

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук Ухаль Олени Михайлівни, професора кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету МОЗ України, на дисертаційну роботу Дубініної Ганни Миколаївни “Підвищення ефективності лікування хворих з вперше виявленим дисемінованим і поширеним раком передміхурової залози за допомогою комбінованої хіміогормональної терапії на основі мітоксантрону” подану до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті на отримання наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія

1.Актуальність теми

Актуальність проблеми зумовлена високою частотою раку передміхурової залози. Це одним із найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень у чоловіків. В світі кожен рік виявляється більш ніж 400000 випадків раку передміхурової залози. В деяких країнах він займає в структурі онкологічних захворювань друге або третє місце після раку легенів та раку желудка. Локальні форми раку передміхурової залози 1 та 2-ї стадії досить добре піддаються сучасній терапії. В тих випадках, коли діагностуються дисеміновані та поширені форми раку передміхурової залози 3 або 4 стадії, прогноз значно погіршується. По даним Федоренко З.П. і співавторів в Україні у 2013 р. з 7786 пацієнтів, що вперше звернулися за допомогою, у 41,6% діагностували III - IV стадію цього захворювання. Основою лікування дисемінованих та поширених форм раку передміхурової залози є хірургічна або медикаментозна кастрація. На сьогоднішній час метастатичний рак передміхурової залози, у якого не виявлено кастраційної резистентності, прийнятий термін "кастраційно-наївний». Разом з тим, тривалість ефективної відповіді на медикаментозні методи лікування при метастатичній

хворобі "кастраційно-наївного » раку передміхурової залози є досить низька внаслідок швидкого розвитку гормональної резистентності раку. При цьому, у переважній більшості випадків у хворих відзначається прогресія захворювання протягом 1-3 років.

Метою дослідження Дубініної Г. М. є підвищення ефективності якості лікування метастатичного гормонально-наївного раку передміхурової залози шляхом використання комбінованої хіміогормональної терапії на основі мітоксантрона.

Згідно з метою дослідження дисертантом обґрунтовано 5 задач дослідження.

2. Ступінь обґрунтованості і вірогідності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Подана до захисту дисертаційна робота Дубініної Г. М. є закінченим науковим дослідженням. Об'єм вибіркової сукупності є репрезентативним. Дослідження базується на аналізі результатів клініко-морфологічних даних у 96 пацієнтів з метастатичним гормонально-наївним раком передміхурової залози, які знаходилися на обстеженні і лікуванні в стаціонарах КУОЗ "ОКЦУН ім.В.І. Шаповала" м. Харкова з 2010 по 2015 рр. Усі хворі були розділені на дві групи: I - група комбінованої терапії, що включала лікування мітоксантроном на тлі андрогенної депривації (n=36) і II - група тільки андрогенної деприваційної терапії (n=60). Пацієнти, залучені до цього дослідження, відносилися до групи гормонально-наївного раку, оскільки заздалегідь не отримували жодної андрогенної деприваційної терапії і відповідь пухлини на неї не була відома. Хворим першої групи проводилося протипухлинне лікування за схемою: мітоксантрон (12 мг/м^2 поверхні тіла з інтервалом у 21 добу внутрішньовенно) /преднізолон 5 мг/добу + андрогенно деприваційна терапія. Кожному пацієнту було проведено 6 курсів хіміотерапії. Андрогенно деприваційну терапію проводили за допомогою 2-бічної орхідектомії або аналогів ЛГРГ.

3. Новизна отриманих результатів.

Дисертаційна робота Дубініної Г. М. містить ряд нових положень які нею обгрунтовані особисто. Зокрема, доведена ефективність поєднання мітоксантрона і АДГ у пацієнтів з метастатичним гормонально-наївним РПЗ стосовно поліпшення вільної від прогресії пухлини виживаності. Підтверджена безпека комбінованого хіміогормонального лікування на основі мітоксантрона і АДГ. Доведена ефективність комбінованої хіміогормональної терапії на основі мітоксантрона і АДГ відносно динаміки сумарного балу чотирьох загальних доменів залежної від здоров'я якості життя і середнього балу больового синдрому. Представлено прогностичне значення клініко-морфологічних параметрів пухлини, побічних ефектів і показників якості життя у пацієнтів з метастатичним гормонально-наївним РПЗ, які отримували комбіновану хіміогормональну терапію на основі мітоксантрона і андрогенної деприваційної терапії.

4. Значення роботи для практики.

