

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Люботи Романа Вікторовича

«Оптимізація системного протипухлинного лікування хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.510.01 до прилюдного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

1. Актуальність теми дисертації

Рак молочної залози (РМЗ) є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань серед жінок у всьому світі, а розповсюдженість метаболічного синдрому (МС) досягло масштабів пандемії. В ряді епідеміологічних, експериментальних та клінічних досліджень доведено, що метаболічні порушення, які асоційовані з МС, збільшують ризик виникнення та погіршують перебіг раку молочної залози. Так, у хворих з МС зареєстровано зниження чутливості пухлини до системної протипухлинної терапії, збільшення частоти післяопераційних ускладнень та зменшення показників загальної та безрецидивної виживаності у порівнянні з пацієнтками без МС.

В науковій літературі, на даний час, не існує чітких рекомендацій стосовно тактики лікування пацієнток з МС хворих на РМЗ. Перспективним методом підвищення ефективності лікування хворих РМЗ з МС є адекватна корекція патогенетичних ланок метаболічного синдрому, в тому числі, і інсулінорезистентності.

Вивчення молекулярних основ впливу метаболічних порушень на канцерогенез РМЗ та вплив метформіну, як засобу корекції інсулінорезистентності, на ефективність системної протипухлинної терапії обумовили важливість та актуальність дисертаційної роботи Люботи Романа Вікторовича.

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

Дисертаційна робота виконана за планом НДР кафедри онкології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця: «Застосування мастектомій з одномоментним ендопротезуванням або реконструкцією в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози» (державний реєстраційний номер 0108U000796, 2009–2011рр.); «Аналіз результатів хірургічного лікування хворих на первинно-метастатичний рак молочної залози в складі паліативної терапії», державний реєстраційний номер 0112U001415, 2012–2014 рр.), у яких автор виконував індивідуальне завдання «Розробити методики підвищення ефективності системної протипухлинної терапії хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом».

3. Наукова новизна одержаних результатів

Вперше на підставі комплексного аналізу результатів встановлено, що призначення метформіну у хворих на РМЗ з МС сприяє підвищенню клінічної та морфологічної ефективності неoad'ювантної системної протипухлинної терапії (НСПТ). Виявлено, що у хворих на РМЗ з МС, яким призначали метформін, достовірно частіше виконували органозберігаючі хірургічні втручання. Розроблено та науково обґрунтовано алгоритм діагностики та лікування РМЗ у пацієток з МС.

Проведено теоретичне узагальнення сучасних наукових даних про вплив метаболічних порушень, які характерні для метаболічного синдрому, на канцерогенез РМЗ. Розроблена комплексна (інтегральна) схема механізмів впливу молекулярних порушень, асоційованих з метаболічним синдромом, на канцерогенез РМЗ. Визначено, що провідну роль у канцерогенезі відіграють: абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпідемія та хронічне субклінічне запалення.

4. Практичне значення.

Наведені в роботі дані є основою для інтегральної оцінки та поглибленого розуміння негативного впливу метаболічних порушень, асоційованих з метаболічним синдромом, на канцерогенез і можуть бути критеріями агресивного перебігу РМЗ та несприятливими факторами прогнозу.

Корекція метаболічних порушень, спричинених МС, нівелює їх негативний вплив на канцерогенез РМЗ та прогноз перебігу захворювання, що дозволяє індивідуалізувати та персоналізувати тактику лікування хворих на РМЗ з МС і покращити його результати. Так, застосування неoad'ювантної системної протипухлинної терапії в комбінації з метформіном сприяє збільшенню кількості випадків об'єктивної клінічної (повна регресія+часткова регресія) та морфологічної (лікувальний патоморфоз IV та V ступеня) відповіді пухлини на проведену цитостатичну терапію РМЗ у хворих з МС та частоти виконання органозберігаючих хірургічних втручань.

Розроблені алгоритми допоможуть у виборі тактики діагностики та лікування з позицій персоналізації та індивідуалізації у хворих на РМЗ з МС. Матеріали можуть бути використані у роботі відділень онкомаммології та хіміотерапії лікувально-профілактичних закладів, у навчальних програмах з онкології та ендокринології у вищих навчальних закладах, курсах підвищення кваліфікації і тематичного удосконалення закладів післядипломної освіти.

5. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. У ній представлені результати проспективного рандомізованого дослідження 72 хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом, яким проводили неoad'ювантне системне протипухлинне лікування. На основі чітко визначених критеріїв включення, логічного дизайну

дослідження пацієнтів рандомізовано у дві групи: основну та контрольну. В контрольну групу включили пацієток (n=36) з МС, хворих на РМЗ, які не приймали метформін під час НСПТ, а в основну – хворих (n=36) на РМЗ з МС, які приймали метформін одночасно з НСПТ. Прийом метформіну під час неoad'ювантної системної протипухлинної терапії сприяє збільшенню кількості випадків повної клінічної та морфологічної регресії пухлини порівняно з контрольною групою.

Дослідження виконані на високому методичному рівні, отримані результати мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення. Для обробки та узагальнення результатів застосовані методи математичного аналізу, робота містить 38 таблиць та 36 рисунків.

