

Відгук

офіційного опонента д. мед. н., проф. В.Д. Захаричева, професора кафедри онкології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця на дисертаційну роботу Остафійчука Василя Васильовича «Визначення оптимального алгоритму комплексного лікування хворих на саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба високого ступеня ризику», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Актуальність теми. Саркоми м'яких тканин (СМТ) складають від 1 до 2,5% випадків від загальної частки онкопатології. В той же час дана патологія має значну різноманітність як гістологічних підтипів так і різницю відносно локалізації основного процесу.

Окрему нішу в саркомах м'яких тканин займають пухлини високого ступеню ризику, які згідно системи Американської об'єднаної комісії по злоякісним новоутворенням під значенням “сарком м'яких тканин високого ступеню ризику” розуміється сарком м'яких тканин IIb- III стадії, тобто градація G3 & G4, розмір пухлини (більше 5 см. в діаметрі) та розміщення пухлини під фасцією. Лікування даної когорти пацієнтів є важливим питанням сучасної онкології в зв'язку із високим ризиком прогресування та низькими показниками як загальної так і безпрогресивної виживаності. Ще із кінця минулого сторіччя, з метою покращення результатів лікування сарком м'яких тканин, онкологи застосовують комплексний підхід у лікуванні. Доведено, що використання променевої терапії, поліхіміотерапії та хірургічного методів забезпечує істотне підвищення ефективності лікування порівняно з хірургічним лікуванням. Втім дотепер немає узагальненого рішення щодо алгоритму мультимодального лікування СМТ.

Отже, дисертаційна робота Остафійчука В.В., яка спрямована на вирішення важливої наукової задачі клінічної онкології – підвищення

ефективності лікування у хворих на саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба високого ступеню ризику, є актуальною, має наукове та практичне значення.

Варто зауважити, що дана дисертація логічно впливає з науково-дослідної роботи відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку, яка проводилася за активною участю дисертанта, та є результатом проведення порівняльного проспективного дослідження.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто дібрана та проаналізована наукова література за темою дисертації. Проведено планування дослідження. Запропоновано, розроблено, апробовано та впроваджено в практику спосіб лікування хворих СМТ ІІ-ІІІ стадії. Особисто виконано більшість оперативних втручань, наукові дослідження, проаналізовано й обґрунтовано одержані результати, підготовлено до публікації основні матеріали дисертаційної роботи, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації та представлено в дисертаційній роботі.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що автором вперше проведена порівняльна оцінка безпосередніх та віддалених результатів комплексного лікування хворих на СМТ кінцівок та тулуба високого ступеню ризику (неoad'ювантної ПХТ і ПТ та ад'ювантної ПХТ і ПТ). Автором вперше розроблено комплексну методику лікування хворих на СМТ кінцівок та тулуба ІІ-ІІІ ст. із застосуванням неoad'ювантної ПХТ та ад'ювантної хіміопроменевої терапії.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що на основі проведеного дослідження запропоновано алгоритм лікування хворих на СМТ кінцівок та тулуба ІІ-ІІІ ст., використання якого забезпечило покращення безпосередніх результатів. Вперше розроблено та використано оптимальний алгоритм комплексного лікування СМТ ІІ - ІІІ ст. який достовірно покращує віддалені результати лікування.

Ступінь обґрунтованості наукових висновків та практичних рекомендацій. Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації

впливають зі змісту роботи, аргументовані, обґрунтовані та достовірні. Основні положення роботи мають наукове та практичне значення. Результати, отримані при виконанні дисертаційного дослідження, можна рекомендувати для застосування в клінічній практиці онкологічних диспансерів.

Отже, обрана тема та поставлені завдання дисертації є актуальними для сучасної онкології, а дисертаційна робота безпосередньо пов'язана з виконанням планових науково-дослідних робіт в НІР.

Відомості про повноту публікацій. За темою дисертації опубліковано 6 статей в провідних рецензованих наукових виданнях, визнаних ДАК (з них: 1 – у видання, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах), 8 – у матеріалах та тезах конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель. Матеріали, розкриті в наукових публікаціях, відповідають змісту дисертаційної роботи. Особистий вклад дисертанта в опубліковані праці полягав у підборі пацієнтів, їх обстеженні, аналізі і обробці отриманих даних та написанні тексту.

Відповідність змісту дисертаційної роботи вказаній спеціальності.

Зміст дисертаційної роботи Остафійчука Василя Васильовича «Визначення оптимального алгоритму комплексного лікування хворих на саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба високого ступеня ризику», відповідає спеціальності 14.01.07 – «онкологія».

Оцінка змісту дисертації. Структура дисертації є традиційною, відповідає вимогам ДАК. Робота викладена на 156 сторінках машинопису (з яких 152 – основного тексту, 17 – перелік літератури), складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків. Робота ілюстрована 68 таблицями і 42 рисунками. Список використаної літератури включає 228 джерел, з яких 212 латиницею та 16 кирилицею, більшість з них – за останні 5 років.

