РЕЦЕНЗІЯ

офіційного опонента на дисертаційну роботу Самохвалової Олени Олександрівни «Клінічні особливості рецидивів раку вульви та молекулярно-біохімічні фактори прогнозу», поданої для розгляду до спеціалізованої вченої ради Д.26.560.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю за спеціальністю 14.01.07 – «Онкологія».

1. **Актуальність теми дисертації.**

Рак зовнішніх статевих органів складає майже 8,0 % загального показника захворюваності злоякісними пухлинами жіночих геніталій і посідає четверте місце після раку шийки, тіла матки та яєчників. Захворюваність на рак вульви (РВ) у жінок складає 2,5–5,0 % усіх онкогінекологічних захворювань, поступаючись за частотою лише раку шийки, тіла матки та яєчників. Наразі відзначається підвищення рівня захворюваності на РВ.

Незважаючи на візуальну доступність діагностики РВ, малосимптомний перебіг хвороби на ранній стадії призводить до пізнього звертання за спеціальним лікуванням, тому понад 60,0 % пацієнтів звертаються з III–IV стадією пухлинного процесу, коли ефективність лікування значно знижується. Внаслідок особливостей анатомо-топографічної будови зовнішніх статевих органів у жінок, за рахунок розвиненої сітки лімфатичних судин, рак цієї локалізації є захворюванням дуже агресивним, оскільки має виражену схильність до швидкого прогресування та раннього метастазування.

Незважаючи на візуальну діагностичну доступність, РВ є однією з найбільш важковиліковних злоякісних пухлин органів репродуктивної системи жінки. З одного боку, це пов'язано з особливостями кровопостачання, інервації і лімфатичного відтоку, а також топографічною близькістю суміжних органів; з іншого – з високою психосексуальною і фізіологічною значущістю зовнішніх статевих органів жінки для її нормального життя.

Щороку фіксується до 400 нових випадків РВ. Фактори прогнозу виникнення ранніх рецидивів РВ наразі вивчені недостатньо. За результатами експертного аналізу міжнародної групи ESGO (2016), не виявлено жодного дослідження щодо хіміо-променевого лікування та використання хіміотерапії, із залученням принаймні 50 пацієнток.

Прогнозування виникнення ранніх рецидивів РВ з урахуванням біологічних особливостей пухлин також не вивчено. Лікування хворих з рецидивами РВ є актуальною і складною проблемою, що потребує розробки індивідуальної тактики з урахуванням біологічних особливостей первинної пухлини.

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

Дисертація є самостійною науковою роботою, виконана за планом науково-дослідної роботи Національного інституту раку (номер державної реєстрації 0122U201384).

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Вперше досліджено рівні експресії молекулярних маркерів VEGF та COX-2 для прогнозування виникнення рецидивів у пацієнток з РВ та не встановлено різниці у загальній та безрецидивній виживаності хворих з позитивною та негативною експресією маркера COX-2.

Вперше досліджено показники безрецидивної виживаності пацієнток з експресією маркера VEGF та проаналізовано залежність загальної та безрецидивної виживаності хворих з негативною та позитивною експресією маркера.

Встановлено, що маркери COX-2 та VEGF не можуть бути рекомендовані для використання як прогностичні у хворих на РВ.

4. Теоретичне значення роботи.

Теоретичне значення роботи полягає у визначені можливості застосування молекулярних маркерів VEGF та COX-2 в пухлинах вульви для прогнозування виникнення рецидивів раку вульви.

5. Практична значимість результатів дослідження.

Визначення клінічного перебігу РВ, ефективності різних методів лікування, особливостей розвитку рецидивів, експресії рівнів молекулярних маркерів COX-2 та VEGF не дає можливості передбачати перебіг захворювання та прогнозувати виникнення ранніх рецидивів РВ.

Отримані дані не продемонстрували істотних розбіжностей в рівнях експресії маркерів COX-2 та VEGF у пацієнток з рецидивом та без рецидиву РВ, тому не можуть бути використані як фактори прогнозу виникнення рецидивів РВ в клінічній практиці лікаря.

