

## **ВІДГУК**

**офіційного оппонента**

**доктора медичних наук, професора**

**ФЕЦИЧА ТАРАСА ГРИГОРОВИЧА**

на дисертаційну роботу О. Ю. Столярової «Оптимізація променевої терапії хворих на рак легень (чинники ризику неефективності, прогнозування ускладнень, значення пухлинних маркерів та позитрон-емісійної томографії)», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія».

### **Актуальність теми**

Поширеність раку легень (РЛ) серед чоловіків складає 60-65 на 100 тис населення, а серед жінок ~30 на 100 тис, причому, ці показники щорічно зростають. Серед жінок рівень захворюваності на РЛ за останнє десятиліття збільшився майже в 3 рази, зросли й параметри смертності. Разом з підвищенням чисельності хворих жінок, спостерігається статевий диморфізм перебігу РЛ. За прогнозами до 2020 року співвідношення поширеності РЛ у світі змінюватиметься на користь збільшення жінок й зменшення чоловіків.

Прогноз перебігу РЛ і відповідна своєчасна корекція променевої терапії (ПТ) є підґрунтям для підвищення ефективності лікування та виживаності хворих, а пошук нових підходів до прогнозування результатів ПТ є актуальним завданням сучасної онкології. Це вимагає подальшого удосконалення лабораторних прогностичних критеріїв стосовно різних методів комбінованої радіохіміотерапії хворих на РЛ.

В променевій терапії планування, лікування і моніторинг, як правило, базуються на комп'ютерній томографії (КТ) і магнітно-резонансній томографії (МРТ). Ці радіологічні методики склали основу для розвитку тривимірної (3D) променевої терапії (ПТ), стереотаксичної ПТ, модульованої за інтенсивністю ПТ (IMRT), 3D брахітерапії, контрольованої зображенням ПТ (IGRT).

Традиційна КТ і МРТ протягом останніх десятиріч визначали розвиток всієї ПТ. Однак, багаточисельними дослідженнями показано, що ці методики мають не лише переваги, але і недоліки. Контрастне підсилення при КТ і T1-MR не завжди забезпечує достовірну діагностику пухлинного росту. Гіперінтенсивний сигнал на T2-MR корелює з більш високою концентрацією рідини (набряк), але не є специфічною ознакою поширення пухлини. Крім того, зміни, що виникають внаслідок лікування (хірургічне втручання, хіміотерапія, імунотерапія або ПТ), не завжди диференціюються з резидуальною пухлиною або рецидивом. Також, традиційні КТ і МРТ дають інформацію про морфологію, але не про біологію пухлини на основі її метаболізму.

Оскільки висока точність при визначенні країв запланованої мішені має вирішальне значення для успішності ПТ, то інтеграція нових методів візуалізації з високою чутливістю і специфічністю для виявлення пухлинної тканини є надзвичайно важливою для покращення планування і моніторингу ПТ.

В останні роки в літературі широко розглядається питання про використання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) для визначення оптимального формату планування ПТ, а також контролю лікування.

Перевага діагностичної точності ФДГ-ПЕТ в порівнянні з КТ в стадіюванні недрібноклітинного раку легень (НДРЛ) визначило методику як стандартну і загальноприйнятую. Чутливість ФДГ-ПЕТ складає 85% - 90%. При цьому кількість псевдопозитивних і псевдонегативних результатів значно менше, ніж при інших методиках.

На сьогоднішній день результати більш ніж 20 клінічних досліджень (біля 600 пацієнтів), показали, що використання зображення ФДГ-ПЕТ може бути корисним, в першу чергу, через уточнення контуру первинної пухлини і захисту здорових тканин. В цьому контексті важливим є те, що об'єм зони опромінення, визначений за даними ПЕТ, може бути більшим або меншим в порівнянні з об'ємом, одержаним за даними КТ. Однак, на основі показників

специфічності ФДГ-ПЕТ для стадіювання пухлини, можна передбачити, що об'єм вогнища, визначений на основі накопичення ФДГ, більш чіткий ніж об'єм по КТ.

Виходячи з вищевикладеного, слід констатувати, що спроба автора оптимізувати ПТ РЛ та підвищити її ефективність за рахунок розробки та включення в алгоритм планування ПТ нових експертних методів діагностики є актуальним і своєчасним вирішенням важливої радіологічної проблеми.