Практичне значення дисертації Дубініної Г. М. полягає в визначенні методики комбінованого використання мітоксантрона і андрогенної деприваційної терапії у пацієнтів з метастатичним гормонально-наївним раку передміхурової залози. В розробленні моделі прогнозування виживаності у пацієнтів, які одержували хіміогормональну терапію, на основі деяких клініко-морфологічних параметрів, виразності побічних ефектів і значень залежної від здоров'я якості життя до і після лікування.

Матеріали дисертації впроваджені в практику роботи КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала» (м. Харків), використовуються в навчальному процесі на кафедрі урології, нефрології і андрології Харківського національного медичного університету; на кафедрі загальної, дитячої і онкологічної урології Харківської медичної академії

післядипломної освіти, що підтверджується відповідними актами впровадження.

5. Апробація результатів дослідження

Основні положення дисертаційного дослідження викладалися і обговорювалися на III і IV з'їздах Асоціації урологів України (2010, 2011), на науково-практичних конференціях з міжнародною участю "Урологія, андрологія, нефрологія 2014" (м. Харків, 2014), на конференції "Сучасні підходи до діагностики та лікування онкоурологічних захворювань" (м. Київ, 2015), на науково-практичних конференціях з міжнародною участю "Урологія, андрологія, нефрологія-2015" (м. Харків, 2015).

Апробація роботи проведена на засіданні кафедри урології, нефрології і андрології Харківського національного медичного університету.

Наукові результати, отримані автором і викладені в дисертаційній роботі, повністю відображені у 11 опублікованих наукових працях, в тому числі з яких 6 наукових статтях в спеціалізованих журналах (3 статті – одноосібно, 3 - у виданнях, що входять в наукометричні бази даних), 1 стаття в міжнародному виданні, а також 4 тези в матеріалах науково-практичних конференцій і з'їздів

6. Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 138 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 глав власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 32 таблицями, 1 рисунком, 15 графіками. Список літератури складається з 127 джерел, з них 12 російськомовних і 115 - іноземних авторів (13 сторінок).

7.Оцінка змісту дисертації

Робота, подана на рецензію, побудована відповідно до визначеного дисертантом плану. У вступі обґрунтована необхідність дослідження, сформульовані мета і завдання роботи, наводяться дані про наукову новизну і практичну значимість роботи тощо.

У розділі огляд літератури наводяться сучасні дані по проблемі, що дозволило обґрунтувати необхідність продовження більш поглибленого дослідження.

Методи дослідження наведені в другому розділі є сучасними та інформативними. Так, для визначення поширення пухлинного процесу використовували найінформативніші променеві методи діагностики - мультidetекторна комп'ютерна томографія (МДКТ), трансабдомінальне і трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД), магнітно-резонансна томографія (МРТ), рентгенологічне дослідження органів грудної клітки і скінтіграфія скелета. Оцінку токсичності хіміопрепарату проводили за шкалою NCIC-CTC 4.0. Для визначення кардіологічної токсичності використовували електрокардіографію і ехокардіографію з вивченням показників фракції викиду лівого шлуночка. Залежну від здоров'я якість життя (ЗЗЯЖ) досліджували за допомогою опитувальника FACT-P. У роботі також оцінювався індекс Trial Outcome Index (TOI), який є сумою балів доменів фізикального самопочуття, функціонального самопочуття і блоку PCS. Для об'єктивного опису больового синдрому застосовувалася коротка форма опитувальника BPI-SF (The Brief Pain Inventory. Оцінка онкологічних результатів серед пацієнтів обох груп проводилася шляхом вивчення загальної виживаності і виживаності, вільної від прогресії пухлини, а також часу до прогресії ПСА і часу до погіршення статусу пацієнта за шкалою ECOG. Загальна виживаність розраховувалася від дати початку лікування до дати останнього візиту або смерті з будь-якої причини. Вільна від прогресії виживаність визначалася, як період між початком лікування і датою виявлення прогресії пухлини (збільшення кількості або розмірів

метастатичних вогнищ за критеріями Solid Tumor Response Criteria (RECIST), збільшення значень ПСА при рівні тестостерону < 50 нг/дл).

