

В І Д Г У К

на дисертаційну роботу  
Машукова Артема Олексійовича

**«Персоніфікація та індивідуалізація комплексного лікування хворих на  
рак шлунка»**

представленої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук  
за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Рак шлунка (РШ) залишається актуальною проблемою у сучасному світі через його поширеність і агресивність. Обрана автором наукова тематика залишається вкрай актуальною та має безперечне наукове і практичне значення. Вивчення виживаності онкологічних хворих є одним з головних завдань клінічних досліджень в онкології. Безліч факторів впливає на цей показник, також цікавить спеціалістів прогноз захворювання і предиктивні фактори впливу на результат його лікування. Спираючись на математичний аналіз відразу багатьох факторів, автор дисертаційного дослідження, винайшов інструменти, корисні для поліпшення прогнозування перебігу, виживаності пацієнтів, вивчення та використання предиктивного впливу факторів лікування. Своєчасність представленого дослідження, його наукова і практична обґрунтованість, робить роботу непересічно актуальною в світлі тих викликів, з якими стикається онкологічна служба сьогодення.

Робота проведена на достатньому клінічному матеріалі, який охоплює 221 хворих на РШ, із числа яких були виділені три основні групи та група порівняння. Це дозволило автору провести адекватний статистичний аналіз одержаних результатів і на його основі зробити достовірні висновки.

За структурою дисертація побудована традиційно і складається з вступу, огляду літератури, викладення матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнень результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, а також додатків. Робота добре ілюстрована таблицями та графіками.

Загальний обсяг роботи складає 449 сторінок.

«Вступ» дисертації написаний лаконічно, аналітично, він узгоджується зі змістом роботи в цілому.

Наукову новизну дисертації автор виклав у 9 положеннях. Три з них мають значну науково-теоретичну цінність, інші за сутністю є більше науково-практичними. При цьому слід особливо зазначити методологічну завершеність досліджень, виконаних, починаючи із проголошення аналітичних припущень, створення власної оригінальної класифікації, що не має аналогів, через проведення комбінованого онкологічного лікування у провідних спеціалізованих клініках за високими сучасними стандартами до отримання та вивчення математично доведених достовірних позитивних результатів лікування РШ.

При викладенні практичного значення роботи аналітика підкріплена цифровим матеріалом, який ілюструє, на скільки відсотків величину та достовірність показників покращення результатів лікування окремих контингентів пацієнтів при використанні персоніфікованої ад'ювантної хіміотерапії.

У пункті «публікації» автор декларує 40 друкованих наукових праць, серед яких переважають статті у виданнях МОН України категорії Б і одна – категорії А. Остання видана у закордонному профільному журналі, що входить до наукометричної бази Scopus з імпаکت фактором більше 3, також отримані 2 патенти на корисну модель і 1 позитивне рішення за заявкою на патент. Першим автором шановний пошукач наукового ступеня доктора медичних наук Машуков А. О. виступає у 5 статтях, 1 огляді літератури, 2 тезах доповідей та 2 патентах.

Огляд літератури базується на аналізі 235 літературних джерел, переважно, за останні 5-10 років, хоча спостерігається чималий відсоток праць 10-15-річної давності. Огляд написаний змістовно, розвинутою фаховою мовою, досить критично і свідчить про безперечну обізнаність автора у проблемі.

Важливо, що огляд закінчується резюме, в якому автор обґрунтовує обраний напрямок досліджень.

У Розділі 2 («Матеріали та методи») доволі адекватно і повно викладені матеріали та методи досліджень. Зокрема описані процесінг біологічного матеріалу, імуногістохімічне дослідження для вивчення патогенезу та прогнозу РШ, оцінки мікросателітної нестабільності та імунного мікрооточення цих пухлин, а також тераностичні біомаркери.

Розділ 3 присвячений індивідуалізації лікування хворих на РШ.

