

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора кафедри онкології Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Чешука Валерія Євгеновича

на дисертаційну роботу Ковальчука Павла Анатолійовича на тему: **«Тактика
комбінованого лікування хворих з метакхронними метастазами
остеосаркоми в легенях та визначення факторів прогнозу перебігу
захворювання»**

подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 в Національному
інституті раку на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Актуальність теми дисертації. Щорічно в Україні діагностують понад 400 випадків злоякісних пухлин кісток та суглобових хрящів, серед яких більшу частину складає остеосаркома. Діагностика I-II стадій остеосаркоми становить до 30%, тобто значно більше випадків виявлено в III та IV стадіях. Досить часто в процесі лікування через певний період часу розвиваються метастази в легенях. В останні роки при багатьох інших локалізаціях злоякісних пухлин все частіше застосовують тактику хірургічного лікування метакхронних метастазів в легені, печінку, кістки і навіть головний мозок. Автор в своїй роботі провів аналіз і вивчив ефективність комбінованого лікування хворих з метакхронними метастазами остеосаркоми в легенях. Робота є актуальною так як вирішує важливе питання надання допомоги, подовження тривалості життя хворих з метакхронними метастазами остеосаркоми в легенях.

Зв'язок дослідження з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано 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). Здобувач є співвиконавцем цієї НДР.

Наукова новизна отриманих результатів

Проведено рандомізоване дослідження ефективності комбінованого лікування хворих з метастазами ОС в легенях, за результатами якого було доведено доцільність застосування хірургічного втручання у пацієнтів з метастазами ОС в легенях. Автор впровадив модифіковану схему ХТ, показав її ефективність та оцінив токсичність. В дисертаційній роботі проведено оцінку прогностичного значення клінічних та ІГХ маркерів, таких як p53, Pglp та VEGF, на перебіг захворювання у хворих на ОС.

Теоретичне значення результатів дослідження

Отримані результати роботи складають підґрунтя для обґрунтованого призначення комбінованого лікування хворих з метакронними метастазами остеосаркоми в легені. Оцінюючи метод комбінованого лікування з передопераційною хіміотерапією та післяопераційним її застосуванням показано переваги останньої з можливістю навіть в окремих випадках проведення ще одного етапу хірургічного лікування.

Практичне значення результатів дослідження

Автор розробив алгоритм комбінованого лікування хворих з метакронними метастазами остеосаркоми в легенях. Ідентифікував пацієнтів групи високого ризику серед осіб з остеосаркомами кісток шляхом визначення рівня ІГХ факторів (p53, Pglp та VEGF).

Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження. Використано метод рандомізації при формуванні груп хворих. Основні положення дисертаційної роботи, висновки і рекомендації сформовані за результатами комплексного клінічного, інструментального, морфологічного, та імуногістохімічного

дослідження достатнього об'єму клінічного матеріалу хворих на остеосаркому (94 пацієнта досліджуваних груп та 50 пацієнтів контрольного ретроспективного дослідження). Матеріал роботи був оброблений сучасними методами статистики. Надійність та об'єктивність одержаних автором даних гарантована достатньою репрезентативністю вибірки, обсягом та якістю проведених досліджень, а також застосуванням спеціальних сучасних методів статистичного аналізу, що підтверджує вірогідність представлених результатів.

Висновки роботи цілком відповідають поставленій меті, узгоджені із завданнями дисертації. Надані практичні рекомендації.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, у тому числі 6 у провідних фахових журналах, рекомендованих МОН України, 1 стаття у виданні зареєстрованому у міжнародних наукометричних базах, 8 тез у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій; 1 інформаційний лист, отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель, видано методичні рекомендації.

Положення дисертаційної роботи відображені у вказаних публікаціях. Автореферат оформлено згідно вимог. Основні положення дисертації та автореферату ідентичні.

Структура і обсяг роботи

Дисертаційна робота П.А.Ковальчука написана на 140 сторінках машинопису, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, трьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, ілюстрована 16 таблицями, 28 рисунками, списку використаних джерел.

У вступі автором визначена актуальність роботи, мета дослідження, якій відповідають всі поставлені завдання, наведена наукова новизна та практичне значення отриманих результатів.

