

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

ЧЕШУКА ВАЛЕРІЯ ЄВГЕНОВИЧА

на дисертацію

ЯРЕМИ РОМАНА РОМАНОВИЧА

на тему

«ФАКТОРИ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО КАСКАДУ В ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА»

Представлену на здобуття ступеня доктора медичних наук з галузі знань 22
«Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина», 14.01.07 – онкологія

Ступінь актуальності обраної теми

Актуальність раку шлунка (РШ) викликана четвертим місцем за рівнем смертності у світі та п'ятим за поширеністю. Згідно з даними статистики щорічно реєструють близько одного мільйона нових випадків РШ та понад 650 000 смертей.

Незважаючи на значні зусилля прогноз для РШ залишається несприятливим, особливо у випадках розповсюджених пухлин. Сьогодні широко поширена хірургічна резекція з дисекцією лімфатичних вузлів, що є основним методом лікування РШ. Однак, через те що більшість пацієнтів мають захворювання на пізній стадії хірургічне втручання не застосовується. Хіміотерапія та променева терапія мають обмежену ефективність через резистентність. Тому високою потребою є пошук нових терапевтичних стратегій для покращення результатів лікування РШ.

Одним із найчастіших шляхів метастазування РШ є перитонеальний карциноматоз. Після радикального хірургічного лікування інтраперитонеальний рецидив є найчастішим проявом прогресії РШ. Системна паліативна хіміо/таргетна/імунна терапія не забезпечують тривалих термінів виживаності таких хворих.

Сучасні уявлення про молекулярно-генетичну природу злоякісного росту, клінічні та експериментальні дослідження потенційно можуть підвищити ефективність лікування РШ.

Системна хіміотерапія не може вплинути на популяцію вільних інтраперитонеальних мікрометастазів внаслідок існування перитонеоплазматичного бар'єру. Але й мікрометастази, що потрапляють в глибокі шари очеревини є недосяжними для дії інтраперитонеальної хіміотерапії.

Тому необхідність вивчення процедури внутрішньочеревної гіпертермічної хіміотерапії (HIPEC) з одномоментним системним внутрішньовенним введенням хіміопрепаратів є очевидною.

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

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дослідження проведено на кафедрі онкології та радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького протягом 2013–2021 років, вивчено результати лікування 475 хворих на рак шлунка з маніфестованими перитонеальними метастазами чи ризиком інтраперитонеального рецидиву, на базі Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру. Набір клінічного матеріалу здійснювали згідно принципів проспективного нерандомізованого клінічного дослідження. В роботі були використані сучасні валідовані методи досліджень та аналізу даних, отримані обґрунтовані результати та зроблені висновки, які логічно впливають з результатів дослідження та відповідають меті та завданням роботи.

Отримані в ході досліджень результати оприлюднено у 38 наукових працях, з яких 10 статей у провідних фахових виданнях, затверджених ВАК

України, 9 статей в закордонних журналах індексованих в міжнародних наукометричних базах, 17 тез у матеріалах конференцій, конгресів, з'їздів, в тому числі міжнародних, одержано 2 патенти на корисну модель.

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 затвердженс Вченою радою університету.

Новизна представлених теоретичних та клінічних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Вперше на основі результатів мультифакторного аналізу вірогідних чинників обґрунтовано предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування. Отримані результати дають підстави сформувати групи ризику інтраперитонеального рецидиву з відповідними показами до інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі. Продемонстровано необхідність молекулярного профілювання раку шлунка, зокрема підтверджено вірогідний вплив Геностабільного молекулярного типу (CDH1-мутованого/Е-кадгерин аберантного типу) в якості самостійного фактору інтраперитонеального рецидиву.

Виявлено відсутність впливу обсягу лімфодисекції під час радикального хірургічного лікування раку шлунка на ризик інтраперитонеального рецидиву.

