

ВІДГУК
офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
СМОЛАНКИ ІВАНА ІВАНОВИЧА
на дисертацію
ГАРАЩЕНКО ОКСАНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ
на тему
«ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОГО АЛГОРИТМУ
У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ»,

Представлену на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22
«Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я рак є другою причиною смерті в усьому світі – майже 10 мільйонів смертей у 2020 році. Найпоширенішим різновидом раку за кількістю нових випадків захворювання є рак молочної залози (РМЗ) - 2,26 млн випадків щороку (WHO, Cancer-2022), тому РМЗ – найактуальніша медико-соціальна проблема.

В даний час сформовані сучасні уявлення про молекулярно-генетичну природу злоякісного росту та продовжуються клінічні та експериментальні дослідження з метою підвищення ефективності лікування цього захворювання. Одним з основних завдань розробки нових підходів до лікування є подолання резистентності клітин РМЗ до хіміотерапії, яка є однією з ключових проблем сучасної онкології.

Одним з перспективних напрямів подолання резистентності пухлин до хіміотерапевтичних впливів у клінічних умовах є вивчення чутливості пухлинних клітин окремих хворих до різних протипухлинних лікарських засобів. Не менш важливим можна вважати і динамічне клінічне спостереження хворих на РМЗ з використанням засобів молекулярно-біологічної діагностики особливостей перебігу пухлинного процесу, зокрема діагностичних панелей міРНК.

Враховуючи вищевикладене, актуальність теми дисертаційного дослідження Гаращенко Оксани Олександрівни, яке присвячене вивченню можливостей оптимізації алгоритмів лікування хворих на РМЗ, не викликає сумнівів як у теоретичному так і в практичному аспектах.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Робота виконана у відділі моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії ІЕПОР імені Р.Є. Кавецького НАН України та з використанням даних клінічних спостережень на базі Київського міського клінічного онкологічного центру впродовж 2018 – 2023 рр. В роботі були використані сучасні валідовані методи досліджень та аналізу даних. Отримані дані пройшли належну обробку з використанням методів математичного статистичного аналізу; отримані обґрунтовані результати та зроблені висновки, які логічно впливають з результатів дослідження та відповідають меті та завданням роботи.

Отримані в ході досліджень результати оприлюднено 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.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи відділу моніторингу пухлинного процесу і дизайну терапії ІЕПОР ім.Р.Є.Кавецького НАН України «Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня злоякісності найбільш розповсюджених гормонозалежних новоутворень» (2019-2023 рр., № держреєстрації 0118U005468) та «Молекулярно-біологічні фактори гетерогенності злоякісних клітин та варіабельність клінічного перебігу гормонозалежних пухлин» (2017-2021 рр., № держреєстрації 0117U002034).

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

Ціла низка результатів і висновків, які з них слідують, були отримані вперше і мають високий ступінь наукової новизни. Авторкою вперше показана можливість застосування оптимізованого діагностично-лікувального алгоритму у когорті хворих на РМЗ, що призвело до значущого покращення показників ефективності лікування цього актуального онкологічного захворювання.

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 персоніфікованого лікування.

Авторкою уперше описані тенденції до зменшення кількості випадків післяопераційного та постпроменевого лімфостазу верхньої кінцівки, що стало можливим завдяки не агресивній лімфодисекції, а надання переваги дисекції сигнального лімфовузла, а не лімфаденектоміям 1-3 рівнів. В свою чергу саме внаслідок підбраної ефективної неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) дана операція і стала можливою. Опромінення на сучасному лінійному прискорювачі скоротило кількість місцевих постпроменевих опіків та лімфостазів у досліджуваної групи в порівнянні з контрольною, ПТ якій виконували на кобальтовому опромінювачі.

Результати дослідження доводять, що комплексна оцінка біологічних маркерів клінічного перебігу онкологічного процесу відіграє вирішальну роль у розширенні можливостей застосування органозберігаючих хірургічних втручань.

Результати роботи опубліковані в реферованих журналах, а також були представлені у вигляді доповідей на фахових наукових конференціях в Україні та США. Публікації повністю перекривають і вирішують завдання, що були поставлені в дисертаційному дослідженні. При розгляді матеріалів наукової роботи здобувача встановлено, що текст дисертації Гаращенко Оксани

Олександрівни є оригінальним: всі власні отримані дані вірно описані та узагальнені, цитовані матеріали мають посилання на відповідне джерело, що міститься в списку використаних робіт. Отже, дисертаційну роботу слід визнати самостійною науковою працею. Таким чином, дисертаційне дослідження Гаращенко Оксани Олександрівни виконане на високому науково-методичному і методологічному рівнях. Результати і положення дисертації, які виносяться на захист, відповідають всім вимогам положення на здобуття наукового ступеню доктора філософії, є обґрунтованими та логічними, мають високий ступінь наукової новизни та практичне значення.

