ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук Бурлаки Антона Анатолійовича на дисертаційну роботу Гордійчука Миколи Прокоповича
«Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки»,
поданої в разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.187
при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Онкологія»)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Мясоєдов Станіслав Дмитрович

Актуальність обраної теми дисертації

Проблема лікування хворих на рак прямої кишки на даний час є актуальною оскільки прогнозується зростанні захворюваності у всьому світі та Україні. В Україні у 2022 р. було виявлено 7148 первинних хворих на рак прямої кишки, що на на 9,4% більше у порівнянні із 2021 р. Незважаючи на більш як столітній досвід лікування раку прямої кишки сьогоднішні результати потребують покращення, оскільки частота місцевих рецидивів (незалежно від ад'ювантної терапії) для всіх стадій становила 6,3% через 5 років; ризик будь-якого рецидиву (локального або віддаленого) становить 21,1% через 5 років. П'ятирічна виживаність становить 77,8%, 69,1%, 52% та 15,4% для I, II, III та IV стадій відповідно [Swati G Patel et al., 2024].

На сьогодні мультимодальне лікуванням вважається золотим стандартом при лікуванні карциноми прямої кишки, тому за останні два роки активно досліджується та вивчається стратегія тотальної неоад'ювантної терапії та розглядаються варіанти оптимізації стратегії хірургічного лікування [George Q Zhang et al., 2020]. Вдосконалення саме цих етапів мультимодального лікування дозволить вплинути на перебіг патологічного процесу і забезпечити покращення онкологічних результатів [A Cervantes et al., 2023].

Хірургічне лікування раку прямої кишки суттєво розвинулося за останні 100 років і продовжує прогресувати, оскільки ми шукаємо найкраще лікування. Рак прямої кишки історично був невиліковним захворюванням із поганим розумінням ембріологічних площин, лімфовідтоку та відсутністю стандартизованої хірургічної техніки. Доведено, що зниження рівня локальних рецидивів,

покращення виживаності та якості життя стали результатом прогресу в передопераційному стадіюванні, патологічній оцінці, розробці мультимодальної терапії та хірургічній техніці. Найзначнішим внеском у розвиток лікування раку прямої кишки вважається розробка та стандартизація тотальної мезоректумектомії (total mesorectal excision (TME)) [Salerno G. et al., 2006]. Принципи TME були популяризовані професором Хілдом на початку 1980-х років як одномоментне ретельне видалення пухлини та мезоректуму з усіма пов'язаними лімфатичними вузлами в межах аваскулярних ембріологічних площин [Stewart David B. et al 2007]. Продемонструвавши зниження локальних рецидивів та покращення безрецидивної та загальної виживаності [Kim Jae Heon et al., 2011]. Значно вплинувши на результати хірургії раку прямої кишки, TME швидко стала золотим стандартом.

Таким чином, операція вибору при дистальних карциномах прямої кишки повинна базуватися на задовільних результатах з точки зору локалізації пухлини, онкологічної безпеки та рівня післяопераційної порушення акту дефекації. Наразі післяопераційні ускладнення, онкологічна безпека та якість життя - це задачі, що потребують вирішення.

Саме тому, досліджувані дисертантом питання покращення онкологічних результатів лікування хворих на дистальний рак прямої кишки, шляхом вибору способу сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, ранньої діагностики та профілактики неспроможності анастомозу є обґрунтовані, своєчасні і актуальні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Оптимізація діагностики та лікування хворих з пухлинами різних локалізацій» (керівник – д.мед.н. професор Мясоєдов С.Д.). № держреєстрації 0117U002467. Термін виконання: 2017-2026 рр.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором вперше науково обґрунтовано вибір способу сфінктерзберігаючої операції у хворих на середньо- нижньоампулярний рак прямої кишки за отриманими безпосередніми та онкологічними результатами комплексного лікування. Вперше був описаний механізм формування пнемо-гідроудару в ободовій кишці у ранньому післяопераційному періоді, що дало підстави рекомендувати методику розміщення трансанальної інтубації, як способу профілактики неспроможності анастомозу. Автором доведено, що запропонований спосіб профілактики є кращим і може бути альтернативою

дивертивній стомі. Також, вперше встановлено, що лабораторні маркери (CRP, PCT, NEU, LYM, PLT, NLR) є діагностично значущі у діагностиці В та С ступеня важкості неспроможності анастомозу, що дало підстави розробити трьох факторний показник індексу прогнозування виникнення неспроможності за добу до клінічного прояву.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати досліджень розширюють уявлення і вносять вагомий доробок у вибір способу хірургічного лікування дистального раку прямої кишки після проведення неоад'ювантної ХПТ, профілактиці виникнення неспроможності низького колоректального анастомозу та його ранній діагностиці. Отримані результати будуть сприяти покращенню безпосередніх та онкологічних результатів лікування дистального раку прямої кишки.