У підрозділі 3.1. («Характеристика хворих на рак шлунка з точки зору виконаних оперативних втручань та післяопераційної патологічної морфології») наведені результати власних досліджень, зроблені проміжні висновки, щодо необхідності проведення пошуку нових молекулярних факторів, які могли б спрогнозувати таку поведінку, тому що ані периневральна, ані периваскулярна інвазії не можуть бути визначені перед операцією. Відсутність периневральної інвазії стало найбільш чутливим тестом, з силою кореляції, близькою до 1,0 щодо відсутності гематогенної дисемінації і ймовірності виконання радикальної резекції, тобто сприятливих факторів прогнозу при РШ ( $R = 0,98$ ,  $SEE = 4,41$ ,  $p = 0,0001$ ). Ці дані мають суттєве науково-теоретичне значення.

У підрозділі 3.2. («Характеристика мікроскопічного дослідження видалених пухлин у радикально прооперованих хворих на РШ») проаналізовані застосовані в роботі способи дослідження видалених пухлин, які нараховували 7 рівнів їхнього картування, всього 42 показника, включаючи цитологічні, гістологічні, імуногістохімічні, імунологічні і генетичні тести.

У Розділі 3.3. («Застосування поліпшеної модифікації езофаго-єсноанастомозу в комплексному лікуванні раку шлунка») у 90 хворих на РШ впроваджена розроблена модифікація езофаго-єсноанастомозу із створенням асиметрії муфти.

У Розділі 3.4. («Вивчення впливу виконання лімфодиссекції на виживаність хворих на рак шлунка») наведена характеристика хворих на РШ за обсягом лімфодиссекції, стадіями та показником виживаності, детально проаналізовані результати застосування розширених операцій, у тому числі лімфатичних D2 диссекцій, на віддалену виживаність у хворих на РШ. Розширення радикальності оперативного втручання за рахунок виконання все більш обширних профілактичних диссекцій якомога більшої кількості лімфатичних вузлів не дає прирощення виживаності в усіх когорті, яка вивчалася, внаслідок існуючого високого потенціалу очеревинної диссемінації у SI+ хворих з поширенням пухлини за межі серозної оболонки орага. Специфічна ефективність застосування цього типу операцій проявилася лише у групі хворих зі стадією T4aN1.

Розділ 4 присвячений аналізу власного досвіду виконання перитонектомій і внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії у якості компонента індивідуалізації комплексного лікування хворих на РШ.

У підрозділі 4.1 («Використання перитонектомій») висвітлений власний досвід впровадження та виконання перитонектомії як компонента комплексного лікування хворих на РШ, проаналізовані результати. Сформульовано висновок, що на сьогоднішній день гіпертермічна хіміоперфузія в комплексі з циторедукцією є процедурою вибору при лікуванні канцероматозу очеревини у хворих на РШ. Автором роботи з'ясовано і запропоновано, що вона може бути використана у якості паліативного лікування. Важливим є виконання цієї частини роботи у рамках багаточентрового європейського дослідження.

У підрозділі 4.2. («Використання внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії») досліджене значення методики HIPEC у хворих з верифікованим РШ, як компонента комплексного лікування. Продемонстровані результати власного досвіду виконання процедури HIPEC на апараті RAND Performer (Modena, Italy). У жодному разі не було показано збільшення виживаності хворих, які перенесли HIPEC в порівнянні з групою порівняння.

Незважаючи на завдану значну хірургічну травму, її поєднання з ефектами інтраопераційної хіміотерапії, автори не спостерігали скільки-небудь важких ускладнень, пов'язаних із самою процедурою, а також гематологічної токсичності.

В розділі 5 йдеться про персоніфікацію лікування хворих на РШ.

У підрозділі 5.1. («Імуноскор і використання можливостей персоніфікації хіміотерапевтичного лікування у хворих на рак шлунка») відзначено вплив на прогноз хворого на РШ наявності в центральних зонах пухлини CD163 M2 макрофагів і наявності периневральної та перивазальної інвазії. В ряді випадків спостерігалось поширення CD68 вздовж перивазальних та периневральних щілин далеко від корових ділянок пухлини в зону її строми. Зроблено висновок, що пухлини з агресивними формами гістологічної будови (sig, muc - каблучкоподібноклітинний та слизопродукуючий) при РШ найчастіше інфільтровані M1 і M2 макрофагами і менш активно інфільтровані Т-лімфоцитами. В той час як форми РШ з менш агресивною гістологією (pap, tub – папілярної та тубулярної будови) мають більш виражену Т-лімфоцитарну інфільтрацію і відносний дефіцит протипухлинних макрофагів. Автором показано, що персоніфікація ад'ювантної хіміотерапії покращує виживаність хворих на РШ в ретроспективному дослідженні.

