

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Ляшенко Андрія Олександровича «Комплексне лікування хворих набряковими формами раку грудної залози» подану в спеціалізовану вчену раду Д.26.510.01 до прилюдного захисту на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук

за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Актуальність теми дисертації. Рак грудної залози (РГЗ) — найактуальніша проблема сучасної онкології. За даними Національного канцер-реєстру 2018 року в Україні зареєстровано 15 017 випадків раку молочної залози, 5 726 людей померли внаслідок цієї хвороби. За показником захворюваності, на 100 000 жіночого населення рак грудної залози зберігає сталу тенденцію до щорічного зростання. Так, у 2018 році, порівняно з попереднім, цей приріст склав 3,3%. Найвищу захворюваність жінок зареєстровано у віковій групі 65–69 років, смертність — у віковій групі 80–84 роки.

У структурі смертності від раку жіночого населення рак грудей переважає у вікових групах 30–54, 55–74 та 75+ років і складає 24,5%, 20,6% та 18,5% відповідно. Особливо небезпечні занедбані форми РГЗ. Адже, кожній четвертій жінці рак грудей діагностують уже на III–IV стадії, коли ефективність лікування значно знижується.

Набрякий рак грудної залози (НРГЗ) є однією з найнебезпечніших форм РГЗ, яка має стрімкий перебіг, поганий прогноз та сумнівні перспективи вилікування. До недавнього часу загальна п'ятирічне виживання при НРГЗ не перевищувала 35%.

Підходи до лікування НРГЗ на цей час до кінця не визначені. Недостатньо вивчені молекулярно-біологічні маркери, асоційовані з цією

формою РГЗ. Немає єдиної думки щодо складу препаратів для неoad'ювантної терапії, кількості курсів поліхіміотерапії, не визначений шлях пацієток при відсутності відповіді на неoad'ювантну терапію. Не розроблено алгоритму хірургічного втручання для даної форми РГЗ. І не досліджено, яким чином можливо підвищити ефективність лікування, досягти підвищення відповіді на проведену терапію, збільшення безрецидивного та загального виживання при НРГЗ. Тому, проблема інтенсифікації лікування НРГЗ є актуальним завданням сучасної онкології, від вирішення якої залежить збільшення виживання пацієток та поліпшення якості їхнього життя.

Основними шляхами підвищення якості лікування НРГЗ є визначення молекулярно-біологічних маркерів, що корелюють з розвитком саме цієї форми РГЗ та розробка методик підсилення дії хіміотерапевтичних агентів. До останніх належать суперселективна внутрішньоартеріальна хіміотерапія – (СВАПХТ) та магнітотермія (МТ). Перша передбачає прицільне підведення хіміопрепаратів до пухлини через таргетну судину, роль другої полягає в посиленні дії хіміотерапевтичних препаратів під впливом магнітного поля.

Дисертаційна робота А.О.Ляшенка відображає всі перераховані напрями в повній мірі. Автором пропонується новий метод комплексного лікування НРГЗ, що веде до підвищення відповіді на лікування, підвищення виживання та якості життя хворих НРГЗ.

Зв'язок робіт із науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана за планом науково-дослідних робіт науково-дослідного відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку: «Розробити алгоритм комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози» (шифр теми ВН 14.01.07.138-12; номер державної реєстрації 0112U000021; роки виконання 2012–2014 рр.); «Розробити нові методики неoad'ювантної терапії хворих на

рак грудної залози» (шифр теми ВН 14.01.07.158-15; номер державної реєстрації 0115U000814; роки виконання 2015–2017 рр.); «Розробити нові методики комбінованого лікування хворих на рак грудної залози з несприятливим прогнозом» (шифр теми ВН 14.01.07.177-128; номер державної реєстрації 0118U003732; роки виконання 2018–2020 рр.).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше:

