

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Столярової Оксани Юріївни «Оптимізація променевої терапії хворих на рак легенів (чинники ризику неефективності, прогнозування ускладнень, значення пухлинних маркерів та позитронно-емісійної томографії)», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Актуальність раку легенів є однозначною і високою. Незважаючи на зниження захворюваності на РЛ в Україні за останні десятиліття залишається високою смертність, пізня діагностика та низька ефективність лікування. В структурі захворюваності на рак легенів постійно зростає частка цієї патології серед жіночого населення, що віддзеркалює зміни в захворюваності у всьому світі. Необхідно відзначити, що жіноча стать є несприятливим прогностичним фактором щодо загального перебігу РЛ. Сучасні можливості променевої терапії сьогодні суттєво покращують результати лікування і використовуються у значній частці пацієнтів із РЛ. Значний прогрес в індивідуалізації променевої терапії надає використання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) для візуалізації РЛ, а також для встановлення оптимального методу ПТ. Оцінка факторів прогнозу, особливостей метастазування, ускладнень зі сторони органів та систем у хворих на РЛ дозволяють розробити індивідуалізований підхід до методів променевої терапії, в комбінації її з хіміотерапією а в останні роки з таргетною терапією та імунотерапією, які має потенційно ефективні результати і перспективи в подальшому розвитку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана згідно з планом 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 здобувач була співвиконавцем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій

Методологічно дослідження побудовано традиційно: визначено його мету та поставлено завдання, застосовано сучасні об'єктивні методи, положення та висновки дисертації базуються на значному клінічному матеріалі (1071 хворий на РЛ у віці від 24 до 86 років). Всі пацієнти отримували ПТ, а 73 % з них – комбіновану радіохіміотерапію (ПТ+ХТ). Для реалізації завдань роботи використано сучасні методи: рентгенологічні – рентгенографія, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія з фтор-дегідроглюкозою (ПЕТ-¹⁸F-ДГ), ультразвукові, бронхоскопічні, електрофізіологічні, лабораторні (біохімічні, біофізичні, імуноферментні, фізико-хімічні) та морфологічні. Використані методики є адекватними щодо поставлених завдань.

Автор провела коректну статистичну обробку отриманих у дослідженні даних за допомогою комп'ютерних ліцензійних програм "Microsoft Excel" і "Statistica-Stat-Soft" (США). Використано непараметричний, кореляційний, регресійний, одно- і багатофакторний дисперсійний аналізи. Таким чином, дослідження проведено на високому сучасному методологічному і методичному рівні, відповідно до критеріїв доказової медицини, інформативність та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які подані у дисертації, не викликають сумнівів.

Новизна наукових положень, що сформульовані у дисертації, їх практичне значення

За результатами дослідження встановлено особливості метастазування РЛ при різних клініко-гістологічних варіантах та в залежності від статі хворого. З'ясовано статевий диморфізм рівнів пухлинних маркерів, параметрів адсорбційно-реологічних властивостей крові (АРВК) та ендотеліальної дисфункції судин (ЕДС), зв'язок характеру метастазів при РЛ в кістки з рівнем в крові маркерів кісткового метаболізму. Встановлено параметри ізольованої ПТ (потужність, спрямованість на первинний пухлинний процес й метастази) та комбінованої з ХТ, в тому числі групи протипухлинних препаратів, від яких залежать розвиток й характер ускладнень лікування.

Практичне значення роботи полягає у призначенні ПТ з використанням ПЕТ/КТ, що дозволяє підвищити якість лікування хворих, в тому числі вдосконалити супутню ХТ.

Структура і зміст дисертації, дотриманість вимог ДАК України щодо оформлення дисертації та автореферату

Дисертаційна робота побудована за традиційною схемою, викладена на 255 сторінках, складається з анотацій, вступу, 9 розділів (у тому числі огляду літератури, опису матеріалів і методів, 7 розділів власних досліджень), узагальнення і аналізу результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 404 найменування (89 кирилицею і 315 латиною), а також додатків. Роботу ілюстровано 22 таблицями і 59 рисунками. Оформлення дисертації відповідає діючим вимогам.

У вступі автором сформульовані мета та завдання дослідження, відображені новизна та практичне значення результатів, особистий внесок, наведені відомості щодо апробації матеріалів роботи та їх публікації у наукових періодичних виданнях.

Огляд літератури подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних і іноземних джерел переважно останніх 5 років. Розділ змістовний, інформативний, складається з п'яťох підрозділів. Наведено дані стосовно поширеності і чинників ризику РЛ, наявні відомості про прогностичні маркери пухлин, стан ендотеліальної функції судин і

реологічні властивості крові при РЛ, кістковий метаболізм та мікроелементоз при пухлинах, представлено сучасну концепцію ПТ та інших методів лікування РЛ. Шляхом критичного аналізу сучасного стану проблеми, автор розкриває дискусійні аспекти, які потребують глибшого вивчення, обґрунтовуючи актуальність, доцільність та своєчасність свого дисертаційного дослідження.

