

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу
Звірича Віталія Васильовича
«Оптимізація комбінованого лікування місцево поширеного дистального
раку прямої кишки з урахуванням факторів прогнозу»,
подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.560.01 до прилюдного захисту
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.07 – онкологія**

1. Актуальність теми дисертації

На сьогодні місцево поширений дистальний рак прямої кишки, – це соціально значиме онкологічне захворювання, як в Україні, так в світі. Згідно міжнародних даних колоректальний рак є на третьому місці за частотою захворюваності та на другому – за рівнем смертності. В Україні рак прямої кишки посідає перші місця в структурі онкологічної захворюваності та смертності дорослого населення. За персоніфікованими даними Національного канцер-реєстру України рівень ранньої діагностики зазначеної форми злоякісного новоутворення, незважаючи на широке використання візуальних методів оцінки пухлин товстої кишки (МРТ, КТ, колоноскопія), залишається вкрай незадовільним. Серед хворих з первинно виявленим раком прямої кишки частка місцево поширених форм становить 21%-34 %, первинно-нерезектабельних – 10 %, що у більш ніж 30% хворих унеможлиблює виконання сфінктерозберігаючих оперативних втручань, що безумовно, знижує якість та тривалість життя онкологічного хворого.

Сучасна міжнародна лікувальна тактика місцево поширеного дистального раку прямої кишки, на відміну від локалізованих форм, не є стандартизованою. Досягнутий у 2013 році консенсус щодо необхідності проведення неoad'ювантної хіміопроменевої терапії у хворих на місцевопоширений дистальний рак прямої кишки у багатьох випадках дав можливість досягти «зниження стадії» – переходу місцево поширеної форми в локалізовану, достовірно поліпшити віддалені результати лікування. Натомість, до тепер

залишається невирішеною проблема вибору оптимального режиму і фракціонування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії, а також інтервалу очікування між неоад'ювантним та оперативним лікуванням.

Беззаперечно важливими, але досі недостатньо вивченими, є молекулярно-генетичні та імуногістохімічні особливості пухлини як фактору прогнозу перебігу раку прямої кишки (мікросателітна нестабільність, PEA, Ki-67, поліморфізм генів *GSTP1* та *MTHFR*). Незважаючи на значну кількість опублікованих результатів клініко-експериментальних досліджень, прогностичне значення даних параметрів у контексті комбінованого лікування місцево поширеного раку прямої кишки залишається остаточно невизначеним.