У третьому розділі особистого дослідження, автором проведений порівняльний аналіз виживаності пацієнтів та онкологічних результатів. Досліджувались показники загальної і вільної від прогресії виживаності, а також зміна загального простатоспецифічного антигену та прогностичне значення досліджених ознак. Доведено, що при порівнянні показників виживаності пацієнтів різних груп відмічена достовірно краща виживаність, вільна від прогресії пухлини, серед хворих, які піддалися комбінованій хіміогормональній терапії (Me=21,5±2,4 місяці в порівнянні з Me=9,0±0,7 місяців; $p < 0,001$). Медіана виживаності без прогресії пухлини була на 12,5 місяців довше у пацієнтів I групи. Параметри загальної виживаності також були кращими в групі комбінованої терапії, проте ці відмінності не були статистично достовірними (Me=54,5±4,2 місяці в порівнянні з Me=44,5±3,1 місяці; $p > 0,118$). Серед пацієнтів групи комбінованої хіміогормональної терапії уніваріантний логітрегресійний і міжгруповий дискримінантний аналіз показали прогностичне значення таких чинників, як статус за шкалою ECOG ($p < 0,012$ і $p < 0,011$), наявність болів, пов'язаних з метастазами ($p < 0,005$ і $p < 0,005$), сумарний бал за шкалою Глісона ($p < 0,028$ і $p < 0,042$) і динаміка зниження рівня ПСА на тлі лікування ($p < 0,003$ і $p < 0,013$). Серед усіх досліджених параметрів тільки показники статусу за шкалою ECOG і наявності метастатичних болів мали найбільш високі значення міжгрупового дискримінантного коефіцієнта ($F = 7,195$ і $F = 9,109$).

У четвертому розділі особистого дослідження, автором проведено дослідження побічних ефектів і токсичності комбінованої хіміогормональної терапії на основі мітоксантирону у пацієнтів з метастатичним гормонально-наїним раком передміхурової залози. Автором доведено, що побічні ефекти достовірно частіше спостерігалися в групі хіміогормональної терапії (15 (78,9%) у порівнянні з 1 (5,3%) із 19 досліджених параметрів; $p < 0,014$), що було пов'язано з токсичністю

мітоксантрона. Проте, частота побічних ефектів, які обмежують життєву активність хворих (градація 3-4), була відносно невеликою і в основному стосувалася нейтропенії (36,2%), фебрильної нейтропенії (11,1%) і анемії (8,3%). У роботі не було виявлено інфекційних ускладнень, виражених гастроінтестинальних побічних ефектів і кардіологічної токсичності градації 3-4. Частота кардіологічної токсичності градації 1-2 не перевищувала 13,8%. Відповідно до даних дискримінантного аналізу, серед досліджених побічних ефектів найбільше прогностичне значення відносно загальної виживаності мали два чинники: відчуття приливів ($p < 0,001$; $F = 22,52$) і сенсорна нейропатія ($p < 0,003$; $F = 13,35$).

У 9 висновках відбиті основні положення дисертації. Висновки повністю відповідають меті і завданням роботи.

Таким чином дисертаційна робота Дубініної Г. М. є закінченою працею з конкретно сформульованими метою, методологічно обґрунтованими 5 завданнями досліджень, обговореннями результатами власних спостережень, висновків та практичних рекомендацій, які впливають із результатів роботи.

8. Зауваження та питання

Суттєвих зауважень та недоліків, які істотно впливають на достовірність роботи мною в дисертації не знайдено.

Питання для дискусії:

1. На якій підставі Ви вибрали препарат мітоксантрон у якості комплексного лікування метастатичного гормонально-наївного раку передміхурової залози?

2. Чи рахуєте Ви за потрібним ввести термін гормонально-наївний рак передміхурової залози для більш широкого використання в клінічній практиці?

3. Наскільки показник загального простатоспецифічного антигену відповідає сьогоднішнім критеріям діагностики і прогнозу перебігу раку передміхурової залози та чи є уже інші показники для такого

дослідження?

Висновки

Дисертація Дубініної Ганни Миколаївни на тему: «Підвищення ефективності лікування хворих з вперше виявленим дисемінованим і поширеним раком передміхурової залози за допомогою комбінованої хіміогормональної терапії на основі мітоксантрону», подана до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті на отримання наукового ступеня кандидата медичних наук за своєю актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною отриманих даних та практичною спрямованістю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань старшого наукового співробітника», затверджених Постановою Кабінета Міністрів України №567 від 24. 07. 2013 р. та №656 від 19.08.15 р, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «урологія».

Офіційний опонент:

Професор кафедри урології
та нефрології Одеського національного
медичного університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор


О.М. Ухаль

Підпис О.М.Ухаль засвідчую.
Вчений секретар Одеського національного
медичного університету МОЗ України


Р.С. Вастьянов

