

Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Сивак Любові Андріївни
на дисертаційну роботу Самусевої Анастасії Андріївни
«Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак
молочної залози»,
поданої в разову спеціалізовану раду ДФ 26.613.143
при Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Онкологія»)

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Пономарьова Ольга Володимирівна.

Актуальність обраної теми дисертації. Підвищення ефективності та спрямованості протипухлинного лікування є важливим завданням сучасної онкології загалом та, зокрема, актуальним у лікуванні раку молочної залози (РМЗ). Тричі негативний РМЗ (ТНРМЗ) є найагресивнішим з молекулярних підтипів РМЗ. Саме через його агресивну природу та відсутність традиційних мішеней для терапії цей підтип РМЗ викликає особливий інтерес. Наразі існує багато досліджень, у яких порівнюють і рекомендують різні варіанти лікування пацієнток з таким підтипом РМЗ, але залишаються проблемними питання досягнення повної регресії пухлини шляхом неоад'ювантної хіміотерапії (неоад'ювантного медикаментозного впливу), покращення показників загальної та безрецидивної виживаності у пацієнток з ТНРМЗ. За різними класифікаціями, ТНРМЗ поділяють на 5–7 підтипів, що мають різний прогноз відповіді на лікування. Втім такі класифікації недосконалі і не впливають на вибір схеми лікування в існуючих стандартах. Тому пошук ефективних прогностичних та предиктивних маркерів нині є актуальним. Відомо, що топоізомераза 2-альфа є потенційним важливим предиктивним маркером як відповіді на лікування, так і перебігу захворювання в цілому. Це

фермент, який при експресії клітинами пухлини робить її чутливою до препаратів, що виокремлюють у групу під назвою інгібітори топоізомерази, представниками якої є антрацикліни, які входять в чинні стандарти схем хіміотерапії. Однак, препарати цієї групи спричиняють низку побічних ефектів (кардіотоксичність, гематологічна токсичність та ін.), тяжкість перебігу яких вимагає більш умотивованого відбору пацієнток, які отримають кращий ефект від лікування.

Вивчення біологічних особливостей пухлин, потенційно важливих прогностичних пухлинних маркерів та причин різного результату лікування, підтверджених вагомою доказовою базою схемами терапії у пацієнток з клінічно та морфологічно рівноцінними пухлинами, а також удосконалення відбору пацієнток для певних видів терапії, з метою покращення якості життя та безрецидивної і загальної виживаності. Це дозволить індивідуалізувати тактику лікування пацієнток з ТНРМЗ. Саме ця обставина визначає актуальність дисертаційної роботи Самусевої А. А. – покращення результатів лікування хворих на тричі негативний РМЗ шляхом індивідуалізації терапевтичних алгоритмів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика за темою «Оптимізація діагностики та лікування хворих з пухлинами різних локалізацій» номер державної реєстрації 0117U002467, термін виконання: 2017–2023 рр.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Наукова новизна одержаних результатів в дисертації Самусевої А.А. полягає в тому, що вперше в Україні отримано нові наукові дані щодо прогностичного впливу топоізомерази 2-альфа на перебіг та результати лікування пацієнток з тричі негативним раком молочної залози. Вперше науково обґрунтовано значення рівня експресії рецептора топоізомерази 2-альфа у пацієнток з РМЗ різних підтипів (естроген, прогестерон та HER2/neu-негативних пухлинних клітин у

пацієнток з РМЗ, що дозволяє прогнозувати ефективність хіміотерапії у таких пацієнток.

Вперше розроблено та запропоновано до застосування алгоритм діагностичних та лікувальних заходів у хворих на тричі негативний РМЗ за результатами експресії топоізомерази 2-альфа у пацієнтів з ТНРМЗ.

Теоретичне значення результатів дослідження. Дисертаційне дослідження дозволяє розширити наявні дані про резистентність тричі негативних карцином молочної залози до лікування та науково обґрунтовує необхідність удосконалення алгоритму діагностики та лікування на основі додаткових молекулярних прогностичних маркерів.

