

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Крахмальова Павла Сергійовича «Комбіноване та комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 при Національному інституті раку МОЗ України за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Актуальність дослідження. Рак верхніх відділів стравоходу (РВВС) представляє найбільш рідкісну локалізацію і водночас найскладнішу, із найгіршими результатами лікування. Група цих пацієнтів відзначається особливою тяжкістю у зв'язку із більшою занедбаністю випадків та частими ускладненнями, особливо з боку органів системи дихання. Навіть у найбільш потужних онкоцентрах світу дані про радикально пролікованих пацієнтів з цією локалізацією накопичуються повільно і при змінах парадигм лікування переважно не встигають досягти статистичної значущості. Тому ще не було періоду, коли встановлені стандарти комбінованого та комплексного лікування раку верхніх відділів стравоходу задовольняли дослідників цієї проблеми з огляду на серйозні ускладнення і досягнуті показники тривалої виживаності. Треба констатувати, що наукові дослідження в онкології саме по цих напрямках проблеми раку стравоходу (РС) вже чверть століття є глобально найактуальнішими. Сьогодні приходиться переважно сподіватися на кращі рецепти вирішення більш скромної науково-практичної задачі удосконалення паліативного лікування та симптомної корекції, що досягається сучасною остаточною ХПТ, методиками стентування, гастростомії, лазерної ендоскопічної реканалізації. Складність всього комплексу питань комбінованого та комплексного лікування раку верхніх відділів стравоходу неможливо перебільшити. Наукові онкологічні результати, з огляду на глибину проблеми, залишаються неуніверсальними, навантаженими необхідними уточненнями і викладенням умов їх отримання. Для ведення значної частини хворих важливою і дотепер невирішеною задачею залишається індивідуалізація спеціального лікування, зокрема за використання загально визнаних діагностичних, прогностичних і предиктивних маркерів.

У дослідженні, що ми сьогодні обговорюємо, вивчений та вирішений цілісний комплекс найсуттєвіших питань проблеми лікування резектабельного та нерезектабельного плоскоклітинного РВВС. Слід відзначити також інноваційність і

суттєве значення об'єднання у когорті пацієнтів, що вивчалася, шийної та верхньо-грудної локалізації РС. Саме таке вдале вирішення дизайну дослідження послугувало чи не єдиним ключем до розгляду проблеми на суто науковому рівні і у доказовому вимірі. Значущість подібного підходу набуває особливої сили внаслідок проведення дослідження у головному вітчизняному методологічному науково-практичному центрі, багатодесятирічному лідері вивчення цієї проблеми, що напрацював найбільш репрезентативний наукоємний матеріал і має своє прогресивне бачення щодо оптимізації напрямків її вивчення. У цьому контексті не можна не згадати видатну діяльність по удосконаленню комбінованого та комплексного лікування раку стравоходу директора Київського науково-дослідного рентгено-радіологічного та онкологічного інституту МОЗ України член-кореспондента НАН та НАМН України професора Ганула В. Л. Його наукова школа займає передові позиції по одноетапній резекції стравоходу і стентуванню органа з приводу раку, розробці його комплексного лікування.

Автор дослідження встановив його 7 завдань та мету: покращити безпосередні і віддалені результати лікування та якість життя хворих на рак верхніх відділів стравоходу шляхом розробки методів та методик комбінованого та комплексного лікування, модифікації оперативних втручань. Тобто обрав найбільш актуальні та важливі теми удосконалення тактики і методів лікування раку цієї локалізації, його персоніфікації.

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

Дослідження проведено за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку МОЗ України: «Удосконалити методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0112U000023, шифр ВН.14.01.07.142-12; 2012–2014 рр.); «Розробити нові методики комплексного лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U000812, шифр ВН.14.01.07.162–15; 2015–2017 рр.); «Нові підходи та методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (номер держреєстрації 0118U003728, шифр ВН.14.01.07.181–18; 2018–2020 рр.). Пошукач наукового ступеня був виконавцем фрагментів цих тем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень дисертаційної роботи. У рандомізованому ретроспективному дослідженні використаний репрезентативний клінічний матеріал. Лабораторні дані підкріплюють клінічні, цілеспрямовано використані продуктивні теоретичні положення для планування досліджень, отримання достовірних результатів у зв'язку з визнаними прогресивними тенденціями сучасної онкоезофагології.

