

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора Мясоєдова Станіслава Дмитровича на дисертаційну роботу Литвиненка Олександра Олександровича «ОПТИМІЗАЦІЯ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З РЕЦИДИВАМИ ЗЛОЯКІСНИХ ФІБРОЗНИХ ГІСТІОЦИТОМ М'ЯКИХ ТКАНИН КІНЦІВОК», представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 Медицина.

Актуальність теми.

В лікуванні злоякісної фіброзної гістіоцитом (ЗФГ) м'яких тканин застосовують різні методи – хірургічний, комбінований, комплексний. Їх вибір залежить від ряду факторів, а саме від стадії пухлинного процесу, її розповсюдженості, локалізації, темпу росту, взаємного зв'язку з оточуючими анатомічними структурами (нервами, судинами), рівня диференціювання, віку, загального стану хворого, умов та оснащення медичної установи. Більшість авторів вказує, що лікування повинно бути багатокомпонентним і вирішувати одночасно як проблему профілактики рецидивів, так і метастазування. ЗФГ кінцівок до початку клінічних проявів дуже часто досягає великих розмірів, що представляє труднощі контролю за пухлиною. Забезпечення локального контролю пухлини нерідко потребує розширення об'єму оперативного втручання.

На сьогоднішній день, враховуючи рідкість патології і гетерогенність морфологічної структури, стандартів лікування ЗФГ м'яких тканин як низького так і високого степеню злоякісності не існує, але всі дослідження вказують на необхідність застосування багатокомпонентної терапії. В той же час велика кількість різноманітних підходів, методик які застосовуються для лікування, тільки підкреслюють недосконалість лікування яке проводиться і обумовлює необхідність подальших досліджень. Вище наведене обумовлює доцільність проведеного здобувачем дослідження, його актуальність для онкологічної науки і практики.

Поставлена дисертантом мета – підвищення ефективності лікування хворих з рецидивними формами злоякісних фіброзних гістіоцитом шляхом оптимізації можливостей прогнозу клінічного перебігу захворювання є абсолютно доцільною та логічно впливає з актуальності проблеми.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідної роботи Донецького національного медичного університету і є фрагментом теми Міністерства охорони здоров'я України «Діагностика та комбіноване лікування запально-деструктивних та онкологічних захворювань органів і систем для обґрунтування використання схем клітинних і тканинних технологій» № державної реєстрації 0116U008235, 2017-2019рр.

Наукова новизна одержаних результатів.

Здобувачем проведено вперше комплексне ретроспективне та проспективне дослідження, що дозволило з'ясувати клінічні та молекулярно-біологічні особливості ЗФГ м'яких тканин кінцівок та запропонувати шляхи оптимізації факторів прогнозу і лікування хворих у яких виникли рецидиви захворювання.

Вперше визначено, що показники загальної та безрецидивної виживаності хворих на ЗФГ МТ кінцівок залежить від локалізації пухлини та не залежить від статі та віку хворих.

Встановлено, що віддалені результати лікування хворих на ЗФГ залежить від стадії пухлинного процесу його TNM критеріїв та якості надання первинної лікувальної допомоги.

Вперше проведено порівняльний аналіз різних методів лікування хворих з локальними та місцево-розповсюдженими формами первинної та рецидивної злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин кінцівок.

Встановлено залежність результатів лікування від стадії та ступеню злоякісності пухлини. Вперше проведено порівняльний аналіз результатів

різних методів лікування хворих у яких розвинулись місцеві рецидиви. Вперше ідентифіковано молекулярно-біологічні та епігенетичні ознаки, асоційовані зі ступенем злоякісності та агресивністю перебігу ЗФГ. Найбільший показник проліферації та високі показники експресії Ki-67 зафіксовано у пухлинних клітинах хворих на рецидивуючі ЗФГ.

