

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Крахмальова Павла Сергійовича

КОМБІНОВАНЕ ТА КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ СТРАВОХОДУ,

що подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 до захисту

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

за спеціальністю 14.01.07 - онкологія

Актуальність теми

Рак стравоходу належить до найменш вивчених пухлинних захворювань людини, та входить в першу трійку

найбільш несприятливих пухлин людини, таких як рак легені та підшлункової залози, які мають самий поганий прогноз з ефективності лікування та п'ятирічної виживаності. Співвідношення кількості хворих, які померли від раку стравоходу до кількості хворих із вперше встановленим діагнозом (індекс агресивності) складає 95%. Для порівняння: даний показник у хворих на рак прямої кишки складає – 23%, рак грудної залози – 21%, рак простати – 16%.

Таким чином лікування раку стравоходу виявляється успішним менш ніж у 10% хворих.

Загальна кількість зареєстрованих на рак стравоходу в Україні складає більш 1650 чоловік щорічно. Причому не прожили 1-го року з числа вперше виявлених 66%. Це пов'язано з тим, що майже у 60% хворих діагноз встановлюється в III – IV стадії захворювання. Погані результати пов'язані з труднощами в лікуванні цієї патології. Хірургічні втручання при раку стравохода є найбільш складними та травматичними в онкохірургії, так як вони потребують від хірурга багато знань та досвіду для їх виконання. Агресивний перебіг захворювання вимагає застосування комплексного підходу в лікуванні, який включає доопераційну хіміопроменеву терапію, операцію та післяопераційну ад'ювантну хіміотерапію.

На тлі наведених даних про лікування раку стравоходу особливе місце займає рак верхніх відділів стравоходу. Це є найбільш не сприятлива локалізація. До недавнього часу вважалось, що при раку стравоходу верхніх відділів, можлива тільки консервативна терапія. Техніка хірургічних втручань, хоча і була розроблена, але носила більш теоретичний характер. Таке ставлення було обумовлено складнощами цих втручань, великою кількістю ускладнень та не задовільними віддаленими результатами.

Якщо при раку середніх та нижніх відділів стравоходу визначені певні алгоритми лікування, то при раку верхніх відділів стравоходу – шийного та верхньогрудного, що за різними даними складає 10–15 % всіх випадків РС, зовсім відсутня загально визнана тактика лікування.

На теперішній час не існує уніфікованих алгоритмів радикального та паліативного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу. Хворим проводять курси дистанційної променевої терапії де сумарна вогнищева доза може коливатися від 40 до 75 Гр. Немає консенсусу щодо вибору схем ПХТ та шляхів введення хіміопрепаратів, а при радіохіміотерапії також немає загальноприйнятих рекомендацій та протоколів.

У зв'язку із вище вказаним, подальше вивчення питання підвищення ефективності лікування раку верхніх відділів стравоходу, шляхом використання комбінованої терапії та удосконалення хірургічних втручань є актуальним. При цьому захворюванні велику актуальність також має питання надання паліативної та симптоматичної терапії у зв'язку з розвитком дисфагії.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планових досліджень науково-дослідного відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку в рамках науково-дослідних робіт «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.) У цьому зв'язку слід відзначити що Національний інститут раку є провідним в Україні та Європі з вивчення різних аспектів проблеми діагностики та лікування раку стравоходу.

Наукова новизна одержаних результатів

Дослідження Крахмальова Павла Сергійовича свідчить про велику наукову новізну, яка полягає у багатофакторному аналізі результатів лікування 1465 хворих на рак стравоходу залежно від рівня локалізації пухлини у стравоході, які отримували лікування у Національному інституті раку. Автором доведено 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 раках.

Вперше в Європі доведено, що при консервативному лікуванні раку верхніх відділів стравоходу, найбільш ефективним є метод радіохіміотерапії з СВД 60 Гр та внутрішньоартеріальною (селективною) платиновмісною ПХТ.

Встановлено також, що виконання одномоментної субтотальної езофагектомії за оригінальною методикою не спричиняє достовірного підвищення рівня післяопераційної летальності, порівняно з радикальним оперативним лікуванням хворих на РСЧВВС.