Для оцінки поширення пухлинного процесу, ефективності проведеної терапії та виявлення віддалених метастазів при первинному і динамічному обстеженнях використовували загальноклінічні методи (об'єктивний статус, загальний і біохімічний аналіз крові, коагулограму); гістологічне дослідження первинної пухлини і лімфатичних вузлів, цитологічне, цитогенетичне дослідження, імуногістохімічне дослідження первинної пухлини; інструментальні методи – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, спіральну комп'ютерну томографію органів грудної та черевної порожнини з трифазним контрастуванням, езофагогастродуоденоскопію.

Аналіз результатів досліджень, показників безпосередньої і віддаленої ефективності лікування РС та РВВС проводили з використанням чинних сучасних статистичних пакетів «MedStat» і «MedCalc» (MedCalc Software, 1993–2012), IBM SPSS Statistics ver 21.

Методологічна основа проведених досліджень не викликає заперечень. Вона дозволила виконати всі його завдання і отримати очікувано позитивні теоретично прогнозовані наслідки, чіткі висновки, всебічно проаналізувати їх внесок у розвиток проблеми РС.

Наукова новизна. У дисертації вперше в Україні доведено, що при консервативному лікуванні РВВС найбільш ефективною є схема радіохіміотерапії (РХТ) з СВД 60 Гр та внутрішньо-артеріальною (селективною) платиновмісною поліхіміотерапією (ПХТ). Медіана виживаності складає 10,28, а середня тривалість життя - $(15,08 \pm 2,28)$ міс. Вперше доведено, що схема РХТ з сумарною вогнищевою дозою 60 Гр та внутрішньовенною таксановмісною ПХТ є найбільш ефективною у хворих на рак середньої частки внутрішньо-грудного відділу стравоходу (РСЧВВС): медіана життя пацієнтів склала 8,10, а середня тривалість життя - $(13,52 \pm 3,58)$ міс.

Вперше вивчені та проаналізовані результати лікування 1465 хворих на плоскоклітинний РС, залежно від локалізації пухлини в органі, та доведено достовірну кращу виживаність у хворих на плоскоклітинний рак нижньої частки внутрішньо-грудного та абдомінального відділів стравоходу (РНЧВАВС), як при початкових стадіях, так і при місцево-поширених (медіана виживаності - 13,02; середня тривалість життя - 25,0 міс.), в той час як виживаність хворих на РВВС (медіана виживаності 10,62; середня тривалість 19,5 міс.) та хворих на РСЧВВС (медіана виживаності - 9,90; середня тривалість життя - 18,51 міс.) достовірно не різнилася. При 4 клінічній стадії достовірної різниці виживаності хворих, залежно від локалізації первинної пухлини, не спостерігали.

Вперше доведено, що РС характеризується слабким прогностичним значенням показників статі, віку та рівня локалізації первинної пухлини, але прогностичну вагу мають клінічна стадія хвороби ($p = -0,20$) та глибина інвазії пухлини, що найбільш значима у хворих на РВВС ($p = -0,12$) та РСЧВВС ($p = -0,14$). Виявлено суттєвий вплив на прогноз хвороби таких ознак, як наявність регіонарних ($p = -0,15$) та віддалених ($p = -0,13$) метастазів, характер лікування ($p = 0,17$).

При вивченні прогностичних факторів за гамма-розподіленням вперше встановлено, що кращим є прогноз у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході.

Вперше встановлено, що виконання одноетапної субтотальної резекції стравоходу за оригінальною методикою не спричиняє достовірного підвищення післяопераційної летальності порівняно з радикальними резекціями у хворих на РСЧВВС - відповідно ($9,09 \pm 4,38$) та ($5,35 \pm 1,65$) %.

Вперше доведено, що виконання одноетапної субтотальної резекції стравоходу у складі комплексного лікування РВВС дозволяє виконувати резекцію R0 з перетинанням стравоходу на 2 см вище верхнього краю пухлини замість традиційних 4 см.

