

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

аспірантки відділу торако-абдомінальної хірургії ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України Костилевої Наталії Михайлівни «Використання ультразвукової еластометрії печінки для контролю виконання та оцінки ефективності радіочастотної абляції метастазів колоректального рака», що подана для попередньої експертизи на здобуття наукового ступеню доктора філософії (PhD)
Науковий керівник: Генеральний директор ННЦХТ ім. О.О. Шалімова, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Усенко О.Ю.

1. Актуальність теми дисертації

Надзвичайна актуальність роботи обумовлена як значною розповсюдженістю колоректального раку (КРР), так і пов'язаною з ним високою летальністю. За даними ВООЗ у 2020 році у світі виникли понад 1,9 млн нових випадків КРР та понад 930 тис людей померло внаслідок нього; рівень захворюваності був найвищим у Європі, Австралії то Новій Зеландії, а летальності – у Східній Європі (Siegel R.L., et al., 2023). При цьому захворюваність і смертність від нього мають стійку тенденцію до збільшення. За прогнозами до 2040 року захворюваність збільшиться до 3,2 млн нових випадків на рік (зростання на 63 %) а кількість смертей зросте до 1,6 млн випадків (зростання на 73 %) (Morgan E. et al., 2022). Причому на момент первинної діагностики приблизно у 20% хворих КРР виявляють віддалені метастази, третина з яких вражає печінку (Kow F.W.C., 2019). Основним методом лікування метастатичного ураження печінки КРР залишається хірургічний, але на момент виявлення резекція печінки можлива тільки у 20% пацієнтів через наявність білобарного ураження печінки, залучення у вогнища судинних або протокових структур або коморбідність. Останнім часом показники резектабельності печінкових метастазів КРР дещо покращилися внаслідок розширення можливостей поліхіміотерапії, проте більшість хворих є приреченою на паліативне лікування з обмеженими можливостями. Саме в таких пацієнтів доцільно застосовувати методи локального руйнівного термічного або хімічного впливу на пухлину, найбільш поширеним з яких є радіочастотна абляція (РЧА)

під ультразвуковим контролем. Саме РЧА у поєднанні з імунотерапією розглядається зараз як один з найперспективніших способів лікування раку. «Ахіллесовою п'ятою» черезшкірної РЧА із сонографічним контролем у реальному часі є оцінка стану краю абляції, недостатня термічна обробка якого є найчастішою причиною рецидивів. Покращення результатів РЧА печінкових метастазів КРР шляхом розробки і впровадження нових методів контролю за ходом втручання та оцінки його ефективності й склало мету дисертаційного дослідження Н.М.Костилевої.

2. Новизна дослідження та одержаних результатів

В дисертаційній роботі Н.М.Костилевої на модельному дослідженні в експерименті вперше продемонстровано, що зміни модулю жорсткості паренхіми ізольованої свинячої печінки, який значно збільшується під час РЧА за умов її достатньої тривалості, мають різний фазовий характер залежно від відстані до електроду: в ділянках незворотного пошкодження паренхіми початкове повільне збільшення змінюється стрімким експоненційним зростанням з виходом на плато, після чого значення показника не зазнає суттєвих змін; в локусах поза межами цієї зони, повільне зростання жорсткості триває впродовж всього періоду РЧА та змінюється поступовим зменшенням по її припиненні. Ці фазові зміни разом із динамікою модулю жорсткості у кількісному вимірі вперше проаналізовано разом із визначенням ступеня патоморфозу і незворотності пошкодження паренхіми та запропоновано в якості критерія оцінки життєздатності тканин краю абляції. В дисертації вперше з використанням показників зсувнохвильової еластометрії визначено жорсткість метастатичних вогнищ КРР та оточуючої паренхіми перед, під час та на першу та третю добу після втручання у співставленні із даними традиційного ультразвукового дослідження, спіральної комп'ютерної томографії та МРТ з контрастуванням; вперше виявлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між жорсткістю та розміром вогнища КРР.

В роботі вперше науково обґрунтовано методику оцінки ефективності радіочастотної абляції у хворих на КРР з метастатичним ураженням печінки на

основі застосування принципу визначення модуля жорсткості краю вогнища ураження за етапами проведення процедури.

3. Практичне значення результатів дослідження

Застосування запропонованого способу контролю, що полягає у визначенні модулю жорсткості краю абляції методом ультразвукової еластометрії, дозволяє значно підвищити первинну ефективність РЧА, зменшити частоту рецидивування, подовжити медіану без рецидивної та загальної тривалості життя пацієнтів.

