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.

Злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту є найпоширенішими в Україні, кількість яких у 2022 році склала 25900 випадків і склала 24,4 % всіх зареєстрованих в Україні захворювань на рак. Серед 10 основних нозологічних форм злоякісних пухлин у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення населення України рак шлунка займає 6 місце у чоловіків і складає 6,5 %. У жінок рак шлунка займає 8 місце і складає, відповідно 3,8 %.

Перитонеальний карциноматоз залишається одним із найчастіших шляхів метастазування раку шлунка, що зустрічається у 20-30% хворих та складає до 32-35 % серед всіх метастатичних випадків. Метахронний інтраперитонеальний рецидив є найчастішим шляхом рецидивування раку шлунка після радикального хірургічного лікування, що розвивається у 44,8 % хворих з інвазією серозної оболонки та у 69 % хворих з інвазією серозної оболонки і дифузним типом раку шлунка. Результати паліативного системного лікування таких хворих характеризуються низькими рівнями виживаності – медіана загальної виживаності складає лише кілька місяців.

В якості новітніх методів лікування хворих з імплантаційними метастазами сьогодні активно досліджуються методи інтраперитонеальної хіміотерапії, що в комбінації з циторедуктивними втручаннями вивчені в рандомізованих дослідженнях для колоректального раку, раку яєчника, мезотеліоми очеревини, однак недостатньо досліджені для інших локалізацій,

зокрема раку шлунка. Подальші дослідження для підвищення ефективності лікування таких хворих лежать в площині теоретичного вивчення проблеми імплантаційного метастазування, вивчення фундаментальних механізмів інтраперитонеального метастатичного каскаду і створення нових стратегій комбінованого лікування.

Саме з цих позицій дисертаційна робота Яреми Романа Романовича є своєчасною і актуальною для онкології, та дозволяє проектувати результати дослідження на широке поле дискусій серед хірургів-онкологів, клінічних онкологів, патофізіологів, молекулярних біологів та морфологів. Вищенаведене обумовлює актуальність проблеми та доцільність проведення даного наукового дослідження.

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 компоненту 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.

У дисертації представлені фактичні дані та теоретичні узагальнення, які є власним науковим здобутком автора. Сформульовані в дисертації нові положення, висновки і практичні рекомендації базуються на достатній кількості проведених досліджень, на виділенні репрезентативних груп

досліджень, на застосуванні адекватних і сучасних патоморфологічних методів, в тому числі імуногістохімічних, молекулярно-біологічних, експериментальних та методів математично-статистичного аналізу отриманих результатів.

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.

Результати досліджень виконані на апаратурі, яка пройшла державний метрологічний контроль і має високу вірогідність. Матеріали, наведені в дисертації, відповідають звітам і первинній документації з НДР.

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, 17 тез у матеріалах

конференцій, конгресів, з'їздів, в тому числі міжнародних, 2 патентах на корисну модель.

Публікації та автореферат у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи. Аналіз публікацій автора дозволяє зробити висновок про повноту викладу основних наукових положень дисертаційного дослідження у науковій літературі. 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.

Наукова новизна дисертації Яреми Р.Р. полягає у тому, що автор вперше на основі дослідження фундаметальних та клінічних аспектів прогресування раку шлунка ідентифікував комплекс факторів інтраперитонеального метастатичного каскаду. На основі результатів мультифакторного аналізу цих факторів створено предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування.

Отримані результати мають чітке практичне спрямування оскільки дають підстави сформувати групу хворих високого ризику інтраперитонеального рецидиву з необхідністю подальшої інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі.

Вагомим науковим досягненням дисертанта, безперечно, є підтвердження вірогідного зв'язку геномностабільного молекулярного типу (*CDH1*-мутованого/Е-кадгерин аберантного типу) раку шлунка як самостійного фактора із розвитком інтраперитонеального рецидиву, що також має практичне значення в якості елементу молекулярного профілювання раку шлунка з метою персоніфікації ад'ювантної внутрішньочеревної хіміотерапії.

З точки зору практичного значення вагомим результатом дисертаційного дослідження є розробка способів обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка; а також демонстрація відсутності

впливу D2 лімфодисекції на ризик інтраперитонеального рецидиву та відтак необхідності ад'ювантної інтраперитонеальної хіміотерапії після такого об'єму лімфодисекції.

Серед найбільш значущих результатів новизни дослідження можна відзначити тезу про те, що на основі концепції інтраперитонеального метастатичного каскаду обґрунтовано необхідність бідирекційного режиму проведення HIPEC у хворих на рак шлунка. Вперше продемонстровано клінічну ефективність HIPEC в бідирекційному режимі та запропоновано алгоритми комбінованого лікування хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота Яреми Романа Романовича оформлена згідно з існуючими вимогами, викладена державною мовою на 354 сторінках друкованого тексту. Структура її традиційна. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатку, списку використаних джерел та додатків. Список літератури містить 274 найменування (практично всі латиницею). Роботу ілюстровано 121 рисунками і 130 таблицею.

Структура дисертації є логічною і відображає авторську концепцію. У Вступі обґрунтовується актуальність теми, формулюються мета та завдання дослідження, основні положення та практичне значення отриманих результатів. У Вступі представлено особистий внесок здобувача, наведені дані про апробацію результатів дисертації та публікації.

У першому розділі «Огляд літератури» автором кваліфіковано представлено нові дані літератури, які відображають сучасний стан проблеми лікування хворих на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка та інтраперитонеальний метастатичний каскад як універсальний біологічний механізм реалізації імплантаційного метастазування. Проведений аналіз даних сучасної літератури переконливо демонструє актуальність роботи.