Вперше встановлено, що застосування розробленого методу комплексного лікування у хворих на РВВС достовірно підвищує віддалені результати лікування порівняно з традиційною самостійною РХТ. Медіана виживаності радикально пролікованих хворих склала 15,2 проти 9,52 міс, а середня тривалість життя, відповідно, ($23,8 \pm 4,04$) проти ($15,08 \pm 2,28$) міс. Віддалені результати лікування і показники однорічної, трьохрічної та п'ятирічної виживаності хворих на рак верхньо-грудного відділу стравоходу за розробленою комплексною методикою є задовільними та статистично тотожними з таким у хворих на рак середніх відділів стравоходу.

Вперше доведено ефективність встановлення саморозширюваних внутрішньо-стравохідних стентів у неоперабельних хворих на РВВС та РСЧВВС, порівняно з накладенням стоми, за показниками їх піврічної, однорічної та півторарічної виживаності.

Вперше встановлено, що рівень ERCC1 був у півтора рази вищим у пацієнтів, які померли протягом 1 року після проведення радикального лікування ($191,0 \pm 18,6$) балів H-Score, порівняно з хворими, які прожили більше 1 року без ознак продовження захворювання ($124,4 \pm 22,5$) балів H-Score.

Вперше доведено, що підвищення рівнів експресії мікроРНК-200b та -21 є

прогностично сприятливими факторами при РС. Середні значення мікроРНК-200b становили $(2,87 \pm 1,65)$ балів H-Score у пацієнтів, які померли протягом 1 року, та $(6,4 \pm 2,21)$ балів H-Score для пацієнтів, які прожили більше 1 року, а показники мікроРНК-21 складала, відповідно, $(6,19 \pm 2,63)$ та $(9,3 \pm 2,14)$.

Вперше доведено прогностичне значення суміжної експресії мікроРНК-200b та -21, що різняться в групах пацієнтів, які прожили відповідно до 1 року та більше після радикального лікування. Референтні значення суміжної експресії мікроРНК-200b та -21, з високою точністю дозволяють прогнозувати виживаність хворих на РС: чим вищий рівень експресії обох мікроРНК у пухлині, тим більш сприятливий прогноз. При значеннях мікроРНК-21 <5 dCt, незалежно від показників мікроРНК-200b, імовірність смерті до 1 року становить 86,2 %. Пацієнти, у яких показники знаходяться в інтервалах мікроРНК-200b >7 , мікроРНК-21 >8 dCt та мікроРНК-200b >5 і мікроРНК-21 6-10 dCt, характеризуються 100 % виживаністю протягом 1 року.

Практичне значення роботи. Розроблений і впроваджений метод комплексного радикального лікування хворих на РВВС, який покращує його безпосередні та віддалені наслідки. Розроблена і впроваджена методика одноетапної субтотальної резекції стравоходу у складі радикального комплексного лікування хворих на РВВС, яка суттєво зменшує в них післяопераційну летальність, покращує якість життя і показники виживаності порівняно із самостійною РХТ. Розроблені та впроваджені рекомендації щодо проведення найбільш ефективного режиму РХТ у хворих на РВВС, що складається з поєднання двох курсів ПТ СВД 30 Гр кожний з внутрішньо-артеріальною платиновмісною ПХТ. Розроблені та впроваджені рекомендації щодо проведення найбільш ефективного режиму РХТ у хворих на РСЧВВС, що складається з поєднання двох курсів ПТ СВД 30 Гр кожний з внутрішньовенною таксановмісною ПХТ. Застосування медико-біологічних маркерів ERCC1, мікроРНК-200b та -21 у хворих на РС доцільне для потреб персоніфікації лікування та визначення подальшого прогнозу перебігу хвороби. Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику Національного інституту раку (НІР) МОЗ України, Полтавського та Криворізького клінічних обласних онкологічних диспансерів. За матеріалами дослідження отримано 6 патентів України на корисну модель за способами лікування хворих на РС.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукових статті (19 – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 – в іноземних, 1 – у виданні, що індексується в наукометричній базі Scopus); 7 тез вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів, з'їздів. Отримано 2 патенти України на винаходи та 3 на корисну