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

Обґрунтованість результатів дослідження, положень та висновків досліджень дисертаційної роботи Гаращенко Оксани Олександрівни не викликають жодних зауважень. Дослідження виконано на клінічному матеріалі на базі КМКОЦ відповідно до сучасних поглядів біоетики. 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). Отримані дані були оброблені адекватними математичними методами і був проведений їх статистичний аналіз, висновки дисертаційної роботи логічно витікають із отриманих результатів.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

В ході дисертаційної роботи проведено комплексне лікування РМЗ у великій когорті пацієнток, обґрунтоване проведення визначення чутливості пухлинних клітин до НПХТ, а також застосовано панелі міРНК для

моніторингу перебігу пухлинного процесу. Здобувачкою виконана статистична обробка отриманих даних. Поставлені наукові завдання реалізовано на високому методологічному рівні, а дисертантка оволоділа необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати і висновки проведеного дослідження суттєво доповнюють існуючий рівень знань про можливості індивідуальної діагностики і персоніфікованого лікування онкологічних хворих.

Результати досліджень можуть бути впроваджені у повсякденну клінічну практику онкологічних відділень, а також використані на лекціях і практичних заняттях аспірантів 1 року навчання.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота Гаращенко Оксани Олександрівни викладена українською мовою на 155 сторінках. Структура роботи відповідає вимогам МОН України та положенню про присудження ступеня доктора філософії. Вона 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 дослідження ілюстровані за допомогою 11 рисунків та 23 таблиць. Список цитованої літератури охоплює 284 найменування.

Анотація у стислій формі представляє основні тези дисертаційного дослідження, наводить перелік публікацій, в яких викладені основні результати представленого дослідження. Анотація викладена українською і англійською мовами.

У **вступі** визначено об'єкт і предмет дослідження, наведено актуальність обраної теми, зазначені особисті внески дисертанта та інформацію про апробацію дисертації на профільних заходах. Вступ дисертаційної роботи презентує актуальність, мету та завдання, а також об'єкт, предмет і методи

досліджень, які мають відповідну структуру та зміст. Вступ містить інформацію про наукову новизну та практичне значення виконаної роботи і про можливості практичного застосування результатів проведених досліджень.

У розділі «Огляд літератури» представлено аналіз даних, які стосуються сучасного стану уявлень про професійні виклики на шляху покращення якості діагностики і підвищення ефективності комплексного лікування хворих на РМЗ та окреслено можливості перспективних досліджень у цьому напрямі.

Розділ «Матеріал і методи дослідження» містить опис методів, матеріалів та обладнання, які були використанні в ході виконання роботи, а саме: загальноклінічні, інструментальні, лабораторні, патоморфологічні, імуногістохімічні, радіологічні, статистичні. Використані методи повною мірою відповідають сформульованій меті та завданням дисертаційної роботи.

Розділ «Результати та обговорення» охоплює великий пул даних, отриманих дисертантом у власних дослідженнях. В першу чергу вони стосуються детальних характеристик груп хворих з урахуванням біологічного субтипу РМЗ, стадії процесу та віку, а також особливостей експресії різних міРНК та їх кореляції впродовж моніторингу пухлинного процесу.

За підсумком даних здобувачка робить висновок, що дослідження рівня експресії міРНК-25 є найбільш перспективним, оскільки встановлено тенденцію до його зростання у хворих, особливо при стадії ІІА. Отримані дані підтверджують доцільність визначення чутливості пухлини до ПХТ перед початком терапії. Практичне значення розробленого в ході дисертаційної роботи персоналізованого діагностично-лікувального алгоритму полягає в тому, що його впровадження забезпечить підвищення ефективності комплексного лікування хворих на РМЗ та значно підвищить якість життя пацієнток.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» містить ретельний огляд світових тенденцій на шляху пошуку інноваційних персоналізованих підходів до діагностики і лікування РМЗ. Наприкінці проведеної дослідницької роботи кристалізується висновок, що впровадження

оптимізованого діагностично-лікувального алгоритму може суттєво оновити стратегію менеджменту хворих на РМЗ та прогнозовано підвищити показники 3-річної та 5-річної загальної та безрецидивної виживаності.

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 реферовані джерела в вітчизняних і міжнародних виданнях, наукові огляди та керівництва. Таким чином, 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 рекомендовані для використання у діяльності навчальних кафедр медичних навчальних закладів, у плануванні досліджень по даному напрямку, а також для впровадження у клінічну практику онкологічних відділень.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Дисертаційна робота перевірена на наявність академічного плагіату програмою «Страйк Плагіаризм» і є унікальною науковою працею та відповідно до «Кодексу академічної доброчесності в ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України» допущена 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. Необхідно було б пояснити, чому для вивчення показників експресії міРНК в сироватці крові в дослідження були включені 47 хворих, а лікувальний патоморфоз РМЗ після НПХТ досліджували тільки у 30 хворих.

2. Доцільно більш детально розкрити що принципіально нового вдалося досягти у сприянні проведенню органозберігаючих хірургічних втручань за рахунок встановлення міток в зону локалізації пухлини.

В порядку наукової дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні питання:

1. Як обирались показання для проведення променевої терапії в неоад'ювантному режимі?

3. Ви встановили певні взаємозв'язки між змінами в показниках міРНК та віком хворих, стадією та ступенем диференціювання РМЗ. Як ці результати, а також рівні маркерів кісткової резорбції можна використати для вибору схеми і тактики лікування?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота 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, що містить новітні наукові положення, які обґрунтовані отриманими результатами і розв'язують важливу наукову задачу медицини – підвищення показників ефективності лікування хворих на РМЗ. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження 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 2022 р. №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 авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,

завідувач науково-клінічного відділу

пухлин грудної залози та її

реконструктивної хірургії

Національного інституту раку МОЗ України

Іван СМОЛАНКА