У підрозділі 5.2 наводяться приклад імунологічного репорту і проміжні результати дослідження.

Розділ 6 стосувався вивчення молекулярно-генетичних особливостей раку шлунка.

У підрозділі 6.1. («Дослідження впливу наявності метастазів до регіонарних лімфатичних вузлів при раку шлунка») аналізуються аспекти біологічної гетерогенності РШ: хворі з агресивними формами гістологічної будови (sig, muc) РШ без регіонарних метастазів мають гіршу медіану виживаності, ніж торпідні форми раку шлунка з менш агресивною

гістологією (pap, tub) і навіть з поодинокими метастазами до регіонарних лімфатичних вузлів.

У підрозділі 6.2. («Виживаність хворих, радикально прооперованих з приводу РШ в залежності від локалізації пухлини в шлунку») вивчена виживаність радикально оперованих хворих на РШ в залежності від локалізації пухлини в одному з відділів органа. Отримані дані засвідчили відсутність статистично значущих відмінностей щодо виживаності радикально пролікованих хворих на РШ, в залежності від її органної локалізації.

У підрозділі 6.3. («ІГХ мозаїчність раку шлунка») показано, що співставлення шансів (OR) для поєднань маркерів T/p53 = 27,108, VEGFR-3/Inf = 5,643, p53/V = 6,452, VEGFR-3/T = 21,111, VEGFR-3/V = 512,071, p53/T = 27,108, Ki67/Inf = 7,894, Ki67/V = 53,935, Ki67/R = 26,875, VEGFR-3/R = 7,933, T/VEGF = 21,111 значно більше 1; що навіть більш характерно не для медико-біологічних дослідницьких проектів, а для математичної точності фізико-технічних наук.

У підрозділі 6.4. («Периневральна і перивазальна інвазії у радикально прооперованих хворих на РШ») доведена та продемонстрована можливість прогнозування біологічних якостей РШ у конкретного хворого для досягнення цілей необхідної індивідуалізації програм хірургічного лікування РШ.

У підрозділі 6.5. («Деякі приклади хворих на РШ») продемонстровано, що чим більше розміри пухлини і ступінь пухлинного ураження регіонарних мікроскопічних лімфатичних капілярів, тим більше регіонарних лімфовузлів містять метастази.

У підрозділі 6.6. («Вивчення здатності мозаїк ІГХ маркерів створювати групи хворих з відмінностями виживаності») на основі численних розрахунків виживаності хворих на РШ доволі наочно продемонстровано, що при збільшенні кількості досліджуваних цито-гістологічних, макроскопічних,

ПГХ маркерів, вплив хірургічних методик на виживаність радикально прооперованих хворих на РШ стає виразнішим і достовірнішим.

У підрозділі 6.7 («Побудова спеціалізованої математичної формули для прогнозування життя онкологічних хворих після радикального хірургічного лікування з приводу РШ») наводяться дані про створене автором і апробоване відповідне математичне рішення, що дозволяє отримати достовірний прогноз показника виживаності у хворих на резектабельний РШ.

Розділ 7 «Нова молекулярна класифікація раку шлунка» становить квінтесенцію дисертації, один з найбільш насичених цінними теоретичними міркуваннями і результатами. Вказана розроблена класифікація складає основу всієї центральної частини дисертаційного дослідження.

У підрозділі 7.1. («Перехід від окремих мозаїк маркерів до розробки практичних алгоритмів») вперше у дослідженні викристалізувалися чотири групи маркерів агресивності РШ, а у підрозділі 7.2 надані остаточні рекомендації щодо користання розробленим алгоритмом вибору персоналізованої ад'ювантної терапії.

У розділі 8 «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» викладається стислий зміст всієї дисертації, проводиться порівняльний аналіз власних результатів із даними літературних джерел.

