

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Рибіна Андрія Ігоровича

“ОПТИМІЗАЦІЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ: МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПОДОЛАННЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ”, поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 до прилюдного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.07 – онкологія

Актуальність обраної теми.

За показниками смертності рак яєчників (РЯ) випереджає рак тіла матки та рак шийки матки, посідаючи 5-те місце серед причин смерті від усіх пухлин у жінок та 7-ме місце за частотою захворюваності. Відзначається зростання захворюваності в країнах з низьким ризиком, не є виключенням й Україна. У 2017 році в Україні захворюваність склала 16,4 на 100 тис. населення, а смертність – 9,2 на 100 тис. населення. Причому на частку I-II стадій припадає тільки 34,9 % хворих, що були виявлені вперше, а поширені форми складають 65,1 % спостережень. РЯ – досить часте захворювання, основною проблемою діагностики та лікування РЯ залишається відсутність скринінгу та, виходячи з цього, пізня діагностика. У 70–80 % випадків РЯ діагностується на III–IV стадії, коли вже неможливо виконати оптимальну циторедуктивну операцію, тому всі надії лікарів покладаються на ад'ювантну хіміотерапію, де на першому етапі застосовуються препарати платини. Незважаючи на те, що РЯ належить до найбільш чутливих до хіміотерапії пухлин, приблизно у 30–40 % хворих вже сформована або може виникати на фоні лікування резистентність до препаратів платини. Такі пухлини називають платинорезистентними (якщо прогресування захворювання має місце протягом 6 місяців після лікування) та платинорефрактерними (якщо прогресування хвороби має місце під час проведення лікування). Недостатня ефективність існуючих схем прогнозування платинорезистентності у хворих на серозний РЯ пов'язана з досить

поверхневим вивченням фундаментальних медико-біологічних основ цього процесу як на мікрорівні, так і на макрорівні. На сьогодні як в Україні, так і в усьому світі не існує комплексного підходу до прогнозування й підвищення чутливості РЯ до хіміотерапії першої лінії (платинової хіміотерапії), що обумовлює актуальність розробки і застосування такого підходу у пацієнток з РЯ. Таким чином обраний здобувачем напрямок досліджень є актуальним.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі хірургії № 4 з курсом онкології Одеського національного медичного університету МОЗ України відповідно до плану науково-дослідних робіт за темами: «Оптимізація програм комплексного лікування та реабілітації хворих на злоякісні пухлини різних локалізацій» (2010–2014 рр., номер державної реєстрації 0109U008572), «Розробка та впровадження диференційованих підходів до лікування злоякісних пухлин органів малого таза» (2015–2017 рр., номер державної реєстрації 0114U007011).

Метою роботи було підвищити ефективність комбінованого лікування хворих на рак яєчників шляхом індивідуалізації тактики лікування та розробки і застосування патогенетично обґрунтованого алгоритму прогнозування чутливості до препаратів платини.

Використані **методи дослідження** є сучасними та цілком відповідають поставленим завданням. Використано загальноклінічні, інструментальні, морфологічні, гісто- та імуногістохімічні, імуноферментний, молекулярно-генетичні, статистичні. Використані міжнародні критерії оцінки якості життя хворих – шкали SF-36, EORTC QLQ-C30, шкала D. Karnofsky.

Наукова новизна дисертаційної роботи. Вперше в Україні науково обґрунтовано засади нової стратегії медикаментозного лікування хворих на РЯ шляхом застосування алгоритму прогнозування чутливості до похідних платини. На підставі проведеного дослідження вперше визначено комплекс молекулярно-біологічних показників злоякісного росту РЯ, асоційованих із ступенем чутливості новоутворень до платиновмісної хіміотерапії.

Доповнено наукові дані про роль низки клініко-анамнестичних, генеалогічних та морфологічних характеристик у формуванні чутливості РЯ до препаратів платини. Вперше показано, що обтяжений репродуктивний анамнез (безплідність, синдром втрати плода, ускладнення вагітності та пологів, аборти, мертвонародження) визначається у 37,3 % пацієток з платинорефрактерністю, у 31,8 % – з платинорезистентністю та у 29,1 % платиночутливих випадків. Щодо сімейного анамнезу, то онкопатологія серед близьких родичів по висхідній лінії та сибсів зареєстрована у 64,4 % хворих, віднесених до I підгрупи (платинорезистентні пухлини), тоді як у II (платинорефрактерний РЯ) та III (платиночутливий варіант РЯ) підгрупах їх чисельність не перевищувала 10 % ($p < 0,001$).