Практичне значення результатів дослідження. Практична значимість роботи полягає в тому, що запропоновано алгоритм діагностичних та лікувальних заходів у хворих на тричі негативний РМЗ, що базується на порівняльних даних досягнення лікувального патоморфозу, безрецидивної та загальної виживаності хворих залежно від експресії топоізомерази 2-альфа, що допоможуть практикуючим лікарям-онкологам у виборі найбільш ефективної тактики лікування пацієнток з тричі негативним РМЗ. Матеріали дослідження можуть бути використані у практичній роботі відділень хіміотерапії та онкомамології спеціалізованих лікувально-профілактичних закладів України, у навчальних програмах з онкології та патоморфології у медичних вишах, курсах підвищення кваліфікації, тематичного удосконалення фахівців у закладах післядипломної освіти.

Достовірність та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Досягненню означеної мети дослідження та успішному вирішенню поставлених завдань сприяв комплексний характер наукової роботи. Вона виконана на достатньому клінічному матеріалі: залучено 45 пацієнток віком від 26 до 74 (середній вік $52,6 \pm 11,8$) років, з II–III стадіями тричі негативного РМЗ, яким було встановлено діагноз вперше, та які перебували на лікуванні в клініці кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика на базі КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр». Усі хворі брали участь у дослідженні добровільно, надали інформовану згоду, схвалену на засіданні комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Це проспективно-ретроспективне нерандомізоване дослідження. З метою встановлення діагнозу та оцінки розповсюдження захворювання проводили: мамографію у 2 проєкціях, рентгенографію органів грудної порожнини (ОГП) у 2 проєкціях, комп'ютерну томографію (КТ) ОГП, органів черевної порожнини (ОЧП) та органів малого таза (ОМТ) з внутрішньовенним контрастуванням, ультразвукове дослідження (УЗД) ОЧП, молочних залоз та регіонарних лімфатичних вузлів, трепанобіопсію пухлини з морфологічним та імуногістохімічним дослідженням препарату.

Для оцінки ефективності проведеної неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) на доопераційному етапі виконували контрольні дослідження: мамографію та УЗД молочних залоз і регіонарних лімфатичних вузлів, КТ ОЧП, ОМТ, ОГП з внутрішньовенним контрастуванням. На післяопераційному етапі проводили морфологічне дослідження операційного матеріалу з оцінкою ступеня лікувального патоморфозу та повторне імуногістохімічне дослідження за наявності резидуальної пухлини.

Для аналізу отриманих результатів проведеного дослідження використовували програму EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Комплексний характер роботи, сучасні методичні підходи і ретельний аналіз одержаних результатів експериментального та клінічного дослідження за статистичними методами надав можливість отримати результати, які мають наукову новизну та істотне практичне значення.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження, обґрунтовані, умотивовані, оскільки впливають із змісту дисертації, базуються на аналізі

та узагальненні отриманих власних результатів та є логічним завершенням роботи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Дисертаційна робота Самусевої А. А. є комплексним дослідженням. Основні положення роботи, сформульовані автором, викладено на підставі літературних джерел та результатів власних досліджень.

Дисертанткою чітко визначені мета, структуровано представлені основні завдання, які необхідні для її досягнення. Матеріальна клінічна база (45 пацієнток) дослідження є достатньою, результати дослідження проаналізовано із застосуванням сучасних статистичних методів, що є адекватними щодо поставлених мети та завдань.

Теоретичне обґрунтування напряму досліджень, їх обсяг та отримані результати з необхідним статистичним аналізом дозволяють вважати, що отримані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними.

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою Excel Microsoft Office, R statistical software та включала сучасні методи математично-статистичного аналізу.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення. Дисертаційна робота Самусевої А. А. представлена за результатами власних досліджень і відповідає вимогам МОН України. Робота викладена на 137 сторінках машинописного тексту, проілюстрована 32 таблицями, 19 рисунками, 11 діаграмами та 5 схемами і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів дослідження, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних 113 джерел літератури, переважно англомовних (кирилицею 3, латиною 110).

