

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, провідного наукового співробітника відділу хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток, ДУ «НІХТ ім. О.О. Шалімова» НАМН України Шкарбана Віктора Павловича 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.**

Захворюваність на онкологічні захворювання невпинно збільшується. Злоякісні пухлини щорічно забирають життя величезної кількості населення планети. З ними стикаються фахівці усіх спеціальностей: від педіатрів до геронтологів. Організація лікування злоякісних новоутворень – пріоритетний напрямок охорони здоров'я в Україні, оскільки ці захворювання зумовлюють до 15–25% смертності у державі та 25% інвалідизації населення. Кількість онкологічних хворих у всьому світі невпинно зростає.

Перитонеальний канцероматоз очеревини - це регіональна дисемінована інвазія в черевну порожнину раковими клітинами різного походження, включаючи колоректальний рак, рак шлунка та епітеліальний рак яєчників. Він несприятливо впливає на загальне виживання, навіть за відсутності наявних метастазів в інших місцях і часто вважається термінальним станом, оскільки системна хіміотерапія має незначний вплив. Проте, за останні три десятиліття з'явився більший оптимізм щодо індивідуалізованого плану лікування перитонеального канцероматозу. Цей альтернативний план лікування має два необхідні компоненти. По-перше, циторедуктивна хірургія, яку використовують для видалення всіх видимих імплантатів. По-друге, локально-регіональна хіміотерапія (внутрішньоочеревинна хіміотерапія або HIPEC), яка в поєднанні з хірургічною операцією підвищує абластичність останньої та ефективність лікування в цілому.

Тому дослідження з удосконалення методів діагностики та лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження є вкрай актуальним, як для України, так і для всього світу.

В дисертаційній роботі Максимовського В.Є. представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкохірургії, проблеми - збільшення тривалості життя та покращення його якості у хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження шляхом вдосконалення діагностики, раціонального періоперативного лікування, диференційованого застосування циторедуктивних оперативних втручань та інтраперитонеальної гіпертермічної хіміоперфузії в складі комплексної терапії.

## **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.**

На основі проведених досліджень, автором обґрунтовано засади стратегії діагностики та лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.

Вперше науково обґрунтовано новий напрямок лікування хворих з перитонеальним канцероматозом – використання циторедуктивних оперативних втручань у поєднанні з інтраперитонеальною гіпертермічною хіміоперфузією в складі комбінованої терапії.

Вперше проведений порівняльний аналіз методів доопераційної діагностики перитонеального канцероматозу та інших інтраабдомінальних метастазів різного

первинного походження. Доведено переваги MRI в DWI режимі порівняно з іншими візуалізаційними методами при локальних варіантах канцероматозу та малих об'ємах пухлини.

Вперше проведена комплексна оцінка методу гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії, її вплив на частоту та характер ускладнень, в ранньому та пізньому післяопераційних періодах.

Проаналізовано онкологічні результати лікування пацієнтів з перитонеальним канцероматозом, визначено місце та роль гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії при різних онкологічних захворюваннях.

Проведена порівняльна оцінка якості життя хворих з перитонеальним канцероматозом в залежності від різних видів комплексного лікування.

Статистично доведено покращення клінічних та онкологічних результатів лікування пацієнтів з метастатичним первинним епітеліальним раком яєчника, при виконанні гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії, як одного з етапів комплексного лікування.

#### **4. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

До фундаментальних знань та практично-орієнтованих відомостей, що отримані в ході виконання дисертаційного дослідження автором, слід віднести наступні положення, що висвітлені в основних розділах дисертації та узагальнені у висновках і практичних рекомендаціях:

- Сучасні візуалізаційні методи діагностики у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом дозволяють на доопераційному визначити стадію захворювання та ступінь ураження очеревини. Найбільш інформативний метод - MRI в DWI режимі особливо при локальних варіантах канцероматозу та малих об'ємах пухлини.
- Використання протоколу ERAS після циторедуктивних операцій та HIPEC, у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом, дозволило прискорити відновлення функції травлення та зменшення тривалості стаціонарного лікування.
- Використання лапароскопічного доступу у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом дозволяє достовірно діагностувати ступінь канцероматозу та

остаточно визначити покази до циторедуктивного втручання у поєднанні з гіпертермічною хіміоперфузією. Також автор довів можливість та ефективність лапароскопічного доступу для виконання циторедуктивного втручання та розробив покази до нього у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом.

