

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Голотюка Володимира Володимировича
«Оптимізація окисно-відновного статусу у хворих на рак прямої кишки:
молекулярні механізми ефективності комплексного лікування»
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності
14.01.07 – онкологія

Актуальність теми.

Соціальне значення раку прямої кишки (РПК) визначається його широкою розповсюдженістю, наявністю важких ускладнень, високою інвалідизацією та летальністю осіб не лише похилого, але й молодого віку. Питання лікування РПК продовжують привертати увагу онкологів у зв'язку з вираженим абсолютним і відносним зростанням захворюваності на злоякісні пухлини цієї локалізації.

Безперечним на сьогодні є факт, що хірургічний метод при даній локалізації злоякісних новоутворень залишається провідним. Проте, незважаючи на те, що за останні 20 років у спеціалізованих онкопроктологічних клініках вдалося значно поліпшити безпосередні результати лікування за рахунок зниження післяопераційних ускладнень і летальності, віддалені результати хірургічного методу лікування практично не змінилися.

Для поліпшення віддалених результатів лікування хворих на РПК застосовують неоад'ювантну, ад'ювантну хіміотерапію та неоад'ювантну променеву терапію, з яких застосування останньої показало найкращі результати. Однак у частини хворих вона виявляється неефективною, внаслідок чого відбувається необґрунтоване відтермінування хірургічного лікування і в подальшому у них виникають рецидиви та віддалені метастази. Таким чином, щоби покращити виживаність хворих на РПК, необхідна розробка ефективних методів потенціювання цитостатичної терапії з одного

боку та впровадження нових підходів до лікування – з іншого. Зокрема, потрібно індивідуалізувати призначення променевої та хіміотерапії, що дасть можливість покращити прогноз стосовно виживання у кожного пацієнта.

Загальна характеристика змісту й структура дисертації.

Побудова дисертації традиційна, викладена на 384 сторінках комп'ютерного тексту, структура складається із анотації на двох мовах, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 5-ти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що включає 393 найменувань використаних джерел, у т.ч. 91 кирилицею і 302 латиною, та двох додатків.

У вступі дисертантом висвітлена актуальність досліджуваної проблеми, визначений об'єкт і предмет дослідження, сформульовані мета і задачі роботи, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, зазначений особистий внесок здобувача.

Огляд літератури складається з 3-х підрозділів. Дисертантом проаналізовано епідеміологічні дані стосовно РПК, результати роботи вітчизняних та зарубіжних вчених, в яких висвітлені сучасні підходи до комплексного лікування хворих на РПК. Досить обґрунтовано викладені дані про сучасне трактування та значимість традиційних прогностичних і предиктивних біомаркерів, а також описані маркери, які не мають широкого клінічного застосування. В розділі огляду літератури представлені наукові праці про біологічні ефекти окисно-модифікованої ДНК, діагностичне значення визначення її маркерів. Цікавою і ґрунтовною є інформація щодо механізмів протипухлинної дії NO та значення оксиду азоту та редокс-параметрів в патогенезі пухлинного росту.

У другому розділі описані методологія роботи, методи дослідження, представлено варіанти проведеного лікування. Детально охарактеризовано демографічні дані пацієнтів, основне захворювання, супутню патологію у хворих на РПК відповідно до їх розподілу на дослідні групи.

В третьому розділі на високому рівні з численним ілюстративним матеріалом описано морфологічну картину РПК до і після лікування, зокрема гістологічну структуру первинної пухлини, а також метастатично-уражених лімфатичних вузлів. Описано варіанти постпроменевого патоморфозу в залежності від застосованої методики доопераційної терапії. Представлені результати гістологічних, гістохімічних і морфометричних досліджень, які об'єктивізовані численними цифровими даними. Проаналізовані особливості змін в пухлині під впливом оригінальної методики полірадіомодифікації та визначено кореляційний зв'язок глибини змін в пухлині з віддаленими результатами лікування хворих.

В четвертому розділі представлені результати досліджень з визначення рівня експресії імуногістохімічних маркерів Ki-67, Вах, iNOS, Анг-2 в тканині РПК, їх динаміки в процесі лікування та прогностичного значення. Розділ містить багато мікрофотографій, виконаних шляхом люмінісцентної конфокальної мікроскопії, цифрові дані представлені у вигляді таблиць та діаграм.

У п'ятому розділі роботи надано характеристику окисних модифікацій ДНК, ліпідів та білків у хворих на РПК у їх взаємозв'язку з клініко-морфологічними характеристиками хворих до початку і в динаміці неoad'ювантного лікування. Проведено детальний статистичний аналіз отриманих даних, на основі якого зроблено висновок про предиктивну і діагностичну цінність визначення маркерів окисного пошкодження макромолекулярних сполук, а також їх внесок у механізми пошкодження пухлинної тканини іонізуючим опроміненням.