### **Наукова новизна**

Вперше встановлено гендерні особливості окремих ускладнень пухлинного процесу при різних клініко-гістологічних варіантах перебігу РЛ, метастазування в лімфатичні вузли, головний мозок, кістки та внутрішні органи в контексті з рівнем пухлинних маркерів, параметрів АРВК та ендотеліальної дисфункції судин (ЕДС), вперше з'ясовано статевий диморфізм зв'язку характеру метастазів при РЛ в окремі кістки та суглоби з рівнем в крові остеокальцину та остеопонтину, визначено коморбідні захворювання, від яких залежать особливості перебігу й метастазування РЛ, а також виживаність хворих, вперше доведено роль порушень ендотеліальної функції судин та абсорбційно-реологічних властивостей крові в патогенетичних побудовах окремих складових РЛ, виділено негативні клініко-лабораторні чинники (в тому числі ятрогенні, обумовлені ПТ), що впливають на виживаність хворих з різними варіантами РЛ і довготривалість їх життя, встановлено чинники ізольованої ПТ (потужність, спрямованість на первинний пухлинний процес й метастази) та комбінованої з ХТ, в тому числі групи протипухлинних препаратів і їх дози, від яких залежать кількість і характер ускладнень лікування, виживаність пацієнтів, вперше продемонстровано зменшення ускладнень ПТ після цілеспрямованого використання ПЕТ і комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ).

## **Практична значимість**

Розроблено оптимальну медичну технологію ПТ з використанням ПЕТ/КТ, здатну підвищити якість лікування хворих при різних варіантах перебігу РЛ, в тому числі вдосконалити супутню ХТ на тлі радіотерапії, при цьому за даними клінічного і лабораторного дослідження пухлинних маркерів, параметрів АРВК та ЕФС виділено чинники, що дозволять покращити якість діагностики окремих проявів РЛ та прогнозувати його перебіг, а також розробити прогнозпозитивні й прогнознегативні критерії розвитку ускладнень ПТ.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність Національного інституту раку МОЗ України (м. Київ), ДУ «Національного наукового центру радіаційної медицини НАМН України (м. Київ), КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер» (м. Дніпро), Закарпатського обласного клінічного онкологічного диспансеру (м. Ужгород), Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру (м. Запоріжжя), клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), КНП обласного центру онкології (м. Харків), КУ Одеського обласного онкологічного диспансеру (м. Одеса), Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру (м. Вінниця), Київського клінічного онкологічного центру (м. Київ), Краматорського міського клінічного онкологічного диспансеру (м. Краматорськ), Міжрайонного онкологічного диспансеру (м. Маріуполь), Мелітопольського міського клінічного онкологічного диспансеру (м. Мелітополь), а також в педагогічний процес кафедри онкології і радіології Донецького національного медичного університету (м. Лиман).

## **Ступінь обґрунтованості наукових положень і рекомендацій**

Робота виконана на сучасному науково–методичному рівні, в рамках плану науково-дослідних робіт Національного інституту раку МОЗ

України і є фрагментом теми «Нові підходи та методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (№ держреєстрації 0118U003728), а також теми Донецького національного медичного університету МОЗ України «Обґрунтувати, розробити і впровадити медичну технологію ранньої діагностики та ефективних методів лікування захворювань з урахуванням гендерних й вікових особливостей в різних екологічних регіонах» (№ держреєстрації 0116U004057), в яких здобувачка була співвиконавцем.

Проліковано у Національному інституті раку (м. Київ) з 2000 по 2015 роки 1071 хворий на РЛ віком від 24 до 86 років (у середньому  $59,2 \pm 0,31$  років). Серед пацієнтів було 887 (82,8%) чоловіків і 184 (17,2%) жінки відповідно віком  $59,7 \pm 0,32$  років та  $57,0 \pm 0,89$  років (вік чоловіків виявився достовірно більшим;  $t=3,27$ ,  $p=0,001$ ). Після встановлення діагнозу та визначення поширеності пухлинного процесу всі пацієнти отримували ПТ, а 73,0% з них – комбіновану радіохіміотерапію.