Автором визначено дискутабельні питання і такі, що представляють інтерес для подальшого вивчення.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» автором представлені методи, об'єкт і дизайн дослідження. Розділ складається з 9 підрозділів, у яких детально представлено клінічні характеристики груп і підгруп, описані методи і методики дослідження, використані у роботі, що дає підстави вважати, що в дисертаційній роботі використані сучасні і високоінформативні технології.

Третій розділ – результати 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)» - висвітлює безпосередні і віддалені результати радикального хірургічного лікування хворих на локалізований та місцевопоширений рак шлунка і вплив пухлиноасоційованих факторів щодо ризиків інтраперитонеального рецидиву. Заслуговує на увагу дослідження автором частоти розвитку інтраперитонеального рецидиву і виживаності хворих 1 групи залежно від морфологічних факторів. Важливе дослідження наявності лімфогенних метастазів і характеру проведеної лімфодисекції щодо інтраперитонеального рецидиву і виживаності хворих. На основі визначених незалежних вірогідних факторів сформульовано предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування. Розділ складається з 4 підрозділів, які наочно демонструють механізми ініціації процесу інтраперитонеального метастатичного каскаду і закономірності інтраперитонеального рецидивування локалізованого і місцево-поширеного раку шлунка після радикального хірургічного лікування. В кінці розділу дається перелік наукових праць здобувача, в яких представлені результати проведеного дослідження.

Четвертий розділ – результати власних досліджень «Значення деяких факторів пухлинного мікрооточння, залучених до I, II та III фаз інтраперитонеального метастатичного каскаду раку шлунка», результати даного підрозділу дисертації продемонстрували статистично вірогідний зв'язок між рівнем експресії в супернатантах мезотелію розчинної фракції ICAM-1 на момент радикального хірургічного лікування та виживаністю хворих без інтраперитонеального рецидиву. Отримані автором експериментальні результати можуть мати практичне значення в якості теоретичної основи для подальшого обгрунтування групи хворих на рак шлунка з високим ризиком інтраперитонеального рецидивування, що вимагають ад'ювантних методів впливу.

П'ятий розділ – результати 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)» - висвітлює безпосередні та віддалені результати лікування хворих на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка, ефективність методів лікування хворих з різними ступенями перитонеального карциноматозу та клініко-морфологічними характеристиками. Представлене резюме і перелік наукових праць здобувача за отриманими результатами.

Шостий розділ – результати власних досліджень «Обгрунтування 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)» - демонструє безпосередні і віддалені результати лікування хворих на рак шлунка із застосування бідирекційної HIPEC-терапії.

Заслуговують на увагу клінічні результати застосування циторедуктивних втручань в комбінації із HIPEC в бідирекційному режимі та системною хіміотерапією, які дозволяють зробити принциповий висновок

щодо потенційної можливості дефрагментації комплементарного, однонаправленого та незворотнього каскаду молекулярних подій імплантаційного метастатичного каскаду у частини хворих на рак шлунка з маніфестованими імплантаційними метастазами, що раніше вважалися інкурабельними. А також ад'ювантного застосування HIPEC в бідирекційному режимі у хворих з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву. Вкінці розділу, який викладений на 23 сторінках, також представлене резюме і перелік наукових праць здобувача за отриманими результатами.

У сьомому розділі – «Обговорення результатів» - здобувач логічно підводить підсумок проведених досліджень. Автор акцентує на новизні отриманих даних, їх науковій та практичній цінності. Здобувач порівнює результати власних досліджень з даними літератури, адекватно обґрунтовує отримані дані. Розділ написаний у вигляді наукової дискусії з високим рівнем науково-інформаційного супроводу. Автор дисертації використовує достатню кількість зарубіжних та вітчизняних джерел наукової літератури, які ретельно застосовані дисертантом для порівняльного аналізу. Розділ викладений на 17 сторінках.

Завершують роботу висновки і практичні рекомендації, які в повній мірі відповідають поставленій меті та задачам роботи і логічно випливають з проведених досліджень.

Список використаних джерел містить 274 посилання сучасної літератури. Автор представив додатки, в які включені класифікації, критерії загальної термінології побічних явищ, схеми системної хіміотерапії. Дисертаційна робота написана науковим стилем викладення матеріалу досліджень, положень, висновків і практичних рекомендацій. Розділи добре ілюстровані фотографіями, таблицями, рисунками і схемами.

Зауваження до дисертації: наукова новизна не містить конкретних цифрових результатів, а має декларативний характер.

Запитання до дисертанта:

1. Яке клінічне значення мають фактори інтраперитонеального метастатичного каскаду у хворих на рак шлунка?
2. Яке значення має поділ пацієнтів на групи з високим і низьким ризиком інтраперитонеального рецидиву для індивідуалізації терапії?
3. Які обмеження інтраперитонеальної хіміотерапії зумовлені перитонео-плазматичним бар'єром?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Підсумовуючи викладене, слід зазначити, що за актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень та висновків, новизною та значущістю для науки й практики, повнотою викладення в опублікованих працях отриманих результатів 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:

Завідувач кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор Анна КРИЖАНІВСЬКА

Міністерство охорони здоров'я України * Івано-Франківський національний медичний університет * № 02010758 * Україна *

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
ЗАСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
08 вересня 2025
Підпис
Прізвище