

ВІДГУК

Офіційного опонента, кандидата медичних наук Пономарьової Ольги Володимирівни

на дисертаційну роботу Ковальчука Павла Анатолійовича на тему:
«ТАКТИКА КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З
МЕТАХРОННИМИ МЕТАСТАЗАМИ ОСТЕОСАРКОМИ В ЛЕГЕНЯХ ТА
ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ»,
яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – «онкологія»

Актуальність обраної теми дисертації. За літературними даними, метастатичне ураження легень при остеосаркомах зустрічається за даними різних авторів, у 35-40% хворих, які були радикально прооперовані, в різні терміни після первинного лікування. Не дивлячись на те, що у структурі онкологічної захворюваності остеосаркоми не входять до числа лідируючих патологічних станів, але значна частина випадків цієї пухлини розвивається у людей молодого працездатного віку, що переводить проблему з чисто медичної у медико-соціальну площину. Смертність від метастазуючих форм залишається досить високою, тому завдання підвищення виживаності є дуже важливим і у світовій практиці вважається далеким від остаточного вирішення. До 70х років минулого століття вважалось за недоцільне проводити паліативне лікування таким хворим, але поступовий розвиток клінічної онкології у останні десятиріччя докорінно змінив цю парадигму. З початку 70х років запроваджуються методики хірургічного лікування метастатичної хвороби при остеосаркомі, а з розвитком медикаментозної терапії злоякісних пухлин розробляються різні алгоритми хіміотерапії, кожен з яких додав свій внесок у сучасну картину виживання цієї категорії пацієнтів, яка нині виглядає більш оптимістично. Існують літературні дані, що свідчать про можливість покращання результатів лікування цієї категорії хворих за умови застосування різних поліхіміотерапевтичних режимів та метастазектомії. Автором запропоновано оригінальну методику комбінованого паліативного лікування хворих на остеосаркому з метастазами у легені, яка складається з хіміотерапевтичного та хірургічного компонентів.

Такий підхід у теперішній час вважається найоптимальнішим та забезпечує максимально можливу ефективність. Однак нині відкритим є ряд питань, в першу чергу послідовність застосування різних методів та оптимальний хіміотерапевтичний алгоритм, який має бути ефективним та безпечним. Пошуку відповіді на це питання присвячена робота П.А.Ковальчука.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в межах планової науково-дослідної роботи науково-дослідного відділення онкоортопедії Національного інституту раку «Розробити та удосконалити методики профілактики та лікування метастатичних рецидивів сарком кісток високого ступеня злоякісності» (шифр ВН.14.01.07.143–13, державний реєстраційний № 0113U002148).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі рандомізованого дослідження розроблено та науково-обґрунтовано алгоритм комбінованого лікування хворих з метастазами ОС в легенях.

Вперше доведено доцільність та ефективність застосування радикального хірургічного втручання у пацієнтів з метастазами ОС в легенях.

Вперше запропоновано модифіковану схему ХТ другої лінії, доведено її ефективність з результатами лікування пацієнтів з метастатичним рецидивом ОС та оцінено рівень токсичності.

Вперше визначено прогностичну значущість клінічних (час появи метастазу і кількість метастатичних вогнищ) та ІГХ маркерів (p53, Pglp та VEGF) на перебіг захворювання у хворих на ОС.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено оптимальну схему лікування хворих з метастазами ОС в легенях, що розвинулись після закінчення лікування первинної пухлини, яка полягає у проведенні хірургічного лікування з наступною хіміотерапією другої лінії. Впровадження розробленої лікувальної методики дозволяє досягти загальної 3-річної виживаності у 41 % випадків.

Розроблено спосіб формування групи високого ризику серед пацієнтів з первинними ОС кісток на основі визначення несприятливих ІГХ факторів.

Визначено несприятливі клінічні фактори, що впливають на результати лікування пацієнтів з метастазами ОС в легенях.