Одержані дані і їх багатофакторний аналіз дозволили автору зробити обґрунтовані висновки про те, що існують гендерні особливості різних варіантів перебігу РЛ, встановлено клініко-патогенетичну значущість пухлинних маркерів (TGF $\beta$ 1, VEGF, CRP, OP, OC,  $\alpha$ 2MG, FN), параметрів АРВК (VV, SV, SE, VE, TR, ST) та ЕФС (ET1, TxA2, HCys, Pgl2, cGMP, NO<sub>2</sub>, PSeI) залежно від локалізації, форми, стадії, морфологічного варіанту і характеру метастазування пухлинного процесу, формування ускладнень, розроблено найбільш оптимальну медичну технологію використання ПТ при РЛ, у тому числі її методики (потужність, радикальна і паліативна, ізольована та комбінована з різними групами хіміотерапевтичних препаратів, спрямована на первинну пухлину й віддалені метастази, з попереднім застосуванням ПЕТ/КТ), виділено інформативні індивідуальні прогностичні критерії розвитку патологічного процесу, подальшої ефективності лікування й формування можливих побічних дій ПТ,

визначений зв'язок ПТ з тривалістю життя пацієнтів та 3-5-річною виживаністю хворих.

### **Структура дисертації**

Дисертацію викладено на 255 сторінках, вона складається з анотації, списку опублікованих робіт здобувачки з обраної теми, переліку умовних скорочень, вступу, 9 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів, 7 розділів власних досліджень), узагальнення й аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури на 48 сторінках, який містить 404 найменування (89 кирилицею і 315 латиною), а також додатку. Роботу ілюстровано 22 таблицями і 57 рисунками.

У вступі відображена актуальність теми, сформульовані мета і завдання дослідження, обґрунтована наукова новизна роботи та практична значимість її результатів.

Огляд літератури викладений на 36 сторінках тексту, ґрунтується на достатній кількості літературних джерел, характеризується критичним підходом до питань, які вивчаються. Стисло проаналізована поширеність і чинники ризику РЛ з акцентуванням таких положень, як статевий диморфізм РЛ та поліморфізм онкоасоційованих генів, що впливає на епідеміологію та прогноз РЛ.

Окремий розділ присвячений прогностичним маркерам пухлини легень. Внаслідок детального аналізу впливає висновок, що клітини пухлини характеризуються особливостями, як то: перепрограмувальним метаболізмом мітохондрій, високим рівнем клітинної гіпоксії, функціонуванням дефектної редокс-системи та нерегульованими рівнями молекул, які формують агресивний фенотип раку. Оцінка перебігу захворювання у пацієнтів з РЛ шляхом визначення швидкості генерування супероксидних радикалів та активності MMP2 і MMP9 дає додаткову

можливість контролювати ефективність протипухлинної терапії, коригувати схеми лікування та підвищувати виживаність хворих.

На основі літературних даних обговорено питання про те, що під час пухлинного росту спостерігається підвищення вмісту TGF1 $\beta$  у периферичній крові, що вказує на активацію механізмів імунної супресії у онкологічних хворих. TGF1 $\beta$  є поліфункціональним цитокіном і належить до найбільш перспективних молекулярних маркерів у хворих на РЛ, оскільки він залучений як у регуляцію процесів клітинної проліферації, диференціювання, апоптозу, так і у внутрішньоклітинні процеси та позаклітинне оточення, тобто в такі процеси, які забезпечують пухлинну прогресію.

В окремому розділі висвітлена ендотеліальна функція судин та реологічні властивості крові при РЛ.

В резюме підсумовані основні, спірні та недостатньо досліджені проблеми, які потребують вирішення. З огляду літератури логічно випливають мета і завдання дослідження.

В розділі II приведена структура групи обстеження в залежності від локалізації, гістологічної структури РЛ, віку та статі хворих, типу перебігу захворювання та прогностичних факторів. Викладені методи, використанні для вирішення завдань роботи: загально клінічні (фізичне обстеження, визначення форми, стадії, ступеня важкості та характеру метастазування пухлинного процесу, оцінка виживаності хворих), рентгенологічні (звичайна рентгенографія, комп'ютерна і магнітнорезонансна томографія легенів, кісток, головного мозку, екстрапульмональних внутрішніх органів, ПЕТ-<sup>18</sup>F-ДГ легенів та лімфатичних вузлів средостіння), ультразвуковий (сонографія лімфатичних вузлів, щитоподібної залози, суглобів, внутрішніх органів), бронхоскопічний, електрофізіологічний (електрокардіографія), морфологічний (оцінка клітинного варіанту пухлини), біохімічний (дослідження в крові концентрацій CRP, FN,  $\alpha$ 2MG), біофізичний (рівень VV), імуноферментний (визначення в крові

вмісту VEGF, ET1, TxA2, Hcys, Pgi2, Esel, Psel, TGFβ1, OC, OP), фізико-хімічний (оцінка параметрів SV, SE, ST, TR, VE), статистичні (непараметричний, кореляційний, одно- і багатофакторний дисперсійний комп'ютерний аналіз).