Також доведено, що виконання одномоментної субтотальної езофагектомії дозволяє виконувати резекцію R0 з перетинанням стравоходу на 2 см вище верхнього краю пухлини, замість традиційних 4 см.

Автором встановлено, що рівень молекулярно –біологічного маркера ERCC1 був 1,5 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.

Дуже важливими є дані про те, що підвищення рівнів експресії мікроРНК-200b та -21 є прогностично сприятливими факторами. Доведено суттєве

прогностичне значення суміжної експресії мікроРНК-200b та -21, що відрізняється

в групах пацієнтів, які прожили відповідно до 1 року та більше після радикального лікування. Доведено, що, чим вищий рівень експресії обох мікроРНК у тканині пухлини, тим більш сприятливим є прогноз у пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів

Отримані автором результати дослідження мають велике практичне значення.

Розроблена методика одномоментної субтотальної езофагектомії при радикальному лікуванні хворих на рак верхніх відділів стравоходу, дозволяє суттєво зменшити післяопераційну летальність, покращити якість життя та показники виживаності хворих, порівняно з ізольованою радіохіміотерапією.

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 внутрішньоартеріальною платиновмісною ПХТ.

Завдяки проведенню найбільш ефективного режиму радіохіміотерапії у хворих на рак верхніх відділів стравоходу, що складається з поєднання двох курсів ПТ СВД 30 Гр кожний з внутрішньовенною таксановмісною ПХТ, отримані більш позитивні показники виживаності хворих на РС.

Застосування медико-біологічних маркерів ERCC1, міРНК-200b та -21 у хворих на рак стравоходу дозволяє персоніфікувати лікування та передбачити прогноз перебігу хвороби.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень дисертаційної роботи

Дисертаційна робота виконана на достатньому за обсягом фактичному матеріалі і ґрунтується на матеріалах аналізу обстеження, комбінованого та комплексного лікування 1645 хворих, які лікувалися у науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку. Використане обладнання пройшло державний метрологічний контроль.

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

Дослідження виконане на репрезентативному матеріалі з ретельним дотриманням принципів доказової медицини.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 43 наукових праці, які у повній мірі відображають її зміст: 22 статті (1 – у виданні, включеному до міжнародних наукометричних баз, 2 – у міжнародних виданнях), 12 – тези вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів, з'їздів; отримано 9 патентів України, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації. Таким чином, всі основні положення дисертації викладені у наукових працях у повному обсязі.

Оцінка змісту дисертації та автореферату

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 380 сторінках машинопису побудована в монографічному стилі, і складається з вступу, огляду літератури та 6 розділів результатів власного дослідження, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел світової літератури; робота ілюстрована 91 таблицею та 115 рисунками. Список використаних джерел містить 430 наукових публікацій, у т.ч. 34 кирилицею та 396 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., відомості про яких містяться в базі Національного канцер-реєстру України.

За висновком комісії з питань етики Національного інституту раку виконане дослідження проведене з дотриманням існуючих етичних норм та стандартів, щодо досліджень пацієнтів (протокол № 69 від 26.05.2015 р.)

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

Перший розділ «Лікування раку стравоходу та його верхніх відділів. Сучасні тенденції та проблеми» написаний на 56 сторінках і базується на аналізі 430 літературних джерел.

Огляд складається з посилань на класичні клінічні та теоретичні роботи, сучасні національні та міжнародні клінічні рекомендації та настанови та новітні публікації, присвячені оптимізації діагностики та лікування резектабельних та нерезектабельних форм раку стравоходу, зокрема його верхніх відділів.

Дуже детально зроблено історичний екскурс, який віддзеркалює еволюцію хірургічного лікування раку стравоходу. Аналізуються актуальні питання, такі як пластика стравоходу, методики формування стравохідношлункових анастомозів, методики лімфодисекції, тощо.

Також розглянуте питання паліативної допомоги у вигляді стентування стравоходу. Далі розглянуті питання консервативної хіміопроменевої терапії та можливості таргетної терапії.

Багато уваги приділено різним підходам імунотерапії та ролі медико-біологічних маркерів в лікуванні РС. Огляд літератури складено відповідно до теми дисертаційної роботи з урахуванням всього спектру задач дослідження.