Встановлено 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 очеревину. Виявлено статистично вірогідний вплив підвищеного рівня експресії мезотеліоцитами ICAM-1 на розвиток інтраперитонеального рецидиву раку шлунка.

Констатовано ріст експресії ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур з збільшенням стадії раку шлунка. Продemonстровано зростання концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очеревини при клінічних формах високого ризику мікроскопічної перитонеальної дисемінації, що свідчить про цитокінову підтримку процесів перитонеального метастазування клітинами очеревини.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Обґрунтованість результатів дослідження, положень та висновків досліджень дисертаційної роботи Яреми Романа Романовича не викликає жодних сумнівів. Дослідження виконано на достатньому клінічному матеріалі. Отримані дані були оброблені статистичними методами, висновки дисертаційної роботи логічно витікають із отриманих результатів.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

В ході дисертаційної роботи проведено комплексне лікування 475 хворих на РШ з маніфестованими перитонеальними метастазами чи ризиком інтраперитонеального рецидиву. Із 475 досліджуваних хворих 1 групу склали 226 хворих на локалізований та місцево-поширений РШ яким проводили

радикальне хірургічне лікування, на основі результатів якого вивчено механізми ініціації початкових фаз інтраперитонеального метастазування. Групу 2 склали 200 хворих на РШ із реалізованими перитонеальними метастазами, які отримували стандартне паліативне консервативне чи оперативне лікування. В 3 групі 49 хворих на РШ отримали комбіноване лікування, що одним із компонентів включало запропоновану оригінальну методику бідирекційного режиму проведення HIPEC. Хворих даної групи розділено на дві підгрупи: підгрупа 3А (21 хворий) – хворі на РШ з інвазією серозної оболонки та високим ризиком інтраперитонеального рецидиву, яким бідирекційну HIPEC застосовано в ад'ювантному режимі; та підгрупа 3Б (28 хворих) – хворі на інтраперитонеально дисемінований РШ, яким HIPEC в бідирекційному режимі застосовано після циторедуктивних втручань. Біологічні зразки хворих досліджувалися за допомогою цитологічного, гістологічного, імуногістохімічного методів, імуноферментного аналізу, а також біологічного методу визначення рівня цитокінів.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати і висновки проведеного дослідження суттєво розширюють можливості індивідуальної діагностики і персоніфікованого лікування онкологічних хворих.

На основі мультифакторного аналізу вірогідних предиктивних чинників створено номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування. Це дає змогу виділити групу хворих, яким після радикального хірургічного лікування обгруновано застосування інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі.

В контексті персоніфікованого лікування підтверджено необхідність молекулярного профілювання раку шлунка, а саме визначення його Геномностабільного молекулярного типу як вірогідного предиктора інтраперитонеального рецидиву.

Розроблено і впроваджено в клінічну практику алгоритм комбінованого лікування хворих на рак шлунка з маніфестованими чи субклінічними імплантаційними метастазами.

Практична направленість результатів роботи відображена у 2 патентах України на корисну модель. Результати проведеного дисертаційного дослідження можуть бути впроваджені у повсякденну клінічну практику онкологічних відділень, а також використані на лекціях і практичних заняттях аспірантів 1-2 року навчання.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

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 275 найменувань.

Анотація у стислій формі представляє основні тези дисертаційного дослідження, наводить перелік публікацій, в яких викладені основні результати представленого дослідження. 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 патогенез формування інтраперитонеальних метастазів, сучасні теорії та гіпотези, експериментальні дослідження на підставі яких сьогодні формуються новітні методи лікування з застосування гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапевтичної перфузії у різних модифікаціях. На підставі огляду сучасної літератури, та даних останніх досліджень окреслено можливості перспективних методів у цьому напрямі, які детально вивчені у дисертаційному дослідженні.