модель, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 397 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 91 таблицею та 115 рисунками. 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 НІР МОЗ України у 1978–2017 рр., відомості про яких містяться в базі Національного канцер-реєстру України. Серед пацієнтів жінок було 138 (8,17%), чоловіків – 1552 (91,83%); віком від 20 до 90 років, середній вік хворих складав 58,48 років. Усіх пацієнтів було розподілено за локалізацією процесу у стравоході: з ураженням на РВВС 291 (17,22 %) хворих; РСЧВВС – 877 (51,89 %); РНЧВАВС – 522 (30,89 %) пацієнтів. У дослідження були включені лише ті пацієнти, у яких діагноз підтверджено за гістологічним типом: переважали пацієнти з верифікованим плоскоклітинним РС – 1465 (86,69 %). За рівнем ураження стравоходу був діагностований за цією гістологічною формою РВВС – у 265 (91,07 %), РСЧВВС – 803 (91,56 %), РНЧВАВС – у 397 (76,05 %) хворих.

За висновком комісії з питань етики НІР МОЗ України робота проведена з дотриманням існуючих етичних норм та стандартів, щодо досліджень пацієнтів (протокол № 69 від 26.05.2015 р.).

У вступі до дисертації структуровано і стисло обґрунтована актуальність проведеного дослідження, сформульовані мета та його завдання, належним чином аналітично представлені результати, що стосуються наукової новизни та практичного значення роботи згідно до вимог МОН України.

У розділі 1 «Лікування раку стравоходу та його верхніх відділів. Сучасні тенденції та проблеми» - огляді літератури за темою роботи - висвітлені питання, що були предметом вивчення у дослідженні. Розділ написаний на доволі високому науковому рівні, містить всі належні важливі історичні та сучасні дані.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» викладені загальна характеристика клінічного матеріалу і методи обстеження хворих, використані методики збору клінічних даних пацієнтів і оцінки їх загального соматичного статусу, результатів променевого та ендоскопічного обстеження, даних клініко-лабораторних аналізів.

Дисертаційна робота складається з 5 розділів основних власних досліджень.

У розділі 3 «Загальна характеристика хворих. Аналіз виживаності хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини. Прогностичні фактори» наведені результати ретроспективного рандомізованого дослідження лікування 1465 хворих на плоскоклітинний РС, зокрема 265 хворих на РВВС, 803 – хворих на РСЧВВС та 397 – хворих на РНЧВАВС. При оцінці ризику смерті хворих методом найменших квадратів у хворих з I–II стадіями він є найвищим протягом першого року спостереження, однак, після цього він різко знижується, має незначні коливання, а через тривалий період починає зростати, наближаючись до максимуму через 20 років.

При вивченні ризиків настання смерті незалежно від стадії, картина корелює з вищеописаною. При місцево-поширених процесах у хворих на РВВС найнижчий ризик настання смерті через 3 роки спостереження, але через 2 роки він знов досягає максимуму. У хворих на РСЧВВС він прогресивно зменшується, з істотним підйомом ризику через 5 років, а у хворих на РНЧВАВС після максимального підйому через рік він максимально зменшується та починає істотно зростати з 8 року. При вивченні ризику смерті хворих помічено, що чим більше проживає хворий після лікування, тим він менший.

За даними кореляційного аналізу РС характеризується слабкою прогностичною вагою традиційних параметрів хворого і пухлинного процесу. Виявлено істотний вплив на прогноз стадії хвороби, наявності регіонарних та віддалених метастазів, характеру лікування. При вивченні прогностичних факторів за гамма-розподіленням встановлений прогноз щодо життя у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході. Найбільш достовірний прогностичний вплив мали клінічна стадія, глибина інвазії, характер лікування, а також наявність регіонарних та віддалених метастазів. Доведено, що останні мають вирішальне значення щодо прогнозування смерті хворого.

Встановлено достовірну кращу виживаність у хворих на РНЧВАВС як при початкових стадіях, так і при місцево-поширених процесах, а виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно не різнилася. Але, при 4 клінічній стадії достовірної різниці виживаності хворих залежно від локалізації первинної пухлини не спостерігали. У розділі пояснюється логіка побудови всієї роботи із урахуванням отримання близьких результатів лікування РВВС та РСЧВВС для їх подальшого порівняльного дослідження.

