

ВІДГУК
 офіційного опонента, доктора медичних наук
 Лялькіна Сергія Анатолійовича
 на дисертаційну роботу Самусєвої 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

Рак молочної залози залишається одним з найпоширеніших та найнебезпечніших онкологічних захворювань, рівень захворюваності на яке зростає вражаючими темпами у багатьох країнах.

Тричі негативний рак молочної – це агресивний підтип рапу молочної залози, який вирізняється відсутністю трьох рецепторів: рецептора естрогенів, рецептора прогестерону і рецептора HER2/neu. Основна проблема, пов'язана з цим підтипов, полягає в тому, що цей тип рапу не чутливий до традиційних до гормонотерапії або анти- HER2/neu терапії. Також, тричі негативний рак молочної залози має тенденцію до більш агресивного росту і швидкого поширення порівняно з іншими підтипами рапу молочної залози. Це призводить до вищого ризику рецидиву після лікування, а також до розвитку віддалених метастазів, що погіршує прогноз для хворих.

У лікуванні пацієнтів з тричі негативним раком молочної залози основними проблемами є резистентність пухлини до терапії та відсутність цільових мішеней. Це вимагає індивідуалізованого підходу до кожного пацієнта та розробки нових терапевтичних стратегій.

Усі ці аспекти свідчать про актуальність теми тричі негативного раку молочної залози у сучасній медичній практиці та необхідність подальших досліджень для розробки нових та ефективних методів лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана дисертаційна робота виконана у відповідності з планом 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» (керівник – д.мед.н. професор Мясоєдов С.Д.). № держреєстрації 0117U002467. Термін виконання: 2017-2023рр.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Вперше:

- визначено рецепторний статус топоізомерази 2 альфа естроген, прогестерон та HER2/neu негативних пухлинних клітин у пацієнток з раком молочної залози, що дозволяє прогнозувати ефективність хіміотерапії у таких пацієнтів;
- визначено статистично достовірний поріг експресії топоізомерази 2 альфа, що має клінічне та прогностичне значення;
- розроблено та запропоновано до застосування алгоритм вибору схеми неоад'юvantної хіміотерапії у пацієнтів з тричі негативним раком молочної залози на основі даних стосовно прогностичного впливу топоізомерази 2 альфа.

В результаті дисертаційного дослідження отримано нові наукові дані стосовно прогностичного впливу топоізомерази 2 альфа на перебіг та результати.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційного дослідження дозволяють науково обґрунтувати можливість підвищення ефективності системного лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози. Поглиблена вивчення молекулярної будови тричі негативних карцином молочної залози та пошук

прогностичних маркерів зможуть дозволити підвищити загальну і безрецидивну виживаності підтипом раку молочної залози.

Практичне значення результатів дослідження

Автором обґрунтовано, що розроблений алгоритм діагностики та лікування пацієнтів з тричі негативним раком молочної залози підвищує ефективність лікування, та впливає на безрецидивну та загальну виживаність пацієнтів. А також прогностичну цінність гіперекспресії топоізомерази 2 альфа, як маркеру агресивності пухлини та вищого ризику рецидиву захворювання. Отримано один патент на корисну модель.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційна робота ґрунтуються на аналізі діагностичних результатів та результатів лікування 45 хворих з тричі негативним раком молочної залози II та III стадій, які проходили лікування у КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр».

Всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, мають теоретичне і практичне значення. Розроблений алгоритм дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози. Статистичний аналіз даних був проведений з використанням програми R 4.0.3 для статистичних обчислень та Excel Microsoft Office.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота викладена на 137 сторінках машинописного тексту формату А4 та складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів дослідження, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел та додатку. Проілюстрована 32 таблицями, 19 рисунками, 11 діаграмами та 5 схемами. Список використаних джерел включає 113 публікацій, з яких кирилицею 3 та латиною 110.

У розділі «Вступ» автор обґрунтувала актуальність обраної теми дослідження, сформулювала мету та завдання дослідження.

У розділі I «Сучасна проблематика ефективності хіміотерапії у хворих на тричі негативний рак молочної залози (огляд літератури)» описані підтипи раку молочної залози, наведені дані що пояснюють агресивний перебіг тричі негативного раку молочної залози. Також автор описала значення мутації в гені BRCA1 у хворих на тричі негативний рак молочної залози, існуючі стратегії лікування, які представлені в основному хіміотерапією та їх проблематику. Також у розділі наводяться дані на користь оцінки експресії топоізомерази 2 альфа, як прогностичного маркеру ефективності хіміотерапії у хворих на тричі негативний рак молочної залози.