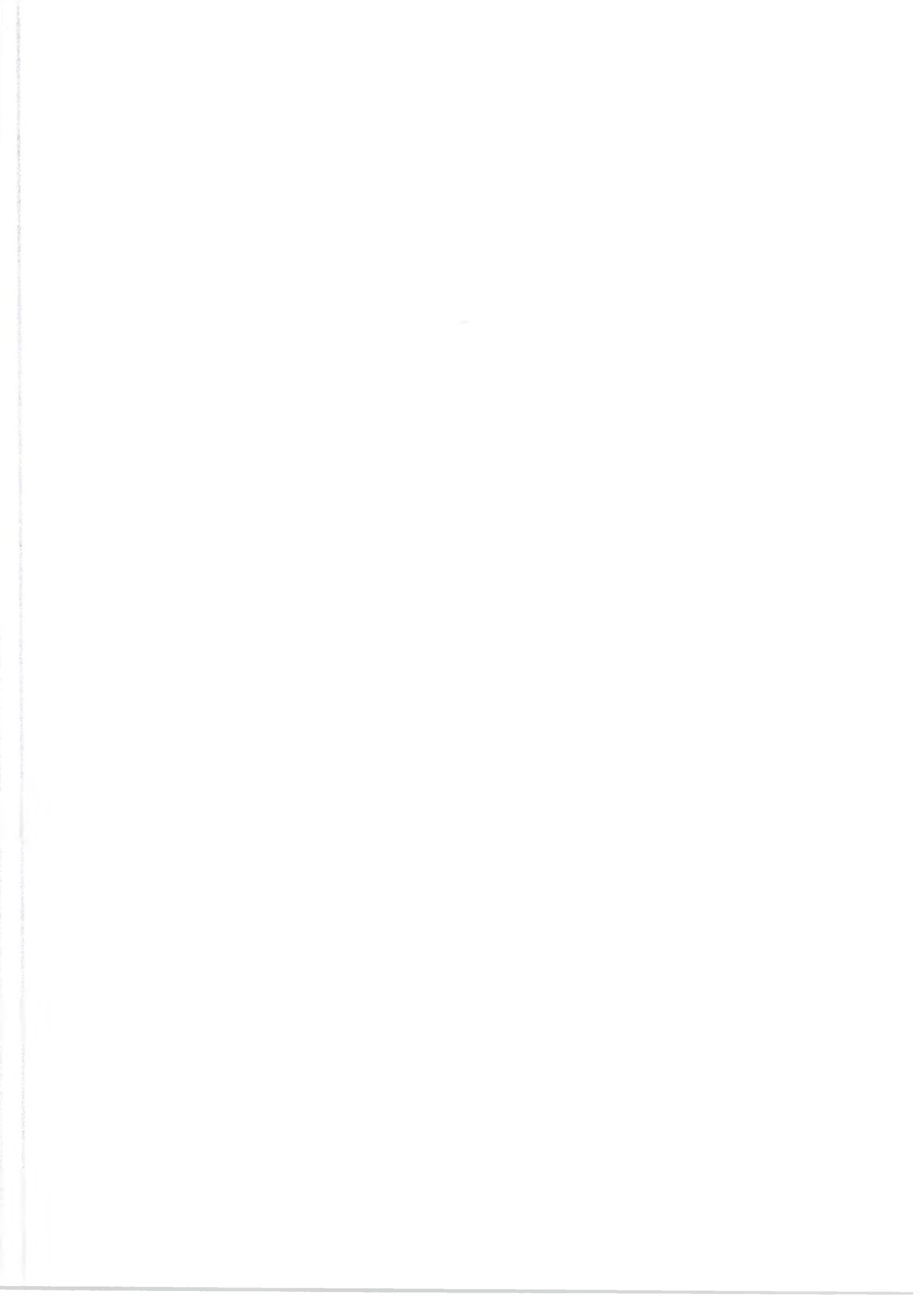
Дисертаційна робота Звірича В.В. присвячена оптимізації комбінованого лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки шляхом вибору режимів неоад'ювантної хіміопроменевої терапії, орієнтованих на молекулярно-генетичні та імуногістохімічні фактору прогнозу.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Розробити методи хірургічного та ад'ювантного лікування хворих на злоякісні пухлини органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U000810; шифр теми ВН.14.01.07.140–12; термін виконання 2015–2017 рр.), «Розроблення нових методів комбінованого лікування хворих із метастатичними новоутвореннями черевної порожнини, заочеревинного простору та малого тазу» (номер державної реєстрації 0118U003734; шифр теми ВН.14.01.07.179–18; термін виконання 2018–2020 рр.).

3. Наукова новизна одержаних результатів

Уперше науково обґрунтовано спосіб комбінованого лікування хворих на МПДРПК із використанням режиму НХПТ на основі оксаліплатину.



ризикую ймовірності виникнення рецидиву протягом трьох років у прооперованих хворих.

Доказано, що ТМЕ, виконана лапароскопічним методом при місцево поширеному дистальному раку прямої кишки не погіршує безпосередніх хірургічних результатів, тому може застосовуватись у даній категорії хворих.

Розроблений автором комбінований метод лікування хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки дозволяє зменшити об'єм пухлини, забезпечивши тим самим можливість виконувати сфінктерозберігаючі операції, підвищити якість життя хворих, знизити показники інвалідизації та смертності.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику Національного інституту раку, КНП «Обласний центр онкології» м. Харків, КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», КНП «Чернігівський медичний центр сучасної онкології», КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», КП «Рівненський обласний протипухлинний центр» Рівненської обласної ради.

5. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана як проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження на сучасному науково-методичному рівні. У ній представлені результати діагностики та лікування 110 хворих з підтвердженим клініко-радіологічним діагнозом «місцево поширений дистальний рак прямої кишки» за критерієм індексу cTNM-pTNM (T3–4 N0–2 M0, CRM+), III_{b,c} стадії, яким у 2016–2019 рр. у відділенні онкоколопроктології Національного інституту раку проведено в неоад'ювантному режимі променево-хіміотерапію сумарною дозою 50,4 Гр (28 сеансів) і поліхіміотерапію за схемою CAPOX на основі оксаліплатину (основна група) та монохіміотерапію на основі капецитабіну (група порівняння). На кожному з етапів розподіл хворих на вищезазначені

репрезентативні групи дозволив доказово оцінити результати діагностики і лікування включених у дослідження хворих.

