

## *Відгук*

*офіційного опонента на дисертацію Нестеренко Тетяни Миколаївни на тему: «Індивідуалізація консервативного лікування хворих на місцево поширений рак шийки матки з урахуванням факторів прогнозу», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.560.01 Національного інституту раку на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія*

### *Актуальність теми*

Всупереч світовим тенденціям захворюваність на рак шийки матки (РШМ) в Україні протягом останніх років лишається практично незмінною і становить близько 20 випадків на 100 тис. жіночого населення, тобто біля 5 тис. нових випадків на рік. Сьогодні РШМ займає 6 місце у структурі онкологічної смертності жіночого населення і займає провідне місце серед смертності жінок у віці до 30 років. Згідно даних Національного канцерреєстру України (2016 р.), з числа хворих, охоплених спеціальним лікуванням (85,9 %), лише хірургічне втручання проводиться у 33,6 %, тоді як комбінована й комплексна терапія — у 57,2 % пацієток. Для нерезектабельних, регіонарно-метастатичних форм злоякісних новоутворень шийки матки єдиною можливим засобом радикального антинеопластичного впливу є променева терапія (ПТ). Проте, незважаючи на ефективність променевого лікування карцином шийки матки, для девіталізації первинного вогнища її цитостатичний вплив на метастатично уражені лімфатичні вузли малого тазу є недостатнім.

Підвищення ефективності променевого лікування хворих на місцево поширені (МП) форми РШМ здійснюють шляхом застосування різних хіміорадіомодифікаторів, які все частіше використовуються у комплексному лікуванні злоякісних новоутворень, враховуючи їх антипроліферативну, антиметастатичну та цитостатичну дію. Застосування хіміопрепаратів в якості радіомодифікаторів з визначенням біологічних ознак пухлини та

молекулярно-генетичних ознак агресивності пухлинного процесу в плані проведення оцінки безпосередньої ефективності променевого лікування хворих на МП РШМ, на сьогодні є досить актуальним. Перспективним у цьому сенсі є визначення агресивного потенціалу, кінетичних параметрів пухлинного процесу та індексу апоптозу за допомогою методу лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії (ПЦФ).

### ***Наукова новизна***

Розроблені нові та удосконалені існуючі методи консервативної терапії хворих на МП РШМ, що включають застосування ППТ та цитостатичних препаратів у радіомодифікуючих дозах.

Обґрунтована доцільність диференційованого підходу до вибору відповідного хіміорадіомодифікатора залежно від індивідуальних особливостей пухлинного процесу та інших факторів прогнозу захворювання.

Вперше досліджена можливість прогнозування чутливості місцево поширених карцином шийки матки до антинеопластичних впливів та ефективності лікування на субклітинному рівні, визначених за допомогою ДНК-проточної цитофлуорометрії.

Вперше визначені показання та протипоказання до застосування розроблених методів ХПТ з урахуванням індивідуальних особливостей пухлинного процесу та інших клінічно значущих факторів прогнозу.

Розроблено алгоритм обстеження хворих на місцево поширений рак шийки матки з метою отримання інформації про розміри первинного пухлинного вогнища та його анатомічних параметрів, що є необхідним для клініко-дозиметричного планування поєднаної променевої терапії і моніторингу ефективності лікування.

### ***Практична значимість***

Використання хіміорадіомодифікаторів при поєднаній променевій терапії дозволяє покращити безпосередні, найближчі та віддалені результати лікування у хворих на місцево поширений рак шийки матки.

Доведено переваги розроблених методик лікування, за якими об'єктивний ефект лікування у вигляді часткової та повної регресії пухлини достовірно підвищився на 20,1 %.

Дослідження молекулярно-генетичних параметрів пухлин у хворих на МП РШМ є додатковим критерієм ефективності лікування та вибору оптимальних технологій консервативного лікування і своєчасної їх корекції.

Розроблені методики консервативного лікування хворих на МП РШМ впроваджені в практику радіологічних відділень онкологічних центрів і диспансерів.

