

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, заступника генерального директора з наукової роботи ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України Лукашенка Андрія Володимировича на дисертацію Максимовського В'ячеслава Євгенійовича «Оптимізація комбінованого лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 при ДНП Національний інститут раку МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.07 «Онкологія»)

1. Актуальність теми дисертації.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – збільшенню тривалості та покращенню якості життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження шляхом вдосконалення діагностики, раціонального диференційованого застосування циторедуктивних оперативних втручань, покращеного відновлення після операції, системної поліхіміотерапії в неоад'ювантному та ад'ювантному режимах, а також внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії.

Останніми роками пройшла певна еволюція поглядів на патогенез канцероматозу очеревини як на локорегіонарну стадію розвитку онкологічного процесу, розроблені методики комплексного лікування із застосуванням циторедуктивної хірургії, системної та внутрішньопорожнинної хіміотерапії, що покращило результати лікування певної категорії хворих з карциноматозом очеревини при раку яєчника, товстої кишки, мезотеліоми та псевдоміксоми очеревини, первинному раку очеревини, також дає можливість отримати обнадійливі результати при раку шлунку та раку прямої кишки.

Отже, будь-які дослідження з удосконалення методів діагностики та лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження є актуальним, як для України, так і для всього світу.

2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана як складова частина НДР кафедри хірургії № 4 з курсом онкології Одеського національного медичного університету: «Покращення результатів діагностики, мультимодального лікування та реабілітації хворих з місцево-розповсюдженими та метастатичними пухлинними захворюваннями, ішемічними ураженнями головного мозку, каротидним атеросклерозом, варикозною хворобою нижніх кінцівок, післяопераційними вентральними грижами» № держреєстрації 76.01.18.1014/0117U007498.

3. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, яка заснована на результатах досліджень, проведених на базі кафедри хірургії №3 Одеського національного медичного університету. Критерії включення й виключення сформульовані чітко, клінічні групи репрезентативні.

У дисертаційному дослідженні проаналізовано результати клінічного обстеження та лікування 318 випадків госпіталізації пацієнтів з перитонеальним карциноматозом/саркоматозом з або без інших інтраабдомінальних метастазів різного первинного походження.

Дослідницька частина дисертаційної роботи побудована на наступному клінічному матеріалі:

- 126 епітеліальних карцином яєчників (первинний рак з перитонеальним карциноматозом – 74 пацієнтки, рецидивний – 52);
- 140 колоректальних аденокарцином (рак з синхронним перитонеальним карциноматозом – 117 хворих, рак з метахронним перитонеальним карциноматозом – 23 хворих);
- 30 аденокарцином шлунка.
- 8 злоякісних мезотеліом очеревини;

Окремо були обстежені та проліковані 14 пацієнтів з саркоматозом (7 – лейоміосарком, 3 – липосаркоми, 4 - GIST-пухлини).

Процедура HIPEC виконувалась за допомогою системи RanD Performer HT, створеної для інтраперитонеальної та інтраплевральної гіпертермічної перфузії, і ізольованої (частини тіла і органи) гіпертермічної перфузії.

Оцінка якості життя хворих виконувалась за допомогою міжнародних шкал Short Form-36 (SF-36) та «European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire» (EORTC QLQ) Core 30 (C30) версія 3, а також специфічного для раку яєчника додатку Ovarian Cancer Module (QLQ-OV28).

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

Достовірність й новизна отриманих результатів не викликає сумнівів.

Вперше науково обґрунтовано новий напрямок лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження – використання циторедуктивних оперативних втручань та інтраперитонеальної гіпертермічної хіміоперфузії в складі комбінованої терапії. Покращення результатів лікування відбувається за рахунок зменшення обсягу або повного видалення пухлинних клітин з організму пацієнта, більшої абластичності оперативного втручання та створення умов для загибелі пухлинних клітин в поверхневих шарах очеревини та внутрішніх органів під впливом HIPEC.

Вперше оцінено, порівняно між собою та інтраопераційним станом різні методи передопераційної діагностики перитонеального карциноматозу та інших інтраабдомінальних метастазів різного первинного походження. Доведено переваги MRI в DWI режимі, особливо при локальних варіантах карциноматозу та малих об'ємах пухлини.

Вперше проведено комплексне вивчення методу гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії, виявлені частота, питома вага і характер локальних та системних ускладнень, як в ранньому, так і в пізньому післяопераційних періодах.

Вперше оцінено та проаналізовано клінічні, онкологічні результати та якість життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання та гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія, як один з етапів комбінованого лікування. Статистично доведено покращення клінічних та онкологічних результатів хворих з метастатичним первинним епітеліальним раком яєчника.