Другий розділ роботи присвячений розгорнутій характеристиці об'єкту, предмету та методів дослідження. Здобувач надає детальний опис обстежених хворих, використаних клінічних, лабораторних, інструментальних методик, прийомів статистичного аналізу.

Третій розділ («Статевий диморфізм сучасного перебігу РЛ») демонструє чітке уявлення про гендерні особливості перебігу РЛ, які стосуються локалізації патологічного процесу, форми пухлини, частоти різних її гістологічних варіантів, характеру метастазування в лімфатичні вузли. Окремо наголошено, що статеві відмінності перебігу верхньочасткового РЛ визначаються частішим розвитком у чоловіків дрібноклітинного й плоскоклітинного раку, а у жінок – розвитком аденокарциноми, відсутністю верхівкового раку Панкоста-Тобіаса, більшою частотою віддалених метастазів (зокрема, у легені й хребет).

У четвертому розділі («Характер метастазування РЛ та його вплив на ускладнення, пов'язані з проведенням ПТ»), встановлено, що метастатичне ураження скелета спостерігається у 21,8 % хворих на РЛ, серед яких співвідношення змін в хребті, периферичних кістках й суглобах складає 2:2:1. Метастази у головний мозок виявлено у 7,5 % хворих на РЛ (у 2,2 рази частіше у жінок), на що впливають периферична форма, морфологічний варіант (плоско- й крупноклітинна карциноми). Автор вказує, що у 6 % випадків ускладнень ПТ спостерігається різне за ступенем тяжкості гостре порушення мозкового кровообігу, яке щільно пов'язано із супутніми артеріальною гіпертензією й цукровим діабетом. Вживаність пацієнтів з метастазами у головний мозок менша, ніж решти хворих на РЛ. Метастази у нирки (виключно у чоловіків), в паранефральні зачеревні лімфатичні вузли і в надниркові залози виявлені відповідно у 2 %, 2 % і 3 % хворих на РЛ, що залежить від

локалізації первинного пухлинного процесу, ступеня його диференціації та інтегральної тяжкості. Автор зазначає, що у 6% випадків ускладнень радіохіміотерапії розвивається гострий тубуло-інтерстиціальний нефрит на тлі передіснуючих хронічних стромально-каналіцевих змін, що погіршує виживаність пацієнтів, причому доведено, що чинником ризику такого ускладнення є медіастинальний варіант і центральна форма РЛ, застосування в комплексному лікуванні таксанів. Здобувач наводить розподіл частоти проростання РЛ в стравохід, метастазування в підшлункову залозу, мезентеріальні й пахові лімфатичні вузли, в черевну стінку та кишечник, який склав 3:2:2:1:1:1, на що впливають тривалість захворювання, форма пухлинного процесу (центральна, периферична), гістологічний його варіант (дрібноклітинний, аденокарцинома), причому виживаність хворих з пухлинними ураженнями гастроентеральної зони гірша.

У п'ятому розділі дисертації («Результати ПТ у хворих на РЛ») оцінено 3-5-річну виживаність хворих на РЛ і довготривалість життя пацієнтів на тлі радикальної й паліативної ПТ в залежності від різних методів опромінювання (локалізація, потужність) та в поєднанні з ХТ, враховуючи характер використаних груп протипухлинних препаратів, на підставі чого визначено найбільш оптимальні підходи до використання доз опромінювання і медикаментозних засобів.

Результати шостого розділу («Частота та характер ускладнень, пов'язаних із проведенням ПТ у хворих на РЛ») свідчать про високу частоту розвитку ускладнень ПТ+ХТ – у 23,3% хворих на РЛ, що вірогідно пов'язано з проведенням комбінованої радикальної ПТ на первинну пухлину і паліативної ПТ на віддалені метастази, має статевий диморфізм. Розвиток мієлодепресії визначається потужністю ПТ+ХТ, тубуло-інтерстиціального нефриту та езофагіту – високими параметрами, тромбоемболії гілок легеневої артерії – високими значеннями.

Матеріали сьомого розділу дослідження («Можливості ПЕТ у ПТ хворих на РЛ»), демонструють, що показник клінічного об'єму пухлини більший, а значення внутрішньомодальної варіабельної макроскопічного обсягу менші, що визначені за допомогою ПЕТ-¹⁸F-ДГ у порівнянні з такими за даними КТ, до того ж ПЕТ на

підставі аналізу метаболічного зображення дозволяє прогнозувати характер подальшої ПТ, підвести енергію випромінювання до найбільш функціонально-активної ділянки пухлини, що зрештою забезпечує підвищення ефективності променевої дії, зменшує її вплив на здорові тканини легені, а в результаті знижує частоту побічних проявів ПТ і, як наслідок, покращує якість життя пацієнтів.