Ступінь обґрунтованості й вірогідності положень, висновків і рекомендацій, оформлених у дисертації. Клінічні дослідження проведені на достатній кількості ($n = 144$) хворих на остесаркому, з них - 94 з метакронними метастазами в легені (73 – операбельних хворих, 21 – неоперабельних) та 50 хворих після радикального хірургічного лікування первинного вогнища без метастатичного ураження легень для порівняльної оцінки прогностичних біомаркерів. В роботі використані сучасні методи встановлення діагнозу. Дослідження відповідає сучасним вимогам доказової медицини, операбельні пацієнти були рандомізовані на 2 групи – контрольну та досліджувану. Крім того, автор використав сучасні методи статистики. Тому наукові положення, висновки і рекомендації автора є логічним та переконливим завершенням проведеного аналізу отриманих результатів дослідження.

Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях та авторефераті. Основні положення дисертації викладені у 6 статтях в провідних наукових фахових виданнях України (1 – у включених до міжнародної науко метричної бази), 8 – тези і матеріали з'їздів і конференцій, отримано 1 патент України; опубліковано 1 інформаційний лист та 1 методичні рекомендації.

Матеріали, розкриті в наукових публікаціях, відповідають змісту дисертаційної роботи. Особистий вклад дисертанта в опубліковані праці полягав в підборі пацієнтів, їх обстеженні, аналізі і обробці отриманих даних та написанні тексту.

Висновки та практичні рекомендації представленої наукової праці є конкретними, які витікають із результатів роботи та відповідають всім

поставленим завданням. Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, відображає всі розробки дисертації, висновки та рекомендації.

Оцінка структури дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 140 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 16 таблицями та 28 рисунками. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, трьох розділів з результатами власного дослідження, аналізу та узагальнення, висновків і практичних рекомендацій. Список літератури включає 198 джерел, з яких 8 кирилицею та 190 латиницею.

Вступ написаний відповідно до вимог Державної атестаційної комісії. У вступі автор обґрунтовує актуальність досліджуваної проблеми, розглядає описані в літературі дані про розповсюдженість остеосаркоми та метастатичного ураження легень, а також існуючих підходів до лікування. На основі переконливо обґрунтованої актуальності проблеми, новизни та практичного значення в цьому розділі чітко сформульована мета та задачі роботи.

В розділі I «Сучасний стан лікування хворих з метастазами остеосаркоми в легені: огляд літератури», окремі підрозділи присвячені загальній характеристиці остеосаркоми, сучасним уявленням про фактори прогнозу перебігу захворювання, розвиток підходів до медикаментозного лікування остеосаркоми, хірургічному лікуванню метастатичного ураження легень остеосаркомою та місцю променевої терапії у лікувальному алгоритмі метастазуючих форм цієї клітинної форми пухлини.

Підрозділ 1 огляду літератури «Загальна характеристика остеосаркоми» детально описує епідеміологічні особливості остеосаркоми, існуючі класифікації, закономірності виникнення та клінічного перебігу хвороби, діагностичні опції.

Другий підрозділ огляду літератури «Фактори прогнозу» логічно витікає з першого підрозділу та присвячений детальному аналізу клінічних, лабораторних та імуногістохімічних прогностичних закономірностей, які

прийнято враховувати для оцінки ризиків раннього прогресування та стійкості до протипухлинного консервативного лікування. У цьому підрозділі доведена значущість ряду прогностичних маркерів та доцільність використання їх з метою оптимізації лікувальної тактики. Автором підмічена наявність суперечливих трактовок різними авторами одного й того ж фактичного матеріалу та переконливо доведена необхідність уточнюючих досліджень, які можуть розширити сучасну уяву щодо факторів прогнозу перебігу остеосаркоми.

У підрозділі 1.3 «Хіміотерапія в лікуванні пацієнтів з остеосаркомою» автор аналізує еволюцію підходів до хіміотерапевтичного лікування первинних хворих на остеосаркому та пацієнтів з метастатичним ураженням (переважно - легень). Підрозділ написаний у відповідності з сучасними уявленнями про складні механізми, що лежать в основі протипухлинного медикаментозного лікування. У підрозділі досить повно представлені існуючі підходи до медикаментозного хіміотерапевтичного лікування метастазів у легені, однак дуже обмежено представлено інформацію про останні досягнення у сфері таргетної терапії остеосаркоми.

У четвертому підрозділі розділу першого «Хірургічний метод в лікуванні метастатичного ураження легень при остеосаркомі» автор повно та змістовно викладає інформацію про хірургічні аспекти лікування остеосаркоми з метастатичним ураженням легень. У підрозділі 1.4 наявний також короткий фрагмент, який стосується комбінованого лікування остеосарком, який виглядає незавершеним та має бути доповнений.

