

ВІДГУК
офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
ЛИТВИНЕНКО ОЛЕКСАНДРА ОЛЕКСАНДРОВИЧА
на дисертацію
ГАРАЩЕНКО ОКСАНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ
на тему
«ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОГО АЛГОРИТМУ
У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ»,
представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26. 155.009 на
здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі
спеціальності 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми

Найбільш розповсюдженим онкологічним захворюванням серед жіночого населення на сучасному етапі є рак молочної залози (РМЗ). Завдяки всебічному розвитку діагностичних технологій клініцистам вдається у переважній більшості випадків діагностувати РМЗ на ранніх стадіях. Але нажаль, рано чи пізно прогресування захворювання, навіть після вчасного проведення хірургічного лікування та поліхіміотерапії, залишається невідворотним сценарієм для багатьох пацієнток. Тому слід визнати, що пошук нових терапевтичних підходів для підвищення ефективності лікування РМЗ є на сьогодні актуальною задачею. Однією з загальновизнаних медичних проблем онкології є резистентність пухлин до медикаментозної терапії і як наслідок – незадовільні результати комплексного лікування, погіршення показників безрецидивної і загальної виживаності. Тому очевидно, що вивчення можливостей підвищення показників ефективності лікування хворих на РМЗ є актуальним науково-практичним завданням для науковців та клініцистів. У дослідницьких установах та онкологічних центрах світу триває активний пошук нових актуальних рішень зазначеної проблеми.

Одним з перспективних рішень у відповідь на сучасні виклики в лікуванні хворих на РМЗ є вивчення можливостей і впровадження персоналізованої діагностики і терапії. Запропоновані здобувачкою інноваційні підходи до оптимізації діагностично-лікувального протоколу у хворих на РМЗ, зокрема із залученням сучасних методів біологічного скринінгу та вивчення чутливості пухлин до неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ), відкривають

нові можливості для підвищення ефективності лікування даного онкологічного захворювання.

Отже, дисертаційна робота Гаращенко Оксани Олександрівни, яка присвячена підвищенню показників ефективності лікування хворих на РМЗ, є на сучасному етапі актуальним і перспективним дослідженням.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота виконана у відділі моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії ІЕПОР імені Р.Є. Кавецького НАН України. У дисертації були використані сучасні методи досліджень та аналізу отриманих даних. Сформульовані на основі результатів висновки логічно впливають з отриманих даних та повністю відповідають меті і завданням дослідження. Для вирішення складної клінічної задачі дисертантка обгрунтовано пропонує зосередитись на пошуку найбільш ефективних протипухлинних лікарських засобів для кожної конкретної пацієнтки, що є першим кроком у персоніфікації діагностично-лікувального алгоритму. Надалі здобувачка приділяє особливу увагу можливостям органозберігаючих хірургічних втручань – з метою отримання як функціонального так і косметичного ефектів, а головне, для збереження якості життя і задовільної соціальної адаптації хворих на РМЗ. Цінним науковим етапом дисертаційної роботи є проведення скринінгу рівнів експресії обраних міРНК, які формують своєрідну матрицю характеристик пухлинного захворювання і створюють підґрунтя для адекватного прогнозу клінічного перебігу РМЗ.

Отримані в ході досліджень результати висвітлено у 7 наукових працях, зокрема 6 статтях, серед яких 3 статті у журналах, що належать до фахових видань із переліку затверджених МОН України (2 з яких у виданнях, що індексуються у наукометричній базі даних Scopus) та 1 тези у збірці наукової конференції.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Наукова новизна отриманих результатів не викликає сумнівів. Опубліковані в ході виконання дисертаційної роботи наукові статті, які презентують результати різних етапів дослідження, значно розширили сучасні наукові уявлення про значення комплексної оцінки біологічних маркерів клінічного перебігу онкологічного процесу, яка може відігравати вирішальну роль у розширенні можливостей застосування органозберігаючих хірургічних втручань.

Авторкою не тільки доповнено наукові дані щодо важливих взаємозв'язків між рівнями експресії міРНК і клінічним перебігом РМЗ, але й надано підґрунтя для удосконалення сучасних методів персоналізованого лікування.

