

Відгук

офіційного опонента д. мед. н., Верещаки Романа Івановича, завідувача кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, на дисертаційну роботу Лободи Антона Дмитровича «Комплексне лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Актуальність теми

Згідно світовим тенденціям захворюваність на рак грудної залози (РГЗ) в Україні продовжує зростати та на 2016 рік склала 74,4 випадки, а смертність 30,2 випадків на 100 тис. жіночого населення України. 5-річна загальна виживаність пацієнток, хворих на РГЗ 0-1 стадій часто досягає 100%, при ПА більше 90%, а от при ураженні регіонарних лімфатичних вузлів ситуація гірша, іноді цей показник не досягає 70%. Такі форми захворювання відносять до місцево поширеного (МП) РГЗ. При МП РГЗ лікування часто починають з неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ). Застосування цього методу направлено на покращення віддалених та безпосередніх результатів лікування, що напряду впливає на можливість виконання органозберігаючих (ОЗО) та реконструктивно-відновних операцій (РВО). Естетична хірургія при РГЗ на сьогодні виходить на високий рівень та направлена на полегшення соціальної адаптації та покращення якості життя пацієнтки після проведеного комплексного лікування. Нажаль, часто ефективність НПХТ недостатня, що спонукає науковців на подальший пошук методик її покращення. Розроблені численні методи фізичної та хімічної модифікації хіміотерапії, зокрема гіпертермії, яка вже неодноразово довела свою ефективність в онкології. У роботі вивчено різновид гіпертермії – магнітотермію (МТ). Робота є актуальною так як вирішує важливе питання комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози.

З огляду на викладене та обмежену кількість досліджень комбінованого використання МТ та НПХТ при лікуванні хворих на МП РГЗ та з метою покращення результатів стандартного лікування було розроблено методику та проведено клінічне дослідження по застосуванню НПХТ з використанням МТ у комплексному лікуванні хворих на МП РГЗ.

Зв'язок дослідження з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи Національного інституту раку «Розробити алгоритм комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози» (номер державної реєстрації 0112U000021; 2012–2014 рр.) та «Розробити нові методики неoad'ювантної терапії хворих на рак грудної залози» (номер державної реєстрації 0115U000814; 2015–2017 рр.).

Наукова новизна

Розроблено нову методику комплексного лікування хворих на МП РГЗ з використанням МТ. Вперше доведено її ефективність при дії на первинну пухлину та лімфатичні вузли у хворих на МП РГЗ. В результаті роботи виявлено дані щодо залежності ефективності методики від стадії захворювання, впливу МТ на виконання хірургічного втручання.

Вперше проведено порівняльний аналіз токсичності НПХТ та НПХТ з МТ, оцінено вплив МТ на частоту виникнення післяопераційних ускладнень.

Вперше розроблено алгоритм комплексного лікування хворих на МП РГЗ з використанням МТ, за яким найбільш доцільним є застосування розробленої методики у хворих IIIA стадії для покращення безпосередніх та віддалених результатів.

Практична значимість

Розроблена та досліджена у роботі методика комплексного лікування хворих на МП РГЗ з використанням МТ, яку проводили на апараті «Магнітерм» (Радмір, Україна). Вона дозволяє покращити безпосередні результати лікування

– тобто домогтися зменшення розміру первинної пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів, що сприяє збільшенню частки виконання ОЗО та РВО. Методика є безпечною, ефективною та доступною. Комбінація НПХТ та МТ дозволяє збільшити загальну виживаність цієї категорії хворих, що є основним показником ефективності комплексного лікування онкологічних хворих.

Ступінь обґрунтованості наукових положень і рекомендацій

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні в рамках двох науково-дослідних робіт відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку. Представлена дисертаційна робота присвячена дослідженню ефективності комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії.

Перспективним у роботі є визначення дії сеансів МТ в комплексному лікуванні хворих МП РГЗ.

Об'єктом дослідження були 200 хворих на місцево поширений рак грудної залози ІІБ–ІІІА стадії, яким була проведена НПХТ за схемою FAS. В основній групі до НПХТ додавали сеанси МТ. Контрольну групу представили хворі на МП РГЗ, яким курс НПХТ проводили без використання МТ. Пацієнти обох груп дослідження співставні за віком, стадією захворювання, гістологічним та імнохімічним типом пухлини. Структура груп відповідає поставленим завданням роботи, статистична обробка матеріалу проводилась різними методами з використанням критерію Стюдента з попередньою перевіркою гіпотези про нормальний розподіл величин за критерієм Колмогорова–Смирнова, для порівняння якісних ознак – лог-ранговий аналіз. При аналізі віддалених результатів лікування використаний метод побудови кривих виживаності з використанням методу Каплана–Мейєра, для порівняння кривих використано лог-ранговий критерій.

У роботі оцінено методику комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії, яка дозволила збільшити 5-річну загальну виживаність на 14,6 % ($p=0,024$). (висновок 1).