- були представлені молекулярно-біологічні маркери, асоційовані з НРГЗ, надане порівняння їх рівнів для набрякових РГЗ та РГЗ без набряку;
- з метою інтенсифікації лікування використана суперселективна внутрішньоартеріальна полі хіміотерапія (СВАПХТ), на основі препаратів групи таксанів. Вперше була застосована комбінація СВАПХТ із магнітотермією для комплексного лікування набрякових форм раку грудної залози. Використання цих методик призвело до збільшення відсотку об'єктивної відповіді, безрецидивного та загального виживання у хворих з НРГЗ;
- в Україні встановлена необхідність поведіння радикальних мастектомій при набрякових формах раку грудної залози з обов'язковим дослідженням чистоти країв;
- представлені способи оперативного лікування хворих НРГЗ, що передбачали використання методик пластичної хірургії;
- розроблено спосіб комплексного лікування хворих НРГЗ, що заснований на визначенні таргетних судин, їхньої катетеризації, проведення суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії та магнітотермії, з наступним хірургічним лікуванням за розробленими методиками.

Доведено, що розроблений спосіб комплексного лікування хворих НРГЗ достовірно збільшує ступінь відповіді на лікування, подовжує безрецидивний період та тривалість життя хворих.

Практичне значення отриманих результатів. Автором обґрунтовано, що розроблений новий метод комплексного лікування набрякових форм раку грудної залози з використанням ВАПХТ в сукупності з магнітотермією і хірургічним лікуванням за розробленими методиками дозволив достовірно підвищити відсоток повних та часткових морфологічних регресій, безрецидивну та загальне виживання хворих набряковими формами раку грудної залози. Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику і використано в лікувальному процесі в Національному інституті раку. Отримано 3 патенти України на корисну модель, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації.

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

Дисертаційна робота ґрунтується на аналізі безпосередніх та віддалених результатів лікування 210 хворих набряковою формою раку грудної залози, що лікувались в Національному інституті раку з 2016 по 2020рр. Відповідно до завдань, визначалась ефективність розробленого способу комплексного лікування НРГЗ, що включав суперселективну внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію на основі таксанів, магнітотермію з залученням апарату «Магнітерм», хірургічне лікування за розробленими методиками.

Аналіз результатів досліджень, показників безпосередньої та віддаленої ефективності запропонованих методів комплексного лікування НРГЗ проводили з використанням методів описової статистики. Статистичний аналіз даних був проведений з використанням проекту R 3.4.2 для статистичних обчислень та Excel 2016.

Повнота викладу результатів в опублікованих працях та авторефераті. За матеріалами дисертації, опубліковано 21 наукову статтю у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (з них – 3 у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus); методичні рекомендації та

інформаційний лист, посібник; 17 тез вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів та з'їздів. Отримано 3 патенти України на корисну модель, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації.

Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, відображає контекст усіх розділів дисертації, висновки та практичні рекомендації.

Оцінка змісту дисертації та автореферату, зауваження.

Представлена робота викладена на 289 сторінках машинопису. Дисертація складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 27 таблицями і 45 малюнками. Список використаних джерел включає 298 наукових публікацій, з яких 230 латиницею та 68 кирилицею.

У «Вступі», згідно з вимогами ДАК України, автор обґрунтував актуальність теми, сформулював мету і завдання.

У розділі 1 «Наукове обґрунтування комплексного лікування хворих на набрякові форми раку грудної залози» наданий аналіз існуючих у світі підходів до лікування набрякового раку грудної залози. Детально перераховані найбільш вивчені молекулярно-біологічні маркери НРГЗ, наводяться основні методики комбінованого і комплексного лікування, приводяться основні хіміотерапевтичні схеми, перераховані існуючі методики інтенсифікації лікувальних заходів при НРГЗ.

Автор довів актуальність проблеми НРГЗ в сучасній онкології, що зумовлено швидким прогресуванням цієї форми РГЗ та відсутністю ефективних методів комплексної терапії.

Автором проаналізовані першоджерела за темою дисертації, визначені основні напрямлення вирішення проблеми лікування НРГЗ, проаналізовано 251 наукову працю, з них 105 за останні 5 років.

