

## **Відгук**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу Майданевич Н.М.  
«Індивідуалізація прогнозування та профілактики розвитку токсичності  
хіміотерапії у хворих на метастатичний рак грудної залози»  
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.07 – онкологія**

**Актуальність обраного напрямку.** Вивчення проблеми прогнозування та подолання токсичності хіміотерапії та розробка ефективних методів її лікування є одним із пріоритетних напрямів сучасної онкології.

В Україні і в розвинутих країнах світу рак грудної залози (РГЗ) у жінок в структурі онкологічної захворюваності займає провідне місце серед усіх випадків раку. Більшість хворих на РГЗ отримують комбіноване лікування, яке включає проведення хіміотерапії після операції (ад'ювантна хіміотерапія), а при поширених пухлинах – і до неї (неoad'ювантна хіміотерапія). При наявності віддалених метастазів - проведення паліативної хіміотерапії є основним методом лікування. Використання хіміотерапії (ХТ) дозволяє зменшити ризик рецидивів на 12 %, а ризик смертей на 11 % та підвищити 5-річну безрецидивну виживаність на 3,2 %, 5-річну загальну виживаність – на 2,7 %. Але ХТ може викликати ускладнення, які значно погіршують ефективність лікування хворих, оскільки потребують зниження дози протипухлинного препарату або подовження інтервалів між циклами ХТ, що погіршує результати лікування та якість життя таких пацієнток.

За даними літератури, останнім часом все більше уваги приділяється молекулярно-генетичним дослідженням спадкового індивідуального потенціалу організму метаболізувати токсичні речовини та їх похідні. У світі ведуться дослідження потенційної ролі генетичного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (GST) та метилен-тетрагідрофолат-редуктаза (МТНТFR) у захисті організму від оксидантного стресу і у детоксикації хіміопрепаратів. Проте,

незважаючи на глибоке вивчення окремих аспектів цього питання, дотепер проблема подолання токсичності ХТ нерозв'язана.

На сьогодні у світі відсутні дані стосовно рандомізованих досліджень факторів ризику токсичності хіміотерапії у хворих на РГЗ. Стандарти терапії супроводу ХТ в Україні відсутні. Актуальним питанням залишається виділення сучасних прогностичних факторів токсичності ХТ для оптимізації лікування хворих на РГЗ.

Дисертаційна робота Майданевич Н.М. присвячена вирішенню актуального науково-практичного завдання – покращення якості життя внаслідок зменшення токсичних проявів ХТ шляхом розробки та впровадження індивідуалізованої та патогенетично обґрунтованої терапії супроводу у хворих на метастатичний РГЗ.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є закінченим самостійним науковим дослідженням. Здобувач визначила тему дослідження, провела інформаційно-патентний пошук, проаналізувала наукову літературу, сформулювала мету і завдання. Автор самостійно провела клінічне обстеження хворих. Автором безпосередньо реалізовано протокол дослідження, контроль за його виконанням, оцінено результати лікування та сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено статистичну обробку, теоретичне узагальнення отриманих результатів, а виявлені закономірності, сформульовано у висновках та практичних рекомендаціях. В публікаціях у співавторстві реалізовано наукові ідеї здобувача.

**Наукова новизна** дослідження та отриманих результатів полягає в тому, що на підставі проведеного дослідження автором вперше отримано нові наукові дані щодо прогнозування і профілактики токсичності ХТ за схемою паклітаксел + карбоплатин (ТС) у хворих на метастатичний РГЗ. Отримано нові наукові дані щодо доцільності визначення поліморфізму генів MTHFR та GSTP1 у прогнозуванні розвитку гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ за схемою ТС. Вперше розроблено комплекс прогностичних клініко-лабораторних критеріїв та молекулярно-генетичних маркерів токсичності ХТ за

схемою ТС та виокремлено хворих групи високого ризику розвитку ускладнень ХТ. Вперше розроблено й застосовано алгоритм прогнозування і профілактики токсичності ХТ за схемою ТС у хворих на метастатичний РГЗ групи високого ризику ускладнень, що дозволило мінімізувати ускладнення ХТ, покращити якість життя та безпосередні результати лікування хворих.

**Практичне значення** отриманих результатів в тому, що на основі дослідження розроблено, апробовано і впроваджено в медичну практику алгоритм прогнозування і профілактики гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ, що дозволило попередити ускладнення протипухлинної терапії або зменшити їх прояви, провести лікування в повному обсязі й у визначені терміни та покращило якість життя хворих на метастатичний РГЗ.