Результати, які автор отримав у представленій роботі, отримані із застосуванням сучасних методів (загальноклінічні, інструментальні, рентгенологічні, гістоморфологічні, імуногістохімічні, біофізичні, молекулярно-генетичні, статистичні та ін.). Аналіз результатів досліджень, показників ефективності лікування хворих на РПК проводився з допомогою статистичних пакетів Statistica 10 (Statsoft, США) і IBM SPSS Statistics 22 (IBM, США). Загальна кількість залучених у дослідження хворих, частота, кількість та ретельність проведених тестів є достатніми для адекватної статистичної оцінки цифрових даних.

Здобувач на підставі до- і післяопераційного обстеження хворих розробив спосіб комбінованого лікування хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки. А на основі мультиваріантного аналізу розробив персоналізований алгоритм комбінованого лікування хворих із зазначеною нозологічною формою новоутворення, заснований на даних дослідження поліморфізму генів *GSTP1*, *MTHFR*, рівнів експресії білка Ki-67 та 8-охо-dGuo, що дає можливість для вибору тієї чи іншої схеми неoad'ювантної хіміотерапії в комплексі з променевою терапією.

Необхідно зауважити, що дисертант на основі багатофакторної логістичної регресії розробив математичну модель, яка з наукового погляду та практичного застосування є важливою, оскільки вона дає можливість спрогнозувати ймовірності виникнення рецидиву протягом трьох років, і як наслідок збільшити період безрецидивного виживання та поліпшити якість життя онкологічного хворого. За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу автор встановив, що ймовірність рецидиву пухлини збільшується саме із зменшенням рівня експресії білка Ki-67, – імуногістохімічного біомаркера прогнозування погіршення виживання хворих при колоректальному раку.

Таким чином, достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, винесених дисертантом на захист, базується на достатньому обсязі клінічних спостережень, використанні сучасних методів діагностики, обґрунтовується правильною методологічною побудовою дисертації і використанням сучасних методів статистичної обробки.

Всі наукові положення, висновки, рекомендації є обґрунтованими та логічно впливають з результатів проведених досліджень.

6. Повнота викладу результатів в опублікованих працях й авторефераті

Глибоко вивчивши тексти автореферату, дисертації, публікацій та виступи автора на вітчизняних і міжнародних форумах, конференціях фахівців, стверджую, що рецензована дисертація Звірича В.В. – це завершена наукова праця, яка за обраною темою, актуальністю поставлених і розглянутих завдань, доказовими методичними підходами до їх вирішення та отриманими науковими і практичними результатами, є актуальною та сучасною як з наукового, так і практичного погляду.

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України; 3 статті в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus; 1 стаття у міжнародному журналі); 2 – у матеріалах з'їздів і науково-практичних конференцій; 1 методичні рекомендації; отримано патент України на корисну модель, на підставі якого впроваджені акти в ланку практичної охорони здоров'я.

Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, адекватно відображає зміст усіх розділів дисертації, висновків та практичних рекомендацій.

7. Оцінка змісту дисертації й автореферату, зауваження

Дисертація є багатоплановим науковим дослідженням, у якому поєднані аргументованість наукових досліджень, статистичне узагальнення і глибокий аналіз одержаних результатів з позицій доказової медицини, з обґрунтованими висновками і рекомендаціями.

Дисертація побудована традиційно, викладена на 221 сторінках машинопису; складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, розділу аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 34 таблицями і 65 рисунками. Список використаної літератури включає 199 джерел, з яких 181 латиницею та 18 кирилицею.

Анотація дисертації представлена українською та англійською мовами, за оформленням, обсягом і змістом відповідає останнім встановленим вимогам, містить список публікацій здобувача.