Вперше доведено зв'язок показників експресії мікро-РНК-34а, 182 та 199а зі ступенем диференціювання та проліферативною активністю ЗФГ, а також із ризиком виникнення рецидиву захворювання. Показано, що характерною ознакою ЗФГ з несприятливим перебігом хвороби є підвищення рівні експресії мікро-РНК-182 та мікро-РНК-199а на тлі зниження рівня експресії мікро-РНК-34а. У хворих із сприятливим перебігом захворювання рівні мікро-РНК-182 та 199а були в 1,5 та 2 рази нижчими, а мікро-РНК-34а – вищим на 56%.

Практичне значення одержаних результатів.

Проведені дослідження визначають шляхи підвищення ефективності лікування хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок, допомагають в виборі органозберігаючого методу лікування хворих з первинною і рецидивною формами ЗФГ. Запропонована оптимальна оцінка факторів прогнозу, дає можливість планувати лікування з урахуванням біологічних особливостей пухлини.

На підставі комплексних клінічних та молекулярно-біологічних досліджень розроблено алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ шляхом дослідження ДНК-статусу, проліферативної активності та експресії мікроРНК -182, -199а та -34а у пухлинних клітинах. Доведено, що використання розробленого алгоритму є доцільним при визначенні ризику виникнення рецидивів у хворих на ЗФГ, що забезпечує вчасну корекцію схем терапії, покращує віддалені результати лікування і показники виживанності цього контингенту хворих.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації логічно витікають з отриманих результатів, є достовірними та обґрунтованими, оскільки вони базуються на адекватному методологічному підході, достатньому за обсягом клінічному матеріалі – результатах діагностики та лікування 130 хворих на злоякісну фіброзну гістіоцитому м'яких тканин кінцівок. Чітко визначено мету та поставлено завдання. Для реалізації поставлених завдань здобувач використав широкий комплекс сучасних методів дослідження – загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, променеві, морфологічні, імунобіологічні, проточної цитометрії ПРЛ у реальному часі, атестовані та дозволені до використання у медичній науці та практиці. У ході викладення матеріалу дисертаційного дослідження автор детально аналізував отримані ним результати, логічно підходить до висновків. Використання для обробки дослідження сучасних методів статистичного аналізу забезпечило високу вірогідність положень, рекомендацій та висновків наведених у дисертаційній роботі.

Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи викладено в 29 наукових роботах, у тому числі 13 статтях, 7 у фахових виданнях переліку МОН України, 3 статті у періодичних виданнях держав які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку, та Європейського Союзу, 1 опублікована в науковому журналі США, 13 тезах у матеріалах наукових форумів, 1 інформаційному листку МОЗ України, 1 Методичних рекомендаціях МОЗ і НАМН України, отримано 1 патент України на винахід. Матеріали дисертаційної роботи повністю викладені в опублікованих роботах.

Оцінка структури і змісту дисертації.

Дисертаційна робота Литвиненка Олександра Олександровича викладена на 235 сторінках друкарського тексту, побудована традиційно і

містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ Матеріал і методи дослідження, 2 розділи власних досліджень, узагальнення і аналіз результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури, який включає 307 посилань з яких 126 – кирилицею і 181 латиною. Результати досліджень проілюстровані 40 рисунками і 35 таблицями.

У Першому розділі – огляд літератури автор зазначає, що ЗФГ є однією із самих частих форм сарком м'яких тканин серед усіх неоплазій м'яких тканин, наводить характеристику захворюваності та розвиток місцевих рецидивів при даній патології. Висвітлює питання діагностики первинної та рецидивної форми злоякісної фіброзної гістіоцитомі м'яких тканин кінцівок. Акцентується увага на те що в половині випадків діагноз встановлюється тільки через 6 місяців і більше з моменту виникнення перших симптомів захворювання. Далі автор переходить до питань лікування первинної і рецидивної злоякісної фіброзної гістіоцитомі м'яких тканин, зазначає, що на сьогоднішній день, враховуючи рідкість патології і гетерогенність морфологічної структури, стандартів лікування ЗФГ МТ як низького так і високого ступеню злоякісності не існує. Описує і глибоко характеризує хірургічне лікування первинної і рецидивної ЗФГ МТ, наводить оцінку якості хірургічних втручань в лікуванні сарком МТ, вказує, що адекватне хірургічне лікування дає можливість досягти стійкого контролю над захворюванням. Ключовим фактором при оцінці якості проведеного хірургічного втручання є розвиток місцевого рецидиву пухлини. Аналізується комплексне і комбіноване лікування ЗФГ МТ, а також плідність, маркер пухлинної прогресії Ki-67, мікроРНК – як потенційні біомаркери для визначення прогнозу ЗФГ МТ.

