

Відгук

Офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Бондаренко Ігора Миколайовича,
завідувача кафедри онкології та медичної радіології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
на дисертаційну роботу Лободи Антона Дмитровича
**«Комплексне лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з
використанням магнітотермії»,**
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. Рак грудної залози (РГЗ) на сьогодні є найрозповсюдженішим онкологічним захворюванням серед жінок в усьому світі. Незважаючи на розробку численних схем та режимів лікування цього захворювання, подальший ріст захворюваності та смертності спонукає вчених до поглибленого вивчення цієї проблеми. Науковий пошук сучасної онкології направлено не лише на радикальне лікування та збільшення загальної виживаності (ЗВ), які не втрачають важливості, а й збільшення можливості виконання органозберігаючих (ОЗО) та реконструктивно-відновних (РВО) операцій, які раніше були можливі тільки на початкових стадіях захворювання. З метою покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування, а також створення умов для можливості виконання ОЗО та РВО використовують неoad'ювантну поліхіміотерапію (НПХТ). Нажаль, часто ефект НПХТ недостатній і, для його посилення, у світі використовують різноманітні модифікатори протипухлинної терапії, зокрема гіпертермію. Також відомо про позитивний вплив застосування магнітного поля в онкології.

Слід зазначити, що роботи, які досліджують вплив комбінованого застосування гіпертермії та магнітотерапії, як модифікатора НПХТ майже відсутні. Це пояснюється незначною кількістю комерційно доступних приладів, недостатністю фундаментальних знань про механізми дії магнітотермії і впливу на канцерогенез, особливо в поєднанні з системним лікуванням. Методики контролю за інтенсивністю термічного впливу на пухлину, зокрема

термографічна діагностика, не є широко відомими для онкологів у всьому світі. Знання про гетерогенність магнітного поля в зоні дії на злоякісну пухлину та метастази не є загальновідомими. Все це поряд з відсутністю досліджень про безпосередні та віддалені результати застосування магнітотермії, як модифікатора НПХТ, її вплив на патоморфоз пухлини, зміни молекулярних підтипів, розширення можливості виконання органозберігаючих операцій і визначають важливість проведеного дослідження.

Дисертаційна робота Лободи А.Д., спрямована на вирішення важливої наукової задачі клінічної онкології – підвищення ефективності лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози шляхом впровадження методики комплексного лікування (НПХТ) з використанням магнітотермії. Робота є актуальною, має наукове та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку за темами «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.).

Особистий внесок здобувача полягає у доборі та аналізі наукової літератури за темою дисертації. Автор брав участь у розробці методики лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії. Автор провів добір, обстеження та комплексне лікування хворих, у т. ч. сеанси магнітотермії. Особисто автор провів збір, статистичну обробку та аналіз клінічного матеріалу, розробив методологію дослідження, здійснював безпосередній контроль за проведенням його етапів, сформулював основні положення, зробив теоретичні узагальнення, які покладені в основу висновків та практичних рекомендацій.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що автором вперше проведена порівняльна оцінка безпосередніх та віддалених результатів

комплексного лікування хворих МП РГЗ та доведена ефективність методики комплексного лікування з використанням магнітотермії на первинну пухлину та лімфатичні вузли у хворих на місцево поширений рак грудної залози.

Доповнено наукові дані щодо залежності ефективності методики від стадії захворювання, впливу магнітотермії на виконання хірургічного втручання та на лікувальний патоморфоз пухлини.

Вперше проведено порівняльний аналіз токсичності неoad'ювантної поліхіміотерапії з магнітотермією.

Вперше оцінено вплив магнітотермії на частоту виникнення післяопераційних ускладнень.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що на основі проведеного дослідження розроблено та впроваджено в практику нову методику лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози, що дає змогу збільшити регресію пухлини, виконати більше органозберігаючих та реконструктивно-відновних операцій, покращити показники загальної виживаності.

На основі отриманих даних вперше розроблено алгоритм застосування магнітотермії у хворих на місцево поширений рак грудної залози з урахуванням стадії захворювання.

Ступінь обґрунтованості наукових висновків та практичних рекомендацій.

Наукові положення, висновки та рекомендації обґрунтовано достатнім обсягом клінічного матеріалу.

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням сучасних адекватних методів дослідження. В основу дисертації покладено аналіз результатів обстеження, лікування і спостереження за 200 хворими з гістологічно підтвердженим діагнозом злоякісного новоутворення грудної залози. Хворі розподілені на дві групи – основну (103 пацієнтки з НПХТ і магнітотермією) і контрольну (97 хворих із застосуванням тільки НПХТ).

Надійність та об'єктивність одержаних автором даних гарантована достатньою репрезентативністю вибірки, обсягом та якістю проведених досліджень а також застосуванням спеціальних методів статистичного аналізу, що обумовлює вірогідність представлених результатів.