Зауважень до оформлення дисертації немає.

У вступі автор чітко обґрунтовує актуальність досліджуваної теми. Автором аргументовано розкрито сучасний стан лікування СМТ ІІ-ІІІ ст., увагу акцентовано на тому, що ефективність лікування пацієнтів з СМТ ІІ-ІІІ ст. залишається незадовільною, високою є вірогідність як проведення органозберігаючого лікування так і прогноз подальшої виживаності (як-то: безметастатична виживаність). Все це зумовлює необхідність пошуку нових стратегій лікування даної когорти хворих. На основі актуальності проблеми, новизни та практичного значення в цьому розділі сформульована мета та задачі роботи. Мета дослідження сформульована адекватно та відповідає основному змісту проведених досліджень. Завдання дисертації, яких шість, поставлені коректно та відповідають меті роботи.

Вступ написано лаконічно, містить необхідну інформацію, істотних зауважень не має.

У розділі 1 «Сучасний стан комплексного лікування хворих на саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба. (огляд літератури)», який складається з 5 підрозділів, зосереджено увагу на визначенні та клінічних особливостях СМТ у пацієнтів високого ступеню ризику. Автором проведено аналіз як вітчизняної, так і зарубіжної наукової літератури. Значну увагу приділено дослідженням із використанням хірургічного лікування, променевої терапії та поліхіміотерапії, неоад'ювантного режиму та післяопераційного лікування. В результаті автор робить висновок, що стандарт терапії хворих даної групи не визначений, що потребує подальшого вивчення.

Розділ є повним та ґрунтовним, суттєвих зауважень немає.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» в якому ємко описано методологію відбору пацієнтів, вибору лікування, визначення точок дослідження, застосовуваних методик дослідження та оцінки, статистичного аналізу. В роботі використано значний комплекс клініко-гематологічних, інструментальних, морфологічних, радіологічних та статистичних методів. Кількість хворих, включених у дослідження є достатнім для отримання науково обґрунтованих висновків.

Розділ написано дуже ретельно, на гарному методичному рівні.

У розділах власних досліджень з вичерпано викладені результати дослідження, їх всебічний аналіз, авторська інтерпретація та обговорення у контексті сучасного інформаційного поля в онкології.

Розділ 3 “результати власних досліджень”, включає в себе 6 підрозділів власних досліджень присвячених описанню загальної характеристики пацієнтів по групам, включених у дослідження, проаналізовано безпосередні результати лікування по групах – де досить поглиблено вивчено та обґрунтовано матеріал відносно показників RECIST та Відносної частки життєздатної пухлинної тканини (ВЧЖПТ), а також проведено корелятивний аналіз відносно локалізації пухлини та показників RECIST та ВЧЖПТ, залежність підтипів та вищевказаних показників безпосередньої оцінки а також вивчення різниці даних показників в залежності від віку та статі. При огляді підрозділу 3.1.1. «Безпосередні результати лікування хворих групи 1» були висвітлені наступні дані: так в групі 1 було виявлено достовірно значиму різницю відносно позитивного ефекту лікування ВЧЖПТ (III-IV ступені) у підгрупі жінок склав - $75 \pm 9,7 \%$ тоді як у чоловіків позитивний ефект був зафіксований у - $30 \pm 10,2 \%$ також спостерігалось кращий ефект неoad’ювантного лікування, згідно оцінки за системою RECIST, в підгрупі жінок, проте статистично достовірної різниці не виявлено. Досить цікавим виявилось дослідження відношення підтипу сарком м’яких тканин та безпосередніх результатів в групі 1, де не було доведено суттєвої різниці щодо неoad’ювантного лікування ні в одному із субтипів. При висвітленні в підрозділі 3.1.2 «Безпосередніх результатів лікування в групі 2» були розглянуті параметри такіж як і розглядалися в групі 1, проте не було виявлено жодної статистично достовірної різниці в порівнювальних параметрах. З поміж усього відмічалось біль кращі результати як згідно системи RECIST 1.1, що включало об’єктивну відповідь пухлини так і позитивний ефект лікування згідно системи ВЧЖПТ.