У **«Вступі»**, згідно з вимогами ДАК України, автор означив актуальність теми, чітко сформулював мету і завдання, розкрив її наукове і практичне значення, визначив об'єкт, предмет та методи дослідження, вказав особистий внесок здобувача та навів результати апробації роботи. Поставлені автором завдання окреслюють конкретне коло досліджень, спрямованих на досягнення основної мети роботи. Слід відмітити, що всі поставлені завдання були успішно виконані, що віддзеркалено у висновках роботи.

У **розділі 1** «Сучасний стан проблеми лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки (огляд літератури)», що складається з 4 підрозділів, автор послідовно і логічно висвітлює стан проблеми діагностики та хірургічного лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки, ґрунтуючись на сучасних даних міжнародних рандомізованих досліджень. Велика увага надається проблемі призначення неоад'ювантної хіміопроменевої терапії, відповіді на лікування та оцінки її ефективності, клінічному значенню

імуногістохімічних та молекулярно-генетичних факторів прогнозу при лікуванні зазначеної патології, що базуються на сучасному клінічному досвіді, питаннях безрецидивного та кумулятивного виживання. Наводиться чітка патофізіологічна аргументація доцільності ідентифікації поліморфізмів генів *GSTP1* та *MTHFR* у хворих на РПК з метою прогнозування клінічної відповіді пухлини на хіміотерапію та виникнення токсичності, пов'язаної із застосуванням НХТ. Оцінюються аспекти та проблемні питання клінічної тактики хірургічного лікування. Наприкінці огляду літератури обґрунтовується обраний напрямок досліджень.

Автор ретельно проаналізував усі найвагоміші досягні першоджерела з теми, зробив правильні акценти для проведення подальших наукових розробок. Разом з тим, наголосив на недостатньому та незавершеному розкритті цієї проблеми у фаховій літературі. Обсяг розділу відповідає встановленим вимогам.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» наведені дизайн дослідження та клінічна характеристика масиву хворих. Чітко визначені критерії включення/невключення в дослідження. Достеменно описані методи обстеження (клініко-лабораторні, променеві, інструментальні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, морфологічні, клініко-хірургічні). Здобувач запропонував методику комбінованого лікування хворих на МПРПК. Особливу увагу автор приділив характеристиці методики визначення поліморфізму генів *GSTP1* і *MTHFR*, як основного інноваційного напрямку дослідження, спрямованого на пошук нових інформативних прогностичних та предиктивних маркерів перебігу МПРПК та персоніфікованого призначення НХПТ. Інша частина розділу присвячена вивченню пухлинного мікрооточення, а саме жировій ткани, в оточенні якої розвиваються солідні пухлини, ролі гіпертрофованих адипоцитів у формуванні хіміорезистентності пухлинних клітин, а також визначення матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9) та молекулярного маркеру 8-охо-dGuo за умов проведення НХПТ. Досить

грунтовно описане морфологічне дослідження операційного матеріалу в обох групах дослідження. Дисертантом описані параметри морфометрії, за якими визначали рівень лікувального патоморфозу та якість мезоректумектомії. Детально охарактеризовані методи оцінки структури післяопераційних ускладнень, загального стану хворих та якості їх життя.

Варто відзначити, що усі методи дослідження, застосовані в роботі, включаючи математичні, відповідали загальноприйнятим вимогам і були скеровані на доказовість. Програма дослідження схвалена комісією з етики Національного інституту раку.

У розділі 3 «Порівняльна оцінка власних результатів дослідження молекулярних імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів у хворих на МПДРПК» автором надано детальну порівняльну характеристику дослідних груп хворих згідно демографічних даних, базових клініко-морфологічних характеристик захворювання та характеру супутньої патології. Встановлено, що досліджувані групи хворих були репрезентативними за віком та середнім значенням показника ІМТ, стадією, гістопатологічними та топографо-анатомічними показниками пухлини. Усі хворі обох груп мали статус CRM+. Розподіл хворих згідно індексу коморбідності за Charlson та супутніми захворюваннями також не відрізнялися.

Для визначення маркерів прогнозу проведені імуногістохімічні дослідження. Не виявлено достовірних відмінностей у рівнях експресії маркерів CEA, CD 44, Muts-2 і Muts-6 – ($p=0,94$), ($p=0,54$), ($p=0,27$), ($p=0,88$) відповідно. Водночас визначено, що експресія маркера Ki-67 достовірно відрізнялася між основною групою та групою порівняння ($p=0,01$).