Отримані результати впроваджено в клінічну практику Національного інституту раку, хіміотерапевтичних відділень Закарпатського, Миколаївського, Черкаського обласних онкологічних диспансерів, ТОВ «Медичний центр «Добробут-стаціонар» м. Київ; видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я обласних клінічних лікарень, обласних онкологічних диспансерів, що засвідчено 21 актом на впровадження.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, наукових висновків та практичних рекомендацій.** Наукові положення, висновки та практичні рекомендації логічно витікають з отриманих результатів, є достовірними та обґрунтованими, оскільки базуються на адекватному методологічному підході, достатньому за обсягом клінічному матеріалі – дисертаційна робота ґрунтується на результатах дослідження 101 хворої на метастатичний РГЗ. Розробка і застосування патогенетично обґрунтованого алгоритму прогнозування і профілактики гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ повністю розкрито в 5 завданнях. Використано комплекс сучасних методів обстеження – загальноклінічні, інструментальні, молекулярно-генетичні, статистичні, оцінка якості життя за опитувальником European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D).

Загальна кількість пацієнтів, залучених у дослідження, надала можливість автору в кожному з фрагментів роботи сформулювати адекватні групи та підгрупи пацієнтів. Загалом методичний рівень відповідає сучасному рівню методів наукового дослідження.

Висновки та практичні рекомендації дослідження узгоджуються зі змістом дисертаційної роботи, обґрунтовані та достовірні, мають наукове та практичне значення.

Отже, тема і завдання дисертації є актуальними для сучасної онкології, а дисертаційна робота виконана в межах державних планових наукових досліджень.

**Відомості про повноту публікацій.** Результати дисертаційного дослідження оприлюднено на наукових і вітчизняних форумах, викладено у 22 публікаціях, у т. ч.: 9 статей у провідних фахових рецензованих вітчизняних виданнях, 2 – у наукових міжнародних; 9 – у матеріалах і тезах конференцій; отримано 1 інформаційний лист та 3 патенти України на корисну модель. Практичні рекомендації чітко визначають спрямування наукових результатів на впровадження в клінічну практику.

**Відповідність змісту дисертаційної роботи вказаній спеціальності.** Зміст дисертаційної роботи Майданевич Н. М. «Індивідуалізація прогнозування та профілактики розвитку токсичності хіміотерапії у хворих на метастатичний рак грудної залози» відповідає спеціальності 14.01.07 – онкологія.

**Оцінка змісту дисертації.** За структурою дисертація є традиційною, відповідає вимогам ДАК, викладена українською мовою на 160 сторінках машинопису; складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 30 таблицями, 23 рисунками; список літератури налічує 152 джерела (38 кирилицею та 114 латиницею).

Основний зміст розділів та результати роботи представлено у відповідних публікаціях, підтверджено патентами на корисну модель, автореферат повністю

розкриває зміст дисертації та логічно і стисло відображає її положення, висновки та практичні рекомендації.

**У вступі** автор обґрунтовує актуальність проблеми, зв'язок з державними науковими програмами, мету, об'єкт, предмет дослідження, наукове та практичне значення результатів та особистий внесок, апробацію дисертації, публікації.

Вступ містить необхідну інформацію, істотних зауважень немає.

**Розділ 1** «Сучасний стан проблеми лікування метастатичного раку грудної залози: огляд літератури», який складається з 3 підрозділів, містить відомості про сучасні погляди на ХТ метастатичного РГЗ, загальні принципи лікування та прогнозування клінічного перебігу, роль молекулярно-генетичних факторів у розвитку токсичності ХТ. Автор ґрунтовно проаналізував сучасні та фундаментальні джерела вітчизняної та зарубіжної наукової літератури і основну увагу сконцентрував на розвитку новітніх знань у галузі медико-біологічних основ лікування хворих на РГЗ та профілактики ускладнень ХТ, необхідності удосконалення існуючих методів прогнозування і розробки нових стратегічних підходів.

**Розділ 2** «Матеріали та методи дослідження» містить вичерпну інформацію щодо методології дослідження, загальної характеристики пацієнтів, дизайну та критеріїв залучення хворих, алгоритму обстеження, лікування та спостереження на двох етапах – ретроспективному та проспективному.

