розроблена і використана в НІР МОЗ України.

В дисертації вперше проаналізовано та доведено, що при консервативному лікуванні хворих на рак середньої частки внутрішньогрудного відділу стравоходу (РСЧВВС) найефективнішою є схема РХТ з сумарною вогнищевою дозою 60 Гр та внутрішньовенною таксановмісною хіміотерапією.

Що стосується хірургічного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу, необхідно підкреслити важливість розробленого за оригінальною методикою варіанта одномоментної субтотальної езофагектомії яка не спричиняє достовірного підвищення рівня післяопераційної летальності порівняно з радикальним оперативним лікуванням хворих на рак середніх відділів. Більше того, в роботі вперше доведено, що виконання одномоментної субтотальної езофагектомії дозволяє виконувати резекцію R0 з перетинанням стравоходу на 2 см вище верхнього краю пухлини замість традиційних 4 см.

Здобувачем вперше встановлено, що застосування розробленого методу комплексного лікування у хворих на рак верхніх відділів стравоходу достовірно підвищує віддалені результати лікування порівняно з традиційною

самостійною РХТ.

Визначення ролі медико-біологічних прогностичних факторів підкреслює наукову новизну представленої на рецензію дисертаційної роботи. Автор докладно зупинився на вивченні імуногістохімічних маркерів ERCC1 і міРНК-200b і -21 точніше на показниках їх експресії, які багато в чому визначають ефективність проведеного лікування. Вперше було встановлено, що підвищення рівня експресії ERCC1 негативно впливає на виживаність і середню тривалість життя. В той же час підвищення рівнів експресії міРНК-200b та -21 є прогностично сприятливими факторами. Більш того, референтні значення суміжної експресії міРНК-200b та -21, з високою точністю дозволяють прогнозувати тривалість життя у пацієнтів на РС.

Наприкінці опису цього розділу слід зауважити, що автором дуже ретельно відслідковані отримані результати з точки зору наявності- відсутності статистичних паралелей і математичних кореляцій між досліджуваними показниками що робить наукову працю і отримані в ній дані науково обґрунтованими.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Висвітлені в дисертації наукові положення чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечується репрезентативним обсягом (1690 пацієнтів) обстежених та пролікованих в Національному інституті раку хворих. Для реалізації завдань роботи використано широкий арсенал діагностичних інструментальних та морфологічних методів, які пройшли державний метрологічний контроль. Усі дослідження виконано за сучасними технологіями на відповідній сертифікованій апаратурі. Використані методики є загальноживаними, адекватними щодо поставлених завдань.

Дисертаційна робота не містить плагіату, матеріали, наведені в дисертації відповідають звітам та первинній документації.

Слід визначити вкрай адекватний меті дослідження методологічний підхід, високий методичний рівень, використання сучасних засобів та високо інформативних методів дослідження, що дозволяє у достатній мірі з позицій доказової медицини обґрунтувати висновки та практичні рекомендації щодо підвищення ефективності лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу. Необхідно констатувати, що автором виконана скрупульозна статистична обробка отриманих у дослідженні даних.

Отже, можна стверджувати, що дослідження проведено на високому сучасному методологічному і методичному рівні, відповідно до критеріїв доказової медицини.

За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукових праці, які у повній мірі відображають її зміст: 22 статті (1 - у виданні, включеному до міжнародних наукометричних баз, 2-у міжнародних виданнях), 7 - тези вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів, з'їздів; отримано 5 патентів України, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації. Таким чином, всі основні положення дисертації викладені у наукових працях у повному обсязі.

#### **Практичне значення результатів дослідження.**

Торкаючись практичної значущості, слід зазначити, що автор в своїй роботі вперше комплексно підійшов до вирішення дуже складної проблеми - лікування раку верхньо-грудного відділу стравоходу. Представлені результати по суті представляють собою алгоритм консервативних і хірургічних заходів, спрямованих на підвищення ефективності терапії цієї прогностично несприятливої онкологічної патології.

В цілому здобувачем при радикальному лікуванні хворих на РВВС була розроблена і впроваджена в клінічну практику методика одномоментної субтотальної езофагоектомії, яка дає можливість суттєво зменшити

післяопераційну летальність, покращити якість життя і показники виживаності хворих. В цілому такий підхід значно перевершує віддалені результати лікування в разі застосування тільки РХТ, яка сьогодні в більшості випадків є методом вибору в лікуванні цієї категорії хворих.

