

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Ляшенка Андрія Олександровича «Комплексне лікування хворих набряковими формами раку грудної залози» поданої до спеціалізованої вченої ради Д.26.560.01 до захисту на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Актуальність теми дисертації. Даний напрямок дослідження є актуальний через високу агресивність набрякового раку грудної залози (НРГЗ), або як його ще називають в літературі – запального чи дифузного раку грудної залози. Проблема лікування НРГЗ на цей час не вирішена. Немає чіткої концепції неoad'ювантної поліхіміотерапії, не прописані можливості хірургічних втручань. Таким чином, підвищення ефективності лікування НРГЗ є актуальною проблемою, що потребує дієвих рішень. Шляхами вирішення існуючої проблеми є розробка нових методик неoad'ювантного лікування, методів посилення впливу хіміотерапевтичних препаратів на пухлину, використання нетрадиційних шляхів введення цитостатиків та удосконалення методик хірургічного лікування.

Дисертаційна робота А.О.Ляшенка включає перераховані напрями і визначає алгоритм комплексного лікування НРГЗ з метою підвищення результатів лікування НРГЗ.

Зв'язок робіт із науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана за планом науково-дослідних робіт науково-дослідного відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку: «Розробити алгоритм комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози» (шифр теми ВН 14.01.07.138-12; номер державної реєстрації 0112U000021; роки виконання 2012–2014 рр.); «Розробити нові методики неoad'ювантної терапії хворих на рак грудної залози» (шифр теми ВН 14.01.07.158-15; номер державної

реєстрації 0115U000814; роки виконання 2015–2017 рр.); «Розробити нові методики комбінованого лікування хворих на рак грудної залози з несприятливим прогнозом» (шифр теми ВН 14.01.07.177-128; номер державної реєстрації 0118U003732; роки виконання 2018–2020 рр.).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше розроблено новий метод лікування хворих набряковими формами раку грудної залози, який поєднав проведення суперселективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії в неоад'ювантному режимі, магнітотермії, хірургічного лікування за розробленими методиками.

Вперше в Україні обґрунтована необхідність проведення радикальних мастектомій з обов'язковим досягненням чистоти країв (R0).

Вперше були представлені молекулярно-біологічні маркери, гіперекспресія яких спостерігається при НРГЗ.

Доведено, що розроблений метод лікування хворих набряковими формами раку грудної залози призводить до збільшення безрецидивної та загальної виживаності.

Практичне значення отриманих результатів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику і використано в лікувальному процесі в Національному інституті раку. Отримано 3 патенти України на корисну модель, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації.

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

В роботі представлені результати лікування 210 хворих набряковою формою раку грудної залози. Всі хворі лікувалися в Національному інституті раку з 2016 по 2020рр. Відповідно до завдань визначались таргетні судини, проводилася суперселективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, магнітотермія, проводилося хірургічне лікування за розробленими методиками.

Для аналізу результатів комплексного лікування НРГЗ був використаний статистичний аналіз даних, що проводився згідно проекту R 3.4.2 для статистичних обчислень та Excel 2016.

Повнота викладу результатів в опублікованих працях й авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову статтю у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (з них – 3 у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus); методичні рекомендації та інформаційний лист, посібник; 17 тез вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів та з'їздів. Отримано 3 патенти України на корисну модель, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації. Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, адекватно відображає зміст усіх розділів дисертації, висновки та практичні рекомендації.

Оцінка змісту дисертації й автореферату, зауваження.

Дисертація викладена на 289 сторінках машинопису. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 33 таблицями і 35 рисунками. Список використаних джерел включає 298 наукових публікацій, з яких 230 латиницею та 68 кирилицею.

У «Вступі», згідно з вимогами ДАК України автор обґрунтував актуальність теми, сформулював мету і завдання.

У розділу 1 «Наукове обґрунтування комплексного лікування хворих на набрякові форми раку грудної залози» в першому підрозділі розділу наведені дані, які можуть пояснювати агресивний перебіг НРГЗ, перераховані високоспецифічні характеристики НРГЗ та маркери запалення та адгезії.

В другому підрозділі розділу описані основні лікувальні стратегії при набряковій формі раку грудної залози, методи лікування НРГЗ, які суттєво

не відрізняються від лікування інших форм РГЗ. Основу терапії складає передопераційна хіміопроменева терапія. Навіть гормонотерапія практично не застосовується через стрімкий перебіг хвороби. Описані в розділі методи мультимодальної методики лікування НРГЗ не мають суттєвих успіхів в покращанні результатів лікування.

В третьому підрозділі розділу описані методи посилення ефективності лікування набрякової форми раку грудної залози, наведено літературні дані на користь використання магнітотермії в поєднанні з хіміотерапією, системною або внутрішньоартеріальною та променевою терапією в лікуванні НРГЗ.