У розділі 2 **«Матеріали та методи дослідження»** викладені загальна характеристика клінічного матеріалу і методи обстеження 1690 хворих на рак стравоходу. Використані методики збору клінічних даних пацієнтів і оцінки їх загального соматичного статусу, результати променевого та ендоскопічного обстеження, даних клініко-лабораторних аналізів.

Наводяться методики вивчення медико-біологічних маркерів ERCC₁ та мікро РНК – 200в та 21 у обстежених хворих та дизайн дослідження ролі цих показників.

На мою думку, більш точним було б назвати ці показники молекулярно – біологічними маркерами.

В цьому розділі автор чомусь не дає характеристики оперативних втручань, виконаних обстеженим хворим.

У розділі 3 **«Аналіз виживаності хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини. Прогностичні фактори»** автором наведені результати ретроспективного рандомізованого дослідження лікування 1465 хворих на плоскоклітинний рак стравоходу, зокрема 265 хворих на рак верхньої частки стравоходу, 803 - на рак середньої частки внутрішньогрудного відділу стравоходу та 397 - на рак нижньої частки грудного та абдомінального відділів стравоходу.

Автор проводить порівняльний аналіз виживаності хворих залежно від локалізації пухлини в стравоході.

Встановлено достовірну кращу виживаність у хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС як при початкових стадіях, так і при місцево- поширених процесах. Важливо, що виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно не розрізнялась. При 4 клінічній стадії достовірної різниці виживаності хворих залежно від локалізації первинної пухлини не спостерігали.

При вивченні прогностичних факторів виявлено, що кращий прогноз, щодо життя, був у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході. Найбільш достовірний прогностичний вплив мають клінічна стадія, глибина інвазії, характер лікування, а також наявність регіонарних та віддалених метастазів.

У розділі 4 **«Консервативна терапія хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу»** проводиться співставлення, у порівняльному аспекті, результатів ретроспективного рандомізованого дослідження самостійного консервативного лікування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу. На першому етапі дослідження вивчені результати лікування хворих за допомогою самостійної ПТ. У всіх хворих, які отримали 2 курси ПТ з сумарною вогнищевою дозою (СВД) 30 Гр кожний, порівняно з 1 курсом ПТ з СВД 30 Гр, були кращі віддалені результати лікування. Ризики смерті в усіх групах дослідження є

максимальними через півроку після ПТ. У хворих, які отримали 2 курси ПТ, вони починають зростати, на відміну від хворих, які отримали 1 курс ПТ. Автор приходить до висновку, що 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.

Під час другого етапу дослідження вивчена ефективність самостійної РХТ у 112 хворих на рак верхніх відділів стравоходу та 173 хворих на рак середніх відділів. Встановлено, що у хворих, яким не планується хірургічне лікування, доцільним є проведення РХТ, результати лікування якої достовірно кращі, ніж при самостійній ПТ. Використання схем ПХТ без вмісту препаратів платини дає достовірно нижчі показники виживаності. У хворих на рак верхніх відділів, залучення до РХТ препаратів таксанового ряду не показало більш кращих віддалених результатів, порівняно із застосуванням платиновмісних схем. При цьому виявлена тенденція до кращих результатів виживаності у хворих з внутрішньоартеріальною платиновмісною РХТ, що, за підрахунками, є найбільш оптимальним режимом лікування неоперабельних хворих на рак верхніх відділів стравоходу.

Розділі 5 «Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу із застосуванням оперативного втручання в обсязі субтотальної езофагектомії» є одним з основних в дисертації, та віддзеркалює багаторічний досвід роботи відділу торакальної хірургії Національного інституту рака. Операції з приводу раку на верхніх відділах стравоходу є найбільш складними та мають найбільшу кількість різноманітних ускладнень. Автором були вивчені та проаналізовані результати лікування 44 хворих на резектабельний рак верхніх відділів стравоходу за розробленим методом, в порівнянні з результатами лікування 187 хворих на резектабельний рак середньої частки стравоходу та 58 хворих на рак верхніх відділів стравоходу, які отримували консервативну терапію. Рівні ускладнень у хворих цих двох локалізацій достовірно не відрізнялись, але відмічена тенденція до кращих результатів регресії пухлини у хворих на рак верхніх відділів стравоходу.

