

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу Левик Олени Миколаївни  
**«ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА З  
УРАХУВАННЯМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФІЛЮ ПУХЛИНИ»**, поданої до  
спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 у Національному інституті раку МОЗ  
України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю  
14.01.07 – онкологія

### **1. Актуальність обраної теми дисертації.**

Дисертаційна робота Левик О.М. присвячена важливій проблемі клінічної онкології – лікуванню хворих на рак шлунка. Незважаючи на певне зниження захворюваності у останні роки, за даними ВООЗ ця патологія продовжує посідати третє місце за показниками смертності серед обох статей у всьому світі. Шляхи поліпшення результатів лікування раку шлунка вже традиційно пов'язуються із застосуванням комбінованих і комплексних методів лікування, найчастіше – з поєднанням хірургії та хіміотерапії. І хоча у останні 10-15 років були винайдені декілька досить ефективних протоколів хіміотерапії, їх призначення й досі базується на інтуїтивному підборі, без врахування об'єктивних показників.

Зважаючи на те, що автор об'єктом свого дослідження обрала найбільш сучасний підхід – використання молекулярно-генетичних особливостей злоякісних пухлин шлунка як можливих критеріїв для призначення ад'ювантної хіміотерапії – актуальність роботи сумнівів не викликає.

### **2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології і онкохірургії Запорізького державного медичного університету «Пошук шляхів поліпшення методів лікування злоякісних пухлин», № державної реєстрації 0108U0005118.

### **3. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Вперше визначені особливості експресії, кореляції імуногістохімічних маркерів Ki-67, HER-2/neu, p53 з клініко-морфологічними факторами та їх

взаємний вплив на загальну і безрецидивну виживаність хворих на резектабельний рак шлунка. Вперше проведений аналіз залежності між молекулярним профілем пухлини та ефективністю проведення ад'ювантної хіміотерапії у хворих на резектабельний рак шлунка.

#### **4. Теоретичне значення результатів дослідження.**

Вперше обгрунтована можливість впровадження в клінічну практику індивідуального підходу до лікування хворих на резектабельний рак шлунка.

#### **5. Практичне значення результатів дослідження**

Індивідуалізація плану лікування хворих на резектабельний рак шлунка ІВ – ІІІС стадій передбачає урахування результатів імуногістохімічних досліджень пухлини на рівень експресії Ki-67, HER-2/neu та p53 і на основі цього визначення показів для проведення ад'ювантної хіміотерапії та вибір її протоколу.

#### **6. Ступінь обгрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Робота проведена на достатньому клінічному матеріалі, який охоплює 142 пацієнта на рак шлунка, із числа яких були виділені 2 основні групи та група порівняння. Це дозволило автору провести адекватний статистичний аналіз одержаних результатів і на його основі зробити достовірні висновки.

За структурою дисертація побудована традиційно і складається з вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнень результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Робота добре ілюстрована таблицями та графіками.

Загальний обсяг роботи складає 148 сторінок.

«Вступ» дисертації написаний лаконічно, чітко, в основному, вірно, він узгоджується зі змістом роботи в цілому.

Огляд літератури базується на аналізі 214 літературних джерел, переважно, за останні 5-10 років, хоча спостерігається немалий відсоток праць 10-15-річної давності. Огляд написаний дуже добре, гарною мовою, досить критично і свідчить

про безперечну обізнаність автора у проблемі. Важливо, що огляд закінчується резюме, в якому автор обґрунтовує обраний напрямок досліджень.

У Розділі 2 досить адекватно і повно викладені матеріали та методи досліджень. Зауважень немає.

У Розділі 3 («Молекулярні особливості раку шлунка та їх клінічне значення») наведені результати власних досліджень, в яких показана кореляція рівнів експресії Ki-67, p53 та HER-2/neu зі ступенями інвазії пухлини, ураженням лімфатичних вузлів, стадією хвороби, ступенем диференціювання і таке інше. Ці дані мають велике теоретичне значення. Зауважень до розділу немає.

У Розділі 4 («Ефективність лікування хворих на резектабельний рак шлунка в залежності від імуногістохімічного статусу пухлини») автор провела ретельний багатофакторний аналіз для встановлення зв'язків рівнів експресії Ki-67, HER-2/neu та p53 з ефективністю лікування хворих. Проведений аналіз виявив дуже цікаві достовірні закономірності, які дозволяють намітити шляхи до індивідуалізованого лікування хворих.

Зауважень до даного розділу немає.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» викладається стислий зміст всієї дисертації, проводиться порівняльний аналіз власних результатів із даними літературних джерел. Дуже важливо, що він закінчується «Алгоритмом лікування хворих на резектабельний рак шлунка I–IV стадій», в якому графічно відображені всі практичні аспекти встановлених автором наукових фактів. Даний алгоритм дозволяє, на основі молекулярного профілю пухлини, індивідуалізувати план лікування пацієнта.

У 7 висновках автор обґрунтував основні результати роботи.

#### **7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 статей у провідних фахових виданнях, затверджених ДАК України, серед яких 4 входять до

наукометричних баз, одна з яких входить до бази Scopus, 6 тез у матеріалах конференцій, одержано 1 патент на корисну модель.

### **8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.**

У ході ознайомлення з одержаними результатами в рецензента виникли запитання.

1. Як пояснити, що при позитивній експресії HER-2/neu у хворих з II стадією та з T3-ступенем інвазії в основних групах віддалені результати були достовірно гіршими, ніж у контрольній групі, тобто, чому використання ад'ювантної хіміотерапії в цих хворих зменшувало виживаність?

2. Автор вказує, що при призначенні ад'ювантної хіміотерапії хворим *I стадії* (у разі високої експресії Ki-67): у основній групі трирічна загальна виживаність складала 100 %, а у групі порівняння **всього – 45,0 %** ( $p = 0,041$ ). Чи це не входить у протиріччя з базовими поняттями про першу стадію раку: про її прогноз та способи лікування?

### **9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Автором розроблений алгоритм індивідуального лікування хворих на резектабельний рак шлунка, який передбачає:

- імуногістохімічне дослідження післяопераційних зразків первинної пухлини з метою визначення рівнів експресії Ki-67, HER-2/neu і p53;
- хворим на резектабельний рак шлунка IB – II стадії або з відсутніми метастазами в лімфовузлах за наявності експресії Ki-67 > 25 % рекомендується проведення ад'ювантної хіміотерапії;
- рекомендується проведення ад'ювантної хіміотерапії хворим на рак шлунка IB – III стадії з експресією Ki-67  $\leq 25$  % незалежно від стану регіонарних лімфовузлів або експресією HER-2/neu < 10 % при відсутніх регіонарних метастазах. Проведення ад'ювантного хіміотерапевтичного лікування пацієнтам з експресією HER-2/neu  $\geq 10$  % у клітинах рак шлунка IB – III стадії не є доцільним;

– Хворим на резектабельний рак шлунка ІВ – ІІІ стадії при наявності у первинній пухлині експресії p53 > 25 % необхідне проведення післяопераційної хіміотерапії.

**10. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.**

Дисертація Левик Олени Миколаївни «Оптимізація лікування хворих на рак шлунка з урахуванням молекулярного профілю пухлини», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є закінченою науково-дослідною роботою. Вона є вагомим внеском у вирішення важливого питання онкології - поліпшення результатів лікування хворих на резектабельний рак шлунка. За актуальністю, обсягом проведених досліджень, одержаними результатами, практичній значимості та новизні цілком відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» ДАК МОН України до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач н/д хірургічного відділу

Національного інституту раку МОЗ України

д. м. н., професор

С.І.Кіркiлевський