Одержані дані і їх багатофакторний аналіз застосування дослідженої методики дозволили автору зробити обґрунтовані висновки про те, що комбінація НПХТ та МТ дозволила збільшити об'єктивну відповідь пухлини на 15,9 % ($p=0,034$). Також виявлено вірогідно вищу регресію метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів на 14,17 % ($p=0,011$). При оцінці безпосередніх результатів по стадіях виявлено, що у хворих IIIA стадії основної групи було на 37,6 % більше випадків часткової регресії, ніж у хворих контрольної групи ($p=0,045$). (висновок 2).

Автором проведена оцінка хірургічного лікування пацієнтів, включених у дослідження. Доведено, що НПХТ з використанням МТ дозволяє на 13,63 % збільшити відсоток проведення ОЗО та РВО ($p=0,047$). При аналізі хірургічних втручань по групах виявлено, що у хворих IIIA стадії основної групи було виконано на 8,3 % більше ОЗО, ніж у контрольній групі ($p=0,055$) (висновок 4).

В результаті дослідження встановлено, що 3-річна загальна виживаність в основній групі склала ($90,0 \pm 3,0$) %, а в контрольній ($82,5 \pm 4,0$) %, $p=0,14$; 5-річна ($83,1 \pm 3,9$) % та ($68,5 \pm 5,1$) % відповідно, $p=0,024$; 10-річна ($65,0 \pm 9,4$) % та ($34,9 \pm 15,8$) %, $p=0,0089$. Виявлено більшу ефективність методики у пацієнтів IIIA стадії. На 6-му році спостереження виявилась достовірна різниця показника між основною та контрольною групами та склала 23,5 % ($p<0,05$). (висновок 5).

Розроблено алгоритм комплексного лікування хворих на МП РГЗ з використанням МТ, за яким найбільш доцільним є застосування розробленої методики у хворих IIIA стадії з метою покращення безпосередніх та віддалених результатів (висновок 6).

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

Результати наукових досліджень відображені у 25 наукових публікаціях, з них 9 статей у провідних фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (1 – у міжнародному); 9 – тези та матеріали вітчизняних та міжнародних конгресів, з'їздів, наукових конференцій; 2 інформаційних листа; методичні рекомендації; одержано 4 патенти України на корисну модель.

Структура дисертації

Дисертаційна робота написана у традиційній формі, викладена на 180 сторінках і складається зі вступу, аналізу даних наукової літератури за темою, розділу власних досліджень, аналізу і узагальнення одержаних результатів, висновків практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел: 91 зарубіжних авторів та 72 - вітчизняних авторів і країн СНД. Робота ілюстрована 20 таблицями і 51 рисунком. У вступі відображена актуальність теми, сформульовані мета і завдання дослідження, обґрунтована наукова новизна роботи та практична значимість її результатів.

Аналіз даних наукової літератури за темою 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 приведено детальний опис дослідженої методики, описані методики порівняння пацієнтів обох груп дослідження, методики первинного обстеження та моніторингу на етапах лікування. Таким чином, робота виконана на достатньому дослідницькому матеріалі, здобувачем використані променеві та морфологічні методи дослідження, 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. При характеристиці хворих доведена відсутність вірогідної різниці між пацієнтками основної та контрольної груп за віком, стадією захворювання, гістологічними та імуногістохімічними підтипами пухлин. Виявлено, що сеанси МТ не погіршують гематологічної та гастроінтестинальної токсичності. З метою оцінки безпосередніх ефектів проведення сеансу МТ було використано тепловізор. З'ясовано, що максимальна температура на поверхні шкіри грудної залози піднімалась не більше, ніж на 4°C, тоді як середня температура збільшилася на 1,5 °C. Також проаналізовані ультразвукові зображення до та після проведення МТ, за якими доведено

збільшення інтенсивності кровотоку в судинах. У подальшому було оцінено безпосередні результати неoad'ювантного лікування хворих на МП РГЗ за критеріями RECIST 1.0. З'ясовано, що НПХТ з МТ збільшила об'єктивну відповідь пухлини на 15,9 %, а регресію метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів на 14,17 %. Виявлено більшу ефективність методики у хворих IIIA стадії основної групи, у яких було виявлено на 37,6 % більше випадків часткової регресії, ніж у хворих контрольної групи. Також у розділі з'ясовано, що вірогідної відмінності 3-річної загальної виживаності не досягнута, а от 5-річна ЗВ була вірогідно більша у основній групі $p=0,024$.

У розділах власних досліджень вичерпано викладені результати дослідження, їх аналіз, авторська інтерпретація та обговорення у контексті сучасної онкології.

В останньому розділі узагальнені одержані дані, виділені та обговорені основні положення, які склали основу очікуваних результатів. Висновки складаються із 6 пунктів і об'єктивно відображають одержані результати.

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

1. Чи була виявлена різниця ефективності дослідженої методики в залежності від ступеню диференціювання пухлини чи імуногістологічного підтипу?

2. Чи можете порівняти частоту віддаленого метастазування у хворих досліджуваних груп?

3. Чи вважаєте Ви перспективним продовжити дослідження МТ при лікуванні хворих на МП РГЗ?

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

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Лободи Антона Дмитровича «Комплексне лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії», подану 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 терапії хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії для покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування.

Результати роботи мають суттєве значення для 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 Лободи А. Д. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів № 567 від 24.07.2013 р.

Автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Завідувач кафедри онкології

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України

доктор медичних наук



Верещако Р. І.