Розроблений і впроваджений метод комплексного лікування хворих на РВВС, який дає можливість проводити радикальне лікування, покращує безпосередні та віддалені результати у цієї категорії пацієнтів.

Автор на підставі проведеного аналізу у хворих на РВВС чітко визначив безсумнівну максимальну ефективність при поєднанні розщепленого курсу променевої терапії в СВД 60 Гр на тлі селективної внутрішньоартеріальної платиновмісної хіміотерапії. В той же час у хворих на рак середньогрудного відділу стравоходу більш ефективним в неоад'ювантному режимі є варіант лікування, який складається з поєднання двох розщеплених курсів променевої терапії по 30 Гр кожний з внутрішньовенною таксановмісною хіміотерапією.

Істотною підмогою при визначенні можливої персоніфікації тактики лікування хворих на РС та подальшого прогнозу перебігу хвороби, є отримані, в процесі вивчення, показники експресії медико-біологічних маркерів ERCC1 та міРНК-200b та -21.

В цілому автором розроблено і впроваджено в клінічну практику принципово новий підхід до комбінованого лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику Національного інституту раку, профільних відділень Полтавського, Криворізького, Одеського обласних онкологічних диспансерів що підтверджують акти впровадження.

За результатами дослідження одержано 5 патентів на винахід. Всі вони стосуються наукових результатів дисертаційної роботи, пройшли кваліфікаційну експертизу та вже сьогодні використовуються в практичній діяльності лікувальних закладів.

## **Структура і зміст дисертації, дотриманість вимог ДАК України щодо оформлення дисертації та автореферату**

За структурою, дисертаційна робота Крахмальова П.С. побудована традиційно, викладена українською мовою на 397 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів результатів власного дослідження, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел світової літератури. Робота добре ілюстрована таблицями та графіками. Представлений ілюстративний матеріал відображає етапи розробленого автором оперативного втручання. Список використаних джерел містить 466 наукових публікацій, у т.ч. 67 кирилицею та 399 латиницею.

Дисертаційна робота базується на ретроспективних та проспективних даних клінічних спостережень і вивчених та узагальнених результатах лікування 1690 хворих на злоякісні новоутворення стравоходу, які отримували лікування у науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку у 1978-2017 рр. і відомості про яких містяться в базі Національного канцер-реєстру України.

За висновком комісії НІР з питань біоетики, виконана робота проведена з дотриманням існуючих етичних норм та стандартів, щодо досліджень пацієнтів які увійшли до дослідження (протокол № 69 від 26.05.2015 р.).

У **вступі** дисертант розкриває суть наукової проблеми, її значущість, вихідні дані, підставу та обґрунтування актуальності, розкрито мету, завдання і методи, якими він користувався, зв'язок з науковими програмами, практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, матеріали апробації та публікації за темою дисертації.

Перший розділ **«Лікування раку стравоходу та його верхніх відділів. Сучасні тенденції та проблеми»** базується на аналізі великої кількості літературних джерел. Огляд складається з посилань на класичні клінічні та теоретичні роботи, сучасні національні та міжнародні клінічні рекомендації і настанови, на новітні



публікації, які присвячені оптимізації діагностики та лікування резектабельних та нерезектабельних форм РС, зокрема верхніх його відділів.

Заслуговує на увагу розділ цієї глави, присвячений історичним аспектам розвитку хірургії стравоходу. Автор дуже докладно зупинився на ключових моментах, які визначали можливості виконання різних варіантів хірургічного втручання виходячи з доступу (В.Д.Добромислов, I.Mikulith, J.H.Zaajyer, К.П.Сапожков, А.Г.Савіних, J.Lewis, J.H.Garlock та інші), можливостей резекції та реконструкції стравоходу (С.Roux, В.Н.Шамов, М.Kirschner, Льюїс, Н.Vulliet, G.Kelling), типів формування стравохідних анастомозів (Мак-Кеон, Б.Є.Петерсон, Г.В. Бондар, В.Л.Ганул).

Багато уваги здобувачем приділено різним підходам при проведенні променевої та хіміотерапії, включаючи таргетну, комплексному підходу в лікуванні, імунотерапії та ролі медико-біологічних маркерів у хворих на РС. Окремо виділені питання, які пов'язані з використанням стентування стравоходу у хворих із занедбаним пухлинним процесом.

На жаль автор не приділив уваги широкому колу діагностичних аспектів у хворих на РС. Певне це пов'язано з тим, що ці питання дуже докладно і глибоко описані у величезній кількості наукових публікацій. В цілому здобувач обґрунтував обраний напрямок досліджень та в повній мірі відобразив цілі і завдання дослідження.