У другому розділі «Матеріал і методи дослідження» дисертантом надана загальна клінічна характеристика пацієнтів із ЗФГ МТ кінцівок. Наведено характеристику пацієнтів із ЗФГ м'яких тканин кінцівок відносно робочої класифікації, що використовується в клініці інституту, представлено

розподіл хворих в залежності від критеріїв TNM, та за стадіями захворювання та ступеню диференціювання. Представлена інформація відносно методів обстеження, лікування хворих, і статистичного аналізу.

У третьому розділі – наведена інформація відносно діагностики та лікування хворих на ЗФГ МТ кінцівок, до складу якого входить шість підрозділів.

Перший підрозділ – діагностика, клінічний перебіг та лікування первинних та рецидивних форм ЗФГ МТ плеча, в якому автор зазначає, що у 25% хворих стадія первинного пухлинного процесу не була встановлена так як вони розпочинали обстеження і лікування за місцем проживання. Отримали спочатку хірургічне лікування за місцем проживання 50% пацієнтів від загальної кількості хворих вказаної підгрупи у вигляді видалення пухлини, у 16,7% видалення пухлини виконано по два рази. У хворих в яких розвинулись місцеві рецидиви відомості відносно розмірів первинного утворення і глибини їх розміщення були відсутні у 42,8%. Низький ступінь диференціювання встановлено у 85,7% пацієнтів, які мали рецидиви захворювання. У хворих де діагностовано рецидиви 57,1% розпочинали лікування тільки з хірургічного методу – видалення пухлини, яке не було доповнено іншими методами. Усі ці пацієнти розпочинали лікування за місцем проживання.

В наступному підрозділі дисертант приводить результати аналізу клінічного перебігу особливостей діагностики та результатів лікування ЗФГ МТ передпліччя, їх вплив на розвиток місцевих рецидивів. Стадія пухлинного процесу була встановлена лише у 40% хворих які розпочинали лікування в інституті, 60% пацієнтів поступили в клініку з наявністю рецидивів захворювання. Всі вони розпочинали лікування за місцем проживання. Повторні рецидиви виникли у 50% пацієнтів у яких були діагностовані місцеві рецидиви. Розпочинали лікування із хірургічного методу – видалення новоутворення 60% пацієнтів всі вони лікувались за місцем проживання і у всіх виникли рецидиви захворювання, в подальшому

ці хворі лікувались з застосуванням ПТ і ХТ. Органозберігаюче лікування намагались виконати у всіх хворих.

В третьому підрозділі надана характеристика хворих на ЗФГ МТ сідничної області, діагностиці, перебігу, лікуванню первинних і рецидивних форм. Автор зазначає, що стадія захворювання встановлена лише у 66,7% пацієнтів, це пацієнти які розпочинали лікування в умовах інституту. У 33,3% хворих дані відносно стадії пухлинного процесу були відсутні, так як лікування розпочиналось за місцем проживання. Рецидиви діагностовано у 44,4% пацієнтів. У 77,7% хворих з рецидивами проводилось комбіноване і комплексне лікування. Комбіноване лікування отримали 33,3%, комплексне 44,4% хворих.

