

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Рибіна Андрія Ігоровича

**«ОПТИМІЗАЦІЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК
ЯЄЧНИКІВ: МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПРОГНОЗУВАННЯ
ТА ПОДОЛАННЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ»**,
*поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 до захисту на здобуття
наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.07 – онкологія*

Актуальність обраної теми.

Пухлини яєчників займають провідне місце серед онкогінекологічних захворювань. Злоякісні пухлини в області яєчників є сьомими за частотою поширення серед всіх онкологічних захворювань, і третіми в структурі гінекологічної онкології.

Останнім часом відзначається неухильне зростання показників смертності від раку яєчників. Як правило, це пов'язано з пізнім зверненням пацієнок до лікаря і, як наслідок, з пізньою діагностикою злоякісного утворення. За статистичними даними в середньому до 100 тисяч жінок щорічно помирає від цього захворювання.

Високі показники захворюваності і смертності від онкологічних захворювань вимагає проведення своєчасної діагностики та курсу необхідної терапії. Лише в останні роки був досягнений певний прогрес у збільшенні п'ятирічної виживаності хворих на рак яєчників, переважно завдяки впровадженню ефективних схем хіміотерапії. Втім, близько 40% хворих є первинно-резистентними до препаратів платини, які розглядаються в якості препаратів першої лінії. У них нерідко розвиваються рецидиви захворювання. Втім пошук ефективних засобів подолання платинорезистентності донедавна не мав успіху. Таким чином, обраний здобувачем напрямок досліджень є вельми актуальним.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі хірургії № 4 з курсом онкології Одеського національного медичного університету МОЗ України відповідно до плану

науково-дослідних робіт за темами: «Оптимізація програм комплексного лікування та реабілітації хворих на злоякісні пухлини різних локалізацій» (2010-2014 рр., номер державної реєстрації 0109U008572), «Розробка та впровадження диференційованих підходів до лікування злоякісних пухлин органів малого таза» (2015-2017 рр., номер державної реєстрації 0114U007011).

Метою роботи було підвищити ефективність комбінованого лікування хворих на рак, яєчників шляхом індивідуалізації тактики лікування та розробки і застосування патогенетично обґрунтованого алгоритму прогнозування чутливості до препаратів платини.

Використані **методи дослідження** є сучасними та цілком відповідають поставленим завданням. Використано загально клінічні, інструментальні, морфологічні, гісто- та імуногістохімічні, імуноферментний, молекулярно-генетичні, статистичні. Використані міжнародні критерії оцінки якості життя хворих - шкали SF-36, EORTC QLQ-C30, шкала D. Karnofsky.

Наукова новизна дисертаційної роботи. Вперше в Україні науково обґрунтовано засади нової стратегії медикаментозного лікування хворих на РЯ шляхом застосування алгоритму прогнозування чутливості до похідних платини. На підставі проведеного дослідження вперше визначено комплекс молекулярно-біологічних показників злоякісного росту РЯ, асоційованих із ступенем чутливості новоутворень до платиновмісної хіміотерапії.

Доповнено наукові дані про роль низки клініко-анамнестичних, генеалогічних та морфологічних характеристик у формуванні чутливості РЯ до препаратів платини. Вперше показано, що обтяжений репродуктивний анамнез (безплідність, синдром втрати плода, ускладнення вагітності та пологів, аборти, мертвонародження) визначається у 37,3 % пацієток з щіатинорефрактерністю, у 31,8% – з платинорезистентністю та у 29,1% платиночутливих випадків. Щодо сімейного анамнезу, то онкопатологія

серед близьких родичів по висхідній лінії та сибсів зареєстрована у 64,4 % хворих, віднесених до I підгрупи • (платинорезистентні пухлини), тоді як у II (платинорефрактерний РЯ) та III (платиночутливий варіант РЯ) підгрупах їх чисельність не перевищувала 10 % ($p < 0,001$).

Уточнено дані про частоту виникнення поліморфізму генів BRSA1, BRSA2, MLH1, MSH2 та CAS 20q 13 у пацієток з епітеліальним РЯ та з'ясовано зв'язок із чутливістю епітеліального РЯ до похідних платини.