Уточнено дані про частоту виникнення поліморфізму генів BRSA1, BRSA2, MLH1, MSH2 та CAS 20q13 у пацієток з епітеліальним РЯ та з'ясовано зв'язок із чутливістю епітеліального РЯ до похідних платини.

Доповнено наукові дані про цитогенетичні особливості хромосомного апарату периферичної крові лімфоцитів у жінок з епітеліальним РЯ, різним за чутливістю до препаратів платини. Найбільша кількість аберантних клітин була зафіксована в пацієток з платинорефрактерними пухлинами ($42,2 \pm 8,3$ %), а в підгрупах з платинорезистентними та платиночутливими пухлинами показник складав ($32,5 \pm 6,3$ %) та ($16,5 \pm 4,4$ %) відповідно ($p < 0,05$). Визначені фрагільні сайти, характерні для платинорезистентних, платинорефрактерних та платиночутливих форм РЯ – (FRA (1) (q1.2); FRA (5) (q3.1); FRA (7) (q3.1); FRA (8) (q2.4); FRA (17) (q1.2–1.3), FRA (6) (q2.3–2.4), FRA (3) (p14–15), FRA (3) (q21), FRA (11) (q2.2–2.3), FRA (12) (q2.3–2.4) відповідно.

Вперше вивчено особливості стану системи оксиду азоту в пацієток з епітеліальним РЯ з різною чутливістю до платиновмісної ХТ. Застосування диференційованої терапії дозволило подовжити термін виживаності хворих на РЯ на ($8,5 \pm 0,9$) міс., покращити на 25–30 % показники якості життя (ЯЖ), знизити в 1,5 раза частоту побічних ефектів та ускладнень терапії. Показано достовірне зниження активності системи оксиду азоту та збільшення вмісту

внутрішньоклітинної сірки у хворих на аденокарциному яєчників, рефрактерну до препаратів платини. Вміст нітратів у плазмі крові хворих на РЯ (платиначутливі форми) є вищим, ніж при платинорефрактерних та платинорезистентних пухлинах – $(12,1 \pm 1,2)$ мкмоль/л порівняно з $(7,0 \pm 1,1)$ та $(1,7 \pm 0,4)$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Помірна активність NO-синтази в тканині яєчників була виявлена у 15 (17,4 %) випадках платиначутливого РЯ, але в жодному випадку – при платинорезистентних та платинорефрактерних пухлинах.

Слабка і слідова активність оксиду азоту були зареєстровані в 11 (18,6 %) і 21 (35,6 %) пацієток із платинорезистентним РЯ, а відсутність активності NO-синтази – у 27 (45,8 %) пацієток. Водночас, слідову і відсутність активності NO-синтази відзначали у 3 (6,8 %) і 41 (93,2 %) пацієтки з платинорефрактерним РЯ.

Встановлено, що дефіцит нітратів впливів у хворих на РЯ поєднується із зниженням експресії катехоламінів та активацією системного окисного стресу з порушеннями обміну пуринів у вигляді гіперурікемії.

Вперше визначено зв'язок вмісту VEGF та pAkt зі ступенем чутливості РЯ до препаратів платини. Показано, що у пацієток з платиначутливими РЯ вміст VEGF склав 54 (25–125) пг/мг, тоді як у I підгрупі – 91 (24–271) пг/мл, а у II – 94 (41–191) пг/мл ($p > 0,05$). У I підгрупі вміст VEGFR-1 склав 2,3 (2,0–2,5) пг/мл, у II підгрупі – 2,4 (1,9–3,2) пг/мл, а у III підгрупі – 2,4 (1,9–3,0) пг/мл.

Вміст VEGFR-2 склав відповідно 166 (118–192), 181 (152–239) та 159 (148–190) пг/мл ($p > 0,05$).

Вміст pAkt у пухлинних клітинах хворих I (платинорезистентний РЯ) підгрупи становив 0,35 (0,18–0,46) пг/мл, у II (платинорефрактерний РЯ) – 0,24 (0,15–0,33) пг/мл, III (платиначутливий РЯ) – 0,49 (0,27–0,76) пг/мл, а вміст Bcl-2 дорівнював 42 (15–179) пг/мл у пацієток із платинорезистентним,

45 (24–150) мг/мл – з платинорефрактерним та 110 (32–226) пг/мл – з платиночутливим РЯ ($p > 0,05$).