Розділ «Матеріал і методи дослідження» містить опис методів, матеріалів та обладнання, які були використанні в ході виконання роботи, а саме: загальноклінічні, інструментальні, лабораторні, патоморфологічні, імуногістохімічні, радіологічні, статистичні. Використані методи повною мірою відповідають сформульованій меті та завданням дисертаційної роботи. Наглядно описаний дизайн дослідження в якому вивчаються всі фази розвитку інтраперитонеального метастатичного каскаду для обґрунтування застосування розроблених автором алгоритмів комбінованого лікування раку шлунка з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву та з перитонеальними метастазами з використанням циторедуктивних втручань та HIPEC в бідирекційному режимі.

Розділи 3,4,5,6 відображають власні дослідження в 3х групах пацієнтів. Надано детальні характеристик груп хворих, стадії процесу та віку, а також особливостей експресії E-кадгерину та ЧНП- α інших показових біомаркерів патологічного процесу в тканині пухлини РШ, які можуть впливати на прогресування захворювання. За підсумком даних здобувач провів мультифакторний аналіз та виділив 4 незалежних предиктивних чинники інтраперитонеального рецидиву РШ: 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. Цілком логічно розроблено і вивчено результати комбінованого лікування раку шлунка з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву та з перитонеальними метастазами з використанням циторедуктивних втручань та HIPEC в бідирекційному режимі.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» містить ретельний огляд світових тенденцій на шляху пошуку інноваційних персоніфікованих підходів до лікування РШ. Наприкінці проведеної дослідницької роботи кристалізується висновок, застосування хірургічного методу лікування в резекційному обсязі 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). У хворих із розповсюдженими ступенями перитонеального карциноматозу (P3 згідно JGCA, $PCI \geq 13$ балів) паліативні втручання в резекційному обсязі не продемонстрували ефективності, позаяк проведення системної паліативної хіміотерапії забезпечило незначне вірогідне ($p = 0,0008$) зростання виживаності.

Висновки дисертаційної роботи в цілому відповідають поставленим у ній меті та завданням. В результаті дисертаційного дослідження запропоновано алгоритми комбінованого лікування хворих на рак шлунка з високим ризиком чи маніфестованими перитонеальними метастазами з використанням HIPEC в бідирекційному режимі з врахуванням досліджених факторів ІМК.

Список використаних джерел складається з 275 посилань на реферовані джерела в вітчизняних і міжнародних виданнях. 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 щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Принципових зауважень щодо оформлення і змісту дисертаційної роботи, а також щодо отриманих результатів немає. В процесі рецензування виявлені наступні зауваження, які не впливають на позитивну оцінку дослідження:

1. В розділі «Огляд літератури» багато (близько 40%) джерел з давністю понад 5 років. Але це викликано тривалим терміном написання роботи та включенням багатьох класичних робіт.

2. Вивчення ТФР- β в роботі не мало суттєвого значення в патогенезі розвитку інтраперитонеального метастазування і можливо не варто йому приділяти уваги.

В порядку наукової дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні питання:

1. На Вашу думку, як можна запобігти ранньому метастазуванню РШ імплантаційним шляхом?

2. Як пливає застосування внутрішньочеревної гіпертермічної хіміотерапії у хворих на в бідирекційному режимі на спайковий процес в очеревині і ускладнення з ним пов'язані?

3. Чи у всіх випадках у хворих без макроскопової дисемінації з позитивними цитологічними змивами (P0Cyt+) це буде означати дифузний карциноматоз очеревини, адже так може починатись P1 дисемінація?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Яреми Романа Романовича «Фактори інтраперитонеального метастатичного каскаду в оптимізації лікування хворих

на рак шлунка», представлена на здобуття ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія, є самостійною завершеною науковою працею, що містить новітні наукові положення, які обґрунтовані отриманими результатами і розв'язують важливу наукову задачу медицини – підвищення показників ефективності лікування хворих на рак шлунка. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження відповідає усім вимогам п. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. №1197, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
професор навчально-наукового центру
неперервної професійної освіти Інституту
післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця



Валерій ЧЕШУК