У Вступі аргументовано клінічними і статистичними даними висвітлено проблему ефективності існуючих методів лікування пацієнток з

тричі негативним раком молочної залози, обгрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи сформульовано, мету і завдання дослідження, наукову новизну та розкрито практичне значення результатів дослідження.

У I розділі «Сучасна проблематика ефективності хіміотерапії у хворих на тричі негативний рак молочної залози» (огляд літератури), який структурований і складається з 5 підрозділів. У першому підрозділі авторка детально характеризує поділ РМЗ на підтипи за молекулярно-генетичними особливостями, приділяє увагу перебігу BRCA1-асоційованого РМЗ. Далі аналізує вітчизняні та зарубіжні публікації щодо ефективності хіміотерапії у лікуванні пацієнток, а також наголошує на проблемних питаннях хіміотерапії саме тричі негативного РМЗ, який є найбільш агресивним підтипом РМЗ. Опрацьовані літературні дані свідчать про актуальність проблеми лікування ТНРМЗ у зв'язку з відсутністю чітких мішеней для терапії. У п'ятому підрозділі огляду літератури детально розглянуто вплив рівня експресії топоізомерази 2-альфа на ефективність лікування хворих на ТНРМЗ, що може бути в перспективі використано як предиктивний фактор для проведення персоніфікованого лікування.

Необхідно відзначити, що огляд літератури дуже змістовний, логічно побудований, добре викладений.

У II розділі «Матеріали та методи дослідження» авторка представляє загальну характеристику обстежених пацієнток (45 жінок з тричі негативним раком молочної залози), яких розподіляли на групи залежно від рівня експресії топоізомерази 2-альфа в первинній пухлині, а також від схеми неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ). Рівень експресії топоізомерази 2-альфа визначався імуногістохімічним методом в матеріалі біопсії. Проводилось обстеження, згідно з міжнародними керівництвами, з використанням трепанобіопсії пухлини з морфологічним та імуногістохімічним дослідженням, а на післяопераційному етапі – морфологічне дослідження операційного матеріалу з оцінкою ступеня лікувального патоморфозу та повторне імуногістохімічне дослідження за наявності резидуальної пухлини.

Дизайн дослідження та розподіл пацієток на групи організовано правильно, методи, що використані у дослідженні, сучасні і відповідають меті і завданням роботи.

У **III розділі** «Результати дослідження» описано дані, що отримані дисертанткою у дослідженні та їх аналіз. Розділ складається з 6 підрозділів, що завершуються описом отриманих результатів. Усі підрозділи власних досліджень викладено в логічній послідовності. Дослідження показало підвищення показників безрецидивної та загальної виживаності при застосуванні таксановмісних схем хіміотерапії у пацієток з тричі негативним раком молочної залози. Також дослідження виявило кореляцію гіперекспресії топоізомерази 2-альфа з ймовірністю летального випадку та ризиком рецидиву. Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних рисунків, таблиць і діаграм.

IV розділ «Узагальнення та обговорення отриманих результатів» розпочинається із загальної характеристики хворих. Дисертантка виявила зв'язок між віком пацієток, наявністю метастазів у регіонарних лімфовузлах, ступенем диференціації G, розміром пухлинного вузла та схемою НАХТ із ризиком недосягнення лікувального патоморфозу. Авторка встановила й обґрунтувала вплив окремих факторів на проведення органозберігаючого хірургічного лікування: зниження ризику мастектомії після таксановмісних схем НАХТ (ВШ = 0,09 (95% ВІ 0,02–0,39), $p=0,001$). Крім того, встановлено зниження ризику виникнення рецидиву при підвищенні рівня рівня TOP IIa до НАХТ ($p=0,040$) та при збільшенні кількості курсів ад'ювантної ПХТ. Дисертантка визначила підвищення частоти випадків мутації BRCA1 серед пацієток з THPM3 (11,3 %) порівняно з люмінальними підтипами PM3 (частота 2,8 %) ($p = 0,0041$). Виявлено сильний зв'язок показників розміру пухлини (T) та експресії TOP IIa до НАХТ з ймовірністю ризику летального випадку. Досліджено, що кращу безрецидивну виживаність мали пацієтки, які отримали таксановмісні схеми НАХТ ($p=0,031$), а саме оцінено, що загальна