У 14 висновках автор обґрунтував основні результати роботи. Вони відповідають поставленим цілям і завданням дослідження. Принципових зауважень до них немає.

Дисертаційна робота належить до планових наукових досліджень за програмою НДР «Нові підходи та методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини». Державний реєстраційний номер в УкрІНТЕІ: 0118U003728 (Постанова Кабінету міністрів України від 28 грудня 2016 р. № 1056 «Деякі питання визначення середньострокових пріоритетних напрямків інноваційної діяльності загальнодержавного рівня на 2017-2021 роки»).

Щодо недоліків дисертації, обсягу та рівня оприлюднення її результатів можна зазначити наступне. У матеріалі роботи об'єднані радикальні та так звані «умовно-радикальні» операції, що може робити проведене дослідження неспівставним з відомими провідними роботами з цієї проблеми. Розділам, що стосуються результатів використання перитонеоектомії, НІРЕС та модифікації формування езофагоєюноанастомозу за академіком Г. В. Бондарем дещо бракує науково-теоретичного обґрунтування дослідження цих методик. Занадто значною є частка публікацій основних результатів дослідження у неспеціалізованих вітчизняних та іноземних англomовних виданнях. У роботі також зустрічаються окремі термінологічні неточності щодо означення складових комплексного онкологічного лікування, показників виживаності разом із так званими показниками «виживання» та «тривалості життя». Не зовсім самодостатніми, деталізованими та вдалими виглядають викладені автором дослідження формулювання 9 елементів новизни роботи. В цілому вищезазначені вади та похибки не знижують загального позитивного враження від дисертації.

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити заключення про загальну позитивну оцінку проведеної роботи. Розділи дисертації в достатній мірі розкривають сутність обраного автором напрямку дослідження РШ. Обсяг, цілі, завдання, високий методичний рівень дослідження відповідають вимогам, що пред'являються ДАК МОН України до докторських дисертацій. На основі вивчення трьох груп прогностичних і предиктивних маркерів створена класифікаційна система, що складається з чотирьох самостійно значущих та своєрідно агресивних генетичних різновидів РШ, запропонована розширена програма комплексної клініко-лабораторної оцінки його біологічного підпису. Насамкінець, вказані науково-теоретичні результати дослідження були використані у хворих на РШ із куративним очікуванням. Автором роботи доведено, що індивідуалізація хірургічного лікування хворих на резектабельний РШ, а також персоніфікація призначення ад'ювантної поліхіміотерапії, проведені з урахуванням імуногістохімічного статусу



пухлини, сприяють суттєвому поліпшенню показників їхньої виживаності. У зв'язку з вище викладеним, запропоновані Машуковим А.О. програма комплексної клінічної оцінки біології РШ, застосування розроблених заходів індивідуалізації хірургічного та персоніфікації хіміотерапевтичного лікування закономірно та статистично значуще підвищує ефективність комбінованого онкологічного лікування цієї складної та важкої когорти пацієнтів.

**Висновок.**

Таким чином, загальна оцінка роботи є позитивною, завдячуючи її гострій актуальності, оригінальності, доказовості, а також досягнутим значущим кращим результатам. Дисертація Машукова Артема Олексійовича «Персоніфікація та індивідуалізація комплексного лікування хворих на рак шлунка», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «онкологія», є закінченою науково-дослідною роботою і вагомим внеском у вирішення важливої проблеми цієї науки – поліпшення результатів лікування хворих на резектабельний рак шлунка. За своєю прогресивністю, теоретичною та практичною новизною, науковою та практичною значимістю результатів, обсягом та глибиною досліджень дисертація відповідає встановленим вимогам МОН України, що пред'являються до докторських дисертацій у п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, за фахом 14.01.07 – Онкологія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Завідувач кафедри онкології

НМАПО імені П. Л. Шуприка

доктор медичних наук

професор



Handwritten signature of Myasoedov S. D. and a blue rectangular stamp with the text 'ІНІЦІАТИВА' and 'МОНІТОРИНГ'.

М'ясоєдов С. Д.

15.10.19