Практичне значення результатів дослідження

Представлене дослідження, є практично значимим і дає підґрунтя для оперуючого онкохірурга, розглянувши типи сфінктерзберігаючих операцій обрати саме то спосіб, що прогнозовано є онкологічно кращим. Використати при формуванні низького колоректального анастомозу трансанальну інтубацію, як обґрунтований спосіб запобігання неспроможності анастомозу. Запропонований алгоритм лабораторного моніторингу раннього післяопераційного періоду дозволить ефективно виконати ранню діагностику неспроможності, а застосований індекс прогнозування запідозрити виникнення неспроможності анастомозу за добу до його клінічних ознак, що дає можливість вчасно відкоригувати лікувальну тактику і запобігти розвитку важких ускладнень. Основні положення дисертаційної роботи впроваджені у лікувально-діагностичний процес КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», ДНП «Національний інститут раку» та інші.

Достовірність та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі, лікуванні 466 хворих на нижньо-середньоампулярний рак прямої кишки, II-III стадії захворювання (T_{3-4} N_0 M_0, $T_{будь-яке}$ N_{1-2} M_0), після проведення неоад'ювантної ПХТ. Хворі у залежності від завдань дослідження розподілені на рандомізовані групи, у дослідженні прийняли участь добровільно, надали інформаційну згоду, яка була схвалена на засіданні комісії з питань етики та доброчесності Національного університету

охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Використаний у дисертаційній роботі обсяг діагностичних обстежень, як на етапі встановлення діагнозу, рестадіювання так і оцінки результатів лікування в повній мірі відповідає сучасним міжнародним протоколам, що рекомендовані при даній нозології. Методи дослідження є адекватними, сучасними та інформативними на основі яких автор обґрунтовує наукові положення, висновки і рекомендації сформовані у дисертації. Автором вперше оцінено, порівняно між собою типи сфінктерзберігаючих операцій при дистальному раку прямої кишки після неоад'ювантної ХПТ, встановлена відмінність між ними та доведена важливість кожного із них за конкретними чинниками. Вперше оцінено та проаналізовано зміни внутрішньо-кишкового тиску в ободовій кишці у ранньому післяопераційному періоді, що було підставою вперше сформулювати феномен пнемо-гідроудару на лінію анастомозу. Запропонований власний спосіб трансанальної інтубації, для упередження формування пнемо-гідроудару та сприяння регульованому випорожненню, за отриманими результатами підтверджена його ефективність у профілактиці неспроможності колоректального анастомозу. Доведена висока ефективність визначення лабораторних маркерів у діагностиці В та С ступеня важкості неспроможності анастомозу. Автором обґрунтовано запропонований предикторний індекс з формулою розрахунку прогнозування за 24 години виникнення неспроможності анастомозу.

Інформаційна база дослідження є репрезентативною і достатньою за обсягом, тому отримані результати власних досліджень є достовірними, адекватно проаналізованими використовуючи сучасні методи системного підходу і не викликають сумнівів.

Статистична обробка та аналіз результатів дослідження проводилася за допомогою Excel Microsoft Office, Statistical software EZR (Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) та включали адекватні методи математично-статистичного аналізу.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертацію викладено українською мовою на 138 сторінках машинопису. Анотація викладена українською і англійською мовою в реферативному стилі представлено сутність дисертаційного дослідження. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Проілюстрована 13 таблицями, 18

рисунками, 2 діаграмами та 2 схемами. Список використаної літератури включає 174 джерела, з яких 173 латиницею та 1 кирилицею. За якістю та стилем складу викладання дисертаційна робота оформлена відповідно чинних стандартів і діючих вимог МОН України.

У розділі Вступ автор переконливо, беззаперечно доводить актуальність теми дослідження, визначає коло невирішених питань сучасної онкології, а саме комплексного лікування дистального раку прямої кишки, що визначає доцільність і необхідність виконання дисертаційного дослідження. Мета дослідження сформульована відповідно назві дисертаційної роботи. Завдання, за формулюванням та кількістю відповідають меті та змісту дисертаційної роботи. У роботі використані клінічні, лабораторні, інструментальні методи дослідження, методики, апаратура, які відповідають існуючим сучасним міжнародним протокольним настановам. Представлена наукова новизна, практичне значення отриманих результатів, зв'язок роботи з науковими програмами, обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження, особистий внесок та переконливий список публікацій з яких: 5 наукових статей у журналах Scopus, 2 патенти України на винахід.

