

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

Актуальність обраної теми дисертації.

Дисертаційна робота Люботи Р.В. присвячена важливій проблемі клінічної онкології – вивченню молекулярних основ впливу метаболічних порушень на канцерогенез раку молочної залози (РМЗ) та впливу метформіну, як засобу корекції інсулінорезистентності, на ефективність системної протипухлинної терапії, обумовили важливість та актуальність дисертації. РМЗ є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань серед жінок у всьому світі, а розповсюдженість метаболічного синдрому (МС) досягло масштабів пандемії. 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 пацієток 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.

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

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри онкології Національного медичного університету імені 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».

Наукова новизна одержаних результатів

Дане дослідження є одним з перших, присвячених вивченню впливу бігуанідів у хворих з МС на ефективність неoad'ювантного системного протипухлинного лікування РМЗ.

Вперше отримано наукові дані про вплив метформіну 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.

Узагальнено та систематизовано дані про фактори впливу МС на канцерогенез, які є критеріями агресивного перебігу РМЗ та несприятливими факторами прогнозу.

Вперше розроблено алгоритми, які допоможуть у визначенні тактики діагностики та лікування з позицій персоналізації та індивідуалізації у хворих на РМЗ з метаболічним синдромом.

Практичне значення одержаних результатів.

Автором встановлено, що призначення метформіну покращує безпосередні результати неoad'ювантної системної протипухлинної терапії (НСПТ), а саме збільшує частоту клінічно значущої відповіді на системне

лікування (повна регресія + часткова регресія) та кількість випадків повної морфологічної регресії пухлини.

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.

Отримані в дисертаційній роботі результати можуть бути використані у роботі відділень онкомамології 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.

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

Дисертаційна робота проведена 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. 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, що дозволило автору провести адекватний статистичний аналіз результатів і на його основі зробити достовірні висновки.

Дослідження виконані на високому методичному рівні, отримані результати мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення. Результати дослідження добре викладені в тексті та 38 таблицях та 36 рисунках. Статистична обробка отриманих результатів виконана з використанням сучасних методів статистичного аналізу медичних даних, що підтверджує їх достовірність. Усі положення і висновки дисертації добре аргументовані та підтверджені конкретним фактичним матеріалом.

Алгоритм оптимізації системного лікування, висновки і рекомендації автора є логічним та переконливим завершенням проведеного аналізу отриманих результатів дослідження.

Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях та авторефераті.

Вивчивши тексти автореферату та дисертаційної роботи, наукові публікації, виступи автора на вітчизняних і міжнародних конференціях та форумах можна зробити висновок, що дисертація Люботи Р.В. – це завершена наукова праця, яка за обраною темою, актуальністю поставлених і вирішених завдань, методичними підходами до їх виконання та отриманими науковими і практичними результатами є актуальною та сучасною як з наукової, так і практичної точок зору.

За отриманими матеріалами дослідження 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.

Висновки та практичні рекомендації представленої дисертації є конкретними, які випливають із результатів роботи та відповідають поставленим задачам. Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, відображає всі результати, висновки та рекомендації.

Оцінка структури дисертації.

Дисертація Люботи Романа Вікторовича 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 автор чітко обґрунтовує актуальність досліджуваної проблеми, розглядає описані в літературі дані про розповсюдженість МС та його вплив на канцерогенез в цілому. На основі актуальності проблеми,

новизни та практичного значення в цьому розділі сформульована мета та задачі роботи. Вступ написаний згідно вимогам ДАК України і справляє позитивне враження.

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 пацієток 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. За отриманими результатами визначені практичні рекомендації.

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

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення і запитання.

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

1. В огляді літератури у трьох підрозділах висвітлений вплив різних факторів на канцерогенез і тільки в одному підрозділі мова стосується способів лікування. Огляд літератури має відповідати назві дисертації, а саме більше уваги має бути приділене способам лікування.
2. В дизайні дослідження не зрозуміло за якими критеріями постменопаузальним хворим люмінального типу призначалися в одному випадку інгібітори ароматази, а в іншому – ПХТ. Виникає питання як позначилось це на результатах лікування.
3. У таб.3.13 переплутані табличні та текстові дані: у таблиці найбільше повних та часткових регресій у контрольній групі, тоді як в тексті – навпаки.
4. Схема 4.1 – не вказано хто автор.
5. На стор.112 вказані протилежні дані. У верхній частині сторінки стверджується, що в основній та контрольній групі безрецидивна виживаність та загальна виживаність не відрізнялась, тоді як внизу вказано, що «вірогідно забезпечить підвищення показників БРВ та ЗВ».
6. У висновках чітко не відзеркалений «алгоритм оптимізації системного лікування хворих на РГЗ з метаболічним синдромом».

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

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 своєю актуальністю, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, дисертація повністю відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор Любота Роман Вікторович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент

**завідуючий науково-дослідного відділення
пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії
Національного інституту раку МОЗ України
доктор медичних наук, професор**



І.І. Смоланка