Гаращенко О.О. доведено можливість зменшення кількості випадків післяопераційного та постпроменевого лімфостазу верхньої кінцівки, внаслідок застосування не агресивної лімфодисекції, а надання переваги дисекції сигнального лімфовузла, а не лімфаденектоміям 1-3 рівнів. В свою чергу саме внаслідок підібраної ефективної НПХТ дана операція і стала можливою.

Автором вперше запропоновано шляхи оптимізації діагностично-лікувального алгоритму у хворих на РМЗ з люмінальним А та люмінальним В субтипами пухлини, зокрема з використанням визначення чутливості пухлинних клітин до НПХТ та з застосуванням діагностичної панелі міРНК.

Публікації за темою роботи представляють рішення поставлених наукових завдань та стали основою для контенту наукових доповідей здобувачки на фахових наукових конференціях в Україні та за кордоном.

Дисертаційну роботу Гаращенко Оксани Олександрівни слід визнати самостійною науковою працею: текст дисертації є оригінальним, матеріали, що цитуються коректно позначені та відображені в списку літератури.

Таким чином, на мою думку, дисертаційна робота Гаращенко Оксани Олександрівни виконана на належному науково-методичному і

методологічному рівні; матеріали дисертації, які виносяться на захист, є обґрунтованими і відповідають вимогам положення на здобуття наукового ступеню доктора філософії.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Представлення результатів, їх обґрунтованість та формулювання висновків у дисертаційній роботі не викликають зауважень. Дослідження виконано на великому масиві клінічних матеріалів, хворі на РМЗ були розподілені на відповідні групи з урахуванням вимог з точки зору наукових та біоетичних аспектів. Отримані дані були оброблені сучасними методами статистики, а висновки ретельно обґрунтовані.

Комісія з питань етики ІЕПОР ім.Р.Є.Кавецького НАН України щодо дотримання етичних принципів при виконанні дисертаційного дослідження Гаращенко Оксани Олександрівни позитивно оцінила дисертаційну роботу здобувачки (протокол № 1 від 16.03.2021 року).

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Здобувачкою проведений аналіз результатів комплексного лікування РМЗ у великій когорті пацієнток, оптимізовано діагностично-лікувальний алгоритм за рахунок впровадження визначення чутливості пухлинних клітин до НПХТ та використання панелей міРНК для моніторингу перебігу пухлинного процесу.

Після отримання даних проведена їх статистична обробка. Впродовж виконання дослідження дисертантка оволоділа необхідними для рівня доктора філософії науковими знаннями, компетенціями та практичними навичками; поставлені наукові завдання реалізовано на належному методологічному рівні.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати і висновки проведеного дослідження суттєво розширюють сучасні уявлення про особливості індивідуальної чутливості до хіміотерапевтичних лікарських засобів у хворих на люмінальний А та люмінальний В субтипи РМЗ, а також розкривають нові можливості для

персоніфікації діагностики і лікування цього захворювання, зокрема із використанням матриці міРНК.

Отриманні в ході дослідження результати використовуються в лекційних курсах і на семінарах інституту біології і медицини НУ імені Т.Г.Шевченка, а також на лекціях і практичних заняттях аспірантів 1 року навчання ІЕПОР імені Р.Є.Кавецького НАН України.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація структурована і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділу з отриманими результатами власних досліджень та їх обговоренням, розділу аналізу і узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатку. Результати роботи проілюстровані за допомогою 11 рисунків та 23 таблиць, дисертаційна робота викладена українською мовою на 155 сторінках, список літератури складається з 284 найменувань. Структура дисертації Гаращенко Оксани Олександрівни повністю відповідає вимогам МОН України та положенню про присудження ступеня доктора філософії.

Анотація дисертаційної роботи викладена українською і англійською мовами та у стислій формі представляє основні тези проведеного дослідження, наводить перелік публікацій, в яких викладені основні результати.

Вступ дисертаційної роботи містить інформацію про наукову новизну та практичне значення виконаної роботи і про можливості практичного застосування результатів проведених досліджень. У вступі визначено об'єкт і предмет дослідження, наведено актуальність вибраної теми, зазначені особисті внески дисертанта та інформацію про апробацію дисертації на профільних заходах. Вступ логічно і обґрунтовано презентує актуальність, мету та завдання, а також об'єкт, предмет і методи досліджень, які мають відповідну структуру та зміст.