У п'ятому підрозділі першого розділу наведені дані про можливості променевої терапії при лікуванні метастазів остеосаркоми у легені. У підрозділі наявні термінологічні невідповідності, які виправлені дисертантом у процесі обговорення.

Розділ 2 даної дисертаційної роботи традиційно висвітлює «Матеріали та методи дослідження», де автор приводить характеристику включених в дослідження пацієнтів, описує методи дослідження, перелічує застосовані

ним методи математичного та статистичного аналізу отриманих результатів. Розділ складається з 5 підрозділів (з яких підрозділ 2.2 поділяється на 3 додаткові частини), у яких висвітлено загальну методологію роботи, клінічну характеристику хворих, методи і обсяг проведених клінічних досліджень, методи лікування метастазів у легені та методи статистичної обробки даних. Запропонований здобувачем дизайн дослідження, обсяг обстеження пацієнтів та алгоритм спостереження за хворими в процесі лікування та після його завершення є повним та різностороннім і дає матеріал для вивчення різних аспектів якості життя, безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих, що включені до дослідження, та взаємозв'язку з різними характеристиками пухлинного процесу.

Дисертаційна робота містить 2 розділи, у яких наведені результати власних досліджень: Розділ 3 «Фактори прогнозу перебігу захворювання у пацієнтів з остеосаркомою» та Розділ 4 «Результати лікування хворих з метастазами остеосаркоми в легенях».

Розділ 3, у свою чергу, має 2 підрозділи: 3.1. «Імуногістохімічні маркери прогнозу» та 3.2. «Клінічні фактори прогнозу».

Перший підрозділ розділу 3 дає можливість ознайомитись з прогностичною значущістю показників експресії p53 в зразках остеосаркоми. Автор переконливо доводить, що частота виявлення цього імуногістохімічного маркера має прогностичне значення: в групі хворих, у яких виявлено метастази остеосаркоми, вона була у $(68,49 \pm 4,3) \%$ хворих, а у пацієнтів з тривалим безрецидивним спостереженням (контрольна група) – у $(22,00 \pm 5,9) \%$; $p=0,02$. Статистично достовірною виявилась залежність 5-річної виживаності від рівня експресії p53 ($p=0,01$) в обох групах. Загальна 5-річна виживаність пацієнтів з позитивною експресією досліджуваного білка склала $(46,6 \pm 6,4) \%$, а з негативною – $(88,6 \pm 4,0) \%$ (рис. 4). Коефіцієнт кореляції (r) залежності розвитку метастазів в легенях від експресії p53 склав $r=0,88$, що перебуває в межах $0,7 \leq r < 0,9$ та вважається статистично міцним зв'язком залежності та доводить його прогностичну значимість.

Експресія VEGF у зразках остеосаркоми була підвищеною у 87 (70,73 %) хворих обох груп. У більшості випадків експресія фактора спостерігалась у пацієнтів з агресивними формами ОС, тобто пухлинами, які проявили раннє метастазування після закінчення лікування, – у 56 (76,71 %) пацієнтів основної групи. Проте, різниця між контрольною та основною групою була не значною – $(62,0 \pm 6,9) \%$ та $(76,7 \pm 5,0) \%$ відповідно ($p > 0,05$). Статистично недостовірною виявилась і різниця 5-річної виживаності хворих на ОС залежно від експресії VEGF ($p=0,16$). Загальна 5-річна виживаність пацієнтів з позитивною експресією досліджуваного білка склала $(64,6 \pm 5,1) \%$, а з негативною – $(77,6 \pm 6,9) \%$. Коефіцієнт кореляції (r) залежності розвитку метастазів в легенях від експресії VEGF склав $r=0,22$, що перебуває в межах $r < 0,37$ та вважається статистично слабким зв'язком та не доводить його прогностичну значимість.