Вперше у хворих на РЯ визначено комплекс маркерів, асоційованих з чутливістю до препаратів платини на рівні організму та пухлини. До маркерів, асоційованих з платинорезистентністю на рівні організму, віднесено такі параметри: генетична обтяженість, активність катехоламінів, ступінь гіперурікемії; до маркерів прогнозу платинорезистентності на рівні пухлини: активність синтази NO, активність експресії циклінів E та D.

Вперше запропоновано засоби корекції дизрегуляційних порушень у хворих на РЯ та клінічно доведено, що вони є ефективними для подолання платинорезистентності у хворих із відповідним прогнозом.

Практичне значення одержаних результатів. Дістали подальшого розвитку актуальні питання персоніфікованого лікування хворих на серозний РЯ з урахуванням аналізу молекулярно-біологічних маркерів прогнозу резистентності до препаратів платини на рівні організму та на рівні пухлини.

Розроблена, апробована і впроваджена в лікувально-діагностичний процес методика прогнозування ефективності платинової хіміотерапії у хворих на РЯ. Доведено, що застосування розробленого алгоритму надає можливість підвищити показники безрецидивної виживаності та покращити якість життя (ЯЖ) хворих на РЯ (патент України на корисну модель 107273 від 25.05.2016).

Продемонстровано клінічну ефективність і безпеку корекції дизрегуляційних порушень у хворих на РЯ з прогнозованою резистентністю до препаратів платини.

Доведено, що застосування L-арініну, який є донатором оксиду азоту, детоксикаційної терапії та HIPEC у хворих з резистентним до платини РЯ дозволяє покращити результати лікування, а середній показник загальної виживаності склав $(33,1 \pm 1,4)$ міс., DFS – $(17,2 \pm 1,6)$ міс., FFTF – $(17,0 \pm 1,6)$ міс., EFS – $(16,8 \pm 0,9)$ міс., PFS – $(16,9 \pm 0,8)$ міс. (патент України на корисну модель 119677 від 10.10.2017).

Впровадження алгоритмів диференційованого застосування комплексної ХТ у хворих на РЯ в післяопераційному періоді з урахуванням прогнозованої платинорезистентності дозволило оптимізувати тактику клінічного ведення.

Результати досліджень впроваджено в практику Національного інституту раку, КУ «Одеський обласний онкологічний диспансер», «Запорізький обласний онкологічний диспансер», «Черкаський обласний онкологічний диспансер», що засвідчено відповідними актами.

Отримані теоретичні і практичні дані використовуються в навчальному процесі кафедри онкології Запорізького національного медичного університету, кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Дослідження виконане на операційному матеріалі 539 хворих на РЯ III–IV стадій, які перебували на стаціонарному лікуванні упродовж 2006–2010 рр. (ретроспективне дослідження, n=189 хворих) та 2011–2015 рр. (проспективне дослідження, n=350 хворих) на клінічних базах кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету.

– На *ретроспективному етапі* роботи було проаналізовано дані медичної документації 189 пацієток з аденокарциномою яєчників III–IV стадії, яким після оптимальної, субоптимальної або неоптимальної циторедуктивної операції у післяопераційному періоді було проведено ад'ювантну ХТ (6 курсів) препаратами платини (цисплатин – 75–100 мг/м² в/в крапельно з гідратацією й форсованим діурезом кожних 3 тижні). Критерієм розподілу на підгрупи на першому етапі була чутливість пухлини до препаратів платини. На *проспективному етапі* проведено обстеження та лікування 350 пацієток з аденокарциномою яєчників III–IV стадії, яким були виконані оптимальні, субоптимальні чи неоптимальні циторедуктивні операції.

Дослідження виконано на репрезентативному матеріалі з ретельним дотриманням принципів доказової медицини.

Оцінка змісту дисертації.

Дисертацію викладено українською мовою на 354 сторінках машинопису. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Робота ілюстрована 51 таблицею і 61 рисунком. Список використаної літератури включає 391 джерело, з яких 215 латиницею та 176 кирилицею.

Зміст всіх розділів роботи представлено у відповідних публікаціях, підтверджено патентом на винахід, патентами на корисну модель. Автореферат повністю відповідає змісту дисертації.

Анотація роботи містить дані щодо актуальності теми, зв'язку з науковими програмами, мету та завдання дослідження, об'єкт, предмет та практичне значення отриманих результатів досліджень, особистий внесок автора, апробацію результатів дисертації, публікації за темою дисертаційної роботи.

Розділ I містить відомості про епідеміологію, загальні принципи лікування та прогнозування клінічного перебігу раку яєчників, етіологію та патогенез захворювання. Наведені сучасні погляди на молекулярний патогенез раку яєчників, а також аспекти хіміотерапії й молекулярно-біологічні основи медикаментозної резистентності раку яєчника. Розглядаються питання формування та розвитку резистентності до платини, стан системи саногенезу при раку яєчника.