У розділі «Огляд літератури» представлено і узагальнено масив сучасних даних про етіологію і патогенез РМЗ, а також про діагностику і лікування хворих на РМЗ та перспективи впровадження у клінічну практику

різноманітних індивідуальних підходів у менеджменті цього розповсюдженого онкологічного захворювання.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» наведено опис методів, матеріалів та обладнання, які були використанні в ході виконання дослідження, а саме: загальноклінічні (анамнез, спадковість, об'єктивне обстеження), інструментальні (аспіраційна тонкоголкова біопсія), лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз експресії міРНК), патоморфологічні, імуногістохімічні, радіологічні, статистичні. Використані методи відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Розділ «Результати та обговорення» представляє собою великий пул даних, отриманих дисертанткою у власних дослідженнях. В першу чергу вони стосуються визначення індивідуальної чутливості до хіміотерапевтичних лікарських засобів у різних груп пацієнток та фіксації різних змін у експресії міРНК. Отримані результати представлені логічно і послідовно та проілюстровані за допомогою таблиць, діаграм та рисунків.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» здобувачка розкриває основні світові тенденції пошуку персоніфікованих підходів у діагностиці та лікуванні хворих на РМЗ, а також обґрунтовує переваги впровадження оптимізованого діагностично-лікувального алгоритму з урахуванням чутливості пухлини до ПХТ в неоад'ювантному режимі.

Висновки дисертаційної роботи в цілому відповідають поставленим у ній меті та завданням. Результати досліджень, наведені у висновках, статистично оброблені й достовірні.

Список використаних джерел складається з 284 посилань на джерела в вітчизняних і міжнародних виданнях. Дисертація Гаращенко Оксани Олександрівни відповідає існуючим вимогам та є завершеною науковою працею, результати якої вирішують актуальну наукову задачу сучасної онкології, мають теоретичне і практичне значення.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати дисертаційного дослідження Гаращенко Оксани Олександрівни про оптимізацію діагностично-лікувального алгоритму у хворих на РМЗ можуть бути рекомендовані для використання у роботі онкологічних відділень, діяльності кафедр медичних навчальних закладів, в науково-дослідницьких розробках наукових установ, дослідниками при написанні статей та монографій, плануванні подальших досліджень в даній галузі.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Згідно з звітом про перевірку на наявність академічного плагіату програмою StrikePlagiarism, наукова робота є унікальною і відповідно до «Кодексу академічної доброчесності в ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України»

допускається до захисту.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Принципових зауважень щодо оформлення і змісту дисертаційної роботи, а також щодо отриманих результатів немає. В процесі рецензування виявлені наступні зауваження, які не впливають на позитивну оцінку дослідження:

1. В розділі 1 є деталізація результатів деяких окремих досліджень, в яких проводиться скринінг міРНК. Можна детально не описувати такі результати інших авторів, а навести окремі показові приклади і підсумувати загальні тенденції.

2. У розділі 4 підбір результатів моніторингу рівнів експерсії міРНК представлений багатьма таблицями, що суттєво не вплине на логіку викладення матеріалу, тож можливо дані декількох таблиць об'єднати у інтегральну таблицю.

В порядку наукової дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні питання:

1. Чим Ви керувалися при виборі пріоритетних протипухлинних лікарських засобів для призначення їх в ході дослідження?
2. У дисертаційній роботі відчувається Ваше бажання знайти певні взаємозв'язки між рівнем експресії міРНК та особливостями клінічного перебігу РМЗ. Наведіть будь ласка найбільш показові приклади з Вашої точки зору.
3. На Вашу думку, який процес може бути оцінений як ключовий у підвищенні ефективності лікування хворих на люмінальний А субтип РМЗ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Гаращенко Оксани Олександрівни «Оптимізація діагностично-лікувального алгоритму у хворих на рак молочної залози», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною завершеною науковою працею. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною отриманих даних, повнотою публікацій матеріалів дослідження, рівнем їх презентації на науково-практичних конференціях дисертаційна робота відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. №40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Завідувач відділу

радіоіндукованих онкологічних захворювань

ННЦРМ ГО НАМН України

д.м.н., професор

Олександр ЛИТВИНЕНКО