У розділі II «Матеріали та методи дослідження» автор надала інформацію про групи пацієнток які брали участь у дослідженні. Поділ груп сформований на основі рівня експресії топоізомерази 2 альфа та в залежності від варіанту схеми хіміотерапії (з препаратами групи таксанів або без), загалом 45 пацієнток. Характеристики пацієнток та захворювання не мали статистично значущих відмінностей.

У розділі описані методи обстеження, що виконувались у дослідженні. Автор вивчала рівень експресії топоізомерази 2 альфа у пухлинах хворих на тричі негативний рак молочної залози. Для оцінки експресії використовувалось імуногістохімічне дослідження. Для аналізу даних були використані адекватні статистичні методи.

У розділі III «Результати дослідження» описані результати аналізу впливу різних факторів (розміру пухлини, ураження регіонарних лімфузулів, рівня експресії Ki67 та топоізомерази 2 альфа і тд.) на досягнення лікувального патоморфозу. Виявлено зниження ризику рецидиву зі збільшенням рівня експресії топоізомерази 2 альфа у первинній пухлині.

При аналізі факторів, що впливають на обсяг хірургічного лікування показано, що використання таксанів при неoad'ювантній хіміотерапії знижує

вірогідність мастектомії у пацієнток з тричі негативним раком молочної залози.

Описані результати аналізу безрецидивної та загальної виживаностій пацієнток з груп у дослідженні. Відмічені переваги безрецидивної та загальної виживаностей пацієнток, яким була проведена неоад'ювантна поліхіміотерапія з препаратами групи таксанів перед групою пацієнток, яким була проведена неоад'ювантна поліхіміотерапія без препаратів з групи таксанів. Різниці у безрецидивній та загальній виживаностях в залежності від рівня експресії топоізомерази 2 альфа виявлено не було. Також у розділі описані результати аналізу частоти мутації *BRCA1 5382insC* серед хворих на тричі негативний рак молочної залози, було виявлено підвищення частоти випадків цієї мутації серед пацієнтів з тричі негативним раком молочної залози (частота 11,3%) у порівнянні з отриманими результатами частоти серед пацієнтів з люмінальними підтипами РМЗ (частота 2,8%). За віком встановлення діагнозу групи не показали статистично значущої відмінності.

У розділі IV « Узагальнення та обговорення отриманих результатів» автор представляє алгоритм вибору схеми неoad'ювантної поліхіміотерапії у пацієнтів з місцево-поширеним тричі негативним раком молочної залози, що ґрунтується на визначені рівня експресії топоізомерази 2 альфа перед початком неoad'ювантного лікування.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційного дослідження немає. В тексті зустрічаються описки і друкарські неточності. В деяких реченнях вживаються не зовсім коректні терміни.

В ході аналізу дисертаційної роботи виникли такі запитання:

1. Чи були відтермінування початку лікування пацієнток через визначення експресії топоізомерази 2 альфа?

2. Яким чином визначалась динаміка захворювання при лікуванні?
Наведені висновки відповідають поставленій меті та завданням роботи, відображають зміст дисертаційного дослідження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації, опубліковано 4 наукових статті у провідних наукових журналах Scopus та рекомендованих МОН України, матеріалах та тезах конференцій – 4. Отримано один патент України на корисну модель.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Ідея проведення дослідження, мета і завдання сформульовані дисертанткою спільно з науковим керівником. Самусєва А.А. особисто провела дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, формування досліджуваних груп. Всі клінічні спостереження та обстеження проведено протягом виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою. Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведені автором самостійно. Спільно з науковим керівником обговорені та узагальнені наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Для покращення результатів системного лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози рекомендовано застосовувати в клінічній практиці запропонований алгоритм з урахуванням рівня експресії топоізомерази 2 альфа в первинній пухлині.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спеціади

Дисертація Самусєвої А.А. на тему «Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози» відповідає паспорту наукової спеціальності «Онкологія». Дисертація відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Самусєвої 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 (спеціалізація 14.01.07 - «Онкологія»), є закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання - покращення результатів лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози шляхом індивідуалізації терапевтичних алгоритмів.

За визначенням мети і завдань роботи, обсягом та методичним рівнем проведених досліджень дисертація Самусєвої 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 Самусєва Анастасія Андріївна заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.07 - «Онкологія»).

Офіційний опонент:

Завідувач відділення

хіміотерапії №1

ДНП «Національний інститут раку»,

доктор медичних наук



С.А. Лялькін

Підпис С.Лялькін засвідчує

Вчений секретар Національного Інституту

раку І.Башкіровська