Шостий розділ роботи висвітлює базові для даного дослідження результати, які стосуються показників редокс-стану пухлини і формених елементів крові – нейтрофілів та тромбоцитів. Автором з'ясовано взаємозв'язок параметрів генерування супероксидних радикалів та оксиду азоту з клініко-морфологічними характеристиками хворих, з рівнем імуногістохімічних маркерів в пухлині, інтенсивністю пошкодження

генетичного апарату клітин та показниками виживаності хворих. Цифрові дані представлені у вигляді чисельних таблиць, для наочності ілюстровані графічними матеріалами.

У цьому розділі роботи аналізуються безпосередні та віддалені результати лікування хворих з урахуванням різних схем неоад'ювантної терапії. Окрім оцінки ефективності лікувальних заходів наводиться детальна інформація про побічні ефекти з метою визначення безпечності застосованих терапевтичних методик. Наводяться пропозиції щодо практичного застосування біохімічних та імуногістохімічних показників з встановленою діагностичною цінністю в якості предиктивних та прогностичних маркерів.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» автор проводить критичний аналіз отриманих результатів та співставлення їх із даними великої кількості джерел сучасної наукової літератури, спираючись на які доводить обґрунтованість власних положень, отриманих під час виконання роботи та сформульованих у висновках. Продемонстровано ефективність та аргументовано запропонований підхід до диференційованого індивідуального лікування.

Усі розділи вдало проілюстровані, дані доповнені таблицями, рисунками, які дають можливість більш наочно сприймати викладений матеріал.

Висновки сформульовано в 9 пунктах, разом з практичними рекомендаціями вони є логічним продовженням дисертаційної роботи, відображають зміст наукового дослідження, відповідають поставленій меті та завданням.

Список літератури оформлений згідно діючих стандартів, він є достатнім за кількістю наукових джерел та відповідає темі та змісту дисертації.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі онкології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» на базі Івано-

Франківського обласного клінічного онкологічного диспансеру у відповідності до плану науково-дослідних робіт за темами: «Вивчення ефективності неoad'ювантної поліхіміотерапії та променевої терапії в комплексному лікуванні раку органів травлення, дихання, репродуктивної системи» (2012-2014 рр., номер державної реєстрації 0112U005125) та «Значення клінічних, морфологічних та молекулярно-біологічних маркерів в діагностиці, прогнозуванні особливостей перебігу та результатів лікування раку органів репродуктивної системи та шлунково-кишкового тракту» (2015-2017 рр., номер державної реєстрації 0114U005548).

Наукова новизна і теоретична значимість роботи.

Доповнено та уточнено наукові дані стосовно особливостей редокс-залежних процесів у хворих на РПК в новоутворі і на системному рівні, які асоціюються з прогресуванням пухлинного процесу і можуть бути використані в якості прогностичних та предиктивних чинників.

Обґрунтована і клінічно апробована стратегія використання прозапального фенотипу пухлини в якості нового механізму для посилення її радіосенсибілізації. Продемонстровано клінічну ефективність і безпечність введення хворим на РПК при НХПТ L-аргініну гідрохлориду в комплексі полірадіомодифікації і розроблено покази до його застосування.

Вперше визначені особливості NO- та CP-генеруючої активності в пухлині, їх взаємозв'язок з клініко-морфологічними факторами та вплив на загальну і безрецидивну виживаність хворих на РПК. Вперше виконано комплексний аналіз рівня експресії і особливостей розподілу в пухлинній тканині імуногістохімічних маркерів Анг-2, Вах, iNOS та Ki-67 у хворих на РПК в динаміці під впливом різних схем неoad'ювантної променевої та хіміопроменевої терапії, визначено їх предиктивну та прогностичну цінність.

Обґрунтовано можливість визначення в якості предиктивних маркерів індивідуальної радіочутливості хворих на РПК окисних модифікацій гуаніну 8-охоG та 8-оходGu в крові до початку лікування і через добу після першого сеансу опромінення.

Вперше досліджено особливості променево-індукованого гістологічного патоморфозу РПК після отриманої НХПТ на фоні полірадіомодифікації із застосуванням фторафуру та попередника біологічного синтезу NO і наведено його характеристику в порівнянні зі стандартними методиками лікування.

Практичне значення отриманих результатів та їх впровадження.

Проведені дослідження дозволили вперше розробити і впровадити новий спосіб полірадіомодифікації під час НХПТ хворих на РПК на основі застосування препаратів тегуфуру та L-аргініну гідрохлориду.

Розроблені, апробовані та впроваджені в лікувально-діагностичний процес предиктивні критерії рівня чутливості РПК до НХПТ на основі визначення в сечі динаміки біомаркерів окисного пошкодження ДНК та аналізу показників супероксид-генеруючої активності в пухлині, які дозволяють сформувавши прогноз вже через добу після першої фракції опромінення.