Результати наступного розділу власних досліджень («Пухлинні маркери та їх значущість у хворих на РЛ на тлі проведеної ПТ») показали, що у хворих на РЛ зростають в крові показники усіх вивчених пухлинних маркерів. Доведено, що це пов'язано з формою захворювання (центральна, периферична), морфологічним варіантом (дрібноклітинний, аденокарцинома, плоскоклітинна й крупноклітинна карцинома), зі ступенем диференціації і з інтегральною тяжкістю пухлинного процесу, характером ускладнень первинної пухлини і з особливостями метастазування, в той саме час вихідний високий рівень маркерів мало впливає на 3-річну виживаність пацієнтів. Обґрунтовано, що прогнознегативними критеріями відносно перебігу РЛ є параметри остеопонтину, тоді як стосовно можливих ускладнень ПТ+ХТ – концентрації трансформуючого фактора зростання 1 і 2-макроглобулінів які можна використовувати для моніторингу процесу лікування.

В останньому, дев'ятому, розділі роботи («АРВК та ЕФС: їх значущість при РЛ на тлі ПТ») викладено дані про стан АРВК та ЕФС у хворих із різними варіантами перебігу РЛ, визначено їх вплив на результати ПТ, оцінено ступінь можливостей прогнозування ефективності лікувальних заходів і розвитку ускладнень опромінювання. Так, встановлено, що РЛ у кожного п'ятого хворого супроводжується інтегральними зрушеннями АРВК, і прогностичну значущість відносно перебігу захворювання і розвитку ускладнень ПТ+ХТ відповідно мають показники об'ємної та поверхневої в'язкості. Наголошено, що РЛ супроводжується порушенням ЕФС, при цьому зміни окремих параметрів мають статевий диморфізм, демонструють кореляційні зв'язки з онкомаркерами, що може мати прогностичну значущість при проведенні ПТ.

Далі автором проведено узагальнення та детальний аналіз отриманих результатів дослідження, наведено висновки і практичні рекомендації, які відповідають поставленій меті і задачам та логічно завершують дисертаційне дослідження.

Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 41 наукову працю, серед яких 1 монографія, 26 статей у вітчизняних та закордонних провідних наукових фахових журналах переліку ДАК МОН України і зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах, 11 робіт в матеріалах наукових форумів різного рівня, одержано 3 патенти на корисну модель.

У наукових працях відображено всі розділи рецензованої роботи.

Зауваження та запитання

1. Зустрічаються русизми в тексті, непереведені з російської мови речення в підписах таблиць і рисунків.
2. Чи були в дослідженні пацієнти з паранеопластичним синдромом?
3. Чому не вивчали значення таких мутацій, як РЕФР-1, АЛК, в прогнозі та результатах лікування?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертант виважено й відповідально адаптував результати проведеного дослідження до основної мети – покращити безпосередні і віддалені результати лікування та якість життя хворих на рак легенів.

Робота Столярової О. Ю. «Оптимізація променевої терапії хворих на рак легенів (чинники ризику неефективності, прогнозування ускладнень, значення пухлинних маркерів та позитронно-емісійної томографії)», є завершеним науковим дослідженням, в якому досягнуто вирішення актуальної для сучасної онкологічної науки і практики проблеми – підвищено ефективність променевої терапії хворих із різними варіантами перебігу раку легенів шляхом розробки її оптимальної медичної

технології з використанням ПЕТ/КТ, вдосконалення підходів до супутньої хіміотерапії, при цьому за даними клінічного і лабораторного дослідження пухлинних маркерів, параметрів адсорбційно-реологічних властивостей крові та ендотеліальної функції судин виділено чинники, що дозволять покращити якість діагностики окремих проявів раку легенів та прогнозувати його перебіг, а також обґрунтовано предиктори розвитку ускладнень променевої терапії.

Робота побудована та оформлена відповідно до чинних вимог, висновки та практичні рекомендації є результатом логічного аналізу отриманих даних, мають конкретну наукову та прикладну пріоритетність та значущість.

За актуальністю теми, обсягом проведеного обстеження, використаним сучасним методам дослідження та обробки інформації, обґрунтованістю та науковою новизною, висновкам і практичним рекомендаціям, а також повнотою викладення у наукових працях, дисертаційна робота Столярової О. Ю. «Оптимізація променевої терапії хворих на рак легенів (чинники ризику неефективності, прогнозування ускладнень, значення пухлинних маркерів та позитронно-емісійної томографії)», що виконана в Національному інституті раку МОЗ України, повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів », затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами та доповненнями), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Професор кафедри онкології
Національного медичного університету
імені О.О.Богомольця
доктор медичних наук, професор


Чешук В.Є.
Відділ
ВІСНИК СЕКРЕТАРІАТУ УНІВЕРСИТЕТУ
19.06.2019