

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Яреми Романа Романовича на тему «Фактори інтраперитонеального метастатичного каскаду в оптимізації лікування хворих на рак шлунка», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Актуальність обраної теми дисертації.

Рак шлунка обіймає п'яте місце в глобальній структурі онкологічної захворюваності та є четвертою найчастішою причиною онкологічної смертності незважаючи на зниження рівнів захворюваності. Згідно з даними GLOBOCAN 2022 щорічно реєструється майже один мільйон нових випадків раку шлунка в світі, що призводить приблизно до 659 000 смертей. У 2022 році в Україні діагностовано близько 5,5 тис нових випадків захворювання, серед яких метастатичні випадки склали 44,5%.

Перитонеальний карциноматоз залишається одним із найчастіших шляхів метастазування раку шлунка, зустрічається у 20-30% хворих та складає до 35% серед всіх метастатичних випадків. При стадіюючій лапароскопії у хворих із радіологічно «чистою» очеревиною перитонеальні метастази визначають у 10,3% та позитивні перитонеальні цитологічні змиви з очеревины у 12,5% хворих. Системна паліативна хіміотерапія не забезпечує тривалих термінів виживаності таких хворих, продовжуючи медіану виживаності лише на кілька місяців.

Подальший поступ в підвищенні ефективності лікування таких хворих лежить в площині теоретичного осмислення проблеми імплантаційного метастазування, вивчення фундаментальних механізмів інтраперитонеального метастатичного каскаду (ІМК) і створення нових стратегій комбінованого лікування. В якості новітніх методів лікування хворих з імплантаційними метастазами сьогодні активно досліджуються методи інтраперитонеальної хіміотерапії, зокрема внутрішньочеревної

гіпертермічної хіміотерапії (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy - HIPEC). Питання ефективності HIPEC в комбінації з циторедуктивними втручаннями, а також HIPEC в ад'ювантному режимі у хворих на рак шлунка залишаються вивченими недостатньо. Дослідження молекулярних механізмів перитонеального метастазування є потенційним шляхом для створення персоніфікованого підходу комбінованого лікування раку шлунка з використанням інтраперитонеальної хіміотерапії, зокрема сегрегації груп хворих, у яких проактивна тактика комбінованого лікування потенційно може принести найкращий результат.

Враховуючи вищевикладене, актуальність теми дисертаційного дослідження Яреми Романа Романовича, яке присвячене вивченню можливостей оптимізації алгоритмів лікування хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами, не викликає сумнівів як у теоретичному так і в практичному аспектах.

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

Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри онкології і радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького „Індивідуалізація лікування пацієнтів з місцево-поширеними, метастатичними та рецидивними пухлинами травного тракту, дихальних шляхів, сечостатевої системи та грудної залози: роль хірургічного компонента в інтердисциплінарному підході” (2017-2021 рр., № державної реєстрації 0117U001084), “Персоніфікація лікування первинних та рецидивних хворих з раком травного тракту, дихальної, сечостатевої системи і грудних залоз різних вікових категорій на основі клініко-морфологічних та молекулярних факторів прогнозу” (2022-2026 рр., № державної реєстрації 0122U000167) та затверджено Вченою радою університету.

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

З метою дослідження факторів інтраперитонеального метастатичного каскаду раку шлунка, механізмів їх клінічної імплементації та розробки алгоритмів комбінованого лікування вивчено результати лікування 475 хворих на рак шлунка з маніфестованими перитонеальними метастазами чи ризиком інтраперитонеального рецидиву. В роботі були використані сучасні валідовані методи досліджень та аналізу даних. Отримані дані пройшли належну обробку з використанням методів математичного статистичного аналізу; отримані обґрунтовані результати та зроблені висновки, які логічно впливають з результатів дослідження та відповідають меті та завданням роботи.

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи повністю висвітлені в публікаціях дисертанта. Робота достатньо ілюстрована високоякісними рисунками мікрофотографій препаратів, діаграмами і таблицями, які цілком відображають обсяг проведених досліджень.

Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджується їх апробацією у відкритому друку. Основні положення і результати дослідження були оприлюднені і доповідалися здобувачем та отримали позитивну оцінку на міжнародних та науково-практичних конференціях і форумах.

