

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Сорокіна Богдана Вікторовича
на дисертаційну роботу Глянько Михайла Васильовича
на тему: *«Індивідуалізація комбінованого лікування хворих на рак прямої
кишки: молекулярно- біологічні аспекти»*, яка представлена
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
зі спеціальності 14.01.07 – онкологія

Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.

Впродовж останнього десятиріччя спостерігається стрімке збільшення арсеналу хіміопрепаратів та їх включення в схеми лікування хворих на рак прямої кишки (РПК), але при цьому медіана виживаності хворих складає близько 18 -24 міс., що є показником якості їх лікування. Крім того, оскільки наразі відсутні надійні тести чутливості пухлини до хіміопрепаратів, без урахування яких ймовірність помилки при виборі терапії для конкретного хворого достатньо висока і сягає близько 40%, то перехід до персоналізованої медицини є нагальною задачею клінічної онкології, а пошук молекулярно-генетичних прогностичних маркерів – необхідністю. Такий підхід дозволить ефективно використовувати арсенал цитостатичної терапії та раціонально підійти до лікування кожної окремої людини, уникати призначень неефективних цитостатиків. Саме підвищенню ефективності комбінованого лікування хворих на РПК, шляхом застосування індивідуалізованих схем поліхіміотерапії із урахуванням особливостей експресії маркерів та їхніх комбінацій, асоційованих із протипухлинною резистентністю та станом епітеліально-мезенхімального переходу, присвячена робота Глянько Михайла Васильовича. Слід зазначити, що ці маркери не є достатньо дослідженими при цій патології, що свідчить про актуальність даного дослідження.

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

Дисертаційна робота Глянько М.В. виконана в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є.Кавецького НАН України у відповідності до плану науково-дослідних робіт Інституту за наступними темами: 2.2.5.225 «Клітинний банк ліній з тканин людини та тварин. Збереження та забезпечення належного функціонування клітинного банку як об'єкту НН. Характеристика нових клітинних моделей» (2009-2013 рр.); 2.2.5.365 «Роль мікрооточення пухлинних клітин у контролі організмом поведінки «прихованих» мікрометастазів» (2012-2016 рр.; державний реєстраційний номер 0112U002193); 2.2.5.385 «Пригнічення злоякісного фенотипу пухлинних клітин шляхом модифікації програми епітеліально-мезенхімального переходу біологічно активними чинниками» (2014-2016 рр.; державний реєстраційний номер 0113U008332) та на базі КНП «Обласне територіальне медичне об'єднання м. Краматорська» МОЗ України.

Наукова новизна та практична значимість одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше показано прогностичну і предиктивну значимість комплексного врахування статусу експресії певних білків адгезії та хіміорезистентності (а саме: E-кадгерину, Топоізомерази II- α та ERCC1), при формуванні груп підвищеного ризику виникнення прогресії захворювання серед хворих на РПК.

Базуючись на отриманих при ретроспективному аналізі даних експресії вищезазначених маркерів, автором вперше науково обґрунтовано доцільність застосування індивідуалізованих платиновмістних схем ПХТ після проведеного комбінованого лікування у хворих на РПК при експресії E-кадгерину в пухлинах та за умов відсутності експресії ERCC1 та Топоізомерази II α (E-кадгерин⁺/ERCC1⁻/Торо II α ⁻ фенотип), тоді як за наявності експресії хоч би одного із маркерів медикаментозної резистентності зростає ймовірність погіршення виживаності хворих.

Виділено найбільш інформативні прогностичні маркери, асоційовані з інвазивним потенціалом клітин та медикаментозною резистентністю, щодо

перебігу пухлинного процесу та індивідуальної корекції стратегії лікування хворих на РПК.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані здобувачем дані дозволяють цілеспрямовано скорегувати планове комбіноване лікування пацієнта з РПК, враховуючи індивідуальні показники, отриманих прогностичних та предиктивних маркерів, отримавши більш високу, ніж при стандартному призначенні цитостатиків, відповідь на проведену хіміотерапію та уникнувши призначення малоефективних хіміопрепаратів.

Достовірність та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Мета та завдання роботи чітко визначені та сформульовані. Методи дослідження. Отримані результати і висновки ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі, використанні достатнього спектру методів дослідження, в тому числі адекватними статистичними методами аналізу.

Висновки відповідають меті та задачам дослідження, достатньо обґрунтовані, оскільки впливають із змісту дисертації, базуються на аналізі та узагальненні отриманих власних даних.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

Дисертаційну роботу оформлено згідно існуючих вимог. Дисертація викладена на 164 сторінках машинописного тексту. Робота побудована за традиційною схемою і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3-го розділу «Аналіз перебігу захворювання у хворих на рак прямої кишки в залежності від експресії молекулярно-біологічних маркерів лікарської резистентності», 4-го розділу «Порівняльне дослідження ефективності індивідуалізованих і стандартних схем хіміотерапії у хворих на рак прямої кишки», 5-го розділу узагальнення результатів власних досліджень, висновків та списку літератури, який включає 194 літературних джерел. Дисертаційна робота містить 23 рисунки

та 51 таблицю. Автореферат роботи відображає розділи роботи. За темою роботи опубліковано 9 праць, з них 6 у фахових виданнях, затверджених МОН України.