Другий розділ дисертаційної роботи «**Матеріали та методи дослідження**» присвячений докладному опису первинного матеріалу (відомості про 1465 хворих на РС). Статистично грамотно представлені всі параметри, що визначають оцінку загального соматичного статусу пацієнтів, результати променевого та ендоскопічного обстеження, данні клініко- лабораторних аналізів, поширеність пухлинного процесу, обсяг і характер виконаних хірургічних втручань.

Слід особливо відзначити підрозділ, присвячений методам статистичної обробки. Необхідно констатувати, що автором виконана скрупульозна статистична обробка

отриманих у дослідженні даних за допомогою комп'ютерних ліцензійних програм. Використано непараметричний, кореляційний, регресійний, одно- і багатofакторний дисперсійний аналізи. Це дозволило отримати об'єктивні дані, які підтвердили отримані висновки дослідження.

У розділі 3 **«Загальна характеристика хворих. Аналіз виживаності хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини. Прогностичні фактори»** автор проаналізував вплив локалізації пухлинного процесу в стравоході на виживаність хворих, оцінив за допомогою статистичного методу найменших квадратів ризику смерті різних категорій пацієнтів. Крім цього простежена кореляція окремих ознак пухлинного процесу із тривалістю життя, а також кореляція за гамма-розподіленням декількох параметрів, що описують пухлину і характер проведеного лікування з інтервалом життя хворих, які померли.

В цілому здобувачем наведені результати ретроспективного рандомізованого дослідження лікування 1465 хворих на плоскоклітинний РС, зокрема 265 хворих на РВВС, 803 - на рак середньої частки внутрішні ьогрудного відділу стравоходу (РСЧВВС) та 397 - на рак нижньої частки грудного та абдомінального відділів (РНЧВАВС).

Встановлено достовірну кращу виживаність у хворих на плоскоклітинний рак «нижньої третини» стравоходу як при початкових стадіях, так і при місцево-поширених пухлинних процесах. Важливо, що виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС, за отриманими даними, достовірно не розрізнялась.

У розділі 4 **«Консервативна терапія хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу»** були порівняні результати ретроспективного рандомізованого дослідження з використанням ПТ, а також ПТ на тлі лікування хіміопрепаратами у хворих на РС двох локалізацій.

Проведений аналіз обґрунтовано підтвердив декілька положень, які є

основними при виборі варіанту консервативного лікування у цій категорії пацієнтів. По-перше, було чітко доведено, що при самостійному використанні променевої терапії, застосування двох курсів в СВД 60 Гр в порівнянні з 30 Гр значно підвищує виживаність і середню тривалість життя, знижує в динаміці ризик миттєвої смерті. Це відноситься як до локалізації пухлини в верхне-, так і середньо-грудному відділі стравоходу.

По-друге, здобувач переконливо довів, що оптимальним режимом, що дозволяє підвищити ефективність лікування, в разі використання РХТ, у хворих РВВС є поєднання розщепленого курсу ПТ (СВД-60 Гр.) на тлі розробленого в клініці, звідки вийшла дана дисертаційна робота, селективного внутрішньоартеріального шляху використання препаратів платини. У той же час, в разі застосування консервативного лікування, що поєднує променеву і хіміотерапію у хворих на рак середньогрудного відділу, більш обнадійливі результати були отримані при внутрішньовенному використанні таксановмісних препаратів і двох етапів променевої терапії.

В цілому автором, було обґрунтовано доведено, що у хворих, які не є кандидатами на хірургічне лікування, доцільним є проведення РХТ, результати лікування якої достовірно кращі, ніж при самостійній променевої терапії.

У розділі 5 **«Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу із застосуванням оперативного втручання в обсязі субтотальної езофагектомії»** були вивчені та проаналізовані результати лікування хворих на резектабельний РВВС за розробленим методом в порівнянні з результатами лікування хворих на рак середньогрудного відділу та групи хворих, які отримували тільки консервативну терапію.

Слід зауважити, що в представлений на рецензію дисертаційній роботі наведено та проаналізовано найбільший в країні досвід комплексного лікування раку верхніх відділів стравоходу.