Доповнено наукові дані про цитогенетичні особливості хромосомного апарату периферичної крові лімфоцитів у жінок з епітеліальним РЯ, різним за чутливістю до препаратів платини. Найбільша кількість аберантних клітин була зафіксована в пацієток з платинорефрактерними пухлинами ($422 \pm 8,3\%$), а в підгрупах з платинорезистентними та платиночутливими пухлинами показник складав ($32,5 \pm 6,3\%$) та ($16,5 \pm 4,4\%$) відповідно ($p < 0,05$). Визначені фрагільні сайти, характерні для платинорезистентних, платинорефрактерних та платиночутливих форм РЯ – FRA (1) (q1.2); FRA (5) (q3.1); FRA (7) (q3.1); FRA (8) (q2.4); FRA (17) (q1.2-1.3), FRA (6) (q2.3-2.4), FRA (3) (p14-15), FRA (3) (q21), FRA (11) (q2.2-2.3), FRA (12) (q2.3-2.4) відповідно.

Вперше вивчено особливості стану системи оксиду азоту в пацієток з епітеліальним РЯ з різною чутливістю до платиновмісної ХТ. Застосування диференційованої терапії дозволило подовжити термін виживаності хворих на РЯ на ($8,5 \pm 0,9$) міс., покращити на 25-30 % показники якості життя (ЯЖ), знизити в 1,5 раза частоту побічних ефектів та ускладнень терапії. Показано достовірне зниження активності системи оксиду азоту та збільшення вмісту внутрішньоклітинної сірки у хворих на аденокарциному яєчників, рефрактерну до препаратів платини. Вміст нітратів у плазмі крові хворих на РЯ (платиночутливі форми) є вищим, аніж при платинорефрактерних та платинорезистентних пухлинах - ($12,1 \pm 1,2$) мкмоль/л порівняно з ($7,0 \pm 1,1$) та ($1,7 \pm 0,4$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Помірна активність NO-синтази в тканині

яєчників була виявлена у 15 (17,4%) випадках платиночутливого РЯ, але в жодному випадку - при платинорезистентних та платинорефрактерних пухлинах.

Слабка і слідова активність оксиду азоту були зареєстровані в 11 (18,6 %) і 21 (35,6 %) пацієток із платинорезистентним РЯ, а відсутність активності NO-синтази - у 27 (45,8 %) пацієток. Водночас, слідову і відсутність активності NO-синтази відзначали у 3 (6,8 %) і 41 (93,2 %) пацієтки з платинорефрактерним РЯ.

Встановлено, що дефіцит нітрергічних впливів у хворих на РЯ поєднується із зниженням експресії катехоламінів та активацією системного окисного стресу з порушеннями обміну пуринів у вигляді гіперурікемії.

Вперше визначено зв'язок вмісту VEGF та pAkt зі ступенем чутливості РЯ до препаратів платини. Показано, що у пацієток з платиночутливими РЯ вміст VEGF склав 54 (25-125) пг/мл, тоді як у I підгрупі - 91 (24-271) пг/мл, а у II - 94 (41-191) пг/мл ($p > 0,05$). У I' підгрупі вміст VEGFR-1 склав 2,3 (2,0-2,5) пг/мл, у II підгрупі - 2,4 (1,9-3,2) пг/мл, а у III підгрупі - 2,4 (1,9-3,0) пг/мл.

Вміст VEGFR-2 склав відповідно 166 (118-192), 181 (152-239) та 159 (148-190) пг/мл ($p > 0,05$).

Вміст pAkt у пухлинних клітинах хворих I (платинорезистентний РЯ) підгрупи становив 0,35 (0,18-0,46) пг/мл, у II (платинорефрактерний РЯ) - 0,24 (0,15-0,33) пг/мл, III (платиночутливий РЯ) - 0,49 (0,27-0,76) пг/мл, а вміст Bcl-2 дорівнював 42 (15-179) пг/мл у пацієток із платинорезистентним, 45 (24-150) пг/мл - з платинорефрактерним та 110 (32-226) пг/мл - з платиночутливим РЯ ($p > 0,05$).

Вперше у хворих на РЯ визначено комплекс маркерів, асоційованих з чутливістю до препаратів платини на рівні організму та пухлини. До маркерів, асоційованих з платинорезистентністю на рівні організму, віднесено такі параметри: генетична обтяженість, активність катехоламінів,

ступінь гіперурікемії; до маркерів прогнозу платинорезистентності на рівні пухлини: активність синтази N0, активність експресії циклінів E та D.

Вперше запропоновано засоби корекції дизрегуляційних порушень у хворих на РЯ та клінічно доведено, що вони є ефективними для подолання платинорезистентності у хворих із відповідним прогнозом.

Практичне значення одержаних результатів. Дістали подальшого розвитку, актуальні питання персоніфікованого лікування хворих на серозний РЯ з урахуванням аналізу молекулярно-біологічних маркерів прогнозу резистентності до препаратів платини на рівні організму та на рівні пухлини.