Поліморфізм A313G *GSTP1* та C677T гена *MTHFR* оцінювали у 110 хворих на місцево поширений рак прямої кишки і порівнювали з результатами 158 практично здорових. У підсумку, автор зробив висновок, що наявність поліморфізмів A313G гена *GSTP1* та C677T гена *MTHFR* не впливала на ризик

розвитку раку прямої кишки та статистично значимо не відрізнялася від їх розподілу у практично здорових людей.

Встановлено, що рівень 8-охо-dGuo, ММП-2,9, вільних жирних кислот до операції в обох групах дослідження був достовірно вищим за фізіологічний. Саме підвищений рівень підгрупи желатиназ ММП-2,9 свідчить про наявність процесу пошкодження матриксу тканин.

У розділі 4 «Оцінка результатів комбінованого лікування хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки» здобувач ретельно проаналізував прояви токсичності у хворих на етапах проведення НХПТ. Встановлено вищу частоту виникнення нейротоксичності в основній групі хворих ($p < 0,001$) та гематологічної токсичності в групі порівняння ($p < 0,05$). При аналізі ефективності НХПТ в групах не виявлено достовірної різниці лікувального патоморфозу пухлини за класифікацією mrTRG та критеріями RECIST 1.1 ($p < 0,576$; $p < 0,329$). Одним з позитивних ефектів хіміопроменевої терапії була конверсія статусу CRM+ в CRM-, причому більший ефект спостерігався в основній групі 39 (68,4 %) хворих, ніж у групі порівняння 24 (45,3 %) ($p < 0,05$). Також встановлено, що середній відсоток зменшення протяжності пухлини після НХПТ у хворих основної групи був достовірно вищим ($p = 0,024$). При оцінці молекулярних маркерів зроблено висновок, що рівень зниження 8-охо-dGuo можна вважати незалежним прогностичним фактором ефективності застосування хіміопроменевої терапії у хворих вищезазначеної форми злоякісного новоутворення. За результатами молекулярно-генетичних досліджень встановлено, що у хворих обох груп дослідження поліморфізми зазначених генів статистично не відрізнялися ($p = 0,45$; $p = 0,29$).

Охарактеризовано тактику та об'єм хірургічного втручання онкологічних хворих з урахуванням клінічного перебігу та застосованого доступу. Патоморфологічні дослідження операційного матеріалу підтвердили ідентичну якість виконання мезоректумектомії в обох групах хворих, у яких

використовувався відкритий доступ та лапароскопія. При оцінці якості мезоректумектомії за Quirke P. et al., встановлено достовірну пряму кореляцію ($p < 0,05$) із позиційним рівнем розташування пухлини від ануса ($r = 0,431$ в основній групі і $r = 0,417$ в групі порівняння) та дистальною межею резекції прямої кишки ($r = 0,510$ і $r = 0,532$) відповідно. Загалом, зазначені вище кореляційні фактори є безсумнівними предикторами ризику виникнення незадовільних онкологічних результатів. Для доказового обґрунтування переваг того чи іншого застосованого оперативного доступу був здійснений аналіз структури післяопераційних ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo-Strasberg у хворих обох груп. На підставі чого доказано, що за структурою післяопераційних ускладнень між відкритим доступом та лапароскопією істотних відмінностей не було ($p = 0,361$).

За отриманими результатами дисертант робить логічний висновок, що ТМЕ виконана лапароскопічним методом, при місцево поширеному дистальному раку прямої кишки не погіршує безпосередніх хірургічних результатів, має досить високу якість і може бути рекомендована для широкого використання в клінічній практиці. Однак, вибір виду оперативного втручання повинен здійснюватися персоніфіковано.

За даними морфометрії встановлено статистично достовірну різницю локорегіональної відповіді за рахунок більш значного зменшення площі паренхіми пухлини у хворих основної групи після проведеного лікування ($p < 0,001$). Автор робить важливий висновок ефективності застосування хіміотерапевтичних препаратів за обраними схемами, у якому простежується консенсусне рішення щодо відсутності переваг на користь того чи іншого препарату, що також було підтверджене рядом відомих міжнародних рандомізованих досліджень.

