

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Майданевич Наталії Миколаївни

«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 теми дисертації

Абсолютна більшість наукових розробок в онкології присвячена клінічній ефективності протипухлинних препаратів і значно менша кількість робіт – токсичності хіміотерапії (ХТ). Робота присвячена актуальній проблемі онкології – покращанню якості та тривалості життя хворих на метастатичний рак грудної залози (РГЗ). Актуальність обраної теми зумовлена тим, що РГЗ посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності серед жіночого населення як в Україні, так і в інших країнах світу. Ризик прогресування РГЗ після закінчення комплексного лікування становить від 5 % до 17 % випадків.

Хіміотерапія, посідає значне місце у лікуванні метастатичного РГЗ, водночас, пов'язана з високим ризиком серйозних побічних ефектів, несвоєчасна корекція яких, може потребувати припинення спеціального лікування, зміни схеми ХТ, що значно погіршить ефективність лікування, а також і прогноз захворювання. Крім того, це сприятиме зниженню якості життя хворих, необхідності додаткового обстеження та лікування. Залишається актуальним питання прогнозування токсичності хіміотерапевтичного лікування та розробка оптимальної терапії супроводу у хворих на метастатичний РГЗ. У цьому аспекті пошукач висуває за мету пошук нових та найбільш значущих прогностичних факторів розвитку токсичності хіміотерапевтичного лікування, виявлення взаємозв'язку між клінічними характеристиками та молекулярно-генетичними прогностичними маркерами токсичності ХТ (GSTP, MTER). Саме тому, питання щодо механізмів розвитку токсичних ускладнень ХТ, прогнозування, профілактики і їх лікування, направлено на зниження

токсичності ХТ, поліпшення якості та тривалості життя хворих на метастатичний РГЗ є актуальною проблемою клінічної і фундаментальної онкології.

Дисертація Майданевич Н. М. «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 актуальною і своєчасною.

Зв'язок дослідження з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Розробити терапію супроводу хіміотерапевтичного лікування хворих на злоякісні пухлини грудної залози з урахуванням клініко-лабораторних факторів прогнозу токсичності» (шифр теми ВН. 14.01.07.131–11), «Оптимізувати лікування хворих на «тричі негативний» метастатичний рак грудної залози» (шифр теми ВН.14.01.07.152-14).

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що автором отримано нові наукові дані щодо прогнозування і профілактики ризику гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ за схемою паклітаксел, карбоплатин (ТС) у хворих на метастатичний РГЗ. Вперше розроблено комплекс прогностичних клініко-лабораторних критеріїв і молекулярно-генетичних маркерів токсичності ХТ з використанням препаратів паклітаксел, карбоплатин 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. Важливу наукову новизну мають висновки, отримані автором, щодо ролі поліморфізму генів MTHFR та GSTP1 у прогнозуванні розвитку

гастроінтестинальної і гематологічної токсичності ХТ за схемою ТС та індивідуалізації лікування у цих хворих.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Отримані дисертантом дані є вкладом у вирішення проблеми лікування хворих на метастатичний рак грудної залози. Автор науково обгрунтував критерії прогнозування вірогідності розвитку токсичності хіміотерапії у хворих на метастатичний рак грудної залози, які одержують хіміотерапевтичне лікування, за допомогою клінічних, біохімічних і молекулярно-генетичних маркерів.

Практичне значення результатів дослідження

Безсумнівним практичним значенням дисертації є розроблений оригінальний алгоритм прогнозування, профілактики і лікування гастроінтестинальної та гематологічної токсичності хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний рак грудної залози.

На підставі проведених досліджень автором встановлено, що впровадження в медичну практику розробленого алгоритму прогнозування і профілактики гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ дозволяє попередити ускладнення протипухлинної терапії або зменшити їх прояви, провести лікування в повному обсязі й у визначені терміни та покращити якість життя та ефективність лікування хворих на метастатичний РГЗ. Застосування розробленої терапії супроводу в основній групі пацієнтів дозволило значуще ($p < 0,05$) зменшити частоту і ступінь гастроінтестинальної та гематологічної токсичності хіміотерапії.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку та в клінічну практику обласних клінічних онкологічних диспансерів України.

Отримано 3 патенти України на корисну модель «Спосіб лікування еметичного синдрому у хворих на рак грудної залози», «Спосіб прогнозування розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у пацієнтів на рак грудної залози», «Спосіб лікування гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози».

Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Основні положення дисертаційної роботи, висновки і рекомендації сформовані за результатами комплексного клінічного, інструментального та молекулярно-генетичного дослідження, достатнього об'єму клінічного матеріалу хворих на рак грудної залози (101 пацієнтка на метастатичний РГЗ). Згідно з існуючими стандартами, всім пацієнткам призначали ХТ за схемою ТС, кожна пацієнтка отримала 6 циклів поліхіміотерапії. Рандомізація 1:1 була проведена за методом “конвертів”. Програма дослідження була схвалена комісією з етики Національного інституту раку.

В основну групу включено 50 хворих на метастатичний РГЗ, які отримали ХТ за схемою ТС із застосуванням розробленої терапії супроводу (ондансетрон 24 мг/добу та дексаметазон 8 мг/добу упродовж чотирьох днів).

Контрольну групу склали 51 хвора, які отримали ХТ за такою самою схемою, але без профілактичного застосування терапії супроводу. Терапія супроводу призначалась за показами.

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

Висновки роботи цілком відповідають поставленій меті, узгоджені із завданнями дисертації. Надані практичні рекомендації.

Дослідження проведене ретельно, на високому методологічному рівні. За обсягом проведеного обстеження, використаними сучасними методами дослідження та обробки інформації, обґрунтованістю та науковою новизною дисертація повністю відповідає ступеню обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках машинопису, ілюстрована 30 таблицями та 23 рисунками. Дисертація написана українською мовою і складається з анотації, вступу, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 152 найменувань (38 кирилицею, 114 латиницею), 3 додатків.

За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці, з них 9 статей у наукових фахових виданнях України (у т.ч. 2 – в міжнародних), 9 – у матеріалах і тезах конференцій та з'їздів, 1 інформаційний лист, отримано 3 патенти України на корисну модель.

Структура і обсяг роботи

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. 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. В ньому автор описує роль системної протипухлинної терапії в лікуванні метастатичного раку грудної залози, основні види токсичності хіміотерапевтичного лікування, фактори ризику їх виникнення, лікування і можливу профілактику. На основі актуальності проблеми, новизни та практичного значення сформульована мета та задачі роботи. Вступ написаний лаконічно, містить необхідну інформацію, істотних зауважень не спричиняє.

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, оцінювання якості життя, лікування і проспективне спостереження, дослідження поліморфізму генів MTHFR та GSTP1 у хворих на

метастатичний рак грудної залози. Описані методи статистичної обробки даних.

Третій розділ «Результати власних досліджень» складається з 5 підрозділів.

У підрозділі 3.1 «Визначення клініко-лабораторних факторів прогнозу токсичності хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний рак грудної залози» детально наведено клініко-лабораторні характеристики хворих на метастатичний РГЗ, які отримали ХТ за схемою ТС. Розділ містить всю необхідну інформацію щодо включених до дослідження хворих. Істотних зауважень не спричиняє.

У підрозділі 3.2 «Частота та ступінь вираженості проявів токсичності хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний рак грудної залози» детально аналізується частота виникнення та ступінь прояву основних видів токсичності. Визначено, що найчастішими проявами токсичності хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний РГЗ були гастроінтестинальна та гематологічна токсичність. Дисертанткою встановлено, що застосування терапії супроводу в основній групі хворих, майже вдвічі, зменшило прояви гастроінтестинальної та гематологічної токсичності.

У підрозділі 3.3 «Клінічні прояви гастроінтестинальної токсичності, їх профілактика та лікування» проаналізовано випадки гастроінтестинальної токсичності у кожній з груп на етапах проведення ХТ. Автор показала, що застосування розробленої терапії супроводу (ондансетрон 24 мг/добу та дексаметазон 8 мг/добу упродовж чотирьох днів) доцільно використовувати у хворих групи високого ризику токсичності ХТ, що дозволило достовірно знизити частоту проявів ускладнень ХТ у хворих основної групи.

У підрозділі 3.4 «Гематологічна токсичність її профілактика та лікування» проаналізовано частоту та ступінь вираженості гематологічних ускладнень (нейтропенії, анемії, тромбоцитопенії) на кожному курсі лікування. Результати дослідження показали, що визначення клініко-лабораторних факторів ризику гематологічної токсичності до початку ХТ, більш ретельне спостереження за цією групою хворих з метою ранньої діагностики розвитку токсичності та своєчасного її лікування, дає можливість попередити розвиток

більш тяжких ускладнень, провести ХТ в повному обсязі та покращити якість життя хворих.