Розділ 2 містить детальний опис контингенту пацієнтів, що прийняли участь у дослідженні та опис дизайну дослідження з описанням всіх застосованих методів. У 3 розділі надана клініко-анамнестична характеристика хворих на рак яєчника, що були залучені до ретроспективного дослідження, сформовані критерії відбору пацієнтів до подальших етапів дослідження. У

розділі 4 аналізуються молекулярно-генетичні особливості хворих на рак яєчника, залучених до ретроспективного дослідження.

Великий інтерес являє 5 розділ, в якому наведено результати вивчення показників дизрегуляційної патології на рівні організму у хворих на рак яєчника ретроспективної групи. У 6 розділі детально описані особливості молекулярного профілю пухлин у хворих на рак яєчника ретроспективної групи. 7 розділ містить оцінку токсичних ефектів лікування у хворих на рак яєчника ретроспективної групи. У 8 розділі наведено обґрунтування алгоритму відбору пацієнтів для проспективного етапу дослідження. Обсяг 3-8 розділів є невеликим, можливо краще було б об'єднати їх, але загалом текст написаний добре, а наведені дані є доказовими.

У 9-му розділі міститься клініко-анамнестична характеристика хворих на рак яєчника, залучених до проспективного дослідження. Автор послідовно наводить загальну характеристику контингенту хворих, аналізує дані клінічних та параклінічних досліджень у пацієток на проспективному етапі після розподілу за рівнем прогнозованої чутливості до препаратів платини. 10-й розділ містить аналіз та узагальнення результатів дослідження.

Розділ містить узагальнення основних наукових результатів та обґрунтування висновків, які цілком відповідають поставленим завданням. Обговорення результатів логічне і послідовне, цілком відображає суть роботи. Висновки та практичні рекомендації послідовно витікають з отриманих результатів досліджень і є логічним завершенням роботи.

Публікації. Основний зміст дисертації викладено у 61 публікації: статті у наукових періодичних виданнях України – 41 та наукових міжнародних – 8; тези конгресів, з'їздів та конференцій – 9; отримано патент України на винахід та 2 патенти України на корисну модель.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені в доповідях та обговоренні на: XII з'їзді онкологів України (Судак, 2011), XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); 17th International meeting of the European society of gynecological oncology

(Milan, 2011), MASCC/ISOO (Berlin, 2013), ESGO Prevention in gynecological malignancies (Antalya, 2016); на науково-практичних конференціях: «Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих» (Вінниця, 2015), «Современная медицина: тенденции развития» (Новосибирск, 2013), «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики онкогінекологічного раку» (Судак, 2009).

Зміст автореферату відображає зміст дисертації та основні положення дисертаційної роботи. Оформлення дисертації цілком відповідає чинним вимогам.

Запитання для дискусії.

1. Яку роль у розвитку платинорезистентності відіграє феномен “синтетичної летальності”?
2. Яка перспектива одночасного застосування препаратів платини та PARP-ігібіторів у хворих на рефрактерний метастатичний рак яєчників?
3. Яку роль в подоланні платинорезистентності може грати хіміо-імунотерапія?

Зауваження щодо оформлення дисертаційної роботи.

У змісті не відображені підрозділи другого розділу, що містить опис методів, використаних у дисертаційному дослідженні. Робота переобтяжена таблицями великого розміру, які б краще було розбити на декілька менших. В роботі немає фармакоеконімічного аналізу запропонованого методу прогнозування.

Наведені зауваження не принципові та не впливають на наукову цінність та практичне значення роботи.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Рибіна Андрія Ігоровича є закінченою, самостійною науковою роботою, в якій розроблені та обґрунтовані наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати, як нове вирішення актуальної наукової задачі - підвищити ефективність комбінованого лікування хворих на рак

яєчників шляхом індивідуалізації тактики лікування та розробки і застосування патогенетично обґрунтованого алгоритму прогнозування чутливості до препаратів платини.

За своєю актуальністю, теоретичною і практичною значимістю дисертаційна робота *Рибіна Андрія Ігоровича* на тему “ОПТИМІЗАЦІЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ: МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПОДОЛАННЯ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ”, відповідає вимогам п. 13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567, що пред’являються до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент:

Доктор медичних наук, професор,
Завідувач кафедри онкології
ДЗ “ЗМАПО МОЗ України”