В підрозділі 3.2 «Віддалені результати», розглянуто 3-х річна виживаність (загальна, вільна від захворювання, безрецидивна (локальний контроль) та безметастатична), після проведеного лікування та побудова взаємозв'язку між безпосередніми та віддаленими результатами в групах . Також проведено співставлення характеристик пацієнтів в залежності від отримуваних ними режимів. В підрозділі 3.2 «Віддалені результати лікування в групі 1» автором детально описані такі статистичні показники як загальна, безрецидивна (локальний контроль) та безметастатична виживаності. Детально висвітлено такі дані, як метастазування та локальне рецидивування в даній групі пацієнтів, виконана порівняльна оцінка відносно підгруп жінок та чоловіків, де було доведено що різниці між прогресуванням захворювання і від гендерної залежності не має. При порівнянні впливу відповіді пухлини за системою RECIST 1.1 на загальну, безрецидивну (локальний контроль) та безметастатичну 3-річну виживаність виявлено достовірне переважання підгрупи регресії відносно груп стабілізації та прогресії. В підрозділі 3.2.2. «Віддалені результати лікування в групі 2.» також проведено аналіз 3-х річної виживаності (загальна, вільна від захворювання, безрецидивна (локальний контроль) та безметастатична), після проведеного лікування та побудова взаємозв'язку між безпосередніми та віддаленими результатами в групах. При порівнянні впливу відповіді пухлини за системою RECIST 1.1 на загальну, безрецидивну (локальний контроль) та безметастатичну 3-річну виживаність, статистично значущої різниці не було зафіксовано в жодному випадку при порівнянні підгруп. Проте при розгляді відношення ВЧЖПТ та 3-річної безрецидивної виживаності (локальний контроль), автором приводиться цікаві дані про те що у підгрупі із позитивним ефектом лікування (ВЧЖПТ 3–6 ст.) даний показник склав $(88,9 \pm 5,2) \%$, а в підгрупі з негативним ефектом ВЧЖПТ $(100,0 \pm 0,0) \%$. Виявлено достовірне переважання виживаності в підгрупі з негативним ефектом лікування ($p=0,04$)

Розділ написано дуже ретельно, із поглибленим аналізом усіх отриманих даних, на гарному методичному рівні.

Розділ 4 “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” присвячено аналізу та узагальненню отриманих результатів а також проведення статичної різниці між досліджуваними групами. В даному розділі приведено основні результати порівняння безпосередніх результатів, в яких автор висвітлює перевагу групи 2 відносно групи 1 щодо проведеного неоад’ювантного лікування. Так за даними загальної частоти відповіді, у яку включено суму часткової та повної регресії за RECIST 1.1, було встановлено, що в групі 1 даний показник склав $(5,0 \pm 3,3) \%$, а в групі 2 $(19,5 \pm 6,1) \%$ відповідно. Розбіжність цих показників є статистично достовірною ($p=0,04$) та вказує на переваги методу лікування в групі 2. Такіж переваги висвітлені відносно вивченню відповіді пухлинної тканини на проведене неоад’ювантне лікування методом гістологічної оцінки ВЧЖПТ виявлено статистично достовірну різницю ($p = 0,01$) між групами 1, позитивний ефект лікування ВЧЖПТ (3–6 ступеня) у якій склав $(52,5 \pm 7,9) \%$, та групою 2, позитивна відповідь ВЧЖПТ у якій була $(87,8 \pm 5,1)$, даний показник вказує на більш ефективну дію методу неоад’ювантного (НА) лікування використаного в групі 2. Відносно віддалених результатів лікування, щодо загальної, вільної від захворювання та безрецидивної виживаності статистично значимої різниці не виявлено. Проте при порівнянні кривих 3-річної безметастатичної виживаності автором приводяться результати: групи 1, показник якої становив $(75,0 \pm 6,8) \%$, та групи 2 – $(58,5 \pm 7,1) \%$ групах за критерієм Соx (різниця статистично достовірна, $p = 0,04$). Тобто, на підставі одержаних результатів автором аргументовано висновок, що методика, яка була застосована в групі 1, забезпечує достовірно кращий показник безметастатичної 3-річної виживаності Розділ написано чітко, порівняльний аналіз здійснено коректно. Проведено обговорення отриманих результатів дисертаційного дослідження, детально їх проаналізовано, проведено порівняння з відповідними даними сучасної наукової літератури.

Кожен розділ дисертаційної роботи завершується коротким резюме.

Дисертація закінчується висновками та практичними рекомендаціями.

Висновки сформульовано в 6 пунктах і відповідають меті, завданням та результатам проведеного дослідження.

В результаті обговорення з дисертантом зауважень, що виникли під час вивчення дисертаційної роботи, зауваження були враховані та виправлені. Принципових зауважень до дисертаційної роботи не маю.

Окремі стилістичні та термінологічні помилки роботи є незначними, не мають принципового значення, не зменшують загальної високої оцінки роботи.

В цілому основні положення дисертаційної роботи, зроблені висновки та практичні рекомендації є об'єктивними та обґрунтованими завдяки використанню сучасних методів дослідження, значного обсягу клінічного матеріалу, його адекватній статистичній обробці та коректній інтерпретації.

Висновок. Кандидатська дисертація Остафійчука Василя Васильовича «Визначення оптимального алгоритму комплексного лікування хворих на саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба високого ступеня ризику», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеною науковою працею, виконаною на сучасному науковому рівні, яка повністю відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 щодо кандидатських дисертацій.

Дисертант В.В. Остафійчук заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Рецензент – професор кафедри
Національної медичної академії
Післядипломної освіти
ім. Л. П. Шупика



Захаричев В. Д.