В огляді літератури автором проаналізовано сучасний стан проблеми комплексного лікування дистального раку прямої кишки, зроблений акцент на питання, які особливо актуальні і потребують невідкладного вирішення, а саме: обґрунтував необхідність у застосування тотальної неоад'ювантної терапії, виборі варіанту її проведення, тривалості, навів застереження її використання; надав характеристику сфінктерзберігаючим хірургічних втручань, акцентував увагу на обмежених літературних даних про довгострокові онкологічні результати у залежності типу сфінктерзберігаючих операцій; представив проблему неспроможності низького колоректального анастомозу, детально розглянув фактори ризику виникнення неспроможності, довів суб'єктивність і суперечливість у розгляді цього питання. Розділ завершує «резюме» з аргументованим обґрунтуванням актуальності дослідження і потребу наукового та практичного пошуку.

Розділ 2 (матеріали та методи дослідження), в розділі правильно організований дизайн дослідження, за визначеними критеріями відбору сформована достатня клінічна база з розподілом на репрезентативні групи у залежності до мети і завдань роботи. Ретельно описані методи дослідження, особлива увага відведена обґрунтування методики запропонованого способу профілактики неспроможності анастомозу, представлені методи статистичної

обробки отриманих результатів. Розділ ілюстрований 2 таблицями, 8 малюнками та 2 схемами.

У трьох наступних розділах представлені власні результати дослідження. Розділ 3 присвячений характеристиці чинників, які впливали на вибір хірургічного лікування, виконаний порівняльний аналіз виконання сфінктерзберігаючих типів операції та отриманих безпосередніх і онкологічних результатів лікування. Отримані результати виявили, що кожен тип оперативного втручання має свої конкретні покази до виконання, частоту післяопераційних ускладнень слід класифікувати за адаптованою класифікацією Clavien-Dindo за якою ускладнення важкого ступеня (IIIв-IVa) мали статистично достовірну різницю ($p = 0,003$) між типами виконаних операцій, частота рецидивів та віддалених метастазів не була статистично значимою ($p > 0,05$), але визначено, що вказані показники мали пряму кореляцію з кривими безрецидивного виживання, статистичні розрахунки підтвердили високий ризик прогресування захворювання після виконанні НПР. В 4 розділі на підставі отриманих власних результатів дисертант переконливо обґрунтовує необхідність та методику виконання трансанальної інтубація, для запобігання формування та дії пнемо-гідроудару на лінію анастомозу у профілактиці неспроможності. Дослідженням, на основі практичного застосування, доведено, що виконання трансанальної інтубації при формуванні низького колоректального анастомозу статистично значимо ($p = 0,051$) зменшує кількість неспроможності анастомозу у порівнянні з формуванням дивертивної стоми. Доведена автором ефективність запропонованого способу запобігання неспроможності швів анастомозу побудована методологічно правильно з використанням інформативних методів дослідження та сучасного статистичного аналізу. Розділ 5 (діагностика неспроможності колоректального анастомозу) складається із двох підрозділів. У першому підрозділі представлені моніторингові результати біомаркерів гострої фази запалення у хворих в післяопераційному періоді при сформованих низьких коло ректальних анастомозах. Провівши кореляційний аналіз між отриманими результатами досліджень для хворих без неспроможності анастомозу та з різним ступенем важкості неспроможності автор довів діагностичну цінність CRP, PCT, NEU, LYM, PLT, NLR у діагностиці В та С ступеня важкості неспроможності анастомозу, а особливо цінним є визначений критичний поріг прогнозування ризику. В другому підрозділі, приймаючи за основу дослідження попереднього, використав модель логістичної регресії і визначив фактори ризику прогнозування виникнення за добу неспроможності анастомозу. На основі визначеної залежності

запропонував індекс прогнозування ризику виникнення неспроможності за 24 години до клінічних проявів, який розраховував за формулою. Розділи власних досліджень ілюстровані 7 таблицями, 3 малюнками та 2 діаграмами, результати кожного розділу опубліковані в наукових журналах Scopus.

6 розділ присвячений узагальненню та обговоренню отриманих власних результатів де змістовно і аргументовано їх представлено у порівнянні з новітніми результатами отриманими закордонними дослідниками з даної проблеми. Пояснення та коментарі переконливі і свідчать про досконале науково-практичне розуміння дисертантом проблеми.

Висновки сформульовано з фактичного матеріалу власних досліджень, логічно витікають зі змісту дисертаційної роботи, чітко сформульовані відповідно до поставлених завдань.

Практичні рекомендації сформульовано послідовно, зрозуміло для використання у клінічній практиці.