Основним фактором прогнозування виникнення рецидивів РВ є: ступінь диференціювання, розмір пухлини та ураження лімфатичних вузлів.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Достовірність результатів дослідження забезпечена достатньою кількістю клінічних спостережень. Проаналізовано результати ретроспективного дослідження результатів лікування 557 пацієнток з раком вульви, які впродовж 1993–2018 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в Національному інституті раку, з метою оцінки прогностичних факторів виживаності та безрецидивної виживаності. У всіх пацієнток проаналізовано фактори, що є можливими причинами рецидиву РВ.

Досліджено клінічні особливості хворих на РВ, фактори віддаленої летальності та ефективність різних методів лікування пацієнток, які перебували на лікуванні в Національному інституті раку впродовж 2000–2018 рр. У 131 (24 %) пацієнтки, які отримали лікування, виник рецидив захворювання. З цієї групи було обрано 56 пацієнток для проведення імуногістохімічного (ІГХ) дослідження рівня експресії маркерів VEGF та
COX-2 в тканині пухлини вульви. У 426 (76,0 %) пацієнток рецидив не був зафіксований. З цієї групи було обрано 10 пацієнток для проведення аналогічного дослідження рівня експресії маркерів VEGF та COX-2, які перебували на лікуванні упродовж 2000–2018 рр. Критерії включення та виключення аналогічні.

Отримані результати узагальнені за допомогою адекватно обраних методів математичної статистики. Тому основні наукові положення, що випливають із отриманих результатів, слід вважати обґрунтованими і достовірними. Таблиці та рисунки достатньою мірою документують результати проведених досліджень. Таким чином, статистично-значима кількість клінічних спостережень, правильно обраний методичний підхід до реалізації цілі і завдань дослідження дозволили зробити обґрунтовані висновки щодо неможливості використання молекулярних маркерів COX-2 та VEGF як прогностичних факторів для прогнозування виникнення рецидивів раку вульви.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

і авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць: 4 статті (1 – у виданні, що індексуються в наукометричній базі Scopus); 4 – тези з'їздів та науково-практичних конференцій. Автореферат дисертації повністю висвітлює основні положення і результати дисертаційного дослідження..

8. Структура та зміст дисертації.

Дисертацію викладено українською мовою на 131 сторінці машинопису. Робота складається з анотацій, вступу, матеріалів та методів, огляду літератури, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 190 найменувань (47 кирилицею, 143 латиницею), додатків; ілюстрована 16 таблицями та 28 рисунками.

У **вступі** дисертантом стисло і ясно викладено дисертаційної роботи, мета і завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення результатів, отриманих в ході дослідження, а також відображено особистий внесок здобувача у розробку основних положень дисертації.

В першому розділі роботи (**огляд літератури**) дисертант продемонструвала глибокі знання робіт попередників, які працювали над проблемою діагностики та хірургічного лікування раку РВ, зокрема лікування рецидивів РВ. Продемонструвала вміння проводити критичний аналіз літературних даних. На підставі аналізу сучасної літератури автором обґрунтовано зроблено висновок про невирішеність таких питань, як причини виникнення ранніх рецидивів РВ, вплив різних клінічних факторів на показники загальної та безрецидивної виживаності, фактори прогнозу виникнення рецидивів. Проведений аналіз літературних даних дозволив дисертанту правильно сформулювати мету дослідження, обґрунтувати задачі дисертаційної роботи, виконати дослідження спрямоване на визначення можливостей використання маркерів VEGF та COX-2 для прогнозування розвитку рецидиву раку вульви. Викладення матеріалу задовільне, але може бути більш структурованим.

Розділ 2 – матеріали і методи дослідження - описує методичний підхід, обраний для вирішення поставлених перед роботою метою і задачами, включає клінічну характеристику хворих, загальну характеристику методів обстеження, методів хірургічного лікування,

методику проведення імуногістохімічних обстежень.

Сучасний рівень та достатній об'єм клінічного матеріалу та спеціальних методів обстеження хворих, який використовувався при виконанні роботи, адекватний цілям, поставленим перед науковим дослідженням та достатній для одержання об'єктивної інформації про дані, що аналізувались. У розділі сформульовані принципи аналізу отриманих результатів, а також критерії вибору методів математичної статистики для оцінки отриманих результатів. На мою думку можливо було б додати в розділ алгоритм обстеження пацієнток та більш детально описати види хурургічних втручань.