У хворих на рак верхніх відділів стравоходу спостерігалися частіше післяопераційні ускладнення, що пов'язано з більш значним пошкоджуючим впливом на тканини розробленого курсу неоад'ювантної радіохіміотерапії та більшою травматичністю операцій, ніж при стандартній операції Льюїса. Однак, рівні післяопераційної летальності у основній та порівняльній групах достовірно не відрізнялись, як було вказано вище.

Виконання субтотальної езофагектомії після, проведеного курсу передопераційної РХТ дозволило виконати резекцію стравоходу RO з перетинанням його на 2 см вище верхнього краю пухлини, замість традиційних 4 см. Отже, виконання субтотальної езофагектомії у контексті, розробленого методу комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу, є виправданим та більш доречним, ніж виконання операції типу Льюїса. 1-, 3- та 5- річна виживаність пацієнтів, у групі хворих на рак верхніх відділів перевищила вказані показники у групі хворих на рак середньої частки стравоходу.

Комплексне лікування за розробленим методом, що включає радикальне оперативне втручання, розцінене як вагома альтернатива традиційній РХТ у хворих на рак верхніх відділів стравоходу.

Цікавими є дані про те, що при виконанні субтотальної езофагектомії локальні рецидиви захворювання зустрічались значно рідше ніж при виконанні операції Льюїса з приводу раку середньої частки стравоходу.

Розділ 6 «**Результати стентування хворих на рак стравоходу**» присвячений вивченню та аналізу результатів стентування 49 хворих на рак верхніх відділів та 73 хворих на рак середньої частки стравоходу, що порівняно з результатами накладення стоми у 53 хворих на РС.

Цей розділ є дуже актуальним, так як більшість хворих, майже 80%, потребують саме надання паліативної медичної допомоги у зв'язку з появою дисфагії. Накладення гастростоми є досить травматичним хірургічним втручанням, яке само по собі знижує якість життя, та є додатковою психологічною травмою для хворих. Стентування стравоходу є менш травматичним втручанням, але може мати ряд ускладнень при його виконанні.

У випадку наявності стравохідної нориці тільки встановлення стента може покращити стан хворого та зменшити його страждання.

Автор показав, що хворі на рак стравоходу, які були стентовані не з приводу нориць, мали достовірно кращі віддалені результати виживаності, ніж хворі на РС після накладення стоми.

Крім того стентування стравоходу дозволяє продовжити консервативну терапію раку стравоходу.

Поряд з цим, автором описані і недоліки стентів, а саме можливість їх зміщення в момент установки, obturaція пухлинними розростаннями по краях, здатність ковзання в дистальному напрямку за обростання колагеном, складність видалення або передислокації.

У розділі 7 **«Визначення ролі прогностичних медико-біологічних маркерів у хворих на рак стравоходу»** були вивчені показники експресії ERCC1, мікроРНК-200b та -21 у пухлинній тканині 50 хворих на рак стравоходу та їх прогностичне значення. Не виявлено достовірних відмінностей експресії ERCC1, мікроРНК-200b та -21 від таких клініко-патологічних особливостей раку стравоходу, як стадія пухлинного процесу, розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Встановлено наявність експресії ERCC1 в пухлинній тканині в 78,0 % випадків РС.

Показано, що у пацієнтів, які померли протягом 1 року після проведення радикального лікування, рівень ERCC1 був 1,5 рази вищим ($191,0 \pm 18,6$) балів N-Score порівняно з хворими, які прожили більше 1 року, - ($124,4 \pm 22,5$) балів N-Score. Встановлено, що у хворих на рак стравоходу рівень експресії ERCC1 корелює з резистентністю до платиновмісної ПХТ. З другого боку низька експресія цього маркера корелює з сприятливим прогнозом при лікуванні РС.

Другим молекулярно- біологічним маркером була мікро РНК- 200в та -21. В дослідженні було встановлено, що при вираженій регресії пухлини, на тлі ПХТ відбувається інактивація мікроРНК -21. Аналіз показників експресії мікроРНК-200в та -21 залежно від тривалості життя хворих на РС показав наявність тенденції до підвищення рівнів зазначених мікроРНК у пацієнтів, які прожили більше 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 складала $(6,19 \pm 2,63)$ та $(9,3 \pm 2,14)$ dCt, відповідно.