Список використаних джерел складається з сучасних англомовних джерел, свідчить про всебічний аналіз для обґрунтування доцільності та актуальності проведеного дослідження, оформлений належним чином.

Особистий внесок здобувача підтверджений 17 науковими працями та 2 патентами на винахід, що повністю відповідають вимогам МОН України.

До змісту та оформлення дисертаційного дослідження принципових зауважень немає. Є зауваження щодо присутності технічних та орфографічних неточностей.

При розгляді матеріалів дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Як обирали тактику хірургічного лікування та коли і як інформувався хворий про вибір тактики операцій в когорті, де хірургічною тактикою лікування була низька передня резекція.

2. Як ви вважаєте чому групи хворих стратифіковані за методом реконструкції із однаковим передопераційним системним лікуванням та стандартизованим об'ємом лімофдиссекції мали позитивну кореляцію із частотою локального рецидиву та метастазування?

3. На сьогодні привентивна ілео- та колостома являються золотим стандартом при виконанні низьких передніх резекцій, тоді як ви використали ретроградну інтубацію з метою протекції анастомозу. Сучасні рекомендації ERAS щодо післяопераційного менеджменту в хірургії прямої та ободової кишки передбачають ранню активізацію та мінімізацію використання інтубаційних

трубок та дренажів. Як ви вважаєте, чи не впливає ваша техніка щодо протекції анастомозу на швидкість відновлення хворих?

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертації, наукові положення, висновки та практичні рекомендації повністю висвітлені в опублікованих 5 наукових статях наукометричної бази Scopus та Web of Science, 3 – рекомендованих МОН України, 2 патентах України на винахід. Представлені у 9 тезах та обговорені в доповідях на з'їздах та конференціях: V з'їзді Колопроктологів України, організований ВГО Асоціація колопроктологів України, 20-22 жовтня 2022 р., м. Київ; XIV з'їзд онкологів і радіологів України, присвячений 100-річчю Національного Інституту Раку. 30 вересня - 2 жовтня 2021 р., м. Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю в онлайн режимі «Young science 3.0» » (для молодих вчених), 26 березня 2021 р., м.Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Індивідуалізація лікування злоякісних пухлин грудної залози та інших локалізацій» секція: «Колоректальний рак. Сучасні аспекти діагностики та лікування в Україні» 1-2 грудня 2023 р., смт Сатанів, Хмельницька обл.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Спільно з науковим керівником дисертантом визначена мета та завдання дослідження, план науково-дослідної роботи. Самостійно проведено патентний та інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, визначені методи дослідження. Особисто провів збір і аналіз клінічних даних, обробку та формування досліджуваних груп, заплановані дослідження, аналіз результатів, їх узагальнення, статистичну обробку та оформлення.

В опублікованих наукових роботах за темою дисертації, дисертанту належить провідна роль у ідеї написання, розробці дизайну, формуванні клінічної бази, проведенню досліджень, статистичній обробці та аналізу результатів, а в подальшому відповіді анонімним рецензентам та редактору.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

Отримані результати перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи засвідчили про відсутність ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Перевіривши матеріали дисертаційної роботи здобувача наукового ступеню доктора філософії Гордійчука М. П. «Вплив

сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки» встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст представлених матеріалів дисертації Гордійчука П.М. є оригінальним.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Гордійчука М. П. на тему «Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки» відповідає паспорту наукової спеціальності «Онкологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

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 КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» та ДНП «Національний інститут раку».

Отримані теоретичні і практичні дані використовуються в навчальному процесі кафедри онкології НУОЗ України імені П.Л.Шупика.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Гордійчука Миколи Прокоповича «Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Онкологія»), є самостійною завершеною науковою роботою, що розв'язує важливу науково-прикладну проблему сучасної онкології – покращити онкологічні результати лікування хворих на рак прямої кишки, шляхом вибору способу сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, ранньої діагностики та профілактики неспроможності анастомозу.

За своєю актуальністю, науковою та практичною значимістю результатів, обсягом та рівнем виконаних досліджень, ступенем достовірності наукових положень, об'єктивністю та обґрунтованості висновків, а також особистим внеском здобувача, дисертаційна робота Гордійчука М. П. на тему «Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки» повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку 9 присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 19.08.2015 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Гордійчук Микола Прокопович заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Онкологія»).

Офіційний опонент:
лікар-хірург-онколог відділенням пухлин печінки,
підшлункової залози та
онковаскулярної хірургії,
ДНП «Національний інститут раку»
МОЗ України
доктор медичних наук Антон БУРЛАКА

Підпис А. Бурлаки засвідчую
Вчений секретар Національного інституту раку