Розділ вдало ілюстрований інтраопераційними фотографіями, високоякісними зображеннями макро- і мікропрепаратів кишки, чисельними діаграмами, які суттєво спрощують сприйняття та аналіз цифрового матеріалу.

Завершується розділ детальним описом клінічних випадків лікування 2 хворих на РПК.

У розділі 5 «Фактори прогнозування ефективності неoad'ювантної хіміопроменевої терапії та ймовірності виникнення рецидиву у хворих місцево поширеним раком прямої кишки». Дисертант, аналізуючи результати оцінки рівнів експресії білків Ki-67, Muts-2–6, CD44, CEA, як прогностичних факторів перебігу РПК встановив, що ймовірність рецидиву пухлини збільшується саме із зменшенням експресії білка Ki-67, причому критичне значення білка Ki-67 складає менш ніж 27 %, за якого ймовірність рецидиву становить понад 50 %. Разом з тим, в основній групі хворих не виявлено статистично значимої різниці у безрецидивному виживанні щодо рівня експресії білка Ki-67. Також не встановлено значимої різниці 3-річного безрецидивного виживання методом Каплан–Мейєра між групами хворих, які отримували в неoad'ювантному режимі капецитабін та лікування за схемою CAPOX ($p=0,52$). На підставі цього зроблено висновок, що застосування передопераційної хіміопроменевої терапії за схемою CAPOX достовірно не зменшує ризик виникнення рецидивів у трирічний післяопераційний період, порівняно з групою хворих, які отримували капецитабін ($HR=0,77$; 95 % CI = 0,35–1,7).

Варто наголосити, що креативним напрямом дослідження було визначення поліморфізмів генів *GSTP1* та *MTHFR*. Встановлено, що при наявності одночасно поліморфізмів A313G *GSTP1* та C667T *MTHFR* застосування капецитабіну в неoad'ювантній схемі не впливає на збільшення безрецидивного виживання. У цій групі значимо зменшувалось 3-річне безрецидивне виживання при наявності поліморфізмів A313G *GSTP1* та/або C667T *MTHFR* порівняно з хворими без мутацій в даних генах ($p<0,001$). На основі логістичної регресії здобувачем встановлено, що ризик виникнення рецидиву при поліморфізмі гена *GSTP1* в 12,3 раза вищий, ніж у хворих без поліморфізму, при поліморфізмі гена *MTHFR* – у 16,3 раза. З отриманих даних автор робить важливий клінічний висновок, що застосування капецитабіну в

неоад'вантній схемі ефективно лише при відсутності поліморфізмів A313G *GSTP1* та C667T *MTHFR*, в інших випадках варто використовувати схему CAPOX.

Досить значимим для онкологічної практики є те, що дисертантом розроблено математичну модель, яка дає змогу персоніфіковано прогнозувати ймовірність виникнення рецидиву протягом 3-х років, згідно з якою, залежно від поєднання факторів поліморфізму генів *GSTP1*, *MTHFR* та рівнів експресії білка Ki-67 визначається прогнозна ймовірність виникнення рецидиву в межах. Логічним продовженням моделі стала розробка персоніфікованого алгоритму вибору тактики НХПТ, за яким при наявності та поєднанні поліморфізму генів *GSTP1* та *MTHFR* призначаємо схему CAPOX, при відсутності поліморфізму для призначення CAPOX необхідно враховувати рівень Ki-67 (< 27 %) та 8-охо-dGuo ($\geq 2,9$ нмоль/мл \times хв).

Заслугує уваги факт, що клінічні випадки, наведені в цьому розділі, неспростовно й вичерпно ілюструють отримані автором результати.

Усі розділи власних досліджень вдало проілюстровані, дані доповнені таблицями, рисунками, які дають можливість більш наочно сприймати викладений матеріал.

У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор проводить критичний аналіз отриманих результатів та співставлення їх із даними сучасної наукової літератури, спираючись на які доводить обґрунтованість власних положень, отриманих під час виконання роботи та сформульованих у висновках. Продемонстровано ефективність та аргументовано запропонований підхід до диференційованого індивідуального лікування.

Висновки сформульовано в 8 пунктах, які є логічним продовженням дисертаційної роботи, відображають зміст наукового дослідження, відповідають поставленій меті та завданням.