Достовірність результатів дослідження підтверджується використанням в процесі роботи основних методів наукового пізнання, а також значної кількості наукової літератури. У роботі не були використані ідеї та розробки, які належать співавторам опублікованих робіт. Все вищевказане свідчить про те, що отримані результати, а також наукові положення і висновки дисертації є достатньо обґрунтованими та достовірними.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Наукові положення дисертації повною мірою викладені в опублікованих 38 наукових працях, з яких 10 статей у провідних фахових виданнях, затверджених МОН України, 9 статей в закордонних журналах, індексованих у міжнародних наукометричних базах (з яких 6 публікацій у виданнях рівня SCOPUS Q1-2), 17 тез у матеріалах конференцій, конгресів, з'їздів, в тому числі міжнародних, 2 патентах на корисну модель.

Кількість публікацій є достатньою для висвітлення результатів дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук відповідно до вимог.

Наукова новизна дослідження та практичне значення отриманих результатів.

Вперше на основі результатів мультифакторного аналізу вірогідних чинників створено предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування. Отримані результати дають підстави сформувати групу хворих високого ризику інтраперитонеального рецидиву з показами до інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі. Продemonстровано необхідність молекулярного профілювання раку шлунка з метою персоніфікації ад'ювантної внутрішньочеревної хіміотерапії, зокрема підтверджено вірогідний вплив Геномностабільного молекулярного типу (*CDH1*-мутованого/Е-кадгерин аберантного типу) в якості самостійного фактору інтраперитонеального рецидиву.

Доведено відсутність впливу D2 лімфодисекції на ризик інтраперитонеального рецидиву раку шлунка, відтак необхідності застосування таким хворим ад'ювантної інтраперитонеальної хіміотерапії.

Продemonстровано прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ЧНП- α в супернатантах клітин первинної пухлини шлунка та експресією молекули адгезії ICAM-1 на поверхні мезотеліоцитів очеревини, що

підтверджує цитокіновий регуляторний вплив первинної пухлини шлунка на «преметастатичну нішу» очеревини. Виявлено статистично вірогідний вплив підвищеного рівня експресії мезотеліоцитами ICAM-1 на ризик інтраперитонеального рецидиву раку шлунка та негативний віддалений прогноз клінічного перебігу захворювання у хворих на рак шлунка.

Підтверджено участь ЧНП- α в процесах загальної ініціації прогресування раку шлунка. Зокрема, продемонстровано ріст експресії ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур зі збільшенням стадії раку шлунка, а також доведено статистично вірогідний вплив експресії цього цитокіну на прогноз клінічного перебігу захворювання. Продemonстровано вірогідний ріст концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очеревини при клінічних формах високого ризику мікроскопічної перитонеальної дисемінації, що є свідченням цитокінової підтримки процесів ІМК паракриновим шляхом клітинами очеревини.

На основі концепції інтраперитонеального метастатичного каскаду обґрунтовано доцільність бідирекційного режиму проведення НІРЕС. Вперше продемонстровано клінічну ефективність НІРЕС в бідирекційному режимі у хворих на рак шлунка та створено відповідні клінічні алгоритми.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота Яреми Романа Романовича викладена українською мовою на 354 сторінках. Структура роботи відповідає вимогам МОН України та положенню про присудження ступеня доктора медичних наук. Вона структурована і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділу з отриманими результатами власних досліджень та їх обговоренням, розділу аналізу і узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатку. Результати дослідження ілюстровані за допомогою 121 рисунків та 130 таблиць. Список цитованої літератури охоплює 274 найменувань.

Анотація у стислій формі представляє основні тези дисертаційного дослідження, наводить перелік публікацій, в яких викладені основні результати представленої роботи. Анотація викладена українською і англійською мовами.

У вступі визначено об'єкт і предмет дослідження, наведено актуальність обраної теми, зазначені особисті внески дисертанта та інформацію про апробацію дисертації на профільних заходах. Вступ дисертаційної роботи презентує актуальність, мету та завдання, а також об'єкт, предмет і методи досліджень, які мають відповідну структуру та зміст. Вступ містить інформацію про наукову новизну та практичне значення виконаної роботи і про можливості практичного застосування результатів проведених досліджень.