Залученим у дослідження хворим на метастатичний РГЗ до початку лікування було застосовано діагностичний клініко-інструментально-лабораторний комплекс досліджень з метою визначення ступеня ризику розвитку хіміотерапевтичних ускладнень. Хворі до початку проведення першого курсу ХТ надали письмову згоду на участь у дослідженні і пройшли рандомізацію 1:1 за методом «конвертів» (самостійно обирали один з двох конвертів, у якому зазначалась група лікування). В дослідження залучено 101 хвора. Програма дослідження була схвалена комісією з біоетики Національного інституту раку.

Хворі отримали ХТ за схемою, що включає внутрішньовенне (в/в) введення паклітакселу  $75 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день та карбоплатину АUC – 6 в/в в 1-й день. Тривалість циклу становила один день, а інтервал між курсами – 3 тижні. Показники системи крові оцінювали на 7-й, 14-й день та перед кожним курсом ХТ протягом 6-ти курсів ХТ. Реєструвалася кількість випадків анемії, тромбоцитопенії, нейтропенії, інших інфекційних ускладнень, наявність відстрочок у проведенні курсів ХТ. У разі виникнення гематологічного ускладнення (анемії, лейкопенії) пацієнти обох груп отримували лікування із застосуванням гемостимулюючих препаратів та колонієстимулюючих факторів. Прояви гастроінтестинальної токсичності оцінювали після кожного курсу хіміотерапії на етапах проведення ХТ. Реєстрували кількість випадків нудоти та блювання, ураження слизової оболонки травного тракту.

До I групи (основної) увійшла 51 хвора на метастатичний РГЗ з високим ступенем ризику розвитку хіміотерапевтичних ускладнень, яким проведено ХТ за схемою ТС із застосуванням терапії супроводу з метою попередження токсичних проявів ХТ; до II групи (контрольної) – 50 хворих групи високого ризику розвитку токсичних проявів ХТ, які отримували хіміотерапевтичне лікування за схемою ТС без застосування терапії супроводу. Терапія супроводу в даній групі хворих призначалась лише при виникненні ускладнень ХТ.

Застосування терапії супроводу розвитку гастроінтестинальної токсичності передбачало комбіноване застосування препаратів ондансетрону в дозі від 24 мг на добу та дексаметазону 4 мг двічі на добу до початку лікування впродовж чотирьох днів ХТ. Профілактика розвитку гематологічної токсичності передбачала контроль загального аналізу крові один раз, а при необхідності – двічі на тиждень. При зниженні показників у загальному аналізі крові хворим призначались колонієстимулюючі та гемостимулюючі препарати.

В дисертації використані сучасні методи біостатистики. Багатофакторний аналіз представлений з чітким зазначенням критеріїв вибору параметрів, умотивовано вибір використаних параметричних і непараметричних тестів, наведено 95 % довірчий інтервал і значення використаних статистичних

критеріїв, а не лише значення рівня вірогідності (достовірності) відмінностей. Усі розрахунки статистичних критеріїв були виконані за допомогою пакету програм Statistica 10.0.

**У розділі 3** «Результати власних досліджень», який складається з 5 підрозділів, проаналізовано ускладнення ХТ за схемою ТС на підставі результатів клінічного, лабораторного та інструментального методів обстеження. Описані частоту та ступінь вираженості проявів токсичності хіміотерапії. Досліджено, що застосування розробленої терапії супроводу у хворих основної групи вдвічі зменшило частоту випадків і ступінь проявів гастроінтестинальної токсичності порівняно з хворими контрольної групи: нудоти – на 52,9 % (96,0 % проти 43,1 %), блювання – на 36,2 % (42,0 % проти 5,8 %), ( $p < 0,05$ ). Прояви еметичного синдрому у хворих основної групи не перевищували 1 ступеня токсичності, а у хворих контрольної групи, частіше спостерігали 2 та 3 ступінь токсичності ( $p < 0,005$ ). На етапах проведення ХТ гематологічну токсичність частіше спостерігали у хворих контрольної групи: анемію – на 28,9 %, лейкопенію на – 14,3 %, тромбоцитопенію – на 24,6 % порівняно з основною групою ( $p < 0,005$ ). Автром встановлено, що ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності ХТ був вищим у хворих з генотипом G/G гена GSTP1, порівняно з хворими з генотипом A/A чи A/G. А ризик розвитку гематологічної токсичності був вищим у хворих з генотипом C/T гена MTHFR порівняно з хворими з генотипом C/C та T/T.