Врахування факторів, що мають безпосередній негативний вплив на рецидивування пухлині дозволяє обирати оптимальну трасу при плануванні втручання.

Застосування запропонованої методики дозволяє неінвазивно отримувати дані про стан некротичних процесів у метастатичному вогнищі та по краю абляції а також про перебіг та ступень вираженості перифокального гепатиту навколо вогнища після РЧА.

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

Дослідження було проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи №164 від 04.04.1997 р. «Про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (біомедицини)», Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (1964 р., з подальшими доповненнями, включно до жовтня 2008 р); Наказу МОЗ України від 03.08.2012р. №616 «Про затвердження правил проведення клінічних випробувань медичної техніки та виробів медичного призначення», Наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» зі змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 12.07.2012 р. №523, та від 19.02.2024 р. №272.

Всі дослідження та аналізи проводились в атестованих лабораторіях ліцензованої установи на обладнанні, що регулярно проходило метрологічну повірку. Це дозволило здобувачці провести коректне і повноцінне накопичення фактичного матеріалу дослідження, здійснити якісний аналіз за допомогою сучасних методів статистики й отримати вірогідні результати. В цілому можна дійти висновку, що дисертаційне дослідження виконано з дотриманням критеріїв та вимог доказової медицини, а висновки базуються на ретельно проаналізованих клінічних та експериментальних даних.

Достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, відповідає рівню Oxford Pb, що є достатнім для даного типу дослідження.

5. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати дисертації опубліковано у достатній кількості статей у виданнях, які включено до Переліку наукових фахових видань України в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, доктора філософії МОН України категорії А (1 стаття у виданні, що індексовано наукометричною базою Scopus) та категорії Б (6 статей), що відповідає діючим вимогам. 1 стаття є одноосібною, 6 опубліковано у співавторстві. Всі статті мають активний ідентифікатор DOI. Матеріали дисертаційного дослідження також викладено в тезах 3 міжнародних наукових форумів.

У публікаціях досить повно викладено основні результати дослідження та основні положення дисертаційної роботи.

6. Аналіз структури роботи

Дисертаційну роботу написано українською мовою за класичною схемою, викладено на 164 сторінках машинописного тексту в комп'ютерному наборі. Вона включає: анотацію українською та англійською мовами, вступ, аналітичний огляд літератури, розділ, присвячений матеріалам і методам дослідження, три розділи, присвячені результатам власних досліджень, висновки, практичні

рекомендації та перелік використаних літературних джерел. Дисертація містить 14 таблиць та 26 малюнків.

У Вступі дисертанткою обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано його мету й завдання, визначено наукову новизну та практичне значення дослідження, дані щодо публікацій за темою дисертаційної роботи та апробації результатів дослідження.

У розділі першому «Аналітичний огляд літератури» досить повно наведено аналіз даних сучасних наукових джерел інформації щодо проблеми за темою дисертаційної роботи, наведено основні питання, що потребують визначення і вирішення. Розділ складається із 3 частин, присвячених відповідно: аналізу використання аблятивних технологій для лікування печінкових метастазів колоректального раку, опису можливостей методів медичної візуалізації у забезпеченні черезшкірної РЧА печінкових метастазів колоректального раку та аналізу можливостей саме еластографії у моніторингу РЧА. Розділ фактично визначає характер і напрямок дисертаційного дослідження, містить багато інформації, читається з інтересом і дозволяє читачеві повністю зануритися у проблему. Проте бажання дисертантки навести проаналізувати всі аспекти використання всіх аблятивних технологій при лікуванні будь-якого виду рака привели до занадто великого розміру розділу. На мою думку, його можна було б сміливо скоротити за рахунок першої третини, де наведено відомості не тільки про РЧА, але й про решту доступних модальностей девіталізації тканин. Проте це зауваження скоріш дидактичного характеру.

Розділ другий «Матеріали і методи дослідження» містить ретельний опис та характеристику програмно-методологічного забезпечення дослідження, в ньому наведено дані щодо експериментальної частини дослідження, де особливу увагу приділено методології експерименту та гістологічним дослідженням. Надано повноцінну характеристику клінічних груп дослідження, опис діагностичних та інструментальних методик, які були використані в роботі. Наведено дані методів статистичного аналізу фактичного матеріалу дослідження. До даного розділу зауважень немає.