Таким чином, робота виконана на достатньому дослідницькому матеріалі, здобувачем використані найбільш сучасні методи прогнозування ефективності лікування РЛ, планування ПТ при різних метастатичних формах за умов достатньої тривалості спостереження, що переконує в достовірності одержаних даних. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, регресійного, одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (ліцензійні програми «Microsoft Excel» і «Statistica-Stat-Soft», США).

В розділі III проаналізований статевий диморфізм перебігу РЛ. За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Рао встановлено, що стать хворих достовірно впливає на інтегральні параметри перебігу РЛ, локалізацію пухлинного процесу та характер ускладнень. Як свідчить однофакторний дисперсійний аналіз, від статі хворих залежать сторона ураження легень, локалізація в частках, форма хвороби, гістологічний варіант РЛ та його стадійність, а також розвиток дрібноклітинного раку, аденокарциноми та плоскоклітинної карциноми. Дані приведені і проілюстровані коректно.

В IV розділі приведені дані щодо характеру метастазування РЛ та його впливу на ускладнення, пов'язані з проведенням ПТ.

Встановлено, що метастатичне ураження скелета спостерігається у 21,9% від кількості хворих на РЛ, серед яких співвідношення змін хребта, периферичних кісток і суглобів становить 2:2:1, а ще у 3% з них відзначалося проростання пухлини в ребра, на що в цілому впливали локалізація раку (переважно у верхній частці), його форма росту (переважно периферична), гістологічний варіант (переважно аденокарцинома), що було пов'язане з



іншими клінічними проявами захворювання (наявністю компресійного синдрому і проростанням в трахею з одного боку, метастазування в хребет, клубову кістку і щелепу з другого). Рівень остеоасоційованих маркерів у крові, що корелював із кількістю віддалених метастазів у лімфатичні вузли та органи, залежав від деякої супутньої патології і впливав на виживаність хворих.

За аналогічним форматом проаналізований вплив ПТ на метастази в мозок, нирки та гастроінтестинальну систему (стравохід, гепатодуоденальну зв'язку, дванадцятипалу, тонку, ободову і пряму кишку). Оцінена виживаність в кожній групі спостереження.

У V розділі приведені результати ПТ у хворих на РЛ. Радикальну променеви терапію на первинну пухлину (>60 Гр) отримували 84 (7,8%) хворих на РЛ, радикальну ПТ в комбінації з ХТ – 268 (25,0%), паліативні курси променевої терапії – 158 (14,8%), поєднання ПТ з ХТ в паліативному режимі – 406 (37,9%), ПТ на віддалені метастази – 47 (4,4%) пацієнтів, у комбінації з ХТ – 108 (10,1%). Середні дози променевого впливу на первинну пухлину легені склали  $52,6 \pm 0,89$  Гр, на лімфовузли –  $30,7 \pm 0,94$  Гр, на віддалені метастази –  $40,3 \pm 1,25$  Гр. Сумарна доза опромінення (СДО) складала  $62,6 \pm 1,06$  Гр. Встановлений достовірний корелятивний зв'язок тривалості життя пацієнтів з РЛ з характером проведеного лікування, на що вказують виконані дисперсійний та кореляційний аналіз. Так, існує позитивний зв'язок із сумарною дозою опромінення хворих.

Розділ VI присвячений частоті і характеру ускладнень ПТ хворих на РЛ. Важливість приведених даних підтверджується тим, що місцеві ускладнення спостерігаються в 25-98% випадків ПТ онкологічних захворювань. До загрозливих ускладнень ПТ належить розвиток так званої «радіаційної легені», а за даними літератури до 4% випадків радіаційного пневмоніту закінчується летальним результатом.

Проаналізовані відмінності ступеню впливу окремих видів ПТ на інтегральний характер ускладнень. Доведено, що на інтегральний характер

ускладнень радіотерапії впливають радикальна ПТ+ХТ на легені і паліативна ПТ на метастази. Усього кількість тих чи інших ускладнень, пов'язаних із проведенням променевої терапії у хворих на РЛ, встановлено в 249 (23,3%) випадках, відповідно у 191 (21,5%) чоловіка і 58 (31,5%) жінок (відмінності достовірні;  $\chi^2=8,52$ ,  $p=0,004$ ). За даними дисперсійного аналізу підтверджений вплив статі хворих на частоту розвитку ускладнень лікування.