В четвертому підрозділі піддано аналізу клінічний перебіг, лікування і розвиток місцевих рецидивів злоякісної фіброзної гістіоцитоми м'яких тканин стегна. За результатами аналізу вияснилось, що стадія розповсюдженості ЗФГ не встановлена у 43,1% хворих. Ступінь диференціювання новоутворення встановлено у 81,5% хворих, низький ступінь диференціювання, тобто високий ступінь злоякісності був у 63,1% із них. У 67,7% хворих даної підгрупи виникли місцеві рецидиви, розпочинали лікування за місцем проживання 64,6%, із них відомості відносно стадіювання первинного процесу у хворих де розвинулись рецидиви відсутні у 59,1% пацієнтів. Низький ступінь диференціювання був у 77,3% - переважної кількості хворих. При виконанні хірургічного лікування перевагу надавали органозберігаючим оперативним втручанням, навіть у випадках, коли до рецидивів новоутворення були залучені магістральні судини стегна. В дисертаційній роботі широко застосовано виконання видалення пухлини з резекцією сегменту артерії, з послідуочим заміщенням дефекту судин ендопротезом. В випадках коли спостерігали не повне відновлення кровообігу в кінцівці, відмічалась сумнівна, або знижена інтенсивність пульсації периферійних артерій, запропоновано виконувати ревізію прохідності артерії – артеріотомію та видалення за допомогою зонду Фогарті

тромбів та пухлинних емболів, які утворювались в процесі формування рецидивів і заважали кровообігу.

У п'ятому підрозділі проведено аналіз злоякісної фіброзної гістіоцитоми гомілки, клінічного перебігу, лікування, розвитку місцевих рецидивів. При клінічному аналізі хворих встановлено, що у 31,8% пацієнтів стадія пухлинного процесу була не встановлена із за відсутності даних. У 72,7% хворих виникли місцеві рецидиви захворювання після отриманого лікування. Дані відносно стадії первинного процесу у хворих з місцевими рецидивами були у 68,8% пацієнтів. Низький ступінь диференціювання пухлини був у всіх пацієнтів які мали розвиток місцевих рецидивів ЗФГ. Серед хворих у яких діагностовано розвиток місцевих рецидивів новоутворення – 50% розпочинали лікування з хірургічного методу, яке не доповнювалось іншими методами і у 80% хворих, що отримали тільки хірургічне лікування в подальшому виникли рецидиви захворювання. Променева терапія в різних поєднаннях з органозберігаючим хірургічним втручаннями та хіміотерапією застосована в лікуванні 68,7% хворих, які проходили лікування з приводу місцевого рецидиву.

Шостий підрозділ стосується аналізу віддалених результатів лікування хворих на ЗФГ МТ кінцівок. Автор зазначає, що загальна виживаність хворих на ЗФГ МТ суттєво залежить від місця локалізації первинної пухлини. Кращі показники загальної виживаності після лікування спостерігались в подовж 84 місяців у хворих з локалізацією пухлини в МТ передпліччя, а гірші при локалізації в МТ сідниць. Показники безрецидивної виживаності суттєво відрізняються в залежності від локалізації первинної пухлини. Так, через три роки дані показники знижуються на 87,5-59%. При локалізації ЗФГ в МТ стегна безрецидивна виживаність знижується на 68,7% і становить – $24,8 \pm 5,4\%$, при локалізації в МТ гомілки знижується на 79,2% і становить $20,8 \pm 8,6\%$, при локалізації в МТ плеча знижується на 63,5% і знаходиться в межах $36,5 \pm 10,3\%$, передпліччя – знижується на 59,1% і становить $40,9 \pm 14,8\%$, і при враженні МТ сідниць безрецидивна виживаність

знижується аж на 87,5% і знаходиться на рівні $12,5 \pm 10,6\%$. Найкращі показники безрецидивної виживаності як і показники загальної виживаності, є в групі хворих з локалізацією пухлинного процесу в області передпліччя, найгірші в групі хворих в локалізацією новоутворення в МТ сідниць.

В даному розділі автором за допомогою методу непараметричної статистики вивчено вплив на віддалені результати лікування хворих на ЗФГ МТ, стадії пухлинного процесу та Т критерію, локалізації пухлини, віку та статі хворих. Показано, що при збільшені Т – критерію та стадії пухлинного процесу достовірно погіршуються показники виживаності хворих. Достовірного впливу на показники віддалених результатів лікування, статі, віку та локалізації пухлини не виявлено.