У підрозділі 3.5 «Дослідження поліморфізму генів GSTP1 та MTHFR у розвитку токсичності ХТ» наведено результати дослідження ролі поліморфізму гену GSTP1 і MTHFR у виникненні гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ у хворих на метастатичний РГЗ. Встановлено, що прояви основних видів токсичності хіміотерапії у хворих на метастатичний РГЗ є генетично обумовленими. Так, у хворих, що є гомозиготними носіями мутантного алелю гену GSTP1 (генотип G/G) визначено достовірно вищий ризик розвитку ускладнень ХТ з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з генотипами A/A та A/G. Ризик розвитку гематологічної токсичності ХТ був вищим у хворих з генотипом C/T гену MTHFR порівняно з генотипом C/C чи T/T. Отже, проведення додаткових молекулярно-генетичних досліджень є клінічно доцільним та виправданим для хворих без відомих факторів ризику виникнення токсичності хіміотерапії.

Розділ 4 «Багатофакторний аналіз та прогнозування виникнення токсичності хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний РГЗ» присвячено аналізу впливу клініко-лабораторних, інструментальних та молекулярно-генетичних факторів на розвиток токсичності ХТ, який проводили шляхом побудови факторних моделей пропорційних інтенсивностей Кокса та розрахунку співвідношення ризиків з 95 % інтервалом вірогідності. За результатами дослідження автором визначено, що до факторів високого ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності ХТ за схемою ТС, належать: хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту ($p=0,001$), проведення більше 3 курсів хіміотерапії ($p=0,05$), метастатзи в печінку ($p=0,04$), генотип G/G гена GSTP1 ($p=0,001$), вік хворих ≤ 45 років; гематологічної токсичності: попередня ХТ ($p=0,05$), генотип C/T гена MTHFR ($p=0,05$), метастази в кістки скелета ($p=0,04$), вік хворих ≤ 45 років, рівень гемоглобіну ≤ 100 г/л ($p=0,03$), кількість тромбоцитів ≤ 150 г/л ($p=0,07$) та лейкоцитів $\leq 2,0 \times 10^9$ /л ($p=0,04$) після 1 курсу хіміотерапії.

Розділ 5 присвячено аналізу оцінки якості життя хворих на метастатичний рак грудної залози до лікування, після 3 та 6 курсів ХТ та безпосередні результати лікування. Дисертантом показано, що рівень якості життя був кращим у хворих на метастатичний РГЗ, які отримали ХТ із застосуванням терапії супроводу. Показник середнього значення кількісної оцінки загального статусу здоров'я в основній групі та безпосередні результати лікування були достовірно вищими порівняно з контрольною ($p < 0,001$). Аналіз отриманих безпосередніх результатів лікування хворих на метастатичний РГЗ після трьох та шести циклів ХТ виявився достовірно кращим у хворих основної групи у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), що може бути пов'язано із зменшенням проявів гастроінтестинальної та гематологічної токсичності, проведенням лікування у заплановані терміни без відтермінування курсів ХТ в даній групі пацієнтів.

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

У Розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор послідовно обговорює результати, отримані під час проведеного дослідження.

Висновки відповідають поставленій меті і завданням дисертації, практичні рекомендації ґрунтуються на висновках та результатах досліджень, викладено чітко, послідовно та обґрунтовано.

Рекомендації про використання результатів дисертаційного дослідження на практиці.

Результати дисертаційного дослідження можливо використовувати при навчанні лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів, лікарів-курсантів онкологічних циклів, а також студентів вищих медичних закладів.

Розроблений алгоритм прогнозування, профілактики та лікування гастроінтестинальної та гематологічної токсичності під час проведення хіміотерапії метастатичного раку грудної залози доцільно використовувати в умовах онкологічних диспансерів країни.

Недоліки в дисертації та авторефераті.

Значний обсяг досліджень та аналітичного фрагменту роботи призвів до появи деякої кількості термінологічних похибок, складних формулювань, які в цілому не вплинули на якість, безумовну наукову значущість та практичну цінність дисертаційної роботи. В процесі підготовки дисертант виправила виявлені недоліки.

В плані дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні запитання:

1. Чому Ви обрали дослідження саме поліморфізму генів GSTP1, MTHFR в якості молекулярно-генетичних факторів прогнозу токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози?
2. Чи розроблений Вами алгоритм є абсолютно новим, чим він відрізняється від існуючих рекомендацій?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Майданевич Наталії Миколаївни на тему: «Індивідуалізація прогнозування та профілактики розвитку токсичності хіміотерапії у хворих на метастатичний рак грудної залози» є самостійною закінченою працею, в якій одержані нові наукові дані щодо рішення актуальної для онкології проблеми – підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих на метастатичний рак грудної залози шляхом вдосконалення методів прогнозування, профілактики та лікування токсичності хіміотерапії.

Висновок

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

Завідувач кафедри онкології і радіології ФПДО
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
д.мед.н., професор

Т.Г. Фецич