Розділ 3 представлений у вигляді двох ретроспективних досліджень: перше дослідження присвячено вивченню та аналізу історій хвороби 557 пацієнток з раком вульви (РВ) впродовж 1993 - 2018 рр., друге дослідження проведено у пацієнток з встановленим фактом виникнення рецидиву та без виникнення рецидиву. У всіх 66 пацієнток з двох груп проводилось морфологічне дослідження з аналізом гістологічного типу пухлини та ступеня диференціювання. При лабораторному дослідженні проведено аналіз рівня експресії маркерів васкулоендотеліального фактору росту (VEGF) та циклооксигенази-2 – (COX-2) напівкількісним методом. Показовими є результати проведеного багатофакторного аналізу, що показав достовірну значимість розміру пухлини та ступіню диференціації у виникненні рецидивів раку вульви. Доцільно було б додати до розділу порівняння клінічних особливостей раку вульви у жінок різних вікових груп.

Розділ 4 присвячено дослідженню експресії молекулярних маркерів VEGF та COX-2 залежно від клінічних, топографічних, гістологічно-морфологічних особливостей пухлин. Викладено аналіз отриманих результатів ретроспективного дослідження. Описані результати проведених імуногістохімічних досліджень для визначення залежності рівнів експресії від багатьох факторів. Матеріал в розділі викладено логічно, структуровано, з графіками та малюнками. Однак більш вагомим висновок був би при збільшенні кількості обстежених пацієнток.

Розділ 5 - аналіз та узагальнення отриманих результатів - присвячений аналізу отриманих власних даних та порівняння з даними

сучасної літератури. У матеріалах розділу проведено критичний аналіз можливостей використання молекулярних маркерів VEGF та COX-2 як прогностичних факторів у пацієнток з раком вульви.

9. Висновки та практичні рекомендації витікають із змісту дисертації, сформульовані відповідно до завдань роботи і відповідають суті та результатам проведеного дослідження. Основні положення і висновки, що містяться у дисертації повністю висвітлені в опублікованих наукових роботах.

10. Недоліки дисертації та зауваження щодо її змісту і оформлення.

В цілому позитивно оцінюючи дисертаційне дослідження, слід зробити деякі критичні зауваження:

- в розділі «Огляд літератури» матеріал можливо викласти більш систематизовано.
- Цінність роботи була б ще більш вагомою при збільшенні кількості пацієнток в групах де проводили імуногістохімічні дослідження рівнів експресії маркерів.
- Наявність фотофіксації описаних автором методів оперативних втручань значно б прикрасила роботу.

Проте перелічені недоліки не носять принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та не зменшують її науково-практичну цінність.

11. Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота Самохвалової Олени Олександрівни «Клінічні особливості рецидивів раку вульви та молекулярно-біохімічні фактори прогнозу», поданої для розгляду до спеціалізованої вченої ради Д.26.560.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю за спеціальністю 14.01.07 – «Онкологія» є самостійною, закінченою науковою роботою, виконаною під керівництвом д.м.н. Копчака К.В., що вирішує актуальну наукову задачу – можливість

використання експресії молекулярних маркерів VEGF та COX-2 для прогнозування рецидивів раку вульви.

На основі власних досліджень автор проаналізувала світові дані та провела власні дослідження, отримала негативний результат, що доведено порівняльним аналізом з використанням методів математичної статистики.

Дисертаційна робота за актуальністю, обсягом досліджень, одержаним результатам, практичною значимістю та новизною відповідає вимогам, п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» (Постанова Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013р.), які пред'являються до кандидатських дисертацій, а автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю із спеціальності 14.01.07. – „Онкологія".

Рецензент:
доктор медичних наук,
КНП «Київський міський клінічний
онкологічний центр»,
завідуюча відділенням
малоінвазивної хірургії Харченко К.В.

Підпис Харченко К.В. засвідчую:
Начальник ВКР Терікей Т.М.

Відгук прийнято у спец раду
02.12.22р.
Заст. голови спец. ради,
д.м.н. Лукашенко А.В.
Вч. секретар спец ради Лаврит Г.В