У розділі 2 «Матеріали та метод и дослідження» наведені клінічна характеристика масиву хворих та методи їх обстеження. Дається детальний опис методик та обладнання, що були використані в роботі (прилади для проведення суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії, пристрій для проведення магнітотермії), описані принципи їхньої дії. Автором були використані загальноклінічні методи обстеження, патогістологічні та імуногістохімічні методи дослідження пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів. Було проведено дослідження молекулярно-біологічних маркерів, асоційованих з НРГЗ. Також використовувалась інструментальна діагностика: ультразвукове дослідження, мамографія, комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини, трепан-біопсія грудної залози.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» - найбільш інформативний розділ представленої дисертації. В цьому розділі автор детально аналізує динаміку пухлинного процесу згідно ряду показників. По – перше, були досліджені молекулярно-біологічних маркери, що найбільш асоційовані з НРГЗ. Також визначався розмір пухлини до та після лікування, ступінь набряку ураженої залози до та після лікування, визначалась об'ємна частина життєздатної пухлинної тканини (ОЧЖПТ). Були визначені розміри регіонарних лімфатичних вузлів до та після лікування. У всіх випадках була визначена чистота країв резекції, після видалення ураженої грудної залози. Визначений алгоритм хірургічного лікування НРГЗ, що передбачав виконання радикальної мастектомії, який, за необхідністю, доповнювався різними методиками пластичних втручань. Визначалась безрецидивна та загальна виживаність в усіх групах хворих, відзначені переваги селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії та магнітотермії.

У розділі 4 «Аналіз ускладнень лікування хворих НРГЗ» проаналізовані ускладнення за трьома пунктами. Описані ускладнення, причиною яких став внутрішньоартеріальний метод лікування, далі -

ускладнення, спричинені використанням препарату «Магнітерм». Третім пунктом приведений аналіз загальної токсичності лікування.

У розділі 5 «Визначення алгоритму оптимального комплексного лікування хворих НРГЗ (обговорення отриманих результатів)» автор презентує розроблений алгоритм комплексного лікування при НРГЗ у відповідності до розроблених методик селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії, магнітотермії, методик хірургічних втручань при НРГЗ. Це підсумковий розділ дисертаційного дослідження, який чітко визначає переваги розробленого методу і показує шляхи поліпшення результатів лікування найнебезпечнішої форми РГЗ.

Під час аналізу роботи виникли запитання:

1. Чи виконувалась агіографічна динаміка проведеного лікування і чи була кореляція з патоморфозом пухлини?
2. Чи впливав ступінь набряку ураженої грудної залози на лікувальну тактику?
3. Чи комбінувалася внутрішньовенна поліхіміотерапія з магнітотермією, чи то стосувалося тільки внутрішньоартеріальної?

Висновки сформульовано у 8 пунктах, повністю відображають зміст дисертаційного дослідження, відповідають поставленій меті та завданням.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Ляшенка Андрія Олександровича «Комплексне лікування хворих набряковими формами раку грудної залози» є завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові результати, що вирішують актуальну проблему онкології підвищення ефективності комплексного лікування хворих набряковими формами раку грудної залози, що досягається використанням комбінації розроблених методик селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії, магнітотермії, способів хірургічних

втручань, що покращує результати лікування та збільшує термін життя хворих.

Дисертаційна робота Ляшенка Андрія Олександровича «Комплексне лікування хворих набряковими формами раку грудної залози» за актуальністю, теоретичним і практичним значенням, обсягом, формою та повнотою викладення наукових результатів цілком відповідає вимогам, що надаються до дисертацій згідно п.10 «Порядку присудження наукових ступені», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, які висуваються щодо наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Завідувач кафедри онкології та радіології з
радіаційною медициною Полтавського державного
медичного університету МОЗ України

доктор медичних наук, професор

БАШТАН В.П.



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
*
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко