

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

Рак легені довгий час залишається актуальною медико-соціальною проблемою. В Україні в структурі контингенту хворих, які перебували на обліку в кінці 2016 року, найбільшу питому вагу склали хворі саме на злоякісні пухлини легені (7,5% - у чоловіків і 1,4% - у жінок) та зареєстровано більше 16 тис. випадків. Летальність від раку легені займає перше місце в структурі смертності від злоякісних пухлин. До року з дня встановлення діагнозу помирає більше 55% хворих, що пов'язано з пізньою діагностикою (дві третини хворих на момент постановки діагнозу мають регіонарні чи віддаленні метастази) та несвоєчасним зверненням хворих до лікувальних установ.

Удосконалення існуючих та впровадження нових ефективних заходів профілактики, діагностики та лікування онкологічних захворювань у людей це важливе завдання сучасних наукових досліджень в галузі біології та онкології. Дані про діагностичне і прогностичне значення онкомаркерів суперечливі, що вказує на необхідність проведення додаткових досліджень в цьому напрямку. Саме тому вивчення ролі онкомаркерів в діагностиці раку легені, застосування різних режимів ад'ювантної хіміотерапії і променевої терапії має велике значення в підвищенні ефективності лікування хворих.

Саме тому докторська дисертація Столярової О.Ю. яка присвячена оптимізація променевої терапії хворих на рак легені є актуальною і своєчасною.

Свідченням актуальності дисертаційного дослідження є також і те, що воно виконано в рамках основного 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).

Наукова новизна отриманих результатів

У дисертаційній роботі Столярової О.Ю. «Оптимізація променевої терапії хворих на рак легенів (чинники ризику неефективності, прогнозування ускладнень, значення пухлинних маркерів та позитронно-емісійної томографії)», яка уявляє собою об'ємне ретроспективне дослідження 1071 пацієнта з даною патологією.

Автором вперше встановлено гендерні особливості окремих ускладнень пухлинного процесу при різних клініко-гістологічних варіантах перебігу РЛ, і варіантів метастазування з рівнем пухлинних маркерів, параметрів адсорбційно-реологічних властивостей крові та ендотеліальної дисфункції судин, вперше з'ясовано статевий диморфізм зв'язку характеру метастазів при РЛ в окремі кістки та суглоби з рівнем в крові остеокальцину(ОС) та остеопонтину (ОР).

У дисертаційному дослідженні визначено коморбідні захворювання, від яких залежать особливості перебігу й метастазування РЛ, а також виживаність хворих, вперше доведено роль порушень ендотеліальної функції судин та адсорбційно-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 тривалість 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 число розвитку й характер ускладнень лікування, виживаність пацієнтів, вперше продемонстровано зменшення ускладнень ПТ після цілеспрямованого використання ПЕТ і комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ).

Наукову новизну отриманих результатів підтверджують 3 деклараційні патенти України на корисну модель.

Теоретичне значення результатів дослідження

Отримані дисертантом дані є суттєвим вкладом у вирішення проблеми удосконалення променевого лікування хворих на рак легені.

Автором доведена наявність гендерних особливостей різних варіантів перебігу РЛ, встановлено клініко-патогенетичну значущість восьми пухлинних маркерів (TGF β 1, VEGF, CRP, OP, OC, α 2MG, FN), параметрів адсорбційно-реологічних властивостей крові (APBK) (VV, SV, SE, VE, TR, ST) та ендотеліальної функції судин (ЕФС) (ET1, TxA2, HСys, PGI2, cGMP, NO₂, 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.

Таким чином, у дисертації отримало подальший розвиток удосконалення методів комбінованого та комплексного лікування хворих на рак легені.

Практичне значення результатів дослідження

Одержані автором результати дослідження будуть сприяти оптимізації променевої терапії за рахунок розробки нової медичної технології ПТ з використанням ПЕТ/КТ, здатної 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 прогноз-позитивні й прогноз-негативні критерії розвитку ускладнень ПТ.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в науково-педагогічний процес багатьох кафедр онкології та в клінічну практику обласних клінічних онкологічних диспансерів України.

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

Основні положення дисертаційної роботи, висновки і рекомендації сформовані за результатами комплексного клінічного, інструментального, морфологічного, ендоскопічного, імуноферментативного та фізикохімічного дослідження достатньої кількості хворих на РЛ (1071 пацієнт), які були розділені на групи досліджень, адекватно до завдань дисертаційної роботи. Для аналізу отриманих даних використані сучасні методи математичної статистики.