Аналіз експресії маркера Pgp в зразках ОС показав статистично достовірну різницю у виживаності хворих з позитивним та негативним результатом. Загальна виживаність пацієнтів з позитивною експресією білка склала $(64,6 \pm 5,6) \%$, а з негативною – $(82,5 \pm 5,3) \%$, $p=0,04$. Коефіцієнт кореляції (r) залежності розвитку метастазів в легенях від експресії Pgp склав $r=0,78$, що перебуває в межах $0,7 \leq r < 0,9$ та вважається статистично міцним зв'язком залежності та доводить його прогностичну значимість. Отримані результати можуть вказувати на те, що маркер Р-глікопротеїн може бути ознакою високої агресивності пухлини, а пацієнтів з таким показником слід відносити до групи високого ризику.

Статистично достовірною ($p < 0,01$) була залежність об'єму життєздатної пухлинної тканини (ОЖПТ) від експресії ІГХ маркерів за Т-критерієм Стьюдента: у хворих з негативними ІГХ маркерами середній показник ОЖПТ склав $(14,1 \pm 2,82)$, тоді як у хворих з позитивними ІГХ маркерами середній ОЖПТ склав $(39,98 \pm 2,99)$.

Аналіз, проведений у підрозділі 3.2., показав, що кількість метастазів у паренхімі легень безпосередньо відображає виживаність пацієнта. У групі

пацієнтів з ураженням легень до 5 вогнищ в обох легенях кількість хворих 24 (32,88 %). Прогноз у даній групі вважається найбільш сприятливим, оскільки загальна 3-річна виживаність була в межах $(60,63 \pm 11,52) \%$ з медіаною виживаності 46 міс. Прогностично несприятливою групою вважаються пацієнти, у яких кількість метастазів перевищує 5 вузлів. Кількість пацієнтів у цій групі склала 49 (67,12 %) із загальною 3-річною виживаністю не більше $(27,43 \pm 6,8) \%$ з медіаною 18 міс. В дослідженні виявлено достовірну ($p < 0,05$) залежність виживаності від терміну появи метастатичного рецидиву ОС в легенях. Кількість пацієнтів, у яких метастази діагностовано в перші 6 міс. після лікування, склала 10 (13,7 %). У даній групі 3-річна виживаність досягла 12,5 %. У 53 (86,3 %) пацієнтів рецидив у вигляді появи метастазів ОС в легенях було виявлено в термін після 6 міс. амбулаторного спостереження із загальною 3-річною виживаністю $(62,9 \pm 6,16) \%$.

Розділ 4 «Результати лікування хворих з метастазами остеосаркоми в легенях» має 4 підрозділи: 4.1. «Безпосередні результати лікування хворих з передопераційною хіміотерапією», 4.2. «Результати лікування хворих з хіміо-променевою терапією», 4.3. «Віддалені результати лікування хворих з метастазами остеосаркоми в легенях», та 4.4. «Оцінка токсичності хіміотерапії другої лінії у пацієнтів з остеосаркомою».

Безпосередній ефект ХТ 2-ї лінії лікування пацієнтів з метастазами ОС в легенях можна було оцінити у 34 (46,58 %) хворих групи з передопераційною ХТ, оскільки в другій групі ХТ проводили після видалення усіх метастатичних вузлів легень. Після двох курсів ХТ у 4 (11,76 %) хворих першої групи на фоні хіміотерапії 2-ї лінії відмічено прогресування у вигляді появи нових вогнищ пухлинного процесу та збільшення розмірів попередніх. Частковий ефект виявлено у 2 (5,88 %) у вигляді зменшення діаметра метастатичних вузлів більш ніж на 30 % від попередніх зображень КТ. У 28 (82,36 %) хворих зареєстровано стабілізацію

процесу, що склало основну масу досліджуваних у першій групі. Повного рентгенологічного ефекту не було виявлено у жодного з пацієнтів. З 4 хворих з прогресуванням після передопераційної ХТ, у 2 виконано хірургічне лікування.

Усі пацієнти групи з променевою терапією пройшли 6 блоків ХТ другої лінії. Після 6 курсів ХТ у 5 (23,81 %) хворих на фоні лікування відмічено прогресування з появою нових вогнищ та збільшенням попередніх згідно з критеріями RECIST. Частковий ефект виявлено у 4 (19,05 %) – у вигляді зменшення діаметра метастатичних вузлів більш ніж на 30 % від попередніх зображень КТ. У 12 (57,14 %) хворих зареєстровано стабілізацію процесу. Повного рентгенологічного ефекту не було виявлено у жодного з пацієнтів.