У розділі 4 «Консервативна терапія хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу» порівняні результати ретроспективного рандомізованого дослідження самостійного нехірургічного лікування хворих на РВВС та РСЧВВС. На першому етапі дослідження вивчені результати лікування 80 хворих на РВВС та 348 хворих на РСЧВВС самостійною променевою терапією (ПТ). У всіх хворих, які отримали 2 курси ПТ з СВД 30 Гр. порівняно з 1 курсом ПТ з СВД 30 Гр., були кращі віддалені результати лікування. У хворих на РВВС ці результати виявилися достовірно кращими. Результати лікування хворих на РВВС після проведення тільки одного курсу ПТ були гірші, ніж у хворих на РСЧВВС, але у перших майже достовірно кращі результати після 2 курсів ПТ. Ризики смерті в усіх групах дослідження є максимальними через півроку після ПТ. У хворих, які отримали 2 курси ПТ, вони тільки починають зростати, на відміну від хворих, які отримали 1 курс ПТ. Таким чином, в лікуванні хворих на РВВС та РСЧВВС доцільним є двократне збільшення СВД з 30 до 60 Гр за рахунок проведення 2 курсів ПТ, причому найбільш показане у хворих на РВВС, у яких досягається більш виражений лікувальний патоморфоз у пухлині та регіонарних метастазах.

Під час другого етапу дослідження вивчена ефективність самостійної РХТ у 112 хворих на РВВС та 173 хворих на РСЧВВС. Для неоперабельних хворих на рак стравоходу сьогодні оптимальною вважають остаточну РХТ, яка за ефективністю значуще переважає самостійну ПТ.

Використання схем ПХТ без вмісту препаратів платини принесло достовірно нижчі показники виживаності. У хворих на РВВС залучення до РХТ препаратів групи таксанів не показало більш кращих віддалених результатів порівняно із застосуванням платиновмісних схем. При цьому виявлена тенденція до кращих результатів виживаності у хворих з внутрішньо-артеріальною платиновмісною РХТ, що, за виявилось найбільш оптимальним режимом лікування неоперабельних хворих на РВВС.

У хворих на РСЧВВС при використанні препаратів платини також більш ефективною виявилася внутрішньо-артеріальна ПХТ. Але включення препаратів таксанового ряду значно підвищує ефективність лікування цієї групи хворих.

У розділі 5 «Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу із застосуванням оперативного втручання в обсязі субтотальної езофагектомії» були вивчені і проаналізовані наслідки лікування за розробленою методикою 44 хворих на резектабельний РВВС, порівняні з результатами лікування 187 хворих на резектабельний РСЧВВС та 58 хворих на РВВС, які отримали остаточну консервативну терапію.

Порівняння комплексно пролікованих груп хворих на РВВС та РСЧВВС принесло наступні результати. Безпосередні наслідки були задовільні, рівні ускладнень і регресії пухлин достовірно не різнилися з тенденцією до кращих наслідків регресії пухлини у хворих на РВВС. У хворих на РВВС спостерігалася вища частота післяопераційних ускладнень, що пов'язували з більш значним пошкодженням тканин розробленим курсом передопераційної РХТ та більшою травматичністю операції. Однак, рівні післяопераційної летальності достовірно не різнилися. Виконання розробленої субтотальної резекції стравоходу після курсу передопераційної РХТ дозволило виконати у хворих на РВВС резекцію стравоходу R0 з відступом на 2 см вище верхнього краю пухлини, замість традиційних 4 см. Подібне лікування у цій групі пацієнтів мало наслідком лише 1 випадок рецидиву пухлини у стравоході проти 2 таких випадків у хворих на РВВС після операції Льюїса та 15 випадків рецидиву після операції Льюїса у хворих на РСЧВВС, у яких проводився менш агресивний курс РХТ, хоч і відступали при перетинанні стравоходу традиційні 4 см від верхнього краю пухлини. Рівні ускладнень і регресії пухлин у хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно не різнилися, але відмічена тенденція до кращих результатів регресії пухлини у хворих на РВВС. Основа методики запропонованої операції є безумовно оригінальною, результати її використання є високими, зокрема тому, що вона базується на видатних технічних засадах формування апаратного езофаго-гастроанастомозу, розпрацьованих у клініці. У хворих на РВВС спостерігалася вища частота післяопераційних ускладнень, що пов'язане з більш значним пошкоджуючим впливом на тканини розробленого курсу передопераційної РХТ та вищою травматичністю операцій порівняно зі стандартною операцією Льюїса. Однак, рівні післяопераційної летальності у основній та порівняльній групах достовірно не відрізнялись. 1-, 3- та 5-річна виживаність пацієнтів двох порівнюваних груп не різнилася.