Достатній об'єм клінічних спостережень, рівень досліджень, виконаних з використанням як традиційних, так і сучасних методів, дозволили забезпечити потрібний рівень основних наукових положень дисертації, висновків та рекомендацій.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертації опубліковано 42 наукових роботи, включаючи 1 монографію, 26 статей у вітчизняних та закордонних журналах, зареєстрованих в наукометричних системах і визнаних ДАК України, 12 робіт в матеріалах наукових форумів та 3 деклараційні патенти України на корисну модель.

Структура і обсяг роботи

Зміст дисертації 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 59 рисунками.

Методологічний апарат дослідження не викликає заперечень. У роботі правильно сформульовані об'єкт, предмет, завдання дослідження та відібрані адекватні меті методи та методики, які характеризуються комплексністю і надійністю.

У першому розділі «Рак легені: поширеність, питання патогенезу, прогностичні маркери, лікування (Огляд літератури)» надані дані щодо епідеміології і чинників ризику раку легені. Глибоко проаналізовані питання ролі прогностичних маркерів пухлин і патогенетичних побудов захворювання, стан ендотеліальної функції судин та реологічних властивостей крові. Детально розглянуті особливості кісткового метаболізму та мікроелементозу при пухлинах легень.

В останньому підрозділі автор висвітлює місце і роль променевої терапії серед інших методів лікування раку легені.

Розділ закінчується коротким підсумком огляду літератури з визначенням проблем, які потребують подальшого вивчення.

У *другому розділі* представлена характеристика використаних матеріалів та методів дослідження. Використання автором переважно графіків і діаграм, замість таблиць, сприяє кращому сприйняттю матеріалу.

Третій розділ дисертації присвячений аналізу статевого диморфізму сучасного перебігу раку легені. В цьому розділі автор наводить дані щодо вивчення гендерних особливостей перебігу РЛ, які стосуються локалізації патологічного процесу, параметрів індексу інтегральної стадійності РЛ (STT) у маніфестному дебюті захворювання, форми пухлини, частоти певних гістологічних форм раку у чоловіків і жінок. Також автором представлені дані щодо характеру метастазування РЛ у представників обох статей.

У *четвертому розділі* надані дані щодо характеру метастазування раку легені та його впливу на ускладнення, пов'язані з проведенням променевої терапії. Ретельний аналіз автором значного клінічного матеріалу показав, що метастатичне ураження кістково-суглобового апарату, головного мозку, нирок та органів травлення суттєво залежить від локалізації патологічного процесу, форми і гістологічної будови пухлини, ступеню її диференціації та інтегральної важкості стану хворого. Встановлено, зокрема, що існує прямий кореляційний зв'язок кількості кісткових метастазів з кількістю метастазів у віддалені органи та лімфатичні вузли. Цікавим є також виявлений автором вплив деяких супутніх захворювань на процеси кістково-суглобового метастазування у хворих на РЛ.

Визначено, які саме маркери і їх рівні можуть бути прогнознегативними ознаками щодо розвитку метастазів певної локалізації, і як останні впливають на ускладнення, пов'язані з проведенням променевої терапії.

У *п'ятому розділі* наведені результати променевої терапії у хворих на рак легені. Автором дисертаційного дослідження встановлено, що на

тривалість життя пацієнтів негативно впливають локалізація та форма РЛ, розвиток параканкрозного ексудативного плевриту, проростання пухлини в трахею, стравохід та грудну стінку, а позитивно – індекс потужності ПТ (Ω) на легеню, кількість одночасно призначуваних протипухлинних препаратів, індекс потужності ХТ (Ψ) подофілотоксинів, антиметаболітів та антрациклінових антибіотиків, які підвищують виживаність хворих.

У шостому розділі автор надає дані щодо частоти та характеру ускладнень, пов'язаних із проведенням променевої терапії у хворих на рак легені. З'ясовано, що інтегральний характер ускладнень радіохіміотерапії РЛ відзначається у 23% від кількості хворих на РЛ і достовірно пов'язаний із проведенням комбінованої радикальної ПТ+ХТ на первинну пухлину і паліативної ПТ на віддалені метастази, має статевий диморфізм, визначається потужністю ПТ+ХТ.

Сьомий розділ присвячений з'ясуванню ролі позитрон-емісійної томографії у променевій терапії хворих на рак легені. Автор, на підставі аналізу метаболічного зображення ПЕТ переконливо доводить, що даний метод дослідження 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.