Серед усіх прооперованих пацієнтів (71) не мали ознак розвитку захворювання 13 (18,31 %): у 5 (38,46 %) пацієнтів групи з передопераційною ХТ та у 8 (61,51 %) – групи без передопераційної ХТ. У 26 (36,62 %) з прооперованих пацієнтів виявлено повторне виникнення метастазів у легенях через 9–14 міс. Перебували в ремісії більш ніж 12 міс. 58 (81,70 %) із 71 хворих: 26 (36,62 %) хворих першої групи та 32 (45,08 %) – другої.

Середній термін спостереження в обох групах склав ($28,76 \pm 3,73$) міс. (від 1 до 178) міс., у групі без передопераційної ХТ – ($31,25 \pm 4,92$) (від 1 до 179) та у групі з передопераційною ХТ – ($22,61 \pm 4,33$) (від 4 до 65).

3-річна виживаність у групі з ПТ – ($3,7 \pm 1,5$) % порівняно з групою хворих, які пройшли хірургічне лікування – ($34,2 \pm 5,5$) %; ($p < 0,05$).

Загальна 3-річна виживаність у групі з передопераційною ХТ склала 30,3 % з медіаною виживаності 15,2 міс.; у групі без передопераційної ХТ – 41,9 % з медіаною виживаності 24,4 міс. ($p=0,02$)

Значимими проявами токсичності були гематологічні. При порівнянні частоти токсичних проявів ХТ у двох групах виявлено достовірну різницю ($p < 0,05$). Так, у групі з передопераційною ХТ гематологічні ознаки токсичності виявлялися частіше, ніж у групі тільки з післяопераційною ХТ;

можна провести пряму залежність високої токсичності у хворих, які отримували ХТ другої лінії, від кількості проведених блоків цитостатичної терапії. Лейкопенія та гранулоцитопенія III–IV степеня розвинулась у 70,59 % пацієнтів першої групи та у 38,46 % – другої. Найбільш серйозним ускладненням ХТ другої лінії стала фебрильна нейтропенія.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор послідовно обговорює результати, отримані під час проведеного дослідження. Висновки та практичні рекомендації викладено чітко, послідовно та обґрунтовано.

У цілому дисертаційна робота, написана Ковальчуком Павлом Анатолійовичем, є завершеною науковою працею. Основний зміст роботи повністю відображено в авторефераті та публікаціях автора.

Недоліки дисертації та автореферату

У підрозділі 1.3 досить повно представлені існуючі підходи до медикаментозного хіміотерапевтичного лікування метастазів у легені, однак дуже обмежено представлено інформацію про останні досягнення у сфері таргетної терапії остеосаркоми.

У підрозділі 1.4 наявний короткий фрагмент, який стосується комбінованого лікування остеосарком, який виглядає незавершеним та має бути доповнений.

У підрозділі 1.5 наявні термінологічні невідповідності, які виправлені дисертантом у процесі обговорення.

Питання.

1. Чи були включені до дослідження пацієнти, які отримували стереотаксичну радіохірургію з кібернавігацією?
2. Чи були у Вашій практиці пацієнти, які потребували більше двох торакотомій з метастазектомією?
3. Чому, на Ваш погляд, результати лікування у групі «хіміотерапія-хірургія-хіміотерапія» були гіршими, ніж у групі «хірургія-хіміотерапія»?

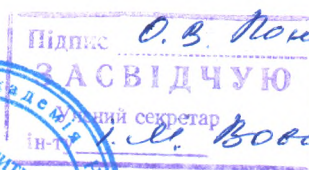
Заключення. Дисертація Ковальчука Павла Анатолійовича є завершеною працею. Отримані обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують актуальну наукову проблему клінічної онкології – покращення результатів лікування хворих з остеосаркомою з метастазами у легені.

За своєю актуальністю, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника” затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.013 р. № 567, а її автор Ковальчук Павло Анатолійович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія.

**Науковий співробітник відділу моніторингу
пухлинного росту та дизайну терапії
Інституту експериментальної патології,
онкології та радіобіології
імені Р.Є. Кавецького НАН України
кандидат медичних наук**



О.В. Пономарьова



О.В. Пономарьова
Інформаційний секретар
Л.В.