Таким чином, виконання субтотальної резекції стравоходу у складі розробленого методу комплексного лікування хворих на РВВС є більш вигідним, ніж операції Льюїса у складі такої самої терапії меншої агресивності у хворих на РСЧВВС.

Порівняльне дослідження наслідків лікування хворих на РВВС розробленим комплексним методом і самостійною РХТ принесло наступні результати. Виживаність хворих на РВВС, пролікованих за розробленим методом, починаючи з 6 міс спостереження, була достовірно кращою, аніж після консервативного лікування. До того ж, медіана життя хворих на РВВС після самостійної РХТ склала 9,52 проти 15,2 міс. у радикально пролікованих, а середня тривалість життя ($15,08 \pm 2,28$) міс. проти ($23,8 \pm 4,04$) міс. відповідно. Це доводить той факт, що комплексне лікування за розробленим

методом, що включає радикальне оперативне втручання, є ваговою альтернативою традиційній РХТ у цьому контингенті хворих.

У розділі 6 «Результати стентування хворих на рак стравоходу» були вивчені та проаналізовані результати стентування 49 хворих на РВВС, 73 хворих на РСЧВВС та порівняні з результатами накладення стоми у 53 хворих на РС. Хворі на РВВС, які були стентовані не з приводу нориць, мали достовірно кращі віддалені результати виживаності, ніж ті, кому була накладена стома, та такі самі пацієнти, але хворі на РСЧВВС. Виживаність хворих на РВВС після стентування не з приводу нориці була значно, але недостовірно, кращою, ніж за її наявності, Все це вказує на високу ефективність стентування хворих на РВВС не з приводу нориць. Важливим також є той факт, що хворі на РСЧВВС, яким стентування виконане з приводу нориці, мали таку саму віддалену виживаність, як і хворі без неї.

Встановлено, що стентування стравоходу в неоперабельних хворих на РВВС та РСЧВВС на відміну від накладення стоми має переваги продовження пацієнтам можливості харчування природним шляхом із відповідним покращенням якості їх життя, а також загоєння пухлинної нориці стравоходу

У розділі 7 «Визначення ролі прогностичних медико-біологічних маркерів у хворих на рак стравоходу» вперше були вивчені показники експресії специфічних біомаркерів ERCC1 (білок відновлення висічення ДНК 1), мікроРНК-200b та -21 у пухлинній тканині 50 хворих на РС у парафінових гістологічних блоках та їх прогностичне значення. Відповідно використані методики імуногістохімічна та полімеразної ланцюгової реакції. Не виявлено достовірних відмінностей експресії біомаркерів, що вивчалися, від стадії пухлинного процесу, розміру пухлини та наявності метастазів у лімфатичних вузлах. Встановлено наявність експресії ERCC1 в пухлинній тканині в 78,0 % випадків РС. У хворих, які не пережили рік після радикальної операції показник експресії ERCC1 був 1,5 рази вищим порівняно з хворими, які прожили більше 1 року, а показники експресії мікроРНК-200b та -21, відповідно, мали тенденцію до зниження. Встановлено, що референтні значення суміжної експресії мікроРНК-200b та -21 з точністю від 86,2-100,0 % дозволяють прогнозувати тривалість життя у пацієнтів з РС. Таким чином, встановлено, що оцінка біомаркерів ERCC1 і мікроРНК-200b та -21 у тканині пухлини хворих на РС має суттєве прогностичне значення. Показники їх експресії можуть слугувати для прогнозування агресивності перебігу РС та індивідуалізації лікування значної частини хворих на РС із вишукуванням балансу часто взаємозалежних ефективності та безпечності, зокрема при проведенні платиновмісної ПХТ. Цікавим виглядає і подальше

вивчення цих індикаторних біомаркерів для цілей діагностики і пато-морфологічної класифікації плоскоклітинного РС.