Висновки роботи чітко сформульовані, цілком відповідають поставленій меті, узгодженні із завданнями дисертації, логічно випливають із результатів власних досліджень.

Сформульовано обґрунтовані практичні рекомендації.

Результати, отримані при виконанні дисертаційного дослідження, можна рекомендувати для застосування в клінічній практиці онкологічних установ.

При написанні огляду літературі використано достатню кількість джерел літератури.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 25 наукових праць: 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. Матеріали, розкриті в наукових публікаціях, відповідають змісту дисертаційної роботи. Особистий вклад дисертанта в опубліковані праці полягав у доборі пацієнтів, обстеженні та лікуванні хворих, математичній обробці та аналізі одержаних результатів, формулюванні положень, висновків та практичних рекомендацій.

Оцінка змісту дисертації. Структура дисертації є традиційною, відповідає вимогам ДАК.

Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з анотації, вступу, аналізу даних наукової літератури за темою, матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій,

списку використаних літературних джерел, який містить 163 найменування (72 кирилицею, 91 латиницею). Дисертація викладена на 180 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 20 таблицями та 51 рисунком.

Зауважень до оформлення дисертації та автореферату немає.

У вступі автор чітко обґрунтовує актуальність досліджуваної теми. Автором аргументовано розкрито сучасний стан лікування хворих на МП РГЗ ІІБ-ІІІА стадій. Увагу акцентовано на необхідності використання неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) у цієї категорії пацієнтів, залежність від неї безпосередніх та віддалених результатів лікування. Вказано, що якісні показники ефективності комплексного лікування цих хворих не є задовільними, що обмежує можливість виконання органозберігаючих (ОЗО) та реконструктивно-відновних оперативних втручань (РВО). Все це зумовлює необхідність пошуку нових методик комплексного лікування хворих на МП РГЗ. На основі актуальності теми, новизни та практичного значення в цьому розділі сформульовані мета та задачі роботи. Мета дослідження сформульована адекватно та відповідає основному змісту проведених досліджень. Поставлені 6 завдань дисертації коректні та відповідають мети роботи.

Вступ написано лаконічно, він містить необхідну інформацію, істотних зауважень не має.

У розділі 1 «Сучасні підходи до лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози (огляд літератури)», який складається з 3 підрозділів, зосереджено увагу розповсюдженості РГЗ, його етіології та імуногістохімічних підтипах. Автором проведено аналіз як вітчизняної, так і зарубіжної наукової літератури, з якої описані сучасні підходи до хірургічного та хіміотерапевтичного лікування. Значну увагу приділено історії та сучасним дослідженням гіпертермії в онкології, а також теоретичним та практичним аспектам застосування магнітотермії (МТ). В результаті автор робить висновок, що МТ є ефективним модифікатором хіміотерапії та потребує подальшого вивчення.

Розділ є повним та ґрунтовним, суттєвих зауважень немає.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить опис самої методики комплексного лікування хворих на РГЗ з використанням магнітотермії та сеансу МТ, методологію відбору пацієнтів та методи їх порівняння, методи оцінки токсичності, зміни температури тканин, кровотоку у патологічній ділянці. Також описані методики оцінки безпосередніх та віддалених результатів, статистичного аналізу. В роботі використано значний комплекс клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних та статистичних методів. Кількість пацієнток, включених у дослідження, є достатньою для отримання науково обґрунтованих висновків.

Розділ написано дуже ретельно, на високому методичному рівні.

Розділ 3 «Результати власних досліджень», включає в себе 6 підрозділів, присвячених загальній характеристиці пацієнток по групах, аналізу безпосередніх та віддалених результатів. При огляді підрозділу 3.1. «Характеристика хворих» доведено відсутність вірогідної різниці між пацієнтками основної та контрольної груп за віком, стадією захворювання, гістологічними та імуногістохімічними підтипами пухлин. У підрозділі 3.2 «Оцінка токсичності проведеного лікування» було доведено, що сеанси МТ не погіршують гематологічної та гастроінтестинальної токсичності, а навіть мають тенденції по полегшенню переносимості НПХТ пацієнтами основної групи. У підрозділі 3.3 «Безпосередні результати неoad'ювантного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії» наведена цікава візуалізація підвищення температури шкіри у пацієнтки після проведення сеансу МТ з використанням тепловізору. З отриманих терморграфічних зображень автор робить висновок, що максимальна температура на поверхні шкіри грудної залози змінилася не більше, ніж на 4 °С, тоді як середня температура збільшилася на 1,5 °С. У розділі представлені ультразвукові зображення до та після проведення МТ, за якими описано зростання кількості кольорових вогнищ, що характеризують інтенсивність кровотоку в судинах. У подальшому оцінені безпосередні результати лікування хворих на МП РГЗ за критеріями RECIST 1.0. З'ясовано, що НПХТ та МТ дозволила збільшити

об'єктивну відповідь пухлини на 15,9 %. Також виявлено вірогідно вищу регресію метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів на 14,17 %. 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. Також у розділі оцінена загальна виживаність пацієнок. З'ясовано, що вірогідної відмінності 3-річної загальної виживаності не досягнуто, 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. Автор показав здатність кваліфіковано оцінювати токсичність проведеного лікування, показав досвід застосування чисельних сучасних методів хірургічного лікування, що свідчить про його високу кваліфікацію онколога і онкохірурга. Значну зацікавленість викликають наведені у дисертації клінічні випадки лікування учасниць дослідження. Вони вдало проілюстровані і прокоментовані.