Розроблена, апробована і впроваджена в лікувально-діагностичний процес методика прогнозування ефективності платинової хіміотерапії у хворих на РЯ. Доведено, що застосування розробленого алгоритму надає можливість підвищити показники безрецидивної виживаності та покращити якість життя (ЯЖ) хворих на РЯ (патент України на корисну модель 107273 від 25.05.2016).

Продемонстровано клінічну ефективність і безпеку корекції дизрегуляційних порушень у хворих на РЯ з прогнозованою резистентністю до препаратів платини.

Доведено, що застосування L-арініну, який є донатором оксиду азоту, детоксикаційної терапії та НІРЕС у хворих з резистентним до платини РЯ дозволяє покращити результати лікування, а середній показник загальної виживаності склав ($33,1 \pm 1,4$) міс., DFS - ($17,2 \pm 1,6$) міс., FFTF – ($17,0 \pm 1,6$) міс., EFS – ($16,8 \pm 0,9$) міс., PFS – ($16,9 \pm 0,8$) міс. (патент України на корисну модель 119677 від 10.10.2017).

Впровадження алгоритмів диференційованого застосування комплексної ХТ у хворих на РЯ в післяопераційному періоді з урахуванням прогнозованої платинорезистентності дозволило оптимізувати тактику клінічного ведення.

Результати досліджень впроваджено в практику Національного інституту раку, КУ «Одеський обласний онкологічний диспансер», «Запорізький обласний онкологічний диспансер», «Черкаський обласний онкологічний диспансер», що засвідчено відповідними актами.

Отримані теоретичні і практичні дані використовуються в навчальному процесі кафедри онкології Запорізького національного медичного університету, кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Дослідження виконане на операційному матеріалі 539 хворих на РЯ III—IV стадій, які перебували на стаціонарному лікуванні упродовж 2006-2010 рр. (ретроспективне дослідження, $n=189$ хворих) та 2011-2015 рр. (проспективне дослідження, $n=350$ хворих) на клінічних базах кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету.

- На *ретроспективному етапі* роботи було проаналізовано дані медичної документації 189 пацієток з аденокарциномою яєчників III – IV стадії, яким після оптимальної, субоптимальної або неоптимальної циторедуктивної операції у післяопераційному періоді було проведено ад'ювантну ХТ (6 курсів) препаратами платини (цисплатин – 75–100 мг/м² в/в крапельно з гідратацією й форсованим діурезом кожних 3 тижні). Критерієм розподілу на підгрупи на першому етапі була чутливість пухлини до препаратів платини. На *проспективному етапі* проведено обстеження та лікування 350 пацієток з аденокарциномою яєчників III—IV стадії, яким були виконані оптимальні, субоптимальні чи неоптимальні циторедуктивні операції.

Дослідження виконано на достатньому за обсягом первинному

матеріалі, репрезентативній кількості спостережень. Рівень обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій є високим.

Оцінка змісту дисертації, зауваження.

Дисертацію викладено українською мовою на 354 сторінках машинопису. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Робота ілюстрована 51 таблицею і 61 рисунком. Список використаної літератури включає 391 джерело, з яких 215 латиницею та 176 кирилицею.

Зміст всіх розділів роботи представлено у відповідних публікаціях, підтверджено патентом на винахід, патентами на корисну модель. Автореферат повністю відповідає змісту дисертації та логічно і стисло відображає всі основні її положення.

У **вступі** автором подані актуальність теми, зв'язок з науковими програмами, мета, об'єкт, предмет та практичне значення отриманих результатів досліджень, особистий внесок автора, апробація результатів дисертації, публікації.

Розділ I містить відомості про епідеміологію, загальні принципи лікування та прогнозування клінічного перебігу раку яєчників, етіологію та патогенез захворювання. Аналізуються сучасні погляди на молекулярний патогенез раку яєчників, а також аспекти хіміотерапії й молекулярно-біологічні основи медикаментозної резистентності раку яєчника. Особливий інтерес являє розділ формування та розвиток резистентності до платини з позиції- теорії дизрегуляційної патології Крижанівського Г.М., а також детальний аналіз стан системи саногенезу при раку яєчника.

Розділ 2 містить детальний опис контингенту пацієнтів, що прийняли участь у дослідженні та опис дизайну дослідження з описанням всіх застосованих методів.

У **3 розділі** надана клініко-анамнестична характеристика хворих на

рак яєчника, що були залучені до ретроспективного дослідження, сформовані критерії відбору пацієнтів до подальших етапів дослідження. У розділі 4 аналізуються молекулярно-генетичні особливості хворих на рак яєчника, залучених до ретроспективного дослідження.