виживаність (ЗВ) також була кращою у пацієток, які отримали таксановмісні схеми НАХТ ($p=0,027$).

Дисертантка проаналізувала та узагальнила отримані результати. Обговорюючи результати, зістала й порівняла їх з даними літератури. Основні положення дисертаційної роботи відображено в 7 висновках, які дають відповідь на поставлені в роботі завдання і є науково обґрунтованими. Практичні рекомендації сформульовано послідовно, зрозуміло й чітко, тому вони можуть бути використані у щоденній клінічній практиці. Список використаних джерел оформлений належним чином. Більшість використаних наукових джерел опубліковані англійською мовою.

Зауваження:

1. У другому розділі дисертації присутні громіздкі схеми, що перевантажує сприйняття матеріалу.
2. В кінці кожного підрозділу третього розділу не наведено висновки за результатами отриманих даних.
3. В роботі зустрічаються стилістично неузгоджені речення і друкарські неточності.

Запитання до авторки дисертації в межах наукової дискусії:

1. Чому для дослідження було обрано саме експресію топоізомерази 2-альфа?
2. Чому було обрано застосування саме цих схем неoad'ювантної хіміотерапії?
3. Чи мала прогностичне значення мутація гена *BRCA1* та чи впливало це на тактику лікування?

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що висвітлюють найвагоміші аспекти дисертації, оприлюднено й обговорено на науково-практичних конференціях. Результати, отримані у ході проведення дослідження, висвітлені у: 4 наукових статтях у провідних наукових журналах Scopus та рекомендованих МОН України, отримано 1 патент України на корисну модель, у матеріалах та тезах конференцій – 4.

Вказане вище, дозволяє визначити, що опубліковані праці автора повною мірою розкривають основні наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертанткою особисто визначено основний напрям, мету та завдання дослідження, розроблено план науково-дослідної роботи. Самостійно проведені патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначені методи дослідження.

Дисертанткою самостійно проведене дослідження, збір і аналіз клінічних даних, їх обробку та формування досліджуваних груп. Всі клінічні спостереження та обстеження проведено упродовж виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням поінформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою. Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних даних, їх оформлення виконані автором самостійно. Спільно з науковим керівником обговорені, узагальнені та сформульовані наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувачки наукового ступеня доктора філософії Самусевої А. А. «Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози» встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату

в представлених матеріалах дисертації. Текст наданих дисертаційних матеріалів Самусевої А. А. є оригінальним.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.
Дисертація Самусевої А. А. на тему «Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози» відповідає паспорту наукової спеціальності «Онкологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Алгоритм, запропонований в дисертаційній роботі, впроваджений у практичну діяльність у КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», у КНП «Миколаївський обласний центр онкології» Миколаївської обласної ради та у КНП «Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради».

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Самусевої А. А. «Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Онкологія»), присвячена актуальній проблемі онкології, є закінченим науковим дослідженням, що містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, які, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – покращення результатів лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози шляхом індивідуалізації терапевтичних алгоритмів.

Виходячи з актуальності, обсягу та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Самусевої А. А. на тему «Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак

молочної залози» повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку 9 присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 19.08.2015 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Самусева Анастасія Андріївна заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Онкологія»).

Офіційний опонент:

провідний науковий співробітник
відділення радіаційної онкогематології
та трансплантації стовбурових клітин
ДУ «Національний Науковий Центр
Радіаційної Медицини НАМН України»,
доктор медичних наук, професор



Л. А. Сивак

