Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100902

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 16-10-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Самусєва Анастасія Андріївна
2. Anastasiia Samusieva

Кваліфікація: 222

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-2222-1683

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Медицина

Дата захисту: 08-12-2023

Спеціальність за освітою: лікарська справа

Місце роботи здобувача: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 26.613.143

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.49

Тема дисертації:

1. Індивідуалізація тактики лікування хворих на тричі негативний рак молочної залози
2. Individualization of treatment for patients with triple negative breast cancer

Реферат:

1. Рак молочної залози (РМЗ) залишається онкологічним захворюванням номер один серед жінок у світі, в тому числі в Україні, що робить це захворювання актуальною ціллю багатьох досліджень. Удосконалення ефективності та прицільності протипухлинного лікування є важливим завданням сучасної онкології загалом та не менш актуальним у лікуванні РМЗ. Робота грунтується на аналізі та узагальненні результатів обстеження та лікування 45 хворих на II-III стадії тричі негативного РМЗ, яким було встановлено діагноз вперше та які отримували лікування у клініці кафедри онкології Національного університету охорони здоров’я України імені П.Л. Шупика на базі КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр». Метою даного дисертаційного дослідження було покращення результатів лікування хворих на тричі негативний РМЗ (ТНРМЗ), у яких на первинному діагностичному етапі, при імуногістохімічному дослідженні пухлини, додатково визначалася експресія топоізомерази II альфа (ТОР IIα), що виступало маркером предикції відповіді

пухлини на хіміотерапевтичне лікування, а саме гіперекспресія TOP IIα (>46 %) була предиктором кращої відповіді на антрациклін вмістні схеми хіміотерапії. В залежності від рівня експресії TOP IIα первинною пухлиною до початку лікування, пацієнтів які прийняли участь у дослідженні, було 3 розподілено на дві групи: з експресією <45 % та >46 %. Відповідно у першу групу увійшла 21 пацієнтка з рівнем експресії TOP IIα <45 %, в другу групу увійшло 17 пацієнток з рівнем експресії TOP IIα >46 %. Вік пацієнток коливався від 26 до 74 років (середній вік 52,6±11,8р.). При розподілі пацієнток за віком більшість пацієнток обох груп припала на вікову категорію від 51 до 69 років: в групі з експресією TOP IIα <45 % - 66.7% пацієнток, а в групі з експресією TOP IIα >46 % - 47.1%. Сформовані групи були співставними за віком, статтю, характером основної патології, рівнем експресії топоізомерази II альфа, загальним станом. Дане дослідження направлене на покращення результатів лікування хворих на тричі негативний РМЗ шляхом індивідуалізації терапевтичних алгоритмів шляхом вдосконалення та доповнення діагностичних заходів та вдосконалення алгоритмів лікувальних заходів. Враховуючи вищезазначене завдання, у даній роботі були використані уніфіковані діагностичні алгоритми та покази до призначення неоад'ювантного хіміотерапевтичного лікування та його проведення у хворих на тричі негативний рак молочної залози II-III стадій. Під час ведення пацієнтів до участі у даному дослідженні допускались хворі, які відповідали критеріям включення та невключення. Всі пацієнтки підлягали проведенню стандартного алгоритму обстеження пацієнткам згідно стандартів: фізикальне обстеження, лабораторні дослідження крові та сечі, ЕКГ, мамографія в 2 проекціях, рентгенографія органів грудної порожнини в 2 проекціях, КТ ОГП, ОМТ, ОЧП з внутрішньовенним контрастуванням, УЗД органів черевної порожнини, молочних залоз та реґіонарних лімфатичних вузлів, трепан-біопсія пухлини з морфологічним та імуногістохімічним дослідженням. При наявності показань проводили УЗД органів малого тазу та заочеревинного простору, комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням органів грудної порожнини, черевної порожнини та малого тазу, 4 радіоізотопні обстеження. Розміри первинної пухлини та при контрольних дослідженнях динаміка оцінювались за мамограмами виміром максимального діаметру пухлини. У пацієнтів визначали вік на час встановлення діагнозу, розмір, гістологічний тип, ступінь диференціювання клітин, імуногістохімічним дослідженням оцінювались рецептори естрогену, рецептори прогестерону, HER2/neu, проліферативна активність клітин пухлини, на основі чого встановлювався молекулярний підтип РМЗ та рівень експресії TOP IIα в клітинах пухлини, а також наявність метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах. Після встановлення діагнозу ТНРМЗ та проведення обстеження згідно стандартів пацієнткам призначалась неоад'ювантна хіміотерапія (НПХТ). Лікувальний патоморфоз (ЛП) III-IV ступенів був досягнутий у 43.7% пацієнток з рівнем TOP IIα <45% у порівнянні з 47.4% серед пацієнток з рівнем TOP IIα >46%. При аналізі даних було виявлено зв'язок ЛП зі зниженням рівня Ki67: у групі пацієнтів в яких ЛП було досягнуто виявлено зниження Ki67 в середньому на -37,5% (p=0,026), у групі пацієнтів в яких ЛП був не досягнений виявлено зниження в середньому на -10,5%. При аналізі ефективності схем НПХТ, при використанні таксановмісної НПХТ недосягнення ЛП буде нижчим (p=0,015), ВШ = 0,002 (95% ВІ 0,000–0,290) у порівнянні із використанням нетаксановмісної НПХТ.