Рівні ускладнень і регресії пухлин у хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно

не відрізнялись, але відмічена тенденція до кращих результатів регресії пухлини у хворих на РВВС. В той же час, у хворих на рак верхніх відділів стравоходу, завдяки більшій травматичності розробленого в тому числі і здобувачем хірургічного втручання в обсязі субтотальної езофагектомії, спостерігалася вища частота післяопераційних ускладнень, що пов'язано з більш значним пошкоджуючим впливом на тканини розробленого курсу неoad'ювантної РХТ, ніж стандартна операція типа Льюїса. Однак, рівні післяопераційної летальності у основній та порівняльній групах достовірно не відрізнялись.

Виконання субтотальної езофагектомії після проведеного курсу передопераційної РХТ також дозволило виконати резекцію стравоходу R0 з перетинанням його на 2 см вище верхнього краю пухлини, замість традиційних 4 см. Отже, як свідчать отримані дані, виконання субтотальної езофагектомії у контексті розробленого методу комплексного лікування хворих є виправданим та більш доречним, ніж виконання операції типу Льюїса.

Це дає підставу стверджувати, що пропонований алгоритм лікування хворих з пухлинами, розташованими у верхніх відділах стравоходу має право громадянства і з урахуванням отриманих безпосередніх та віддалених результатів може бути рекомендований для використання в спеціалізованих лікувальних установах.

Слід зазначити, що розділ легко читається, в ньому чітко представлені порівняльні результати комплексного лікування раку верхньо-і середньогрудного відділу стравоходу. Проведений аналіз показав чітку залежність між локалізацією пухлинного процесу, шляхами введення хіміопрепаратів і підбором схем лікування. Всі положення, представлені в цьому розділі статистично обґрунтовані, дають чітке уявлення про тактику лікування цієї категорії хворих. По суті, вперше винесені на обговорення результати використання селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії на тлі променевої терапії, як компонентів комплексного лікування.

Розділ 6 «**Результати стентування хворих на рак стравоходу**» присвячений вивченню та аналізу результатів стентування хворих на РС. Необхідність виконання такої маніпуляції як правило пов'язана або з виникненням дисфагії до або в процесі

лікування або появою нориць. В якості порівняння в роботі приведена група неоперабельних пацієнтів, яким симптоматичне лікування обмежалося накладенням нутритивної гастростоми. В цілому, дисертантом була показана виправданість стентування цієї категорії хворих. Це дозволяє пацієнтам продовжити харчування природним шляхом та значно покращує якість життя.

Як стентування, так і накладення стоми у деяких хворих, при нормалізації нутритивного статусу та відсутності протипоказів дозволяли проводити подальшу паліативну терапію. До того ж, хворі, які були стентовані не з приводу нориць, мали достовірно кращі віддалені результати виживаності, ніж хворі на РС після накладення стоми. При цьому, виживаність хворих на РВВС після стентування не з приводу нориць була значно кращою, ніж при наявності, хоча розбіжності виявилися недостовірними.

Таким чином, отримані здобувачем безпосередні та віддалені результати симптоматичного лікування хворих неоперабельним раком стравоходу свідчать про доцільність використання стентування у цій категорії пацієнтів. Це дає можливість на тлі нормалізації харчування, стабілізувати загальний стан і при необхідності провести спеціальне консервативне лікування, яке може включати як ПТ, так і РХТ.

У розділі 7 **«Визначення ролі прогностичних медико-біологічних маркерів у хворих на рак стравоходу»** була вивчена експресія ERCC1, мікроРНК-200b та -21 у пухлинній тканині хворих РС та їх прогностичне значення. Автором не виявлено достовірних відмінностей експресії цих показників від таких клініко-патологічних особливостей раку стравоходу як стадія пухлинного процесу, розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

В роботі встановлена наявність експресії ERCC1 в пухлинній тканині в 78,0 % хворих. Більш того було виявлено, що у пацієнтів, які померли протягом до 1 року після проведення радикального лікування, рівень ERCC1 був у 1,5 рази вищим порівняно з хворими, які прожили більше одного року.

Що стосується мікроРНК-200b та -21, то середні значення експресії цих

показників у пухлинних клітинах хворих на РС дорівнювали ( $5,13 \pm 4,55$ ) та ( $8,86 \pm 8,46$ ) dCt, відповідно. На відміну від ERCC1, аналіз показників їх експресії залежно від тривалості життя показав наявність тенденції до підвищення рівнів зазначених мікроРНК у пацієнтів, які прожили більше одного року. Середні значення мікроРНК-200b становили ( $2,87 \pm 1,65$ ) dCt у пацієнтів, які померли протягом 1 року, та ( $6,4 \pm 2,21$ ) dCt для пацієнтів, які прожили більше 1 року, а показники мікроРНК-21 складали ( $6,19 \pm 2,63$ ) та ( $9,3 \pm 2,14$ ) dCt, відповідно.