Огляд результатів та висновків дисертації за розділами.

Вступ окреслює сучасний стан проблеми росту захворюваності на РПК та причин високої смертності серед даної категорії хворих, також відображає відомі сьогодні методи діагностики та лікування хворих на РПК. В даному розділі переконливо обґрунтовано актуальність дослідження тематики та висвітлено новизну проведеної наукової роботи.

В огляді літератури наведені сучасні дані щодо захворюваності на РПК, підходів до комплексного та комбінованого лікування хворих на РПК, в тому числі і окреслені напрямки стандартної та індивідуалізованої терапії. Також окремо виділено розділ, щодо клінічної значимості оцінки експресії в пухлинних клітинах молекулярних маркерів для індивідуалізованого медикаментозного лікування хворих на рак прямої кишки, в якому детально описані, як традиційні маркери медикаментозної резистентності, так і маркери пов'язані із клітинним цитоскелетом, транскрипційні фактори та інші білки, що характеризують пухлинну прогресію.

У розділі другому - **матеріали і методи**, здобувач викладає опис клінічних характеристик хворих, принцип рандомізації, методи оцінки клінічного матеріалу в тому числі статистичі, характер комбінованого лікування хворих на РПК. Спектр використаних методів є сучасним, а кількість хворих та поділ на групи є адекватним відповідно поставлених задач.

Результати власних експериментальних досліджень починаються з **третього розділу**, в якому проаналізовано взаємозв'язок між експресією маркерів епітеліально-мезенхімального переходу пухлинних клітин та білками медикаментозної резистентності з перебігом захворювання у хворих на рак прямої кишки, як в ретроспективному так і в проспективному дослідженні. В результаті показано, що застосування одночасного

визначення експресії білку адгезії пухлинних клітин (Е-кадгерину), транскрипційного фактору (Twist) та білків медикаментозної резистентності (Топоізомерази II- α та ERCC1) є інформативним та ефективним комплексом при прогнозуванні перебігу пухлинного процесу у хворих на РПК.

Основна частина **четвертого розділу** присвячена опису результатів індивідуалізації лікування хворих на РПК шляхом застосування схем поліхіміотерапії із врахуванням експресії молекулярно-біологічних маркерів, які показали найбільшу інформативність в якості прогностичних. Здобувачем в даному розділі висвітлено результат використання підбору схем хіміотерапевтичного лікування у хворих на РПК, в залежності від комбінацій маркерів ЕМП та резистентності, який дозволив знизити ризик виникнення прогресії захворювання у пацієнтів в 1,4 рази. Отримані дані дозволили скорегувати інтенсивність і обсяг лікування пацієнтів з РПК після оперативного втручання із покращенням, в порівнянні з контрольною групою, відповіді на проведену хіміотерапію (у вигляді зменшення кількості випадків прогресування хвороби).

В **аналізі та узагальненні** отриманих результатів здобувач, обговорюючи власні дані зіставляє їх з відомостями літератури, висловлює власну думку з приводу певних питань, проводить узагальнюючу оцінку та підсумок досліджень, позитивно оцінюючи отримані результати.

Висновки адекватно відображають результати роботи і відповідають завданням роботи.

У авторефераті представлені основні положення дисертації, які відповідають змісту та суті роботи. Результати досліджень і основні положення дисертації знайшли відображення в опублікованих 9 наукових роботах: 6 статей в наукових фахових виданнях, 3 тез матеріалів наукових конференцій та з'їздів.

Зауваження, питання та пропозиції: окремі неточності, русизми.

Запитання для дискусії:

1. Чи доцільно буде, на Вашу думку, застосовувати отримані прогностично значущі комбінації маркерів, запропонованих Вами, для оцінки молекулярного профілю метастазів у хворих на РПК?
2. Чи плануєте Ви оформити інформаційний лист за результатами Вашої роботи ? Це більше як пропозиція.

Висновок :

наведені зауваження не носять принципового характеру і не зменшують наукову цінність роботи.

Таким чином, виходячи з актуальності, методичного рівня, наукової новизни, теоретичного і практичного значення, обсягу проведених досліджень, логічності та обґрунтованості висновків дисертаційна робота Глянько Михайла Васильовича «Індивідуалізація комбінованого лікування хворих на рак прямої кишки: молекулярно-біологічні аспекти» відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України №1159 від 30.12.2015р, №657 від 27.07/2017 року та вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук із спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент:

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



Сорокін Б.В.

Сорокіна засвідчує
секретар В.В. Тарасюк