Розділ третій «Зміни показників ультразвукової еластометрії паренхіми печінки під час її радіочастотної абляції в експерименті» присвячено аналізу даних еластометрії на модельному дослідженні в експерименті при проведенні радіочастотної абляції. Фактично в цьому розділі закладено підґрунтя всієї подальшої роботи. Саме в ньому виявлено різну динаміку змін модулю жорсткості Юнга у зоні незворотного некрозу тканин і поза її межами та фазовий характер змін жорсткості паренхіми на різній відстані від електроду під час проведення процедури радіочастотної абляції. Важливою його частиною є обговорення питання можливостей переносу результатів модельних експериментальних досліджень в клінічну практику та можливих обмежень модельних досліджень з даного приводу. До даного розділу зауважень немає.

Розділ четвертий «Печінкові метастази колоректального раку та оцінка їх жорсткості у порівнянні з оточуючою паренхімою» присвячено порівняльному ультрасонографічному аналізу тканин метастатичного ураження печінки та умовно неуразеної паренхіми у хворих на колоректальний рак. Наведено дані ехогенності вогнищ метастатичного ураження та умовно ураженої паренхіми печінки. Встановлено, що для метастатичних тканин є характерним поліморфізм ультрасонографічних ознак ураження. Це дозволяє більш чітко та ефективно проводити диференціацію уражених та умовно неуразених тканин при ультрасонографічному контролі. Розділ вдало ілюстровано фотографіями та сонограмами. В результаті аналізу результатів дослідження дисертантом визначено підвищення жорсткості печінкових метастазів КРР у порівнянні із оточуючою паренхімою, що є підставою для оцінки ефективності радіочастотної абляції печінкових метастазів у хворих на колоректальний рак. До даного розділу є зауваження: у розділі наведено багато посилань на джерела наукової інформації, що є певним повтором першого розділу.

Розділ п'ятий «Контроль виконання та оцінка ефективності радіочастотної абляції метастазів колоректального раку з використанням еластометрії зсувної хвилі» присвячено результатам черезшкірної радіочастотної абляції залежно від характеру інтраопераційного моніторингу за процедурою. Текст розділу вдало

ілюстровано таблицями та малюнками, а також наведенням клінічних прикладів, що значно підвищує рівень сприйняття матеріалу. В результаті аналізу дисертантом вірогідно доведено ефективність радіочастотної абляції з еластометричним контролем метастатичних вогнищ печінки у хворих на колоректальний рак як у клінічному аспекті, так і в аспекті якості життя після проведення процедури. Безумовною перевагою є використання дисертантом стандартизованих систем оцінки якості життя, зокрема QLQ-C30 (A) та QLQ-LMC. Загалом це дозволяє визначити роль та місце радіочастотної абляції печінкових метастазів у лікувальному процесі у хворих на колоректальний рак. До даного розділу зауважень немає.

Висновки логічно випливають з матеріалу дослідження і відповідають його завданням. Висновки потребують певної стилістичної правки. Дане зауваження має дидактичний характер.

Перелік наукових джерел містить 235 джерел латиною та 5 (!) кирилицею, рівень сучасності посилань достатній.

6. Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення

Принципових і суттєвих зауважень до дисертаційної роботи немає. Окремі зауваження викладено при характеристиці розділів дисертації. Текст також потребує несуттєвої стилістичної та орфографічної корекції.

Вищезазначені зауваження жодним чином не знижують науковий рівень дисертаційної роботи й легко можуть бути усунені при підготовці дисертації до офіційного захисту.

У порядку дискусії бажано було б отримати відповідь на наступні запитання:

1. Яким, на Вашу думку, є максимальний розмір метастатичного вогнища в печінці, який підлягає РЧА?
2. Яку із відомих аблативних технологій, на Вашу думку, слід вважати оптимальною для руйнації печінкових метастатичних вогнищ колоректального раку ?

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження на практиці

Практичні рекомендації можуть бути використані в роботі відділень інтервенційної радіології, онкології, променевої терапії, а також у навчальних програмах на кафедрах хірургії медичних університетів та академіях післядипломної освіти.

9. Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії (PhD)

Дисертація Костилюєвої Наталії Михайлівни «Використання ультразвукової еластометрії печінки для контролю виконання та оцінки ефективності радіочастотної абляції метастазів колоректального рака» є завершеною науковою працею, яка вирішує актуальне завдання клінічної медицини, а саме контроль ефективності радіочастотної абляції метастатичних уражень печінки, виконано на високому науковому і методологічному рівні та достатньому фактичному матеріалі.

Дисертаційна робота за своєю науковою новизною та практичними значеннями повністю відповідає вимогам МОН України, що пред'являються до дисертаційних робіт, поданих на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) і після виправлення виявлених недоліків може бути подана до офіційного захисту.

Рецензент,

Головний науковий співробітник
відділу торако-абдомінальної хірургії,
доктор медичних наук, професор



Тивончук О.С.