Список використаних джерел є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації. Оформлення списку літератури відповідає нормативним документам.

Завершується дисертаційна робота чотирма додатками, які містять: Європейський опитувальник оцінки якості життя та шкалу стану здоров'я (додаток А); список публікацій здобувача та відомості про апробацію результатів дисертації із зазначення форми участі згідно останніх вимог (додатки Б і В); копії 5 актів впровадження (додаток Г).

Зауваження до дисертації та автореферату.

В підрозділі 1.2 огляду літератури, враховуючи тематику дисертаційної роботи, пов'язану із вдосконаленням методики НХПТ, доцільно було би згадати поряд з варіантами хеморадіомодифікації також можливість потенціювання ПТ іншими агентами, як хімічної так і фізичної природи, зокрема, в літературі описані спроби застосування препаратів таргетної терапії з метою досягнення максимальної її ефективності.

В огляді літератури доцільно було би подати інформацію щодо окисних форм ДНК, які досліджувались в дисертації, в якості засобів діагностики і прогнозу онкологічних захворювань і колоректального раку зокрема.

В розділі 4 для полегшення сприйняття матеріалу в діаграмах 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 доцільно би було вказувати окрім абсолютних значень кількості хворих також і відносні показники в %.

Не зовсім зрозуміло в табл. 4.2, яким чином на кілька пар порівняння відносних показників вказується один критерій достовірності різниці даних «р».

Автором статистично обґрунтована необхідність застосування схеми CAPEOX хворим при значенні рівня 8-охо-dGuo $\geq 2,9$ нмоль/мл \times хв до початку неoad'ювантної хіміопроменевої терапії, проте у практичних рекомендаціях цього немає.

З огляду на високий рівень наукового дослідження, отримані результати потребують упровадження в клінічну практику, тому необхідно напрацювання узагальнити й викласти в методичних рекомендаціях, посібнику та в перспективі запропонувати для удосконалення стандартів лікування раку прямої кишки.

Зауваження, які виникли під час аналізу роботи не носять принципового характеру, є рекомендаційними і в жодній мірі не зменшують загальної позитивної оцінки дисертації.

Запитання до автора:

- 1) Чим ви обґрунтовуєте вибір в якості подвійної схеми платиновмісної неoad'ювантної хіміотерапії CAPEOX а не, для прикладу, FOLFOX?
- 2) Як можна пояснити зниження рівня 8-охо-dGuo після проведення неoad'ювантної хіміопроменевої терапії як в цілому, так і в більшій мірі в основній групі зокрема, якщо взяти до уваги, що це є маркером окисного пошкодження ДНК, яке є основним ефекторним чинником променевої терапії на пухлину?
- 3) Чи розглядали питання проведення додаткових циклів х/т в період інтервалу після НХПТ?
- 4) Чи виникала необхідність формування розвантажувальних стом перед початком неoad'ювантної хіміопроменевої терапії та в ході її виконання?
- 5) Яка середня тривалість лапароскопічних операцій порівняно з відкритим доступом?
- 6) Анастомози під час хірургічного етапу лікування формували ручні і степлерні: чи спостерігали різницю в частоті виникнення їх неспроможності?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Звірича Віталія Васильовича «Оптимізація комбінованого лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки з урахуванням факторів прогнозу» є самостійним закінченим науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення та вирішено актуальне наукове завдання клінічної онкології, яке полягає в удосконаленні показань до призначення хіміопроменевої терапії та покращенні віддалених результатів оперативного лікування хворих онкологічного профілю.

Представлена дисертація цілком відповідає вимогам, що надаються до кандидатських дисертацій згідно п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 (зі змінами та доповненнями) від 24 липня 2013 року, щодо кандидатських дисертацій, а сам здобувач заслуговує на присудження шуканого наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
Івано-Франківський національний
медичний університет,
професор кафедри онкології



Голотюк В. В.

*Вулиця Незалежності
у смт. Раду*

28.07.2020

*Вл. секретар (Лаврин)
Лаврин Г. В.*

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ	
Заступник ректора / начальник відділу кадрів	
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ	
« _____ » _____ 20 _____ р.	
Підпис	<i>Г. Голотюк</i>
Прізвище	<i>Голотюк Г. В.</i>