

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Звірича Віталія Васильовича

«Оптимізація комбінованого лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки з урахуванням факторів прогнозу»,
подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.560.01 до прилюдного захисту
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

1. Актуальність теми дисертації

Проблема лікування хворих на рак прямої кишки, на даний час є актуальною у зв'язку з динамікою постійного росту захворюваності у всьому світі та високими показниками щорічної смертності. Не винятком є і Україна, за останні 15 років показник захворюваності на рак прямої кишки зріс з 16,8 до 20,9 випадків на 100 тис., а смертність з 10,3 на 100 тис. до 11,7 відповідно.

Одним із важливих питань у діагностиці та лікуванні хворих на рак прямої кишки є місцево-поширений рак, який за літературними даними діагностується у 22 - 49,4% хворих. Немає єдиного розуміння та чіткого формулювання, як самого поняття місцево-поширеному раку прямої кишки так і алгоритму вибору лікувально-діагностичної тактики, що зменшує кількість виконаних сфінктерозберігаючих хірургічних втручання, знижує якість та тривалість життя онкологічного хворого. Неоад'ювантна хіміопроменева терапія (НХПТ), хірургічне втручання, як комбінований метод залишається «золотим стандартом» в лікуванні МПРПК, про ефективність їх проведення свідчать безпосередні та віддалені результати лікування. На теперішній час, відсутні переконливі мультицентрові дані про ефективність НХПТ з включенням препаратів платини у порівнянні з режимом монотерапії фторпіримідинами у лікуванні хворих на МПДРПК.

На часі, вивчення біології пухлини МПРПК, вчасності її дистальної локалізації. Представлені публікації Polat N.D., 2018; Hayashi H., 2015 та інші

свідчать, що недостатньо вивченими є молекулярно-генетичні та імуногістохімічні особливості пухлини (мікросателітна нестабільність, CD44, Ki-67, поліморфізм генів GSTP1, MTHFR), як факторів прогнозу перебігу РПК, а їх прогностичне значення у комбінованому лікуванні МПДРПК залишається невизначеним.

З огляду на необхідність вивчення взаємозв'язку біологічних особливостей пухлинного процесу на ефективність режимів неoad'ювантного лікування МПДРПК, дисертантом обґрунтовано обрані напрямки дослідження, що обґрунтовує своєчасність і актуальність теми дисертаційної роботи.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Розробити методи хірургічного та ад'ювантного лікування хворих на злоякісні пухлини органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U000810; шифр теми ВН.14.01.07.140–12; термін виконання 2015–2017 рр.), «Розроблення нових методів комбінованого лікування хворих із метастатичними новоутвореннями черевної порожнини, заочеревинного простору та малого тазу» (номер державної реєстрації 0118U003734; шифр теми ВН.14.01.07.179–18; термін виконання 2018–2020 рр.).

3. Наукова новизна одержаних результатів

Автором вперше науково обґрунтовано спосіб комбінованого лікування хворих на МПДРПК із використанням режиму НХПТ на основі оксаліплатину, встановлено, що поєднання поліморфізмів генів GSTP1 та MTHFR, низької експресії білка Ki-67 у хворих, які отримували капецитабін в неoad'ювантній схемі, є прогностично значущими факторами у погіршенні безрецидивного виживання. Також, вперше встановлено, що рівень активності желатинази ММП-2 при використанні оксаліплатину в схемах поліхіміотерапії в режимі CAPOX достовірно знижує ступінь ремоделювання міжклітинного матриксу, а рівень 8-охо-dGuo є незалежним прогностичним фактором ефективності застосування НХПТ у хворих на МПДРПК. На основі отриманих нових даних розроблений

персоніфікований алгоритм вибору методу НХПТ у хворих на МПДРПК та прогностичну математичну модель ризику ймовірності виникнення рецидиву захворювання.

4. Практичне значення одержаних результатів

Результати досліджень розширюють уявлення і вносять вагомий доробок у наукове обґрунтування практичного використання схеми неoad'ювантної хіміотерапії в залежності від біологічної особливості пухлини, а саме: дослідження поліморфізму генів GSTP1, MTHFR і рівнів експресії білка Ki-67, для отримання максимально позитивних результатів безрецидивного перебігу та виживаності у хворих на МПДРПК. Розроблена математична модель прогнозування виникнення рецидиву МПДРПК після комбінованого лікування. Основні положення дисертаційної роботи впроваджені у лікувально-діагностичний процес КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», «Рівненський обласний протипухлинний центр», «Прикарпатський клінічний онкологічний центр» та інші.

5. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на проспективному рандомізованому клінічному матеріалі, лікуванні 110 хворих на МПДРПК за критерієм індексу cTNM-pTNM (T3–4 N0–2 M0, циркулярний край резекції (CRM+). Методи дослідження (діагностичні, морфологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні) застосовані в роботі є сучасними, інформативними і адекватними поставленим завданням та меті роботи. Результати дослідження проаналізовані за допомогою сучасних стандартних статистичних методів, що дозволило отримати достовірні результати і сформулювати висновки.

6. Повнота викладу результатів в опублікованих працях й авторефераті

Матеріали дисертації та наукові положення, сформовані в ході виконання роботи, повною мірою викладено в опублікованих наукових працях у наукометричних фахових виданнях. Основні результати роботи викладено у 15 наукових працях, серед яких: 7 статей у наукових фахових виданнях, які рекомендовані ДАК України за спеціальністю; 3 статті в журналах, що входять до переліку наукометричної бази даних Scopus; 1 стаття у міжнародному журналі; 2 публікації – у матеріалах з'їздів і науково-практичних конференцій; 1 методична рекомендація; 1 патент України на корисну модель.

Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, адекватно відображає зміст усіх розділів дисертації, висновків та практичних рекомендацій.

7. Оцінка змісту дисертації й автореферату, зауваження

Хочу зауважити, що переважна більшість зауважень, які виникли при розгляді мною дисертаційної роботи в режимі он-лайн з автором були консенсусно усунуті, тому в подальшому на усунутих не буду зупинятися.

Дисертаційна робота є багатоплановим науковим дослідженням, у якій поєднані аргументованість наукових досліджень, статистичне узагальнення і аналіз одержаних результатів з позицій доказової медицини, з обґрунтованими висновками і рекомендаціями.

Дисертація побудована традиційно, викладена на 221 сторінках машинопису, складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, розділу аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 34 таблицями і 65 рисунками. Список використаної літератури включає 199 джерел, з яких 181 латиницею та 18 кирилицею.

У «Вступі», згідно з вимогами ДАК України, автор означив актуальність теми, сформулював мету і завдання, розкрив її наукове і практичне значення.

У розділі 1 «Сучасний стан проблеми лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки (огляд літератури)», що складається з 4 підрозділів, автор логічно виклав стан проблеми діагностики та хірургічного лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки, ґрунтуючись на сучасних даних міжнародних рандомізованих досліджень.

В підрозділі 1.1 автор дає характеристику існуючим стратегіям неoad'ювантного лікування місцево поширеного раку прямої кишки, наводить актуальні дані щодо ефективності зазначених методів, висвітлює їх переваги та недоліки.

В підрозділі 1.2 акцентує увагу на проблемі вибору оптимального режиму НХТ та ПТ в комплексному лікуванні МПДРПК, визначенні оптимального інтервалу виконання хірургічного лікування після НХПТ.

В підрозділі 1.3 представлено аналіз імуногістохімічних та молекулярно-генетичних прогностичних факторів у лікуванні місцево поширеного раку прямої кишки. Наголошує, що більшість публікацій, присвячені вивченню предикторів ефективності хіміопроменевої терапії, стосуються прогнозу патогістологічних змін пухлини, а не віддалених результатів лікування.

В підрозділі 1.4 автор висвітлює актуальний стан хірургічного лікування раку прямої кишки, наводить дані щодо ефективності, переваг та недоліків застосування лапароскопічного оперативного доступу в хірургічному лікуванні у хворих на МПДРПК, а також на основі існуючих літературних даних формулює подальшу наукову гіпотезу дисертаційного дослідження.