У восьмому розділі наведені результати вивчення значущості пухлинних маркерів у хворих на рак легені на тлі проведеної променевої терапії. Автором констатовано зростання в крові у хворих на РЛ показників усіх вивчених пухлинних маркерів, зокрема, трансформуючого чинника росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), судинного ендотеліального чинника росту (VEGF), С-реактивного протеїну (CRP), остеопонтину (OP), остеокальцину (OC), $\alpha 2$ -макроглобуліну ($\alpha 2$ MG), та фібронектину (FN), що пов'язане з клініко-анатомічною формою захворювання її гістологічним варіантом, ступенем диференціації та інтегральною важкістю пухлинного процесу, характером

ускладнень первинної пухлини і з особливостями метастазування. Але автор дослідження констатує, що високий рівень маркерів мало впливає на 3-річну виживаність пацієнтів і тільки параметри ОР є прогнознегативними критеріями щодо перебігу РЛ, а в контексті можливих ускладнень хіміопроменевої терапії – концентрації $TGF\beta 1$ та $\alpha 2MG$

Дев'ятий розділ присвячений вивченню значущості адсобційно-реологічних властивостей сироватки крові та ендотеліальної дисфункції судин при раку легені на тлі променевої терапії

Узагальнення і аналіз і отриманих даних стисло і чітко підбиває підсумки й висвітлює головні результати роботи.

Сформульовані у роботі *висновки* базуються на отриманих результатах, логічно закінчують дослідження та відповідають поставленій меті і завданням дисертації.

Завершують дисертацію практичні рекомендації щодо використання отриманих даних.

Рекомендації про використання результатів дисертаційного дослідження на практиці

Результати дисертаційного дослідження пропонується використовувати при навчанні студентів вищих медичних закладів, а також лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів, лікарів-курсантів онкологічних циклів, а також у роботі онкологічних закладів України.

Недоліки дисертації та автореферату

Попри безперечну теоретичну і практичну значущість здійсненого дослідження, робота, в той же час, не позбавлена і певних недоліків:

1. Цифрові дані у тексті часто дубльовані діаграмами (Рис 2.1. 2.2 та ін.), що є недоцільним, зокрема тому, що в багатьох діаграмах відсутні числові показники.
2. У підрозділі 4.3. «Ниркові аспекти РЛ» розглядається не тільки кількість хворих з метастазами в нирки, але й з метастазами у наднирники та паранефральні зачеревинні лімфатичні вузли - органів і структур, які не

відносяться до сечо-вивідної системи. Аналогічна ситуація спостерігається і з вивченням зв'язку виживаності пацієнтів на різні варіанти перебігу РЛ з наявністю супутньої патології органів травлення (підрозділ 4.4). Дорозподілу частоти метастазування в органи травлення віднесені метастази в мезентеріальні й пахові лімфатичні вузли та черевну стінку.

3. У висновках дисертації слід було б чіткіше визначити – в чому саме полягає задекларована у її назві «**Оптимізація** променевої терапії хворих на рак легенів...», наприклад, так, як це сформульовано в анотації.
4. Практичні рекомендації у дослідженні сформульовані переважно у вигляді констатації певних фактів, а не пропозицій для використання.
5. Останнє зауваження стосується деяких стилістичних та друкарських помилок, які, на жаль, є в тексті дисертації та авторефераті.

Однак, указані зауваження принципово не знижують якості дисертаційного дослідження.

Зміст положень автореферату є ідентичним основним положенням дисертації, і його оформлення відповідає вимогам МОН України.

В плані дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні запитання:

1. При вивченні показників пухлинних маркерів у крові хворих на РЛ контрольної та основної груп автор пише, що в групі хворих з МГМ концентрація в крові *трансформуючого чинника росту β* (TGF β 1) дорівнювала **501,0 \pm 14,62** нг/мл, *судинного ендотеліального чинника росту* (VEGF) - **453,3 \pm 13,08** пг/мл і *остеопонтину* (OP) - **45,2 \pm 0,68** нг/мл. Далі автор робить висновок: «Можна вважати, що прогнозпозитивними чинниками щодо МГМ при РЛ можуть бути концентрації в крові TGF β 1>**600**нг/мл, VEGF>**550**пг/мл і OP>**50**нг/мл. Звідки взяли ці припущення?

2. У резюме до 7-го розділу і у висновках вказано, що використання ПЕТ під час променевої терапії поліпшує якість життя пацієнтів. Які критерії

використовувались для оцінки якості життя і на підставі яких даних зроблений такий висновок?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

За актуальністю обраного напрямку досліджень, новизною, науковим та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна 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
та онкохірургії Запорізького
державного медичного університету
д. мед. н., професор



А.І. Шевченко

ПІДТВЕРДЖУЮ
Ім'я та прізвище: А.І. Шевченко
Посада: зав. кафедри онкології та онкохірургії
Заклад: Запорізький державний медичний університет
Місце роботи: м. Запоріжжя, вул. Південна, 1