Впроваджено в онкологічну практику визначення молекулярних маркерів Ki-67, Анг-2 та iNOS в тканині пухлини, а також редокс-показників: рівня супероксид- та NO-генеруючої активності пухлини і формених елементів крові з метою прогнозування перебігу захворювання та вибору адекватної тактики лікування.

Використання запропонованих підходів у хворих на РПК забезпечує вчасне проведення відповідної корекції лікувальної програми з метою досягнення максимального цитостатичного ефекту, в тому числі за рахунок полірадіомодифікації, дозволяє уникнути зайвих втрат часу і матеріальних ресурсів у зв'язку з необґрунтованим застосуванням прогнозовано низькоефективних лікувальних засобів.

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

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, що наводяться у дисертації, забезпечуються

достатньою кількістю спостережень, використанням сучасних методів дослідження та математично-статистичного аналізу. В дисертаційній роботі Голотюка В.В. внесені дані клінічного спостереження і результати лікування 293 хворих на РПК, які лікувалися у Івано-Франківському обласному клінічному онкологічному диспансері упродовж 2009-2016 рр. Дослідження проведені на достатньому за обсягом клінічному матеріалі з використанням, відповідно до поставлених задач, загальноклінічних, клініко-інструментальних, гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, біохімічних та біофізичних методів обстеження. Мета дослідження чітко сформульована, за її основу взято індивідуалізацію лікування хворих на РПК з урахуванням рівня молекулярних біомаркерів та факторів окисно-відновного статусу. Наукові положення, висновки та рекомендації ґрунтуються на отриманих дисертантом результатах і повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Висновки дисертаційної роботи впливають із її суті, відповідають меті й поставленим задачам дослідження. Практичні рекомендації чітко сформульовані і є адекватними щодо можливого їх використання в умовах онкологічних лікувальних закладів.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.

Дисертація має практичне спрямування, отримані результати можна рекомендувати для використання в практичній роботі лікарів-онкологів.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому.

Відносно оформлення дисертаційної роботи слід зазначити, що вона викладена сучасною літературно-науковою мовою, автор чітко представляє отримані результати і формулює наукові положення. Рукопис містить велику кількість ілюстративного матеріалу, що значно полегшує сприйняття матеріалу. Мета дослідження досягнута, завдання виконані повністю, що відображено у розділах та висновках роботи. Цифрові дані, які зведені у 69-

ти таблицях, а також ілюстративні та графічні дані в кількості 81-го рисунку відповідають текстовому матеріалу.

Проведена автором робота виконана на високому науковому рівні і заслуговує високої оцінки, але необхідно відзначити деякі зауваження, побажання, дискусійні питання:

Літературний огляд написаний добре, однак його окремі незначні фрагменти мають побічне відношення до теми дисертації.

В розділі «Матеріал і методи дослідження» більш логічним було би подати опис методів лікування хворих у вигляді окремого підрозділу, а не подавати в складі «Клініко-морфологічної характеристики хворих на РПК».

В 3-му розділі, на розсуд дисертанта, для більшої наочності можна відобразити результати виживання хворих в залежності від ступеня постпроменевого патоморфозу пухлини у вигляді кривих Каплана-Мейєра. Існує певна кількість неточностей і помилок в тексті, але вони не заважають загальному сприйняттю матеріалу і не мають принципового значення.

Запитання до автора:

1. Яким чином трактуються показники денситометрії розподілу несультатованих глікозаміногліканів і глікопротеїнів в пухлинні, якщо при збільшенні цифрового показника ви стверджуєте про зменшення відповідного компонента в тканині?
2. Опишіть будь-ласка особливості забору і транспортування матеріалу пухлин для дослідження шляхом ЕПР. Наскільки воно складне у рутинній практиці?
3. Чим Ви обґрунтовуєте вибір саме перорального фторпіримідину для потенціювання неоад'ювантної променевої терапії у Вашому дослідженні?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Голотюка Володимира Володимировича на тему “Оптимізація окисно-відновного статусу у хворих на рак прямої кишки: молекулярні механізми ефективності комплексного лікування” є завершеним

самостійним науковим дослідженням, в якому запропоновані нові шляхи вирішення актуальної для онкології проблеми – покращення результатів лікування хворих на РПК шляхом персоніфікації лікувальної тактики з урахуванням рівня окисно-відновних і молекулярних показників та розробки нового методу радіомодифікації неoad'ювантної хіміопроменевої терапії хворих.

За актуальністю, теоретичним і практичним значенням, обсягом проведених досліджень, формою та повнотою викладених результатів, дисертація повністю відповідає вимогам п.9, 10 «Положення про порядок присудження наукових ступенів», затверджених Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Доктор медичних наук,
провідний науковий співробітник відділення
хіміотерапії солідних пухлин Національного
інституту раку МОЗ України

Л.Д.Яценко