Зауваженням до усіх підрозділів 1 розділу є перевантаженість даними, які стосуються колоректального раку, тому можливим було б його істотно скоротити без суттєвої шкоди для основного змісту дисертаційної роботи.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» представлений дизайн запланованого дослідження, скрупульозно рандомізовані клінічних груп дослідження. Відповідно до сучасних онкологічних протоколів описані методи

обстеження (клініко-лабораторні, променеві, інструментальні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, морфологічні, клініко-хірургічні). Обґрунтована застосована методика комбінованого лікування хворих на МПДРПК. Особлива увага автором приділена методиці визначення поліморфізму генів GSTP1 і MTHFR, що є інноваційним напрямком дослідження. Обґрунтовані та представлені сучасні методи статистичної обробки для визначення предиктивної цінності поліморфізму генів GSTP1 і MTHFR у перебігу місцево поширеного раку прямої кишки для персоніфікованого призначення неoad'ювантної хіміотерапії в комплексі із променевим лікуванням. З обліком сучасних вимог представлений підрозділ вивченню пухлинного мікрооточення, а саме жировій тканині, в оточенні якої розвиваються солідні пухлини, визначення ролі гіпертрофованих адипоцитів у формуванні хіміорезистентності пухлинних клітин, ролі матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9) та молекулярного маркера 8-охо-dGuo при проведенні НХПТ. Для статистичної обробки та аналізу отриманих результатів використані сучасні стандартні статистичні методи, що дозволило отримати достовірні результати.

Програма дослідження схвалена комісією з етики Національного інституту раку.

У розділі 3 «Порівняльна оцінка власних результатів дослідження молекулярних імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів у хворих на МПДРПК» автор аналізує досліджувані груп хворих, переконливо доводить їх репрезентативність.

За результатами імуногістохімічного дослідження визначено, що експресія маркера Ki-67 достовірно відрізнялася між основною групою та групою порівняння ($47,57 \pm 2,21$) і ($55,26 \pm 2,03$) ($p=0,01$), за результатами молекулярно-генетичного дослідження автор зробив висновок, що наявність поліморфізмів A313G гена GSTP1 та C677T гена MTHFR не впливала на ризик розвитку раку прямої кишки, статистично значимо не відрізнялися від практично здорових

людей. Констатує підвищення рівня підгрупи желатиназ ММП-2,9 у досліджуваних хворих, що свідчить про наявність пошкодження матриксу тканин.

У розділі 4 «Оцінка результатів комбінованого лікування хворих на місцево поширений рак прямої кишки» здобувачем проаналізовані ступеня токсичності на етапах проведення неоад'ювантної хіміопроменевої терапії і його вплив на редукцію дози хіміопрепарату. Проведений аналіз оцінки ефективності НХПТ за класифікацією *mrTRG* і критеріями RECIST 1.1, не отримано достовірної різниці між групами в лікувальному патоморфозі пухлини ($p < 0,576$; $p < 0,329$), але позитивний ефект виявлено у конверсії статусу CRM+ в CRM-, причому в основній групі 39 (68,4 %) хворих, у групі порівняння 24 (45,3 %) ($p < 0,05$). На основі молекулярних маркерів, зроблений висновок, що зниження активності ММП-2, 9 у хворих основної групи, які отримували оксаліплатин та капецитабін, рівень деградації міжклітинного матриксу є нижчим у порівнянні з хворими групи порівняння. За результатами молекулярно-генетичних досліджень встановлено, що у хворих обох груп дослідження, які отримували НХПТ за схемою CAPOX поліморфізми зазначених генів статистично не відрізнялися ($p = 0,45$; $p = 0,29$).

Представлено тактику та об'єм хірургічного лікування, патоморфологічні дослідження операційного матеріалу, які підтвердили ідентичну якість виконання мезоректумектомії в обох групах хворих. За оцінкою якості мезоректумектомії за Quirke P. et al., встановлено достовірну пряму кореляцію ($p < 0,05$) із позиційним рівнем розташування пухлини від ануса ($r = 0,431$ в основній групі і $r = 0,417$ в групі порівняння) та дистальною межею резекції прямої кишки ($r = 0,510$ і $r = 0,532$) відповідно. Зазначені вище кореляційні фактори є безсумнівними предикторами ризику виникнення незадовільних онкологічних результатів.

Дисертантом вдало приведені клінічні випадки, які не тільки підтверджують отримані автором результати, але і піднімають питання після променевих ускладнень, які потребують ґрунтовного вивчення.

Серед зауважень, клінічні випадки надмірно детально описані, описуються методики, які представлені в роботі, при їх скороченні значно зменшиться об'єм розділу.