Вперше розроблена програма діагностики та сформульовані критерії відбору хворих для виконання циторедуктивного оперативного втручання та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії у хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.

Вперше проведено аналіз доцільності імплементації протоколу покращеного післяопераційного ведення при виконанні циторедуктивних оперативних втручань та гіпертермічної хіміоперфузії серед хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження. Доведено, що застосування розробленого алгоритму надає можливість покращити якість життя,

зменшити тривалість перебування в хворих на стаціонарному лікуванні, прискорити відновлення травної функції, без збільшення частоти виникнення післяопераційних ускладнень та післяопераційної смертності та швидше розпочати ад'ювантний етап спеціального лікування.

Вперше проаналізовано можливості лапароскопії, як етапу діагностики та можливого оперативного доступу для виконання циторедуктивних оперативних втручань та гіпертермічної хіміоперфузії. Доведено високу діагностичну ефективність та доцільність використання цього доступу при обмежених канцероматозах ($PCI \leq 10$).

Вперше доведено, що виконання гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії в комбінації з циторедуктивним оперативним втручанням у порівнянні із виконанням тільки циторедуктивної операції вірогідно не збільшує частоту ускладнень та післяопераційну летальність, але покращує віддалені онкологічні результати лікування.

Доведено, що НІРЕС доцільно виконувати хворим з перитонеальним карциноматозом, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання в обсязі СС 0-1.

Результати досліджень впроваджено в практику Центру репродуктивної та відновної медицини (Університетська клініка), Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету.

Отримані теоретичні і практичні дані використовуються в навчальному процесі кафедри променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини і онкології, кафедри хірургії №3, кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

6. Повнота викладу результатів в опублікованих працях та рефераті.

Дисертантом виконана велика робота по аналізу сучасної наукової літератури з проблеми, що досліджувалася. Зміст дисертації викладено у 54 наукових роботах, з яких: 6 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних Scopus та Web of Science; 21 стаття у фахових наукових періодичних виданнях України; 7 статей в іноземних періодичних виданнях; 3 статті у інших друкованих виданнях; 14 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях, конгресах, з'їздах. Автором отримано 3 патенти України на винахід, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертаційної роботи.

Реферат дисертаційної роботи повністю відповідає її змісту, відображає контекст усіх розділів, висновки та практичні рекомендації.

7. Огляд результатів та висновків дисертації, аналіз дисертації за розділами

Дисертацію викладено українською мовою на 335 сторінках машинопису. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 7 розділів власних досліджень, висновків, додатків.

Робота ілюстрована 36 таблицею і 54 малюнками. Список використаної літератури включає 331 джерело, з яких 272 латиницею та 59 кирилицею.

За якістю та стилем викладення складу дисертаційного матеріалу в тексті дисертації робота цілком відповідає сучасним вимогам до дисертаційних робіт. Втім, здобувачу не вдалося уникнути деяких описок та граматичних помилок, які прикро вражають, але суттєво не впливають на рівень роботи.

У розділі Вступ автор чітко та конкретно окреслює беззаперечну актуальність теми дослідження, визначає коло невирішених питань сучасної онкології, а саме комбінованого лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження, що визначає доцільність і необхідність виконання дисертаційного дослідження.

Мета дослідження сформульована чітко та відповідає назві дисертаційної роботи. Завдання, що відповідають меті роботи, за кількістю та формулюванням відповідають змісту дисертаційної роботи.

Для досягнення мети дослідження автор використав низку сучасних клінічних, лабораторних інструментальних методів дослідження, адекватно до поставлених завдань, згідно з вимогами доктрини доказової медицини та сучасних існуючих протокольних настанов профільних світових товариств.

Роботу проведено з використанням сучасних методик, апаратури, хірургічного інструментарію, атестованих і дозволених до використання в медичній науці та практиці згідно з біоетичними нормами.

Групи дослідження сформовані коректно, з дотриманням гендерно-вікової однорідності, з репрезентативністю за всіма ознаками, що досліджував дисертант.

Окрему увагу заслуговує адекватне використання сучасних статистичних методів обробки даних.

В огляді літератури автором проаналізовано сучасний стан проблеми хірургічного лікування при поширених злоякісних пухлинах органів малого тазу та черевної порожнини; епідеміологію перитонеального канцероматозу при пухлинах різних первинних локалізацій; механізми та шляхи

розповсюдження пухлин черевної порожнини та малого таза; основні принципи циторедуктивного оперативного втручання; питання розвитку перитонеального канцероматозу та доцільність виконання циторедуктивних оперативних втручань при поширених злоякісних пухлинах органів малого таза та черевної порожнини; проведений аналіз гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії при різних формах розповсюджених пухлин черевної порожнини та малого таза, як етапу комбінованого лікування.