VII розділ присвячений можливостям ПЕТ в ПТ хворих на РЛ. Встановлено, що клінічний об'єм пухлини, визначений за допомогою ПЕТ- $^{18}\text{F}$ -ДГ достовірно більший, а внутрішньомодальна варіабельність макроскопічного об'єму пухлини менша, порівняно з такими ж даними КТ. При цьому ПЕТ на підставі аналізу метаболічного зображення дозволяє прогнозувати характер подальшої радіотерапії, підвести енергію випромінювання до найбільш функціонально активної ділянки пухлини, що забезпечує підвищення ефективності променевої дії, зменшення її впливу на здорові тканини легені, а в результаті знижує частоту побічних проявів ПТ і, як наслідок, покращує якість життя пацієнтів.

У VIII та IX розділах приведені результати дослідження пухлинних маркерів та їх значущість у хворих на РЛ на тлі проведеної ПТ, а також адсорбційно-реологічні властивості сироватки крові та ендотеліальна дисфункція судин при РЛ.

Встановлено, що у хворих на РЛ у крові зростають показники усіх вивчених пухлинних маркерів (TGF $\beta$ 1, VEGF, CRP, OP, OC,  $\alpha$ 2MG, FN), що спостерігається відповідно в 100%, 100%, 99%, 98%, 97%, 43% і 34% випадків, і пов'язане з формою захворювання (центральна, периферична), гістологічним варіантом (дрібноклітинний, аденокарцинома, плоскоклітинна і крупноклітинна карцинома), зі ступенем диференціації та інтегральною важкістю пухлинного процесу, характером ускладнень первинної пухлини (з ексудативним плевритом, компресійним синдромом, обтураційним ателектазом) і з особливостями метастазування, хоча високий рівень маркерів мало впливає на 3-річну виживаність пацієнтів, а

прогнознегативними критеріями щодо перебігу РЛ є параметри ОР, тоді як у контексті можливих ускладнень хіміопроменевої терапії – концентрації TGF $\beta$ 1 та  $\alpha$ 2MG.

Доведені підвищення рівнів VV, SE, ST і TR, на що впливають стать пацієнтів (VE), локалізація пухлини, її гістологічна форма, ступінь диференціації і важкість перебігу (VV, ST, VE), кількість метастазів у лімфатичних вузлах, віддалених органах і скелеті (VV, VE), залучення у процес плеври і ребер (SV), розвиток компресійного легеневого синдрому (VV, TR), метастазування в хребет (SE, TR, VE), наднирники (VV), головний мозок (SV) і підшлункову залозу (TR). При цьому поверхнево-активні, в'язкоеластичні та релаксаційні властивості крові корелюють з VEGF та іншими параметрами пухлинних маркерів, а прогностичну значущість щодо перебігу захворювання і розвитку ускладнень радіохіміотерапії відповідно мають показники VV і SV.

В останній главі узагальнені одержані дані, виділені та обговорені основні положення у відповідності до завдань роботи.

Висновки логічно випливають з результатів роботи, відображають як наукову (1, 2, 6, 8, 11, 12), так і практичну (3, 4, 5, 7, 9,10) значимість.

Несуттєві зауваження були враховані дисертантом на етапі опоненції роботи. Однак, в дискусійному плані вважаємо за доцільне поставити автору декілька запитань:

- які перспективи використання метаболічних зображень для планування променевої терапії, виходячи з розвитку інноваційних технологій?
- як на Вашу думку, яким діагностичним методом найкраще враховується рухомість вогнища в межах клінічного об'єму опромінення?
- які з пухлинних маркерів за даними багатофакторного аналізу є найбільш чутливими в плані прогнозу ефективності променевої терапії за факторами – локалізація, морфологічний варіант та характерами метастазування раку легень?

## Заключення.

Дисертаційна робота О.Ю. Столярової «Оптимізація променевої терапії хворих на рак легень (чинники ризику неефективності, прогнозування ускладнень, значення пухлинних маркерів та позитрон-емісійної томографії)», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія» є закінченою науково-дослідницькою працею, в якій міститься рішення актуальної проблеми сучасної онкологічної науки – підвищення ефективності ПТ хворих на РЛ і розробки прогностичних критеріїв перебігу захворювання та можливих ускладнень лікування.

За актуальністю обраного напрямку досліджень, новизною, науковим та практичним значенням отриманих результатів робота О.Ю. Столярової відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів... ДАК України», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів № 567 від 24.07. 2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія».

Завідувач кафедри онкології і радіології  
факультету післядипломної освіти  
Львівського національного медичного  
університету ім. Данила Галицького  
професор, доктор мед. наук



Фецич Т.Г.