У розділі «Огляд літератури» представлено аналіз даних, які стосуються сучасного стану уявлень про інтраперитонеальний метастатичний каскад та виклики на шляху підвищення ефективності комбінованого лікування хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами, окреслено можливості перспективних досліджень у цьому напрямі.

Розділ «Матеріал і методи дослідження» містить опис методів, матеріалів та обладнання, які були використані в ході виконання роботи, а саме: загальноклінічні, інструментальні, лабораторні, патоморфологічні, імуногістохімічні, радіологічні, статистичні. Використані методи повною мірою відповідають сформульованій меті та завданням дисертаційної роботи.

Розділ результатів власних досліджень «Вивчення клініко-морфологічних факторів I, II та III фаз інтраперитонеального метастатичного каскаду на основі дослідження закономірностей інтраперитонеального рецидивування локалізованого та місцево-поширеного раку шлунка після радикального хірургічного лікування (1 група хворих)» охоплює великий пул даних, отриманих дисертантом у дослідженні вірогідних клінічних, морфологічних та терапевтично асоційованих факторів-предикторів

інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування (факторів ініціації інтраперитонеального метастатичного каскаду). За підсумком даних здобувач провів мультифакторний аналіз та виділив 4 незалежних предиктивних чинники інтраперитонеального рецидиву раку шлунка: інвазія серозної оболонки (HR 9,36, $p < 0,001$), морфологічний тип за Лоурен (HR 5,3, $p < 0,001$), індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів (HR 2,23, $p < 0,015$) та локалізація пухлини шлунка (HR 3,98, $p < 0,001$). На основі визначених незалежних вірогідних факторів мікроскопічного інтраперитонеального розповсюдження сформульовано предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування, що має важливе клінічне значення в якості інструменту для сегрегації групи хворих з необхідністю ад'ювантних методів інтраперитонеального впливу. Окрему увагу у розділі приділено дослідженням лімфогенному фактору в ініціації процесів ІМК, зокрема продемонстровано вірогідний вплив індексу ураження регіонарних лімфовузлів на ризик інтраперитонеального рецидиву, та відсутність такого впливу D2 лімфодисекції.

Розділ результатів власних досліджень «Значення деяких факторів пухлинного мікрооточення, залучених до I, II та III фаз інтраперитонеального метастатичного каскаду раку шлунка» присвячений дослідженню молекулярних механізмів початкових етапів ІМК. Зокрема, продемонстровано вірогідний зв'язок геномнотабільного молекулярного типу раку шлунка (Е-кадгерин аберантний тип/*CDH1*-мутований) із ризиком розвитку інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування, що може розглядатися в контексті необхідності молекулярного профілювання з метою персоніфікації лікування хворих. Також встановлено, що за наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та при ІА-ІІС стадії раку шлунка супернатанти первинних пухлинних культур містять вищі концентрації ЧНП- α , аніж за відсутності ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($p = 0,0052$) та при стадії I-IIВ ($p = 0,011$). Відтак можна допустити

участь даного цитокіну в процесах загальної ініціації прогресування раку шлунка. Виявлено залежність 2-річної загальної та безрецидивної виживаності хворих від вмісту ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур, які при концентраціях ЧНП- α вище 0,13 нг/мл є достовірно нижчими. При клінічних формах високого ризику мікроскопічної перитонеальної дисемінації (дифузно-інфільтративний тип раку шлунка) виявлено найвищий вміст ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очередини при невисокій концентрації в первинних пухлинних культурах, що свідчить про формування прозапального цитокінового профілю та підтримку інтраперитонеального прогресування на II-III фазі ІМК паракриновим шляхом клітинами очередини. Встановлено статистично вірогідний зв'язок між показниками виживаності без інтраперитонеального рецидиву та вмістом розчинної форми ICAM-1 в супернатантах клітин мезотелію. У пацієнтів із концентрацією ICAM-1 $< 0,1$ нг/мл розвиток інтраперитонеального рецидиву зафіксовано у 5% випадків, тоді як при концентрації ICAM-1 $\geq 0,1$ нг/мл – у 37,5% хворих. Виявлено чітку тенденцію до збільшення концентрації ICAM-1 в супернатантах клітин мезотелію при підвищенні концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин первинної пухлини шлунка, що підтверджує цитокіновий прозапальний регуляторний вплив первинної пухлини на преметастатичну нішу очередини.