Розділ 8 присвячений аналізу та обговоренню результатів дослідження, у якому, із стислим висвітленням стану вивчення теми у світі, найбільш повно викладені основні результати дисертації. Особливо наголошені наслідки досліджень, що містять отримані нові наукові дані, ефективність та безпечність клінічного застосування розробок. Трактовки автора є прогресивними та позитивними, тими, що відповідають актуальним напрямкам вивчення РС в Україні та глобально.

Висновки, числом 14, містять найбільш концентровані наслідки роботи, повністю віддзеркалюють проведені дослідження, що мають теоретично-наукове значення та новизну. Вони комплементарні до чинних найбільш шанованих клінічних рекомендацій.

З недоліків роботи треба відзначити однакову назву трьох друкованих праць, опублікованих у 2015-2016 рр. «Радикальне лікування хворих на рак верхньо-грудної частини стравоходу», у першому висновку дисертації міститься згадка про устанovu виконання роботи. Також присутні окремі стилістичні огріхи, нечисленні допущені невдалі словосполучення і абревіатури, синтаксичні помилки і деякі, супутні основному змісту, необов'язкові узагальнення.

До дисертанта є кілька питань: Який зміст вкладаєте у локалізацію «рак середніх відділів стравоходу»? Чим відрізняється травматичність запропонованої методики резекції стравоходу від такої, що властива операції Льюїса? Спираючись на Ваш найбільший вдалий вітчизняний досвід у стентуванні пухлин стравоходу, що його робить таким?

Проблема РС вирішується сьогодні, звичайно, за імплементації багатьох прогресивних новацій, але й за обережного відношення до звичайно дуже складного і ризикованого контингенту пацієнтів, а також шанобливого ставлення до випробуваних постулатів класичної онкоезофагології. Наукова школа НІР МОЗ України ніколи не зраджує напрямку комбінованого та комплексного лікування РС, що є ознакою найвищого рівня досліджень в онкології. Тому, розглядаючи ці кращі вітчизняні результати, викладені у дисертації, ми водночас, без перебільшення, встановлюємо науковий дороговказ для наших онкологів. Також долучаємо чималий видатний український одноцентровий досвід до скарбниці світових досягнень у цій царині і опонуємо рандомізованим дослідженням, однотематичним досягненням кращих клінік світу. Дослідження Крахмальова П. С. підводить ризику під значним етапом високоспеціалізованої роботи над проблемою РС проксимальних локалізацій.

Таким чином, узагальнюючи вищенаведене, можна зазначити, що у дисертаційній роботі вирішено актуальну проблему сучасної онкології – покращення результатів лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу шляхом розробки і застосування нових методів та методик комплексного і комбінованого лікування. Цим дослідженням значно поповнюються наші наукові уявлення стосовно можливостей вирішення проблеми раку означеної локалізації за використання найбільш ефективних та безпечних модальностей лікування. Робота представляє доволі рідкісний глобально значний оригінальний внесок до сучасного знання щодо проблеми мультимодального лікування хворих на РВВС. Дослідження Крахмальова П. С. доказово переосмислює найгостріші питання радикального та паліативного лікування плоскоклітинного РС, оптимізує на сучасному рівні його головні модальності, гармонійно погоджує у собі мультидисциплінарні рішення, виголошуючи самостійно значущі оригінальні науково-теоретичні і практичні результати, які сьогодні складно перевершити.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Наукове дослідження Крахмальова Павла Сергійовича «Комбіноване та комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу», є завершеною самостійною науковою працею, що виконана за актуальною темою, методологічно грамотно, на значному матеріалі і містить наукову новизну, достовірні результати та інформативні висновки. Робота відповідає вимогам п. 11, 13 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно до постанови Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015) щодо докторських дисертацій, а Крахмальов Павло Сергійович достойний присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент:

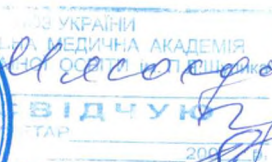
професор кафедри онкології

НМАПО імені П. Л. Шупика

доктор медичних наук, професор



Мясоєдов С. Д.



Мясоєдов С. Д.
 Відчуку
 [Handwritten signature]