У розділі 2 «Матеріали та метод и дослідження» надано інформацію про групи пацієнтів на яких ґрунтується робота, це група з системною хіміотерапією, група з внутрішньоартеріальною хіміотерапією та група з внутрішньоартеріальною хіміотерапією і магнітотермією по 70 пацієнтів. Аналіз характеристик пацієнтів та пухлинного процесу у всіх групах не мав статистичної відмінності.

Вказано методи обстеження, методи оцінювання патоморфозу, набряку. Автор вивчив наступні молекулярні маркери: RhoCGTPase, E-cadherin та p53 в пухлинах пацієнтів досліджуваних груп, були використанні адекватні методи статистики для аналізу результатів лікування в групах. Хірургічне лікування було в обсязі мастектомії без збереження шкіри, що є максимально радикальною для даного виду РГЗ.

В розділі 3 «Результати власних досліджень» наведено результати власних досліджень.

В підрозділі 3.1 визначалися специфічні маркери НРГЗ, доведена специфічність підвищення рівнів білків, що свідчить про брак міжклітинної адгезії (E-cadherin, RhoCGTPase).

В підрозділі 3.2 «Оцінка лікувального патоморфозу за розміром пухлини у хворих НРГЗ» показано зменшення середнього розміру пухлини в досліджуваних групах.

В підрозділі 3.3 «Оцінка лікувального патоморфозу за ступенем набряку у хворих НРГЗ» відмічено зменшення набряку в основних групах після лікування, але не вказано методику оцінювання набряку під час лікування.

Оцінка лікувального патоморфозу та об'ємної частки життєздатної пухлинної тканини (ОЧЖПТ) виявила у хворих НРГЗ основних групи 1 та 2 виражений патоморфоз та меншу ОЧЖПТ, в порівнянні з аналогічними параметрами контрольної групи. Визначення чистоти країв препарату після мастектомії показало, що пухлинні клітини присутні майже в третині зразків тканини грудної залози, що вимагало рerezекції країв.

В підрозділі результатів хірургічного лікування НРГЗ наведено види оперативних утручань. У випадках, коли співставлення країв отриманих післяопераційних ран було неможливе навіть за умов широкої підшкірної мобілізації, були використані методи мобілізації ліпо-дермальних клаптів за Беком та Хайденхайном. Логічно було також використовувати пластику дефектів ЛД-клаптем.

Відмічені переваги в показниках безрецидивної та загальної виживаності для основних груп перед контрольною в терміни починаючи від четвертого року після закінчення комплексного лікування.

Розділ 4 «Аналіз ускладнень лікування хворих НРГЗ» присвячений ускладненням, які виникали під час хіміотерапевтичного лікування, а також пов'язаним з катетеризацією судин та магнітотермією.

У розділі 5 «Визначення алгоритму оптимального комплексного лікування хворих НРГЗ (обговорення отриманих результатів)» представлена схема комплексного лікування НРГЗ на основі проведених досліджень. У даному

алгоритмі на основі отриманих даних автор рекомендує використання для лікування НРГЗ внутрішньоартеріальної хіміотерапії з магнітотермією, як найбільш ефективного методу. Проте це значно технічно ускладнює процес лікування, враховуючи незначні можливості проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії в більшості мамологічних центрів України.

Під час аналізу роботи виникли запитання:

1. При оцінці маркерних вогнищ в істинно набрякових формах РГЗ такими були метастатичні лімфовузли в аксілярній ділянці на стороні патології. Але не завжди розміри їх могли бути достатніми для прийняття їх за критеріями RECIST 1.1 за маркерні. Яким чином визначалася динаміка онкопроцесу при лікуванні істинно набрякових форм (за відсутності маркерних вогнищ)?
2. В яких ділянках брали біопсію після кожних двох курсів лікування? Чи це були ті ж самі ділянки, з яких брали біопсію до операції?
3. Яким чином змінювалися специфічні маркери НРГЗ (E-cadherin, RhoCGTPase) до та після лікування в різних групах та чи була кореляція з виживаністю в залежності від ступеня експресії їх?

Наведені висновки відповідають поставленій меті та завданням роботи, відображають зміст дисертаційного дослідження.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Ляшенка Андрія Олександровича «Комплексне лікування хворих набряковими формами раку грудної залози» є завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові наукові результати, що вирішують актуальну проблему онкології підвищення ефективності комплексного лікування хворих набряковими формами раку грудної залози,

що дозволяє підвищити виживаність хворих НРГЗ, поліпшити якість їхнього життя.

Дисертаційна робота Ляшенка Андрія Олександровича «Комплексне лікування хворих набряковими формами раку грудної залози» повністю відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року, № 567 від 27.07.2017 року та вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Професор кафедри онкології

Національного медичного університету

ім.О.О.Богомольця

доктор медичних наук, професор

ЧЕШУК В.Є.