Суміжна експресія мікроРНК-200b та -21 відрізняється в групах пацієнтів, які прожили менше 12 міс. і більше року. Встановлено референтні значення суміжної експресії мікроРНК-200b та -21, що з високою точністю (від 86,2 до 100,0 %) дозволяють прогнозувати тривалість життя у пацієнтів з РС. Отримані дані свідчать про можливість використання показників експресії ERCC1 та мікроРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах у якості предикативних та медико-біологічних маркерів.

У 8 розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автор наводить основні положення роботи та дає їм теоретичне обґрунтування а також обговорює отримані результати в аспекті існуючих даних інших авторів. Причому аналіз проводиться конкретно по кожному розділу роботи.

Слід відзначити, що автор критично відноситься до комбінованих втручань, таких як видалення стравоходу з фарінголарінгектомією. З виведенням трахіостоми та гастростоми. Проводиться аналіз післяопераційних ускладнень у порівнянні з даними інших авторів.

Висновки логічно витікають з отриманих результатів, відповідають завданням дослідження і мають наукове та практичне значення.

Питання для дискусії та зауваження.

Автореферат повністю віддзеркалює основні положення дисертації.

Принципових зауважень до дисертації не має. Однак вважаю за необхідне вказати на деякі недоліки роботи.

1. В змісті дисертації в кожному розділі надмірно багато підрозділів, обсяг яких складає всього 1-2 сторінки.
2. В науковій новізні необґрунтовано часто використовується слово «вперше», навіть по використанню стравохідного стенту.

3. В 7 розділі підрозділ 7.1. дуже багато уваги на мій погляд відведено методикі вивчення особливості експресії фактора ERCC1 та мікро РНК (6 сторінок).

Ці зауваження не є принциповими.

У якості дискусії є кілька запитань до дисертанта.

1. З якою метою після виконання езофагектомії та накладання інтраторакального стравохідно-шлункового анастомозу проводиться цервіктомія і чому зліва?
2. Чим пояснити той факт, що після радикальних хірургічних втручань з приводу рака стравоходу, кількість місцевих рецидивів більше при середньогрудній локалізації пухлини ніж, при верхніх локалізаціях. Чи не свідчить це про недостатню лімфодисекцію?
3. Чи можливе на сьогодні широке застосування молекулярно-біологічних маркерів мікро РНК в інших онкологічних закладах України?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

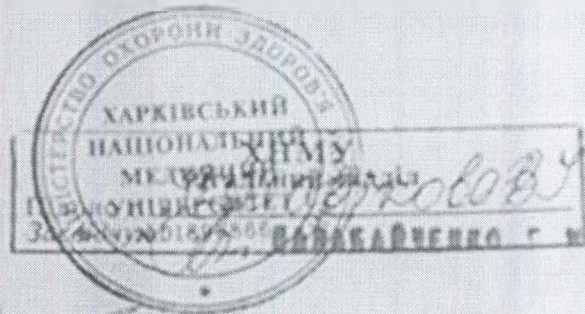
Дисертаційна робота Крахмальова Павла Сергійовича «Комбіноване та комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу», є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому вирішується важлива наукова проблема - покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування та якості життя хворих на рак верхніх відділів стравоходу, шляхом удосконалення існуючих та розробки нових методик комбінованого та комплексного лікування, модифікації оперативних втручань, персоніфікації лікування.

Наукові положення і висновки викладені в опублікованих дисертантом працях. Робота виконана на високому методичному рівні, висновки відповідають поставленим задачам, використані методики дослідження - сучасні та забезпечують достовірність отриманих результатів.

Оформлення та структура дисертації й автореферату відповідають основним встановленим до них вимогам.

За напрямком досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, обсягом та рівнем виконання досліджень дисертаційна робота Крахмальова Павла Сергійовича «Комбіноване та комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу» повністю 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 за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

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



Старіков В.І.

*Відзвук на рішення у сесії кафедри
09.02.2021р.
Вл. секретар: Лобурин (Лобурин Г.В.)*