

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Ляшенко Андрія Олександровича

«Комплексне лікування хворих набряковими формами раку грудної залози» поданої до спеціалізованої вченої ради Д.26.560.01 до захисту на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук

за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Актуальність теми дисертації.

Рак грудної залози (РГЗ) є одним з найпоширеніших онкологічних захворювань, що посідає перше місце у структурі онкологічної патології серед жінок більшості розвинутих країн світу. За даними Національного канцер-реєстру за 2019 рік в Україні захворіли на РГЗ 14872 жінок, що склало 65,9 на 100 тисяч жіночого населення, а смертність склала 23,4 випадків на 100 тисяч жіночого населення. Пильну увагу викликають занедбані форми РГЗ, що мають стрімкий перебіг, несприятливий прогноз та асоційовані з пухлинами великого розміру, поширенням процесу в регіонарні лімфатичні колектори, ураженням парастернальних та надключичних лімфатичних вузлів. Особливе місце серед занедбаних форм РГЗ займають набрякові форми РГЗ, при яких картина враження грудної залози нагадує запальний процес. І, хоча набряковий рак грудної залози (НРГЗ) виникає тільки у 1-5% хворих РГЗ перебіг цієї форми РГЗ особливо несприятливий, а прогноз невтішний - загальна п'ятирічна виживаність за загальноприйнятими даними не перевищує 35%.

Проблема лікування НРГЗ на цей час не вирішена. Прогностичні чинники при НРГЗ досліджені недостатньо, хоча над їх вивченням активно працюють. Немає сталих підходів до складу передопераційної поліхіміотерапії, не визначена кількість курсів лікування, не прописані методики

інтенсифікації неад'ювантного лікування. Недостатньо розроблені схеми хірургічного лікування в залежності від вираженості процесу при НРГЗ.

Тому проблема підвищення ефективності лікування НРГЗ вкрай актуальна. Від успішності її вирішення залежить покращення виживаності та якості життя у хворих НРГЗ.

Для покращення існуючої ситуації актуальними є вивчення молекулярно-біологічних маркерів НРГЗ, розробка та впровадження нових ефективних напрямків неад'ювантного лікування, методів посилення дії хіміотерапевтичних агентів, розробка алгоритму хірургічного лікування при НРГЗ.

Знання молекулярно-біологічних маркерів, притаманних НРГЗ, впровадження в схеми неад'ювантного лікування суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії (СВАПХТ) та магнітотермії (МТ), визначення основних типів хірургічних маніпуляцій та розробка алгоритму комплексного лікування НРГЗ є шляхом до підвищення виживаності та зменшення смертності, поліпшення якості життя цієї категорії хворих.

В дисертаційній роботі А.О.Ляшенка вищеперераховані питання відображені повною мірою. Автор обґрунтовує впровадження нового алгоритму комплексного лікування НРГЗ, що веде до підвищення його ефективності. Дисертаційна робота є актуальною і своєчасною.

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

Дисертація 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 неад'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 вивчені молекулярно-біологічні маркери, що притаманні НРГЗ, встановлений їх вміст та співвідношення порівняно з РГЗ без ознак набряку.

Вперше суперселективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія з препаратами групи таксанів із застосуванням магнітотермії або без неї була використана для комплексного лікування набрякових форм раку грудної залози, що призвело до збільшення відсотку об'єктивної відповіді та ступеня лікувального патоморфозу порівняно з внутрішньовенним введенням.

Вперше встановлена необхідність проведення радикальних мастектомій при набрякових формах раку грудної залози з обов'язковим дослідженням чистоти країв видалення пухлини.

Вперше розроблено спосіб лікування хворих набряковими формами раку грудної залози, який включає визначення живлячої пухлину судини, її катетеризації та проведення суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії в неoad'ювантному режимі, магнітотермії (за необхідністю), радикальної мастектомії з дослідженням чистоти країв та подальшого системного лікування.

Встановлено, що запропонований алгоритм лікування хворих набряковими формами раку грудної залози дозволяє збільшити результати тривалості життя та безрецидивного періоду у хворих.

Практичне значення результатів дослідження.

Автор обґрунтував, що розроблений новий метод комплексного лікування набрякових форм раку грудної залози з використанням СВАПХТ в сукупності з магнітотермією та хірургічним лікуванням за розробленими методиками дозволив достовірно підвищити відсоток повних та часткових морфологічних регресій, безрецидивну та загальну виживаність хворих набряковими формами раку грудної залози. Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику і використані 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 достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій.

