

## **ВІДГУК**

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

Чешука Валерія Євгеновича

на дисертаційну роботу Остафійчука Василя Васильовича на тему:

**«Визначення оптимального алгоритму комплексного лікування хворих  
на саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба високого ступеня ризику»**

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.** Саркоми м'яких тканин відносять до рідких онкологічних захворювань, але актуальність їх лікування є високою, що пов'язано з відносно пізньою діагностикою та агресивним перебігом, який проявляється у високих відсотках розвитку рецидивів та метастазів. Причини такого стану лежать в відсутності чітких алгоритмів лікування відносно різних форм СМТ. Автор в роботі проводить порівняння двох комплексних методів лікування, з яких один більш інтенсивний в передопераційному періоді, а в другому акцент зміщено на післяопераційний період. Робота дозволяє визначити індивідуалізований підхід до лікування хворих на саркоми м'яких тканин високого ступеня ризику.

Таким чином, враховуючи вище зазначене, представлене дослідження є актуальним.

**Зв'язок дослідження з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку: «Визначити оптимальний алгоритм комплексного лікування хворих на саркому м'яких тканин високого ступеня ризику» (№ держреєстрації 0116U002406, 2016-2018 рр.).

**Наукова новизна отриманих результатів**

Автор вперше провів порівняльний аналіз результатів комплексного лікування хворих на СМТ кінцівок і тулуба високого ступеня ризику з використанням неад'ювантної хіміопроменевої терапії та адювантної хіміопроменевої терапії, дослідив морфологічні зміни в пухлині, лікувальний патоморфоз при різних методах лікування.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Результати роботи дають можливість індивідуалізовано призначати різні види комплексної терапії в залежності від того наскільки поширена пухлина і виникає необхідність в зменшенні її розмірів для виконання органозберігаючої операції без інвалідизації пацієнта .

### **Практичне значення результатів дослідження**

Отримані в дисертації результати дозволяють рекомендувати широко впроваджувати в практику лікування онкологічних хворих алгоритми лікування СМТ високого ступеня ризику, які дозволяють з одної сторони покращити безпосередні результати лікування і з другої сторони підвищити без метастатичну виживаність хворих.

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

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, використано метод рандомізації при формуванні груп хворих. Основні положення дисертаційної роботи, висновки і рекомендації сформовані за результатами комплексного клінічного, інструментального, морфометричного, та імуногістохімічного дослідження достатнього об'єму клінічного матеріалу хворих на СМТ (81 пацієнт). 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 математичного й статистичного аналізу, що обумовлює вірогідність представлених результатів. Висновки роботи цілком відповідають поставленій меті, узгоджені із завданнями дисертації.

## **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України (з них: 1 – в зареєстрованому в міжнародних наукометричних базах), 8 – у матеріалах і тезах конференцій. Отримано патент України на корисну модель.

## **Структура і обсяг роботи**

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, який містить 133 джерела (13 кирилицею, 120 латиницею). Дисертація викладена на 151 сторінці машинописного тексту, ілюстрована 68 таблицями та 42 рисунками.

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 має обсяг 34 сторінки і складається з 5 підрозділів. В огляді літератури детально оглянуті епідеміологія та етіологія СМТ, методи діагностики, класифікації, стадіювання, прогноз та методи лікування. В кінці огляду автор наводить резюме в якому формулює завдання роботи. Літературні джерела в огляді за останні 5 років займають 50%. Автор підсумовує необхідність розробки алгоритму комплексного лікування СМТ високого ступеня ризику.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертації автор демонструє дизайн дослідження, критерії включення та виключення, клінічну характеристику обстежених хворих, клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, оцінку лікувального патоморфозу, оцінку ефективності лікування за RECIST 1.1 та токсичність лікування за СТС NCIC. Використані адекватні методи статистичної обробки даних.

У третьому розділі «Результати власних досліджень» автор описує результати лікування в групах. Спочатку надані результати лікування 1-ї групи. Показано результати в залежності від статі, віку, морфологічної будови пухлини. Оцінено частоту токсичних проявів НПХТ та частоті і важкості післяопераційних ускладнень. Відмічено, що у жінок був вірогідно кращий ефект судячи з показника ВЧЖПК та RECIST, а також було встановлено при яких морфологічних підтипах був кращий лікувальний ефект від НПХТ, це були ліпосаркоми та ангіосаркоми. При оцінці безпосередніх результатів лікування пацієнтів 2-ї групи були отримані інші результати, які проявились кращим рівнем регресії пухлин у чоловіків ніж у жінок. При аналізі результатів лікування в різних гістологічних підтипів достовірної відмінності не було встановлено, проте найкращий ефект був при злоякісній мезенхіомі. Токсичні прояви лікування в 2-й групі не перевищували 5% і мали схожий з першою групою профіль токсичності. Післяопераційні ускладнення розвивались в 2 рази частіше в 2-й групі, що пов'язано з застосуванням променевої терапії перед операцією.

В другому підрозділі проведено аналіз віддалених результатів лікування в групах. В першій групі 3-річна загальна та без метастатична виживаність склали 75% ( метастали розвинулись у 10 хворих), а без рецидивна 87,5% (рецидиви були у 5 пацієнтів). Цілком логічно було, що кращі результати виживаності спостерігались у випадках розвитку регресії пухлини у відповідь на лікування за критеріями RECIST 1.1. Не було виявлено взаємозв'язку виживаності з показником ВЧЖПТ.

У 2-й групі 3-річна загальна виживаність склала 70,7% (12 пацієнтів померли), безметастатична – 58,5% (метастази розвинулись у 17 пацієнтів) а без рецидивна була значно більша 89,5% (рецидиви виникли у 4 пацієнтів). За віком у даній групі виявили переважання метастатичного ураження у хворих більш старшого віку. Не було виявлено статевих відмінностей в групі за частотою розвитку рецидивів та метастазів. Не було виявлено статистично значущої різниці показників загальної виживаності від

відповіді пухлини на лікування за критеріями RECIST 1.1, проте при аналізі вільної від захворювання виживаності та без метастатичної виживаності зафіксовані були суттєві відмінності у пацієнтів з регресією та прогресуванням за критеріями RECIST 1.1. У випадку оцінки безрецидивної виживаності було відмічено протилежні результати - кращі у випадку прогресії за RECIST 1.1. (100% відсутності рецидиву). Оцінка лікувального патоморфозу (ВЧЖПТ) не показало взаємозв'язку, при оцінці загальної та без метастатичної виживаності. У той час, як при оцінці безрецидивної виживаності були отримані ті ж самі цікаві результати – кращий показник безрецидивної виживаності при негативному ефекті лікування на відміну від позитивного ефекту лікування де рецидиви розвивались частіше.

В 4-му розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор проводить аналіз результатів, спів ставляє їх з літературними даними, формулює висновки.

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

#### **Недоліки в дисертації та авторефераті.**

В складі ускладнень хіміотерапії помилково наведено алопецію 3 ступеня, так як всього є 2 ступеня. Є окремі діаграми де діже дрібний шрифт, який неможливо прочитати. Вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

#### **В плані дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні запитання:**

1. Як ви можете пояснити зменшення частоти рецидивів у другій групі у випадках де не було позитивної відповіді на лікування за даними RECIST 1.1 та ВЧЖПТ
2. В другій групі був метастаз в пахові лімфатичні вузли, що рідко зустрічається. При якому морфологічному типі пухлини це виникло?

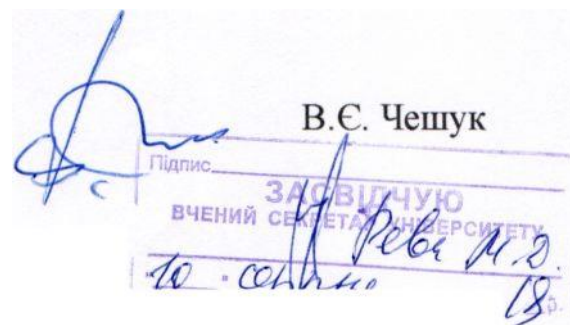
3. Доведено що НПХТ (при лікуванні інших злоякісних пухлин) покращує результати виживаності у випадках повної морфологічної регресії. Чи відомі Вам такі результати? Чи потрібно досягати повної регресії у лікуванні СМТ використовуючи НПХТ?

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Остафійчука Василя Васильовича на тему: **«Визначення оптимального алгоритму комплексного лікування хворих на саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба високого ступеня ризику»** є самостійною закінченою працею, в якій одержані нові клінічні дані щодо рішення актуальної для онкології проблеми - покращити результати лікування пацієнтів з СМТ високого ступеня ризику.

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



В.С. Чешук  
Підпис  
ЗАТВІДЧУЮ  
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАРЬ УНІВЕРСИТЕТУ  
10.08.2018