- Застосування розробленого алгоритму діагностики та запропонованого комбінованого лікування надає можливість покращити якість життя пацієнтів, зменшити тривалість перебування хворих в стаціонарі, прискорити відновлення травної функції, без збільшення частоти виникнення післяопераційних ускладнень та летальності.

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

Викладені в дисертаційній роботі та сформульованих завданнях наукового дослідження положення, висновки і практичні рекомендації є, безсумнівно, достовірними, базуються на достатньому фактичному клінічному матеріалі, що накопичувався та аналізувався автором впродовж тривалого часу дослідження.

Використані автором методи дослідження, запропонована сучасна статистична обробка отриманих даних цілком відповідають меті та завданням дослідження, що й дозволило автору отримати нові наукові результати і дати їм комплексну клінічну оцінку.

Обсяг проведених досліджень, сформульовані критерії включення та виключення, створення оптимального дизайну клінічного спостереження, раціональна рандомізація груп спостереження дозволили забезпечити правильну інтерпретацію отриманих результатів.

Висновки дисертаційної роботи відображають суть виконання поставлених завдань і досягнення основної мети дослідження.

Наукова робота достатньо і якісно проілюстрована.

#### **6. Повнота викладу результатів в опублікованих працях та рефераті.**

Основний 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 правильною українською мовою на 332 сторінках машинопису. Робота побудована за традиційною схемою, містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ, матеріали і методи дослідження, чотири розділи власних досліджень, розділ аналізу отриманих результатів лікування, висновки, список використаних літературних джерел та містить 36 таблиць і 54 малюнка.

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 тазу; основні принципи циторедуктивного оперативного втручання; питання розвитку перитонеального канцероматозу та доцільність виконання циторедуктивних оперативних втручань при поширених злоякісних пухлинах органів малого тазу та черевної порожнини; проведений аналіз гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії при різних формах розповсюджених пухлин черевної порожнини та малого тазу, 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 тазу 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 HIPEC методики та без неї, однак відзначає позитивну тенденцію до збільшення медіани в групі з застосуванням HIPEC, 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.**

В процесі роботи над рукописом та в ході аналізу положень дисертаційної роботи виникли деякі зауваження стосовно графічної презентації цифрового матеріалу і таблиць; в тексті зустрічаються окремі граматичні та стилістичні

помилки, що в жодній мірі не знижує високий рівень теоретичного, наукового та практичного значення отриманих результатів дисертаційного дослідження.

Інших принципових зауважень в ході рецензування дисертації та автореферату немає.

В якості дискусії хотілося б задати дисертанту наступні питання:

1. Чи всі елементи програми ERAS ви використовували в своїй роботі, та які з них ви вважаєте найбільш важливими у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом при виконанні циторедуктивних операцій у поєднанні з HIPEC?

2. В таблиці 5.2, ранні післяопераційні ускладнення, в 1 групі хворих (CRS+ACT) у 7,3% пацієнтів виникла гостра кишкова непрохідність в ранньому післяопераційному періоді, з чим ви пов'язуєте такий високий відсоток даного виду ускладнень в цій групі?

3. Які на вашу думку перспективи подальшого розвитку стратегії лікування пацієнтів з поширеними формами аденокарциноми шлунку, зважаючи на результати вашої роботи та сучасні дослідження?

#### **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**

Дисертація Максимовського В'ячеслава Євгенійовича «Оптимізація комбінованого лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та