Обґрунтовано, розроблено та впроваджено алгоритм оптимізації системного лікування хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом. Обґрунтованість та об'єктивність наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації, не підлягають сумніву. Статистична обробка отриманих результатів підтверджує їх достовірність. Усі положення і висновки дисертації добре аргументовані та підтверджені конкретним фактичним матеріалом.

Матеріали дослідження знайшли достатнє відображення у публікаціях та доповідях на багатьох національних та міжнародних конгресах і конференціях. За темою дисертації опубліковано 12 наукових статей (8 – у провідних фахових журналах рекомендованих ДАК України, 3 – в іноземних); 9 – тези конференцій; підготовлено керівництво для лікарів; одержано патент України на корисну модель.

6. Структура дисертації.

Дисертація побудована традиційно, викладена українською мовою на 133 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та

узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури.

У вступі, згідно вимогам ДАК України, автор чітко означив актуальність досліджуваної проблеми, сформулював мету і завдання, розкрив її наукове і практичне значення.

В розділі 1, присвяченому огляду літератури, висвітлено метаболічну теорію канцерогенезу, основні механізми впливу метаболічного синдрому на ризик виникнення та прогноз перебігу РМЗ. Систематизовано наведені в літературі основні гіпотези, що пояснюють молекулярну основу причинно-наслідкових зв'язків між МС та ризиком виникнення і прогресування РМЗ. Також, у цьому розділі автор розкриває основні механізми протипухлинної дії метформіну і наводить результати доклінічних та епідеміологічних досліджень по вивченню протипухлинної дії метформіну, а також підкреслює доцільність подальшого вивчення протипухлинної ефективності цього лікарського засобу в клінічних дослідженнях.

Розділ 2 – Матеріали та методи дослідження. В цьому розділі автор достатньо повно наводить загальну методологію роботи, дизайн дослідження, характеристики обстежених хворих та розподіл пацієнтів по досліджуваних групах, методи діагностики та статистичної обробки отриманих даних, а також протоколи лікування хворих та методи оцінки ефективності НСПТ.

В розділі 3 представлено розподіл хворих досліджуваних груп в залежності від морфологічних та імуногістохімічних характеристик пухлини, молекулярного типу РМЗ та динаміку цих показників після НСПТ. Оцінка впливу метформіну на ефективність НСПТ у хворих на РМЗ з МС вивчено при порівнянні клінічної (шкала RECIST), морфологічної (за критеріями Miller та Payne, 2003) та молекулярної (за динамікою зміни індексу проліферації Ki-67) відповіді пухлини на проведене лікування, співвідношення виконаних органозберігаючих операцій хворим з

досліджуваних груп, а також на основі аналізу показників загальної та безрецидивної виживаності пацієнок з контрольної та дослідної груп.

Розділ 4 містить узагальнення, аналіз та порівняння отриманих результатів проведених досліджень із даними літератури. В кінці розділу коротко та інформативно обговорено отримані результати дослідження.

Висновки та практичні рекомендації є логічним продовженням результатів дисертаційної роботи, відповідають її завданням і повністю охоплюють всі напрями дослідження.

Список літератури налічує 124 джерела (18 кирилицею та 106 латиницею).

7. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення і запитання.

Разом з цим, можна зробити ряд зауважень щодо змісту і оформлення роботи:

1. Наявні стилістичні похибки, які виправлені під час роботи над дисертацією;
2. Ряд таблиць продубльовані у розділах 2, 3 та 4;
3. Деякі висновки можливо поєднати без втрати цінності роботи.

Зроблені зауваження до дисертаційної роботи є несуттєвими і не знижують загальної позитивної оцінки дисертації.

Запитання:

1. Який вплив на показники загальної та безрецидивної виживаності, на Вашу думку, спричинить призначення метформіну хворим на рак молочної залози з метаболічним синдромом в ад'ювантному режимі?
2. З чим пов'язана відсутність відмінностей у показниках загальної та безрецидивної виживаності хворих основної та контрольної груп?
3. Які медикаментозні засоби використовували для корекції гіперглікемії у хворих контрольної групи?

8. Заключення

Дисертаційна робота здобувача Люботи Романа Вікторовича на тему «Оптимізація системного протипухлинного лікування хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом» є самостійно виконаною, завершеною науково-дослідною працею, яка присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – підвищення ефективності передопераційної системної протипухлинної терапії хворих на РМЗ з МС.

За актуальністю, обсягом досліджень, теоретичною та практичною цінністю, новизною результатів, науково-методичним рівнем, науково-прикладним значенням повністю відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор Любота Роман Вікторович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент

Науковий співробітник відділу моніторингу

пухлинного росту та дизайну терапії

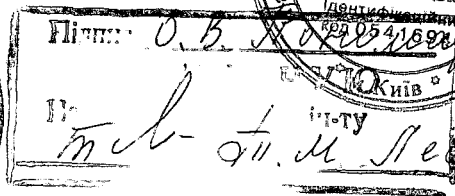
Інституту експериментальної патології,

Онкології та радіобіології

імені Р. Є. Кавецького НАН України

к.мед.н.

О.В. Пономарьова



Відрук надрукований за сличкарки
3. 03. 17г. М. секр. *[Signature]* *[Signature]* *[Signature]*