Огляд літератури займає 34 сторінки та вказує на доцільність подальших досліджень.

Розділ 2 (матеріали та методи дослідження), займає 21 сторінку, в даному розділі представлено дизайн дослідження, клініко-анамнестична та патоморфологічна характеристика хворих в кожній нозологічній групі, визначені критерії відбору пацієнтів. Ретельно описані методи до- та інтраопераційної діагностики, методики лікування та оцінки якості життя пацієнтів, представлені методи статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ ілюстрований 5 таблицями та 4 малюнками.

Розділ 3 присвячений особливостям діагностики та лікування розповсюджених злоякісних пухлин органів малого таза та черевної порожнини, займає 22 сторінки, ілюстрований 4 таблицями та 11 малюнками. В даному розділі дисертант виконав порівняльний аналіз візуалізаційних методів доопераційної діагностики з метою визначення розповсюдження процесу та обчислення індексу перитонеального канцероматозу, що є основним критерієм доцільності виконання циторедуктивних оперативних втручань та регіональної хіміотерапії при розповсюджених пухлинах черевної порожнини. Автором проведений кореляційний аналіз між доопераційними та інтраопераційними даними та доведено найбільшу ефективність MRI в DWI режимі по відношенню до інших методів.

Підрозділ 3.2 присвячений особливостям періопераційного лікування пацієнтів з перитонеальним канцероматозом, яким виконували циторедуктивні оперативні втручання та гіпертермічну інтраперитонеальну хіміоперфузію. Дисертант доводить важливість використання елементів системи раннього відновлення після операції (ERAS), що за його даними достовірно покращує терміни відновлення роботи кишківника, зменшує кількість післяопераційних ускладнень та час перебування в стаціонарі. Розділ доповнений прикладами клінічних випадків, що дозволяє наочно оцінити запропоновані автором методики.

В розділі 4 дисертаційної роботи автор порівнює можливості лапароскопічного та лапаротомного доступу у пацієнтів з перитонеальним

канцероматозом різного первинного походження. Автор ретельно описує особливості методики лапароскопії у даних пацієнтів, наполягає на важливості лапароскопії, як додаткового методу діагностики у таких пацієнтів та стадіювання пухлинного процесу. На основі аналізу 54 лапароскопічних втручань у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом, дисертант доводить правомірність виконання циторедуктивних оперативних втручань, що дозволяє зменшити кількість післяопераційних ускладнень, час перебування пацієнтів в стаціонарі та не має достовірної різниці в показниках віддаленої виживаності.

Розділ займає 9 сторінок, ілюстрований 3 таблицями та 3 малюнками.

Розділ 5 присвячено методу гіпертермічної хіміоперфузії при лікуванні злоякісних пухлин органів малого тазу та черевної порожнини.

В підрозділі 5.1 автор проводить порівняльний аналіз результатів доопераційної оцінки статусу пацієнта за сучасними шкалами оцінки та ризиком виникнення післяопераційних ускладнень, на основі якого запропоновані об'єктивні критерії відбору пацієнтів для даного методу лікування у поєднанні з циторедуктивним оперативним втручанням, що є однією з основ роботи.

Також в цьому розділі велику увагу дисертант приділив вивченню та об'єктивізації впливу гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії в комбінації з циторедуктивною хірургією на клінічні результати та якість життя пацієнтів з розповсюдженими пухлинами черевної порожнини. На основі проведеного дослідження, дисертант доводить, що HIPEC в комбінації з циторедуктивною хірургією не погіршує клінічних результатів та може бути рекомендований для лікування хворих з перитонеальним канцероматозом різних первинних локалізацій.

Розділ добре проілюстрований графічними матеріалами, що полегшує сприйняття. Особистий внесок здобувача підтверджений 12 науковими працями.

В розділі 6 дисертант доводить ефективність виконання розширених оперативних втручань, при потребі виконання мультівісцеральних резекцій, що дозволяє в більшості випадків досягти оптимальної циторедукції та, як вказує автор в попередньому розділі є одним з важливих критеріїв до виконання гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії при перитонеальному канцероматозі. Автор також наполягає на доцільності використання багатопрофільних операційних бригад, що дозволяє звести до мінімуму збільшення частоти післяопераційних ускладнень, пов'язане зі збільшенням об'ємів операцій.

В розділі 7 автор проводить оцінку результатів лікування та якості життя хворих з розповсюдженими злоякісними пухлинами органів малого таза та черевної порожнини. Це найбільш об'ємний розділ дисертації, який займає 94 сторінки, ілюстрований 10 таблицями та 33 малюнками.