Розділ 4 присвячено аналізу та узагальненню отриманих результатів а також проведення статистичної різниці між досліджуваними групами. В даному розділі наведено основні результати порівняння безпосередніх та віддалених результатів лікування пацієнок обох груп. Обґрунтовано більшу доцільність використання методики у пацієнок на РГЗ IIIA стадії, що покладено в основу розробленого алгоритму.

Розділ написано чітко, порівняльний аналіз здійснено коректно. Проведено обговорення отриманих результатів дисертаційного дослідження, детально їх проаналізовано, проведено порівняння з відповідними даними сучасної наукової літератури.

Кожен розділ дисертаційної роботи завершується коротким резюме.

Дисертація закінчується висновками та практичними рекомендаціями.

Висновки сформульовано в 6 пунктах і відповідають меті, завданням та результатам проведеного дослідження.

В результаті обговорення з дисертантом, зауваження, що виникли під час вивчення дисертаційної роботи були враховані та виправлені.

Підсумовуючи викладені в дисертації результати досліджень, слід відзначити стислий і конкретний виклад основних фактів, котрі були одержані автором. Дисертаційна робота добре написана, легко читається і сприймається, відмінно ілюстрована. В цілому, основні положення дисертаційної роботи, зроблені висновки та практичні рекомендації є об'єктивними та обґрунтованими, завдяки використанню сучасних методів дослідження, значного обсягу клінічного матеріалу, його адекватній статистичній обробці та коректній інтерпретації. Поставлені завдання роботи вирішено.

Недоліки дисертації та автореферату

Суттєвих принципових недоліків та зауважень до дисертації немає. Вона написана вдалою літературною українською мовою, легко читається, хоча є декілька русизмів з не зовсім вдалим перекладом. Статистична обробка матеріалу була б більш переконливою, якби автор показав обчислення довірчих інтервалів, що більш характерно для сучасних досліджень, хоча це й не вплинуло на оцінку достовірності результатів дослідження. Для контролю за ефективністю лікування використовувались мамографія, ультразвукове дослідження та спіральна комп'ютерна томографія. Було б доцільним більш чітко навести покази до їх застосування в групах дослідження. Алгоритм застосування магнітотермії міг би бути більш доказовим.

Вказані зауваження не мають принципового значення, є дискусійними та не знижують загальної позитивної оцінки від роботи.

Основні положення дисертації ідентичні змісту автореферату.

В процесі рецензування роботи виникли наступні запитання:

1. Що Вам відомо про фундаментальні наукові дані про механізм дії магнітотермії на біологічні об'єкти в цілому, та на канцерогенез зокрема? За рахунок чого вона позитивно впливає на результати НПХТ?
2. Поняття гетерогенності магнітного поля. Що це таке? Як впливає цей феномен на результати клінічного застосування магнітотермії?
3. В чому суть розробленого вами алгоритму застосування магнітотермії?
4. Чи може мати значення термометрична діагностика, як метод контролю ефективності системного лікування раку грудної залози з використанням таргетних препаратів, наприклад, авастину, що зменшує кровоток і кровопостачання в пухлині?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Лободи Антона Дмитровича «Комплексне лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково-обгрунтовані результати, щодо вирішення актуального для онкології завдання - створення та впровадження в клінічну практику магнітотермії, як методу модифікації НПХТ. Це дало змогу покращити безпосередні та віддалені результати НПХТ, збільшити кількість ОЗО та РВО, покращити якість життя хворих.

Зміст дисертаційної роботи відповідає спеціальності 14.01.07 - «онкологія».

ВИСНОВОК

Кандидатська дисертація Лободи Антона Дмитровича «Комплексне лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеною науковою працею, виконаною на сучасному науковому і методичному рівні. За актуальністю теми, обсягом проведеного

дослідження, глибиною його аналізу, теоретичним та практичним значенням, науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю та достовірністю висновків, практичним рекомендаціям, повнотою викладення отриманих даних в наукових працях дисертація відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р. № 567 (зі змінами та доповненнями), щодо дисертаційних робіт, а здобувач Лобода А.Д. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 - «онкологія».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри
онкології та медичної радіології
ДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»,
д. мед. н., професор