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні. Мета дослідження є чітко визначеною, завдання логічно сформульовані. Методи дослідження є сучасними, повністю відповідають поставленим завданням. Робота ґрунтується на аналізі безпосередніх та віддалених результатів лікування 210 хворих набряковою формою раку грудної залози, що лікувалися в Національному інституті раку з 2016 по 2020 рр. Використані сучасні методи дослідження, а саме загальноклінічне і лабораторне обстеження для оцінки загального стану хворого, огляд і пальпація грудних залоз, інструментальні (мамографія, ультразвукове дослідження, рентгенографія легенів, комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної та черевної порожнин), морфологічне дослідження, імуногістохімічне визначення гормонального статусу пухлини. Хворі були рівномірно розподілені на 3 групи по 70 пацієнток в залежності від виду неoad'юватного лікування – по 6 циклів СВАПХТ, ВАПХТ (основні групи), контрольну групу склали хворі, які отримали в передопераційному періоді 6

неoad'ювантних циклів системної ПХТ. Безрецидивна та загальна виживаність проаналізовані на термін 60 міс. в усіх групах.

Відповідно до завдань проводились визначення ефективності неoad'ювантного лікування з залученням суперселективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії на основі таксанів, магнітотермії на апараті «Магнітерм» та розроблених методик хірургічного лікування.

Аналіз результатів досліджень, показників безпосередньої та віддаленої ефективності запропонованих методів комплексного лікування НРГЗ проводили з використанням непараметричних методів, а також кореляційного, регресійного, одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу. Статистичний аналіз даних був проведений з використанням проекту R 3.4.2 для статистичних обчислень та Excel 2016.

Дослідження проведено відповідно до критеріїв доказової медицини. Використані методики, розподіл на досліджувані групи та застосовані методи статистичної обробки матеріалу дозволяють вважати отримані дані достовірними і обґрунтованими.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях й авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 44 наукові праці: 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, адекватно відображає зміст усіх розділів дисертації. Висновки та практичні рекомендації відповідають задачам дослідження.

Огляд результатів та висновків дисертації, аналіз дисертації за розділами

Дисертація побудована традиційно, викладена на 289 сторінках машинопису. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 27 таблицями і 45 рисунками. 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 дослідження.

У першому розділі «Наукове обґрунтування комплексного лікування хворих на набрякові форми раку грудної залози» висвітлено стан проблеми комплексного лікування набрякового раку грудної залози в Україні та в світі, імуногістохімічні та молекулярно-біологічні властивості пухлин при НРГЗ, основні схеми хіміотерапевтичного лікування, гормонотерапію, радіотерапію та хірургічні можливості при лікуванні НРГЗ. Доведено, що на сьогодні НРГЗ є актуальною проблемою через поганий прогноз, відсутність ефективних методів комплексного лікування. Автор ретельно проаналізував найвагоміші першоджерела з теми, зробив правильні висновки для проведення подальших наукових розробок. Автором проаналізовано 251 наукову працю з них 105 за останні 5 років.

У розділі 2 «Матеріали та метод и дослідження» наведена клінічна характеристика контингенту хворих, методи їх обстеження. Описані методики внутрішньоартеріальної хіміотерапії та обладнання для її проведення, також описаний пристрій для проведення магнітотермії та принципи його дії. Дані детальні обґрунтування вищезгаданих методик. Для оцінки ефективності проведеної терапії при первинному і динамічному обстеженнях автор використовував загальноклінічні методи, гістологічне дослідження первинної пухлини, лімфатичних вузлів. Проводились

імуногістохімічні дослідження пухлин, обстеження молекулярно-біологічних маркерів. Використовувались інструментальні методи досліджень: ультразвукове дослідження, мамографія, комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини з трифазним контрастуванням, трепан-біопсія грудної залози.

Розділі 3 «Результати власних досліджень» складається з 10 підрозділів, в ньому детально аналізується динаміка пухлинного процесу за розміром пухлини, ступенем набряку залози, об'ємною часткою життєздатної пухлинної тканини (ОЧЖПТ), статусом регіонарних лімфатичних вузлів до та після лікування. Визначалася чистота країв резекції після видалення ураженої грудної залози і в залежності від цього була запропонована хірургічна тактика лікування - від мастектомії до складних видів пластики постмастектомічного дефекту. Важливим пунктом прописано дослідження молекулярно-біологічних маркерів, що притаманні саме цій формі раку грудної залози. Також в була визначена безрецидивна та загальна виживаність в групах хворих в залежності від методу неoad'ювантного лікування. Показані переваги виживаності в групах хворих, де використані методики внутрішньоартеріальної хіміотерапії та магнітотермії.

