

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертацію Іванкової Оксани Миколаївни «Оптимізація неoad'ювантного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – Онкологія до спеціалізованої вченої ради Д.26.560.01 Національного інституту раку МОЗ України.**

### **1. Актуальність теми дисертації:**

Аналіз показників захворюваності та смертності хворих на рак грудної залози (РГЗ) не залишає питань щодо актуальності даного дослідження. Так, РГЗ посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності серед жінок в переважній більшості країн світу. Щороку в світі реєструється понад 1,5 млн вперше діагностованих випадків цього захворювання, що складає 25 % від усіх вперше виявлених випадків раку у жінок. За даними Національного канцер-реєстру РГЗ в Україні стійко займає провідне місце в структурі захворюваності та смертності. Завдяки розвитку ранньої діагностики та впровадженню програм скринінгу, частка пацієнтів з I–II стадіями РГЗ складає близько 75 %, однак відсоток занедбаних форм все ще понад 20 % і майже 15 % – це первинно неоперабельний РГЗ, який часто є нечутливим до стандартних методик та потребує особливого підходу в лікуванні. За рекомендаціями світових онкологічних товариств, якщо пухлина залишається неоперабельною після проведення системної неoad'ювантної терапії, можливим є проведення променевої терапії (ПТ). Підвищення ефективності променевого лікування здійснюють шляхом застосування різних хіміорадіомодифікаторів, які все частіше використовуються у комплексному лікуванні злоякісних новоутворень різних локалізацій, враховуючи їх антипроліферативну, антиметастатичну та цитостатичну дію. Вивчення ефективності хіміопрепаратів в якості радіомодифікаторів в неoad'ювантному лікуванні місцево поширених (МП)

форм РГЗ, а особливо, враховуючи молекулярно-біологічні характеристики пухлини, є доволі актуальним.

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

Робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Розробити методи, спрямовані на підвищення ефективності комплексного лікування хворих на рак грудної залози» (ВН.14.01.07.70–01; номер держреєстрації 0109U000435; 2009–2011 рр.), «Розробити алгоритм комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози» (ВН.14.01.07.138–12; номер держреєстрації 0112U000021; 2012–2014 рр.), «Розробити нові методики неoad'ювантної терапії хворих на рак грудної залози» (ВН.14.01.07.158–15; номер держреєстрації 0115U000814; 2015–2017 рр.).

## **3. Наукова новизна дослідження**

Наукова новизна полягає в тому, що дисертантом науково обґрунтована розроблена нова методика неoad'ювантного лікування хворих на первинно неоперабельний РГЗ із застосуванням ПТ на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду, оцінена її ефективність, вивчена гематологічна токсичність.

Вперше оцінена ефективність неoad'ювантної ХПТ при експресії CD44 та EGFR у хворих на місцево поширений первинно неоперабельний РГЗ, науково-теоретично обґрунтована можливість прогнозувати безпосередні та віддалені результати комплексного лікування. Вперше з'ясовані теоретичні аспекти доцільності неoad'ювантної ПТ на тлі радіомодифікатора з урахуванням молекулярно-біологічної характеристики пухлини.

## **4. Практичне значення отриманих результатів**

Завдяки застосуванню розробленої методики лікування хворих на МП первинно неоперабельний РГЗ суттєво покращені безпосередні та віддалені результати. Використання неoad'ювантної ПТ на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду підсилює клінічну та патоморфологічну відповіді на лікування, сприяє подоланню резистентності, збільшенню відсотка виконання

радикальних оперативних втручань, дозволяє досягти кращих показників локального контролю та виживаності, знизити матеріальні витрати.

Розроблений алгоритм передопераційного лікування хворих на МП первинно неоперабельний РГЗ на основі вивчення імуногістохімічних факторів пояснює показання до використання ПТ на фоні радіомодифікатора.

#### **5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, і їх достовірність**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні в рамках трьох науково-дослідних робіт відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечується достатнім репрезентативним обсягом пролікованих хворих (157 випадків), методологічною адекватністю та ретельним аналізом результатів дослідження. Слід особливо зазначити адекватний меті дослідження його дизайн, використання високо інформативних методів дослідження та сучасних програм статистичної обробки отриманих даних, що дозволяє у достатній мірі з позицій доказової медицини обґрунтувати висновки та практичні рекомендації. Математично-статистичний аналіз отриманих даних виконували загально визнаними методами параметричної та непараметричної статистики. Матеріали, наведені в дисертації, відповідають первинній документації та проілюстровані 11 таблицями та 45 рисунками.

Таким чином, достатній обсяг вибірки, сучасні методи дослідження та статистичної обробки дозволяють вважати отримані наукові положення дисертації, висновки та запропоновані автором практичні рекомендації обґрунтованими і достовірними.