**У розділі 4** «Багатофакторний аналіз та прогнозування виникнення токсичності хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний РГЗ» Визначено фактори прогнозування розвитку токсичності ХТ, шляхом побудови факторних моделей пропорційних інтенсивностей Кокса та розрахунку співвідношення ризиків з 95 % інтервалом вірогідності. За результатами дослідження, до факторів високого ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності ХТ за схемою ТС віднесено: хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту ( $p = 0,001$ ), проведення більше 3 курсів ХТ ( $p = 0,05$ ), метастатзи в печінку ( $p = 0,04$ ), генотип G/G гена GSTP1 ( $p = 0,001$ ), вік хворих  $\leq$

45 років. До факторів ризику гематологічної токсичності: попередня ХТ ( $p=0,05$ ), генотип С/Т гена МТНFR ( $p=0,05$ ), метастатзи в кістки скелета ( $p=0,04$ ), вік хворих  $\leq 45$  років, рівень гемоглобіну  $\leq 100$  г/л ( $p=0,03$ ), кількість тромбоцитів  $\leq 150$  г/л ( $p=0,07$ ) та лейкоцитів  $\leq 2,0 \times 10^9$  /л ( $p=0,04$ ) після першого курсу ХТ.

**У розділі 5** «Оцінка якості життя хворих на метастатичний РГЗ та безпосередні результати лікування» проаналізовано якість життя хворих до лікування, після трьох і шести курсів ХТ, а також безпосередні результати лікування. Досліджено, що рівень якості життя та безпосередні результати лікування були кращими у хворих, які отримали ХТ із застосуванням розробленої автором терапії супроводу.

**У розділі 6** «Алгоритм прогнозування та профілактики розвитку токсичності хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний РГЗ» представлено розроблений алгоритм прогнозування та профілактики токсичності ХТ за схемою ТС з урахуванням клініко-лабораторних критеріїв та молекулярно-генетичних (поліморфізм генів GSTP1 і МТНFR) факторів прогнозу у хворих на метастатичний РГЗ.

**У розділі 7** «Аналіз та узагальнення результатів», детально обговорено та узагальнено результати дослідження з урахуванням досягнень у галузі молекулярної біології і теоретичної онкології, патогенетично обґрунтовано розроблений алгоритм прогнозування токсичності та лікування ХТ, узагальнено основні наукові результати та обґрунтовано висновки, які цілком відповідають поставленим завданням. Обговорення результатів відображає сутність і вагомість виконаної роботи.

Дисертація закінчується 5 висновками, практичними рекомендаціями та 3 додатками, у яких містяться й акти впровадження. У висновках подано найважливіші наукові та практичні результати. Висновки та практичні рекомендації послідовно витікають з отриманих результатів досліджень і є логічним завершенням роботи. Вірогідність одержаних результатів підтверджена їх адекватною статистичною обробкою.



В авторефераті в повному обсязі розкрито основний зміст дисертаційної роботи. Оформлення дисертації цілком відповідає чинним вимогам.

**Зауваження.** Окремі стилістичні та термінологічні неузгодження є незначними, не знижують загальної високої оцінки роботи. Більша частина зауважень, що виникли під час вивчення дисертаційної роботи, була врахована та виправлена. Принципових зауважень до дисертаційної роботи не маю.

**У ході рецензування дисертаційної роботи виникло кілька запитань:**

1. Чи існують стандарти профілактики і прогнозування токсичності хіміотерапії?
2. Чи можливе застосування розробленого Вами алгоритму прогнозування та профілактики токсичності хіміотерапії при інших злоякісних захворюваннях?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Майданевич Наталії Миколаївни «Індивідуалізація прогнозування та профілактики розвитку токсичності хіміотерапії у хворих на метастатичний рак грудної залози», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія є закінченою науково-дослідною роботою, в якій міститься вирішення актуальної задачі сучасної онкології – підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих на метастатичний рак грудної залози шляхом вдосконалення методів прогнозування, профілактики та лікування ускладнень хіміотерапії.

Дисертаційна робота Майданевич Н.М. за актуальністю, теоретичним і практичним значенням, обсягом, формою та повнотою викладених наукових результатів повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами та доповненнями), щодо дисертаційних

біт, а здобувач Майданевич Н.М. заслуговує на присудження наукового  
упеня кандидата медичних наук (доктор філософії) за спеціальністю 14.01.07  
онкологія.

відбувач кафедри онкології та радіології  
радіаційною медициною  
країнської медичної стоматологічної академії  
мед.н., професор

В.П. Баштан