У першому розділі дисертації представлено огляд літератури, який подано, як аналіз основних наукових публікацій за темою роботи з використанням вітчизняних та переважно іноземних джерел. Автор надає загальну характеристику остеосаркоми, класифікації, епідеміологію, фактори ризику та діагностику. Детально зупиняється в окремому підрозділі на факторах прогнозу остеосаркоми, виділяючи найбільшу інформативність експресії p53, Pglp та VEGF та ряду клінічних факторів, зупиняється на дослідженнях, в яких вивчені результати лікування рецидивних пухлин. Дуже детально автор описує використання хіміотерапії в лікуванні пацієнтів з остеосаркомою, зупиняється на хірургічних методах в лікуванні метастатичного ураження легень при остеосаркомі та променевій терапії, значно розширюючи огляд літератури (до 40 сторінок). В кінці огляду автор наводить резюме в якому формулює завдання роботи.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертації автор демонструє дизайн дослідження, критерії включення та виключення, характеристику пацієнтів в групах. Виявлено суттєву відмінність у середньому віці в досліджуваних групах, вона була меншою в першій групі (16,8 проти 23,57 років). Також білатеральна локалізація метастазів відрізнялась в групах. А це вже могло впливати на травматичність оперативних втручань. За кількістю хворих з метастазами в легенях більше 5 вогнищ також були відмінності в групах. Показано характеристики хворих групи без хірургічного лікування (21 пацієнт) та контрольної групи ретроспективного дослідження. Автор наглядно демонструє схеми лікування пацієнтів в досліджуваних групах, послідовність методів та розроблену методику хіміотерапії. Описані оперативні методи лікування, етапи операцій та методи статистичної обробки даних.

У третьому розділі «Фактори прогнозу перебігу захворювання у пацієнтів з остеосаркомою» наведено дані експресії молекулярно-біологічних маркерів 53, Pglp та VEGF у гістологічних зразках контрольної групи хворих ретроспективного дослідження та досліджуваних груп з

виявленими метастазами. Показано що підвищений рівень експресії p53 суттєво більший в групі хворих з метастазами в легенях і показники 5 річної виживаності пацієнтів достовірно відрізняються в залежності від експресії білка p53. Не було виявлено достовірної різниці у частоті виникнення метастазів в легенях та 5-річної виживаності в залежності від експресії ФРЕС. А показники Р-глікопротеїну корелювали більше з наявністю метастазів в легенях та меншим рівнем 5-річної виживаності. При вивченні зв'язку імуногістохімічних факторів з ступенем лікувального патоморфозу, виявили, що підвищення рівнів p53 та Р-глікопротеїну супроводжувалось підвищенням об'єму життєздатної паренхіми пухлини та зменшенні ступеня лікувального патоморфозу в пухлині та метастазах. При вивченні клінічних факторів прогнозу автор підтвердив дані про значення терміну появи метастазів та кількості метастатичних вогнищ для прогнозування виживаності пацієнтів.

В четвертому розділі «Результати лікування хворих з метастазами остеосаркоми в легенях» проведено аналіз безпосередніх та віддалених результатів терапії в досліджуваних групах хворих. Проведено аналіз лікування груп хворих з передопераційною хіміотерапією, без неї, а лише з післяопераційною хіміотерапією та групу неоперабельних хворих з променевою та хіміотерапією. Показано що оперативне лікування при можливості його виконання сприяє подовженню тривалості життя, в групі з передопераційною хіміотерапією 3-річна загальна виживаність становила 30,3%, в групі без передопераційної хіміотерапії - 41,9%. Аналіз токсичності хіміотерапії другої лінії показав що вона теж статистично значимо була більшою в групі з передопераційною хіміотерапією (44,52% проти 25,64%). Таким чином хіміотерапія перед операцією значно пригнічує загальний стан пацієнтів, і тому хірургічне лікування виконати складніше.

В останньому 5-му розділі дисертації автор проводить аналіз та узагальнення результатів, які перекликаються з даними літератури останніх років.

Висновки відповідають поставленій меті і завданням дисертації. Практичні рекомендації ґрунтуються на висновках та результатах досліджень.

Недоліки в дисертації та авторефераті.

Огляд літератури надто розтягнутий та містить лише 48 джерел за останні 5 років. При наведені даних токсичності хіміотерапії вказано алопецію 3 ступеня, хоч за шкалою існує лише 2 ступені.

В плані дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні запитання:

1. Чому відрізнялась кількість хворих в 1-й та 2-й групах, коли рандомізація була 1:1?
2. Чи не вплинуло на ваш погляд відмінність у середньому віці хворих 1-ї та 2-ї груп та кількості білатеральних уражень метастазами легенів на результати лікування в групах?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Ковальчука Павла Анатолійовича на тему: **«Тактика комбінованого лікування хворих з метакроними метастазами остеосаркоми в легенях та визначення факторів прогнозу перебігу захворювання»** є самостійною закінченою працею, в якій одержані нові клінічні дані щодо рішення актуальної для онкології проблеми - покращити результати лікування хворих з метакроними метастазами остеосаркоми в легенях.

Дисертаційна робота за об'ємом проведеного дослідження, глибиною його аналізу, теоретичним і практичним значенням, науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю та достовірністю висновків, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженому постановою Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, які висуваються щодо

дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 - онкологія.

Професор кафедри онкології,
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця МОЗ України
д.мед.н., професор