#### **6. Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих роботах**

За темою дисертації опубліковано 22 наукових роботи: 9 статей у провідних наукових фахових виданнях, у т. ч. 1 – в міжнародному; 10 – тези і матеріали конференцій; інформаційний лист та 2 патенти України на корисну модель. Кількість та якість опублікованих матеріалів відповідають

встановленим вимогам до дисертацій, що подаються на здобуття наукового ступеня кандидата наук.

## **7. Об'єм та структура дисертації**

Дисертація викладена на 210 сторінках та має усі необхідні розділи. Так, рукопис складається зі вступу, розділу результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних 197 літературних джерел: 99 зарубіжних авторів та 98 – вітчизняних авторів і країн СНД. Робота ілюстрована 11 таблицями і 45 рисунками, що відображають основні результати дослідження.

У вступі автором обґрунтована актуальність теми дослідження, сформульовано мету і завдання, які повністю розв'язані в результаті дослідження. В цій частині роботи автором конкретно викладено наукову новизну отриманих результатів та їх практичну значущість.

У першому розділі автор всебічно аналізує епідеміологічні аспекти раку грудної залози, сучасні підходи до лікування цієї патології, визначає невирішені аспекти, які потребують подальшого вивчення, що і складає основу даного дисертаційного дослідження. Інформація, яка викладена в цьому розділі, свідчить про добре володіння літературним матеріалом, вміння аналізувати джерела наукових знань та висвітлювати актуальні питання. Зауважень до цього розділу немає.

В другому розділі наведено характеристику досліджуваних хворих та їх розподіл за групами, детально описані використані методи дослідження та схеми лікування хворих. Слід відзначити методологічно коректний підхід до статистичного аналізу отриманих результатів, що описаний в окремому розділі глави.

В третьому розділі дисертантом проведено порівняння класичних схем променевої терапії з та без застосування в якості радіомодифікатора тегафуру. Проаналізовані безпосередні та віддалені результати лікування хворих, наведені в цьому розділі, констатують переваги схеми з застосуванням тегафуру над самостійною ПТ без статистично достовірної різниці показників

гематологічної токсичності. Детально проаналізована ефективність розробленої методики в залежності від імуногістохімічних характеристик пухлини. Вивчений вплив молекулярно-біологічних особливостей пухлини на загальну та безрецидивну виживаність хворих. Виявлено, що результати проведених досліджень не суперечать даним сучасної літератури. Досліджений вплив експресії CD44 та EGFR на безпосередні та віддалені результати лікування хворих та доведено, що проведення ПТ на фоні радіомодифікатора тегафуру покращує ефективність лікування даної категорії пацієнтів. За допомогою сучасних методів статистичної обробки даних виявлені фактори, що найбільше впливають на виживаність хворих на МП первинно неоперабельний РГЗ в результаті комплексного лікування з використанням неoad'ювантної хіміопроменевої терапії.

В четвертому розділі підсумовано та узагальнено результати дослідження, виділені та описані основні положення, які склали основу очікуваних результатів.

В дисертаційній роботі Іванкової О.М. є 9 висновків відповідно до заявлених завдань дослідження, що відображають основні науково-практичні наслідки дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації чіткі, зрозумілі та доступні для використання у практиці онкологічних закладів охорони здоров'я.

При оформленні результатів дослідження автором сформовані інформативно-насичені таблиці та рисунки, які спрощують сприйняття матеріалу та допомагають в інтерпретації отриманих результатів.

#### **Недоліки, зауваження і питання**

Принципових зауважень до представленої дисертаційної роботи немає. Рисунок з демонстрацією CD44 не достатньо чітко виявляє специфіку. В авторефераті було б бажано більш детально описати методику проведення патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень.

Вищеозначені зауваження стосуються по суті технічних аспектів і не знижують науково-теоретичної та практичної значущості роботи.

**Виникли питання, які як опонент вважаю необхідним задати здобувачу:**

1. Чи можете Ви вказати на можливу причину різного відсотку повної клінічної регресії пухлини та повної патоморфологічної відповіді?
2. Отримані дані дають основу для продовження досліджень в даному напрямку, який напрямок є найбільш корисним на Вашу думку?

### Висновок

Дисертаційна робота Іванкової Оксани Миколаївни «Оптимізація неoad'ювантного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози», яка подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – Онкологія, є закінченим науковим дослідженням, у якому міститься розв'язання наукового завдання, що полягає у теоретичному обґрунтуванні призначення хіміопроменевої терапії з використанням радіомодифікатора з метою підвищення ефективності неoad'ювантного лікування хворих на МП первинно неоперабельний РГЗ.

Дисертаційна робота Іванкової Оксани Миколаївни «Оптимізація неoad'ювантного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози», за актуальністю проблеми, науковою новизною та практичним значенням повністю відповідає встановленим вимогам МОН України, що пред'являються в п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, за фахом 14.01.07 – Онкологія. Автор роботи заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент  
 завідувач кафедри онкології  
 Національної медичної академії  
 післядипломної освіти  
 імені П. Л. Шупика МОЗ України  
 доктор медичних наук, професор



Мясоедов С. Д.

*Мясоедов С. Д.*  
 21.09.19