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

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні в рамках двох науково-дослідних робіт відділення радіаційної онкології Національного інституту раку. Представлена дисертаційна робота присвячена дослідженню можливості прогнозу чутливості місцево поширених карцином шийки матки до антинеопластичних впливів та ефективності лікування на субклітинному рівні. Перспективним у цьому сенсі є визначення агресивного потенціалу, кінетичних параметрів пухлинного процесу та індексу апоптозу за допомогою методу лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії (ПЦФ).

Об'єктом дослідження були 149 хворих на МП РШМ ( $T_{2b-3b}N_{0-1}M_0$ ), яким була проведена ППТ на фоні застосування хіміопрепаратів у радіомодифікуючих дозах (цисплатин, фторафур, гідроксисечовина). Контрольну групу представили хворі на МП РШМ, яким курс ППТ за радикальною програмою проводили без застосування радіомодифікуючих засобів. Структура груп дослідження відповідає поставленим завданням роботи, статистична обробка матеріалу проводилась різними методами з використанням критерію Ст'юдента, коефіцієнту кореляції Пірсона, багатоваріантного логістичного регресивного аналізу. Посилення локорегіонарного лікувального ефекту у процесі ПТ хворих на МП РШМ пов'язане з використанням радіомодулюючих властивостей цитостатичних препаратів, які при ефективному поєднанні з опроміненням забезпечують

аддитивність місцевих терапевтичних впливів, не призводячи до надмірної токсичності (висновок 1).

Одержані дані і їх багатофакторний аналіз, а також застосування методики визначення агресивного потенціалу та чутливості пухлин до цитотоксичних впливів карцином шийки матки на субклітинному рівні дозволили автору зробити обґрунтовані висновки про те, що метод лазерної ДНК-проточної цитофлуорометрії дає можливість одержати суттєву інформацію для оцінки клітинного циклу пухлини при використанні різних хіміорадіомодифікаторів на фоні ПТ, необхідну для своєчасної корекції та індивідуалізації лікувального процесу: зменшення кількості клітин проліферативного пулу – в S та G2 + M-фазах клітинного циклу ( $p < 0,05$ ) корелює з позитивною відповіддю пухлини після лікування (висновок 2).

Автором проведена оцінка проліферативної активності пухлинних клітин, що дозволило визначити перебіг і прогноз захворювання – значне збільшення вмісту Ап/Н-клітин у пухлині після закінчення лікування свідчило про ефективність застосованої методики (висновок 3).

В результаті дослідження встановлено, що розроблені методики радіомодифікації ППТ достовірно ( $p=0,001$ ) покращують безпосередні результати лікування МП РШМ (на 18,7 % – 20,1 %), що корелює із динамікою молекулярно-генетичних ознак пухлини та індексом Ап/Н і свідчить про ефективність консервативного лікування (висновки 4, 5).

Доведено, що визначення динаміки вмісту і плоїдності ДНК клітин може бути додатковим критерієм ефективності лікування. Розроблено алгоритм досліджень для моніторингу ефективності ХПТ у хворих на МП РШМ на етапах лікування, а також визначені показання та протипоказання до застосування розроблених методик (висновки 6, 7, 8).

***Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях***

Результати наукових досліджень відображені у 24 публікаціях: 11 статей, з них 5 – у профільних виданнях, рекомендованих ДАК України, 2

– в міжнародних виданнях; 11 – матеріали з'їздів, конгресів і конференцій, 1 – інформаційний лист; 1 – патент України на корисну модель.

### *Структура дисертації*

Дисертаційна робота написана у традиційній формі, викладена на 164 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу і узагальнення одержаних результатів, висновків практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел: 110 зарубіжних авторів та 136 – вітчизняних авторів і країн СНД. Робота ілюстрована 15 таблицями і 44 рисунками.

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

Огляд літератури викладений на 34 сторінках тексту, ґрунтується на достатній кількості літературних джерел, характеризується критичним підходом до питань, які вивчаються. Виділені основні, спірні та недостатньо досліджені проблеми, які потребують вирішення. З огляду літератури логічно випливають мета і завдання дослідження.