У розділі 4 «Аналіз ускладнень лікування хворих НРГЗ» окремими пунктами розглянуті ускладнення, що спричинені внутрішньоартеріальним способом введення хіміотерапевтичних речовин та такі, що спричинені використанням препарату «Магнітерм». Дана характеристика загальної токсичності лікування.

У розділі 5 «Визначення алгоритму оптимального комплексного лікування хворих НРГЗ (обговорення отриманих результатів)» автор визначає оптимальну послідовність етапів комплексного лікування НРГЗ та описує методики його інтенсифікації. В цьому розділі автором проводиться підсумок дисертаційного дослідження. Результати порівнюються із даними міжнародних досліджень, що в деяких випадках не поступаються та є

кращими за них. Встановлено достовірну перевагу показника 5-річної безрецидивної виживаності (64,3 % та 60,5 % проти 48,6 %, $p < 0,05$) та 5-річної загальної виживаності (70,2 % та 67,1 % проти 54,1 %, $p < 0,05$) в основних групах над контролем.

Висновки сформульовано у 8 пунктах, які є логічним продовженням дисертаційної роботи, відображають зміст дисертаційного дослідження, відповідають поставленій меті та завданням. Принципових зауважень до них немає. Практичні рекомендації є зрозумілими, реально досяжними для впровадження в закладах Міністерства охорони здоров'я України.

Зміст автореферату є ідентичним основним положенням роботи.

Недоліки, зауваження і питання

В цілому дисертаційна робота складає позитивне враження, проте є деякі зауваження. Важливим результатом дослідження є встановлення того факту, що відмінності в результатах безрецидивної та загальної виживаності виявлялись здебільшого після 3 років спостереження. Приймаючи до уваги, що зусилля дослідників направлялись перш за все на досягнення локального контролю за пухлинним процесом було б цікаво знати точку зору автора про причини відсутності різниці між групами на протязі перших двох років після операції. Було б бажано покращити формулювання висновків в сенсі більш точної відповідності завдання дослідження та відповідного висновку. Деякі практичні рекомендації відображають здебільш значний практичний досвід автора і клініки інституту, проте не завжди чітко витікають з представленого в дисертації фактичного матеріалу.

У порядку дискусії вважаю за необхідне поставити автору наступні запитання:

1. Чому при аналізі молекулярно-біологічних маркерів НРГЗ визначалися саме три вищезгаданих маркера (E-cadherin, p53, RhoCGTPase)? Що вам дало їх визначення?

2. Чи мала розбіжності тактика лікування в залежності від ступеню набряку ураженої залози, тобто чи відрізнявся лікувальний підхід в залежності від лікування істинної набрякової форми РГЗ на відміну від набрякової форми РГЗ з вузловим компонентом?
3. Чи мало місце випадки склерозу та облітерації живлячих судин при проведенні внутрішньоартеріальні поліхіміотерапії? Чим відрізнялись ваші методики від тих, що раніше застосовувались в клініці академіка Г.В.Бондаря?
4. Ваші зусилля були направлені перш за все на досягнення локального контролю захворювання. Чим тоді можна пояснити, що безрецидивна та загальна виживаність починали відрізнятись не в перші два роки, а пізніше?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Ляшенка Андрія Олександровича «Комплексне лікування хворих набряковими формами раку грудної залози» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові наукові результати, що вирішують актуальну проблему онкології - підвищення ефективності комплексного лікування хворих набряковими формами раку грудної залози шляхом впровадження удосконалених методик неoad'ювантної поліхіміотерапії, нових методик хірургічних втручань, що дозволяють збільшити кількість об'єктивних відповідей на проведене лікування, покращити результати безрецидивної та загальної виживаності хворих, зменшити кількість ускладнень і поліпшити якість життя.

Робота базується на достатньому обсязі клінічного матеріалу, застосовані сучасні методики обстеження та лікування. Оформлення і структура дисертації та автореферату повністю відповідають встановленим вимогам. За актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю результатів, обсягом досліджень та ступенем достовірності висновків

дисертаційна робота Ляшенка Андрія Олександровича «Комплексне лікування хворих набряковими формами раку грудної залози» повністю відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року, № 567 від 27.07.2017 року та вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Завідувач кафедри онкології та медичної радіології

Дніпровського державного медичного Університету

Доктор медичних наук, професор