2. The work is based on the analysis and generalization of the results of the examination and treatment of 45 patients with the stage II-III of triple negative breast cancer (TNBC) who were diagnosed for the first time and received treatment at the clinic of the Department of Oncology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine at the base of the Kyiv City Clinical Oncology Center. The aim of this dissertation research was to improve the treatment outcomes of patients with triple-negative breast cancer in whom, at the initial diagnostic stage, immunohistochemical analysis of the tumor included the determination of topoisomerase II alpha (TOP IIα) expression as an additional marker to predict tumor response to chemotherapy. Specifically, the overexpression of TOP IIα (>46%) served as a predictor for a better response to anthracycline-containing chemotherapy regimens. Depending on the level of TOP IIα expression in the primary tumor before the start of treatment, the patients who participated in the study were divided into two groups: with expression <45% and >46%. Accordingly, the first group included 21 patients with topoisomerase II alpha expression level <45%, and the second group included 17 patients with TOP IIα expression level >46%. The age 8 of the patients ranged from 26 to 74 years (mean age 52.6±11.8 years). When distributing patients by age, the majority of patients in both groups fell into the age

category of 51 to 69 years: in the group with <45% TOP II□ expression there were 66.7% of patients, and in the group with >46% TOP II□ expression - 47.1%. The formed groups were comparable in terms of age, gender, nature of the main pathology, level of TOP II□ expression, and overall condition. This study aims to improve the treatment outcomes of patients with triple-negative breast cancer by individualizing therapeutic algorithms through the enhancement and supplementation of diagnostic measures, as well as refining treatment protocols. In pursuit of this objective, in this work there were employed standardized diagnostic algorithms and indications for prescribing neoadjuvant chemotherapy and its administration for patients with stage II-III TNBC. During the recruitment of patients for this study, individuals who met the inclusion and exclusion criteria were considered for participation. All patients underwent the standardized examination algorithm according to the standards: physical examination, laboratory blood and urine tests, ECG, mammography in 2 projections, X-ray of the chest in 2 projections, CT of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast, ultrasound of the abdominal organs, breast, and regional lymph nodes, trepan-biopsy of the tumor with morphological and immunohistochemical examination. If indicated, ultrasound of the pelvic organs and retroperitoneal space, computer tomography with intravenous contrast of the chest, abdomen, and pelvis, and radioisotope studies were conducted. The dimensions of the primary tumor and the dynamics on follow-up examinations were assessed using mammograms by measuring the maximum diameter of the tumor. Patients' age at the time of diagnosis, size, histological type, cell differentiation grade, immunohistochemical evaluation of estrogen receptors, progesterone receptors, HER2/neu, proliferative activity of tumor cells were determined. Based on this information, there was identified the molecular subtype of breast cancer, as well as the level of TOP II□ expression in tumor cells and the presence of metastases in regional lymph nodes. 9 After diagnosing triple-negative breast cancer and conducting examinations according to standards, neoadjuvant chemotherapy (NACT) was prescribed to the patients. Complete pathological response (CPR) of III-IV grades was achieved in 43.7% of patients with TOP II□ expression level <45%, compared to 47.4% among patients with TOP II□ expression level >46%. Upon analysing the data, a correlation between CPR and a decrease in Ki67 levels was identified: in the group of patients who achieved CPR, an average decrease of -37.5% in Ki67 levels was observed (p=0.026), whereas, in the group where CPR was not achieved, an average decrease of -10.5% was noted. When analysing the effectiveness of NACT regimens, the use of taxane-containing NACT was associated with a lower rate of failure to achieve CPR (p=0.015), HR = 0.002 (95% CI 0.000–0.290) compared to the use of non-taxane-containing NACT.

Державний реєстраційний номер ДіР: 0117U002467

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- А.А. Самусєва. Рівень експресії топоізомерази II□ як прогностичний показник у хворих на рак молочної залози (огляд літератури). (2018). Практична онкологія. Том 1, №1: 11-14. DOI: 10.22141/oncology.1.1.2018.155376
- А.А. Самусєва, О.С. Зотов. (2019). Протипухлинна хіміотерапія: можливі ризики, помилки при проведенні й шляхи їх профілактики. Практична онкологія. Том 2, №1: 26-29. DOI: 10.22141/oncology.2.1.2019.165450
- А.А. Самусєва, О.В. Пономарьова, В.В. Зайчук. (2020) Вплив вітаміну D на ризики розвитку раку молочної залози. Здоровье женщины. №7(153): 84-87.
- Т.А. Кравчун, А.А. Самусєва, В.В. Зайчук. Маркування як метод рутинного контролю відповіді пухлини на терапію. Практична онкологія. 2021. Том 4, №1: 45-51. DOI: https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.1.2021.229872

- A. Samusieva, S. Serga, S. Klymenko, et al. (2022) Contribution of BRCA1 5382insC mutation to triplene-gative and luminal types of breast cancer in Ukraine. Breast Cancer Research and Treatment. 195(3):453-459. DOI: 10.1007/s10549-022-06692-3
- A.Samusieva, R. Liubota, V. Zaichuk, O. Ponomarova, I. Liubota (2023) Planning and use of oncoplastic surgery for breast cancer. Reproductive health of women. 1(64): 82-87. DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2023.276256
- А.А. Самусєва. Топоізомераза ІІ альфа та її вплив на ефективність неоад'ювантної хіміотерапії при тричі негативному раку молочної залози. Онкологія. 2023. Том 25, №1: 69-73. DOI: https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.069

Наукова (науково-технічна) продукція: методичні документи; аналітичні матеріали

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0117U002467

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пономарьова Ольга Володимирівна
2. Olga V. Ponomarova

Кваліфікація: к.мед.н., доц., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2466-3277

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сивак Любов Андріївна
2. Liubov Syvak

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 04837835

Місцезнаходження: вул. Юрія Іллєнка, буд. 53, Київ, 04050, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Коноваленко Володимир Федорович
2. Volodymyr Konovalenko

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7486-3835

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05416946

Місцезнаходження: вул. Васильківська, буд. 45, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лялькін Сергій Анатолійович
2. Lialkin Serhii A.

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державне некомерційне підприємство "Національний інститут раку"

Код за ЄДРПОУ: 02011976

Місцезнаходження: вул. Юлії Здановської, буд. 33/43, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Щербіна Олег Володимирович
2. Oleg Shcherbina

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.23

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-9987-1014

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Козаренко Тетяна Маратівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Козаренко Тетяна Маратівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Серьогіна Наталія Олексіївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності Юрченко Тетяна Анатоліївна