Зважаючи на великий об'єм клінічного матеріалу та достатньо різноманітну онкологічну патологією пацієнтів включених в дослідження, дисертантом було прийнято єдине правильне рішення, провести оцінку віддалених результатів лікування, в залежності нозологічної патології.

У підрозділі 7.1 автор проводить аналіз результатів комплексного лікування хворих з розповсюдженим раком яєчника із застосуванням різних методик оперативного та хіміотерапевтичного лікування. Проведена оцінка якості життя у хворих на первинний рак яєчників та дослідження впливу гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії на неї. Доведено, що гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія, виконана симультанно з первинним циторедуктивним втручанням, проведеним у повному обсязі, та ад'ювантною системною хіміотерапією позитивно впливає на період без прогресії та тривалість життя хворих на первинний епітеліальний рак яєчників без статистично достовірного збільшення рівня післяопераційних ускладнень та рівня побічних ефектів хіміотерапії.

Підрозділ 7.2. присвячений аналізу результатів лікування поширеного колоректального раку. При даній патології, автор вказує на відсутність статистично достовірної різниці показників віддаленої виживаності в групах при застосуванні НІРЕС методики та без неї, однак відзначає позитивну тенденцію до збільшення медіани в групі з застосуванням НІРЕС, що потребує проведення подальшого дослідження.

У підрозділі 7.3. аналізуються результати різних схем комбінованого лікування розповсюдженого раку шлунка. Підрозділ ілюстрований 4 таблицями.

У підрозділі 7.4. автор наводить результати комбінованого лікування рідкісних пухлин черевної порожнини з перитонеальним канцероматозом та саркоматозом на прикладі клінічних випадків, що однак не дозволяє провести статистичний аналіз.

Особистий внесок здобувача підтверджений 20 науковими працями та патентом на винахід.

Висновки логічно витікають зі змісту дисертаційної роботи, чітко сформульовані відповідно до поставлених завдань та відповідають суті та результатам проведеного дослідження. Основні положення і висновки, що містяться у дисертації, повністю висвітлені в опублікованих наукових роботах.

8. Недоліки дисертації та зауваження щодо її змісту й оформлення.

1. Враховуючи травматичність циторедуктивних операцій, потребують чіткого визначення критерії обмеження або чіткі хірургічні протипоказання до даної процедури

2. Визначення оптимальної тактики лікування в пацієнтів із колоректальним раком 4ї стадії на сучасному рівні потребує вивчення рецепторного статусу пухлини (K-ras, Msi, mmr та ін), так само як і в пацієнтів на метастатичний рак шлунка

3. Важливим питанням є можливість і ступінь складності імплементації запропонованого автором підходу в інших медичних закладах, а також оцінка «фінансової токсичності» розроблених хірургічних методів із хіміогіпертермією

9. Практичне втілення результатів дисертації.

Отримані результати наукового дослідження доводять можливість та доцільність активного впровадження в клінічну практику профільних онкологічних закладів України та можуть бути використані як у повсякденній практичній діяльності, так і в навчально-освітньому процесі підготовки лікарів вищих медичних закладів освіти на додипломному та післядипломному рівнях.

Результати досліджень впроваджено в практику Центру репродуктивної та відновної медицини (Університетська клініка), Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету.

Отримані теоретичні і практичні дані використовуються в навчальному процесі кафедри променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини і онкології, кафедри хірургії №3, кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

10. Висновок

Вважаю, що дисертація Максимовського В'ячеслава Євгенійовича за темою “Оптимізація комбінованого лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження” є самостійною завершеною науковою роботою, що розв’язує важливу науково-прикладну проблему сучасної онкології, подовження тривалості та покращення якості життя хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.

За своєю актуальністю, науковою та практичною значимістю результатів, обсягом та рівнем виконаних досліджень, ступенем достовірності наукових положень повністю відповідає вимогам пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою КМУ від 17.11.2021 № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.07 «Онкологія».

Офіційний опонент:

заступник генерального директора

з наукової роботи

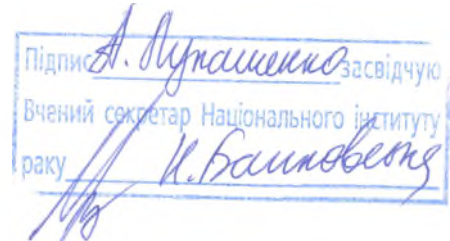
ДНП «Національний інститут раку»

МОЗ України

доктор медичних наук



Андрій ЛУКАШЕНКО



*Вулиця посадив у мережу
25.09.23р.*



*Голова спец ради, ДТ мед. наук,
професор
Секретар спец ради*

Г. Салорішкінове

Г. Лаври