Великий інтерес являє 5 розділ, в якому наведено результати вивчення показників дизрегуляційної патології на рівні організму у хворих на рак яєчника ретроспективної групи. У 6 розділі детально описані особливості молекулярного профілю пухлин у хворих на рак яєчника ретроспективної групи. 7 розділ містить оцінку токсичних ефектів лікування у хворих на рак яєчника ретроспективної групи. У 8 розділі наведено обґрунтування, алгоритму відбору пацієнтів для проспективного етапу дослідження. Обсяг 3-8 розділів є невеликим, можливо краще було б об'єднати їх, але загалом текст написаний добре, а наведені дані є доказовими.

У 9-му розділі міститься клініко-анамнестична характеристика хворих на рак яєчника, залучених до проспективного дослідження. Автор послідовно наводить загальну характеристика контингенту хворих, аналізує дані клінічних та параклінічних досліджень у пацієток на проспективному етапі після розподілу за рівнем прогнозованої чутливості до препаратів платини. 10-й розділ містить аналіз та узагальнення результатів дослідження.

Розділ містить узагальнення основних наукових результатів та обґрунтування висновків, які цілком відповідають поставленим завданням. Обговорення результатів логічне і послідовне, цілком відображає суть роботи. Висновки та практичні рекомендації послідовно витікають з отриманих результатів досліджень і є логічним завершенням роботи.

Публікації. Основний зміст дисертації викладено у 61 публікації: статті у наукових періодичних виданнях України - 41 та наукових міжнародних - 8; тези конгресів, з'їздів та конференцій - 9; отримано патент України на винахід та 2 патенти України на корисну модель.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної

роботи були висвітлені в доповідях та обговоренні на: XII з'їзді онкологів України (Судак, 2011), XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); 17th International meeting of the European society of gynecological oncology (Milan, 2011), MASCC/ISOO (Berlin, 2013), ESGO Prevention in gynecological malignancies (Antalya, 2016); на науково-практичних конференціях: '«Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих» (Вінниця, 2015), «Современная медицина: тенденции развития» (Новосибирск, 2013), «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики онкогінекологічного раку» (Судак, 2009).

Зміст автореферату відображає зміст дисертації та основні положення дисертаційної роботи. Оформлення дисертації цілком відповідає чинним вимогам.

Запитання для дискусії.

1. Чи можна рекомендувати проведення НІРЕС всім хворим з III-IV стадіями раку яєчників? Які обмеження має цей метод?
2. Які із знайдених Вами маркерів ймовірної платинорезистентності/рефрактерності є найбільш чутливими,
3. В чому полягають саногенетичні механізми на пізніх стадіях раку яєчників?

Зауваження щодо оформлення дисертаційної роботи.

1. Текст перших двох розділів містять занадто велику кількість технічних подробиць, автор подекуди вдається до автоцитування.
2. В роботі є описки та технічні помилки
3. Англomовна анотація недостатньо коректно перекладена.

Наведені зауваження не принципові та не впливають на наукову цінність та практичне значення роботи, що дозволяє зробити наступний висновок.

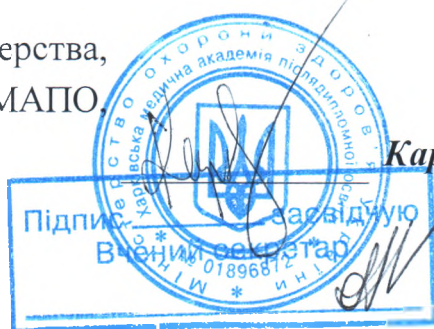
Загальний висновок

Дисертаційна робота Рибіна Андрія Ігоровича є закінченою, самостійною науковою роботою, в якій розроблені та обґрунтовані наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати, як нове вирішення актуальної наукової задачі - підвищити ефективність комбінованого лікування хворих на рак яєчників шляхом індивідуалізації тактики лікування та розробки і застосування патогенетично обґрунтованого алгоритму прогнозування чутливості до препаратів платини.

За своєю актуальністю, теоретичною і практичною значимістю дисертаційна робота *Рибіна Андрія Ігоровича на тему «ОПТИМІЗАЦІЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ: МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПОДОЛАННЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ»*, відповідає вимогам п. 13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567, що пред'являються до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 - онкологія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри акушерства,
гінекології та онкогінекології ХМАПО,
доктор медичних наук, професор



Карташов С.М.