Отже отримані данні свідчать про те, що використання показників експресії ERCC1 та мікроРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах може служити предикторами агресивності пухлинного процесу і впливати на визначення тактики лікування та прогноз.

Розділ 8 "Аналіз та узагальнення результатів дослідження" присвячений аналізу та обговоренню результатів дослідження, у якому, із стислим висвітленням стану вивчення проблеми у світі, найбільш повно викладені основні результати дисертації. Наголошені наслідки досліджень є прогресивними та позитивними, відповідають актуальним напрямкам вивчення раку стравоходу в Україні та світі.

В цьому розділі автор водночас обговорює результати проведеного дослідження та їх порівняння з даними літератури, спирається переважно на дані рандомізованих ретроспективних та проспективних клінічних спостережень, що відповідає сучасним підходам до аналізу матеріалу з урахуванням доктрини доказової медицини. Досить цінним є те, що за всіма суперечливими питаннями автор наводить своє аргументоване бачення існуючих проблем. Наприкінці слід зазначити, що робота в цілому є завершеною.

Чотирнадцять висновків цілком впливають із результатів дослідження та повністю відповідають поставленим завданням. Вони містять найбільш концентровані наслідки роботи, повністю віддзеркалюють проведені дослідження, відповідають завданням та мають науково-теоретичне значення та новизну.

Практичні рекомендації зрозумілі, доступні для використання в практиці закладів охорони здоров'я України, які займаються лікуванням раку стравоходу. Зміст автореферату є цілком ідентичним основним положенням дисертації.

### Недоліки, зауваження і питання.

Принципових зауважень щодо дисертації немає. Робота залишає позитивне враження, її написано літературною науковою мовою, кількість технічних помилок мінімальна. До зауважень дидактичного характеру можна віднести лише те, що в огляді літератури подекуди зовеликою є кількість посилань на літературні джерела при констатації загальновідомих положень, хоча, з іншого боку, це свідчить про обґрунтованість аналізу, який виконано дисертантом. Основні положення дисертації та автореферату ідентичні.

Як опонент, вважаю необхідним задати здобувачу декілька запитань.

1. На Вашу думку, які причини такої великої розбіжності виживаності хворих I-II стадій з локалізацією пухлинного процесу в верхній та нижній частинах стравоходу (9,8% та 21,45% відповідно)?
2. В цілому, 5-річна виживаність при РВВС при I-II стадіях гірше, ніж при II-III (9,8% та 11,3% відповідно). Як це можна пояснити?
3. Чим можна пояснити, за лонг-ранговими критеріями, досить значні відмінності в виживаності і середньої тривалості життя хворих на РВВС при проведенні курсу променевої терапії в дозі 30 Гр і дозі 60 Гр (18 міс. прожили 1,78 % і 17,4 % відповідно)?
4. Не зовсім зрозуміло, на якому етапі перетинався дистальний кінець стравоходу? Навіщо при другому етапі черевна порожнина зашивається наглухо? Чи використовували Ви для пластики стравоходу «цілий» шлунок або ізо- чи антиперістальтичну «трубку»?
5. Чому при визначенні впливу експресії ERCC1 на виживаність хворих РС, Ви взяли часовий інтервал в 12 місяців, а не більше?

**Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Крахмальова Павла Сергійовича «Комбіноване та комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу» є самостійною і закінченою науково-дослідною роботою, що вирішує проблему покращення результатів лікування хворих на рак стравоходу.

Робота базується на достатньому об'ємі клінічного матеріалу та застосуванні сучасних методик обстеження та лікування. За актуальністю, ступенем обґрунтованості та достовірності кожного із наукових положень, висновків, рекомендацій, вагомістю для науки і практичної медицини дисертація Крахмальова Павла Сергійовича «Комбіноване та комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу» повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами та доповненнями), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.07 - онкологія.

Доктор медичних наук, професор,  
член-кореспондент НАМН України,  
головний науковий співробітник  
ІЕПОіР ім.Р.Є.Кавецького НАН України,  
Голова Національної асоціації  
онкологів України

Думанський Ю.В.



Ю.В. Думанського  
І.М. Воробей  
И.В.Т

Відруку найбільше в секретару  
09.02.2021р.

Вл. секретар: Лаврина (Лаврина Г.В.)