У розділі 5 «Фактори прогнозування ефективності НХПТ та ймовірності виникнення рецидиву у хворих на МПДРПК». Дисертант аналізуючи результати оцінки рівнів експресії білків Ki-67 встановив, що із зменшенням експресії білка Ki-67 ймовірність рецидиву пухлини зростає, з значення білка Ki-67 менш ніж на 27 % - рецидив становить понад 50 %. Однак, між досліджуваними групами по даному показнику не виявлено статистичної різниці, тому зроблений висновок, що застосування схеми CAPOX у НХПТ достовірно не зменшує ризик виникнення рецидивів у трирічний післяопераційний період, порівняно з групою хворих, які отримували капецитабін (HR=0,77; 95 % CI = 0,35–1,7).

Оцінюючи результати визначення поліморфізмів генів GSTP1 та MTHFR, основууючись на логістичній регресії здобувач встановив, що ризик виникнення рецидиву при поліморфізмі гена GSTP1 в 12,3 рази вищий, ніж у хворих без поліморфізму, при поліморфізмі гена MTHFR – у 16,3 рази. З отриманих даних робить важливий клінічний висновок, що застосування капецитабіну в неoad'ювантній схемі ефективно лише при відсутності поліморфізмів A313G GSTP1 та C667T MTHFR, в інших випадках варто використовувати схему CAPOX.

Значимим для онкологічної практики є те, що дисертантом розроблено математична модель, яка дає змогу персоніфіковано прогнозувати ймовірність виникнення рецидиву, згідно з якою, залежно від поєднання факторів поліморфізму генів GSTP1, MTHFR та рівнів експресії білка Ki-67 визначається прогнозована ймовірність виникнення рецидиву в межах 51–99 %. Логічним продовженням моделі, з урахуванням прогностично значущих факторів, стала розробка персоніфікованого алгоритму вибору тактики неoad'ювантної схеми хіміотерапії, за яким при наявності та поєднанні поліморфізму генів GSTP1 та

МТНFR призначаємо схему САРОХ, при відсутності поліморфізму для призначення САРОХ необхідно враховувати рівень Ki-67 (< 27 %).

У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант виважено адаптував результати проведеного дослідження до основної мети – покращити безпосередні та віддалені результати комбінованого лікування хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки шляхом оптимізації неoad'ювантної хіміопроменевої терапії з урахуванням факторів прогнозу. На підставі розробленої та втіленої програми досліджень, з використанням сучасного системного підходу, визначив досяжні шляхи поліпшення результатів, розробив алгоритм лікування та математичну модель, що дає можливість здійснювати прогнозований моніторинг розвитку локо - регіонарних рецидивів МПДРПК. Підсумовує результати власних досліджень, проводить їх порівняння з сучасними літературними посиланнями, переконливо доказує важливість виконаної наукової роботи, її значення для покращення результатів лікування онкологічних хворих на місцево поширений дистальний рак прямої кишки.

Висновки сформульовано в 8 пунктах, які є логічним продовженням дисертаційної роботи, відображають зміст наукового дослідження, відповідають поставленій меті та завданням.

Зауваження до дисертації та автореферату. З огляду на сучасний рівень наукового-практичного дослідження, отримані результати потребують упровадження в клінічну онкологічну практику, тому отримані напрацювання слід узагальнити й викласти в методичних рекомендаціях, та в перспективі запропонувати для удосконалення стандартів лікування раку прямої кишки.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Звірича Віталія Васильовича «Оптимізація комбінованого лікування місцево поширеного дистального раку прямої кишки з

урахуванням факторів прогнозу» є самостійним закінченим науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення та вирішено актуальне наукове завдання клінічної онкології, яке полягає в удосконаленні показань до призначення неoad'ювантної хіміопроменевої терапії та покращення віддалених результатів лікування хворих з онкологічною патологією.

Представлена дисертація цілком відповідає вимогам, що надаються до кандидатських дисертацій згідно п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 (зі змінами та доповненнями) від 24 липня 2013 року, щодо кандидатських дисертацій, а сам здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л.Шупика,
завідувач кафедри онкології



Гордійчук П.І.

М.О.З. УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА
Підпис: Гордійчук П.І.
ЗАСВІДЧУЮ
УЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
24.07.2020

Вігук навішмов у
спецраду
27.07.2020р.

Вчений секретар
Леврен
(Леврен Г.В.)