У II розділі приведена клінічна характеристика пролікованих хворих на МП РШМ за розробленими методиками, методики первинного обстеження та моніторингу на етапах лікування. Представлені методи топографії для дистанційної та внутрішньопорожнинної променевої терапії, молекулярно-генетичні методи дослідження.

Таким чином, робота виконана на достатньому дослідницькому матеріалі, здобувачем використані найбільш сучасні променеві методи за умов достатньої тривалості спостереження, що переконує в достовірності одержаних даних. Обробка матеріалу здійснена за сучасними статистичними методами із застосуванням нових комп'ютерних технологій.

У III розділі у вигляді тексту та ілюстрацій (таблиць і рисунків) викладені результати власних досліджень. Приведені дані щодо можливостей проточної цитофлуориметрії у визначенні біологічних ознак пухлини та

молекулярно-генетичних ознак агресивності пухлинного процесу в плані проведення оцінки безпосередньої ефективності променевого лікування хворих на МП РШМ. Автором вперше в Україні отримано досвід визначення критеріїв агресивності пухлинного росту – змін ДНК-статусу пухлинних клонів, що виникають внаслідок поєданого впливу ПТ і хіміорадіомодифікаторів. Обґрунтована доцільність диференційованого підходу до вибору відповідного хіміорадіомодифікатора залежно від індивідуальних особливостей пухлинного процесу та інших факторів прогнозу захворювання. Доведено, що застосування методу ППТ у поєднанні з цитостатичними препаратами у радіомодифікуючих дозах у хворих на МП РШМ має велике наукове та практичне значення.

Описані безпосередні та віддалені результати розроблених методів радіомодифікації при ППТ хворих на МП РШМ: показники об'єктивної відповіді пухлини (повна + часткова регресія) при застосуванні цисплатину збільшились на 18,7 %, фторафуру – на 20,1%, гідроксисечовини – на 16,3% у порівнянні з групою контролю, що отримувала тільки ППТ. Представлений комплекс профілактичних та лікувальних заходів для запобігання ускладнень ХПТ. Доведено, що розроблені методи радіомодифікації достовірно не збільшують загальну та місцеву токсичність у хворих на МП РШМ.

В останньому розділі узагальнені одержані дані, виділені та обговорені основні положення, які склали основу очікуваних результатів. Висновки складаються із 8 пунктів і об'єктивно відображають одержані результати.

Зауважень немає. У плані дискусії прошу дисертантку відповісти на наступні запитання:

1. Чи вважаєте Ви за необхідне застосування радіонуклідних методів дослідження у моніторингу ефективності ХПТ МП РШМ?
2. Чи відрізняються терміни радіомодуляція та радіомодифікація? Чи це синоніми?
3. Яку роль в даному дослідженні відігравав метод проточної цитофлуориметрії?

Поставлені запитання ні в якій мірі не знижують високої загальної оцінки наукового і практичного значення роботи.

***Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам***

Дисертаційна робота Нестеренко Тетяни Миколаївни «Індивідуалізація консервативного лікування хворих на місцево поширений рак шийки матки з урахуванням факторів прогнозу», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія є закінченою науково-дослідною роботою, в якій міститься вирішення актуальної задачі сучасної радіології – підвищення ефективності променевого лікування хворих на місцево поширені форми РШМ шляхом застосування різних хіміорадіомодифікаторів із визначенням біологічних ознак пухлини та молекулярно-генетичних ознак агресивності пухлинного процесу для прогнозу консервативного лікування і оцінки його ефективності.

Результати роботи мають суттєве значення для радіології та онкології. Дослідження виконані на високому методичному рівні, отримані результати мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення.

За актуальністю обраного напрямку досліджень, новизною, науковим та практичним значенням отриманих результатів робота Нестеренко Т.М. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія.

*Завідувач кафедри радіології*

*Національної медичної академії*

*післядипломної освіти імені П.М. Шупика,*

*доктор медичних наук, професор*



*Щербіна О. В.*

*О.В. Щербіна*

*В.В. Тарасюк*