Розділ чотири присвячено вивченню ДНК-статусу, проліферативної активності та профілю експресії мікроРНК злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок. Дисертантом проведено порівняльне дослідження проліферативної активності хворих із різним перебігом ЗФГ. Показано, що проліферативна активність клітин ЗФГ хворих де не було рецидивів була низькою і дорівнювала $25 \pm 2,1\%$. У хворих з рецидивами захворювання визначався високий рівень експресії Ki-67 – $68,9 \pm 3,3\%$. З метою з'ясування епігенетичної складової у формуванні ступеня злоякісності ЗФГ автором проаналізовано рівень експресії мікроРНК, що приймають участь у регуляції клітинного циклу та проліферативної активності сарком. Визначено, що характерною ознакою пухлин хворих на ЗФГ які мали рецидиви хвороби було підвищення рівня експресії мікроРНК-182 та мікроРНК-199а, на тлі зниження рівня експресії мікроРНК-34а. В той час як аналогічні показники у хворих на ЗФГ, що не мали рецидивів захворювання були меншими у 1,5 та 2 рази для мікроРНК-182 та мікроРНК-199а, а також вищими на 56% для мікроРНК-34а. На підставі отриманих даних автором розроблено алгоритм прогнозування агресивності перебігу ЗФГ.

У розділі п'ять – наведено узагальнення результатів діагностики та лікування хворих на ЗФГ МТ кінцівок, факторів прогнозу і лікування хворих

з рецидивами даної патології. Логічний підсумок одержаних результатів представлено автором у даному розділі. Проведене комплексне клінічне дослідження дозволило проаналізувати результати хірургічного, комбінованого та комплексного методів лікування, вивчити частоту розвитку рецидивів, дати всебічний аналіз прогностичним факторам при рецидивах ЗФГ МТ кінцівок. Проведено стислий аналіз виконаного дослідження, узагальнення та співставлення отриманих результатів з даними інших авторів.

Висновки автора та практичні рекомендації чітко сформовані, логічно випливають з результатів проведених досліджень і виходять із поставлених задач дисертаційного дослідження.

Зауваження до змісту дисертації та її оформлення.

До недоліків тексту дисертації слід віднести ряд стилістичних недосконалостей викладу матеріалу та окремі повторення. Однак, зазначені зауваження не знижують загального позитивного враження від дослідження.

В процесі рецензування виникли наступні запитання:

1. Чи є різниця за Вашими даними у кількості клітин, що знаходиться у s-фазі клінічного циклу у хворих зі сприятливим та несприятливим перебігом захворювання?
2. За Вашими даними, що відносяться до неблагоприємних факторів, які впливають на розвиток місцевих рецидивів?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Литвиненка Олександра Олександровича «Оптимізація факторів прогнозу і лікування хворих з рецидивами злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії є закінченою науковою працею, яка виконана здобувачем самостійно. Актуальність обраної теми дослідження, обґрунтованість наукових положень та висновків і запропонованих автором рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх вірогідність, достовірність та

наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих працях свідчать про глибоку наукову самостійність автора, високий рівень проведеного дослідження.

Одержані автором результати забезпечують розв'язання актуального наукового завдання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Дисертаційна робота Литвиненка О.О. на тему: «Оптимізація факторів прогнозу і лікування хворих з рецидивами злоякісних фіброзних гістіоцитом м'яких тканин кінцівок» відповідає спеціальності 222 Медицина, та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та докторів наук у закладах вищої освіти (наукових установах) затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року № 261 (зі змінами внесеними згідно з постановою КМ №283 від 03 квітня 2019 року), п.10 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 Медицина.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор
кафедри онкології НУОЗ України
імені П.Л. Шупика



С.Д. Мясоєдов
С. Мясоєдова засвідоую
секретар В.В. Торогун
[Signature]