Розділ результатів власних досліджень «Вивчення клінічних аспектів імплементації IV фази інтраперитонеального метастатичного каскаду раку шлунка та дослідження ефективності стандартних методів лікування в умовах маніфестованого імплантаційного метастазування (2 група хворих)» присвячений сегрегації хворих на олігометастатичний інтраперитонеально поширений рак шлунка. Зокрема встановлено, що застосування хірургічного методу лікування в резекційному об'ємі забезпечує вірогідне зростання виживаності ($p=0,03$) лише підгруп хворих з початковими ступенями імплантаційного метастазування (P1 згідно JGCA та PCI в межах 1-6 балів), що окреслює категорію хворих з олігометастатичним характером перебігу

захворювання та можливістю агресивного комбінованого лікування. У хворих із розповсюдженими ступенями перитонеального карциноматозу (Р3 згідно JGCA, PCI ≥ 13 балів) паліативні втручання в резекційному об'ємі не продемонстрували ефективності, позаяк проведення системної паліативної хіміотерапії забезпечило незначне вірогідне ($p=0,0008$) зростання виживаності.

Розділ результатів власних досліджень «Обґрунтування та клінічна ефективність застосування бідирекційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) в умовах ініціації та маніфестації (I-IV фаз) інтраперитонеального метастатичного каскаду раку шлунка (3 група хворих)» присвячений вивченню клінічної ефективності HIPEC в бідирекційному режимі у хворих на рак шлунка з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву, а також із маніфестованими перитонеальними імплантами. Вкінці розділу подані алгоритми комбінованого лікування хворих на рак шлунка з використанням HIPEC в бідирекційному режимі з врахуванням досліджених факторів інтраперитонеального метастатичного каскаду.

Розділ «Обговорення результатів» містить ретельний аналіз отриманих результатів дослідження в контексті огляду літературних даних щодо молекулярних механізмів інтраперитонеального метастазування та світових тенденцій на шляху пошуку інноваційних персоніфікованих підходів до лікування таких хворих. Розділ написаний у вигляді наукової дискусії з високим рівнем науково-інформаційного супроводу.

Висновки дисертаційної роботи в повній мірі відповідають поставленій меті та задачам роботи і логічно впливають з проведених досліджень. Необхідно зазначити на особливій практичній значимості запропонованих автором алгоритмів комбінованого лікування хворих на рак шлунка з використанням HIPEC в бідирекційному режимі з врахуванням досліджених факторів інтраперитонеального метастатичного каскаду.

Список використаних джерел складається з 274 посилань на реферовані джерела, абсолютна більшість з яких – міжнародні видання.

Таким чином, дисертація Яреми Романа Романовича відповідає існуючим вимогам та є завершеною науковою працею, результати якої вирішують актуальну наукову задачу сучасної онкології, мають теоретичне і практичне значення.

Зауваження до дисертації

1. Потребує уточнення способів цитологічного дослідження на наявність злоякісних клітин у змивах з очередини, чи використовували метод ПРЛ

2. Для подальших рекомендацій в призначені процедури циторедукції із НІРЕС для пацієнтів із перитонеальним канцероматозом було б доцільним також окреме пряме статистичне порівняння групи системної хіміотерапії із групою циторедуктивних операцій та внутрішньочеревним введенням цитостатиків

Запитання до дисертанта

1. Чи проводилась аналітика причин значного покращення виживаності (майже в 2 рази) пацієнтів в групі паліативних хірургічних втручань при канцероматозі

2. Чи був фактор площі пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка також пов'язаний із ризиками метастазів в інші органи (печінка, легені)

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Підсумовуючи викладене, слід зазначити, що за своєю актуальністю, метою та методами дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів та висновків, а також практичній значимості дисертаційна робота Яреми Романа Романовича «Фактори інтраперитонеального метастатичного каскаду в оптимізації лікування хворих на рак шлунка» повністю відповідає

вимогам п. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. №1197, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент:

Заступник генерального директора
з наукової роботи ДНП «Національний
інститут раку» МОЗ України
доктор медичних наук

Лукашенко А.В.

Підпис *Лукашенка* засвідчую
Вчений секретар Національного інституту
раку *Білянська М.М.*

Підпис *Лукашенка А.*
засвідчую
заступник *Магалавська*
визначено *М.М. Коваленко*

