

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора
Мельнова Сергея Борисовича
на диссертационную работу ГОТЬКО Оксаны Владимировны
«Биологические маркеры в дооперационной оценке распространенности
опухолевого процесса, риска опухолевой прогрессии и мониторинге СА125-
негативного рака яичников» на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология

Рак яичника, по данным International Agency for Research on Cancer, ежегодно диагностируется примерно у 239 тысяч женщин во всем мире. Высок и показатель летальности от этого заболевания: American Cancer Society ставит рак яичника на пятое место в структуре смертности от всех раковых опухолей у женщин, и на первое – среди онкозаболеваний репродуктивных органов. Как следствие, усилия специалистов разных стран направлены на поиск новых методов диагностики, позволяющих выявлять рак яичников и дать вероятностный прогноз его течения уже на ранних стадиях. Исходя из этого, можно констатировать, что тема диссертационного исследования весьма своевременна и актуальна не только для РБ, но и в мировом масштабе.

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Готько О.В. «Биологические маркеры в дооперационной оценке распространенности опухолевого процесса, оценке риска прогрессирования и мониторинге СА125-негативного рака яичников» посвящена изучению биохимических аспектов, связанных с прогрессированием злокачественного процесса у пациенток, страдающих раком яичников, на основе комплексного определения опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза, основанных на применении современных лабораторных методов. По своему содержанию и использованным методическим подходам диссертационная работа полностью соответствует специальности 14.01.12 – «онкология» и отрасли – «биологические науки».

Актуальность темы диссертации

Избранная Готько О.В. тема диссертационного исследования является актуальной, а поставленная цель отражает важную проблему современной онкологии – повышение эффективности оценки распространенности и риска прогрессирования рака яичников и разработка дополнительных критериев диагностики, мониторинга и прогноза СА125-негативного рака яичников, основанных на показателях молекулярно-биологических особенностей опухоли. СА125 является наиболее изученным маркером опухолей яичников.

Он представляет собой гликопротеин, который содержится во многих тканях. Уровень данного маркера повышается во 80-90% случаев распространенного рака яичников. На ранних стадиях чувствительность маркера низкая (в пределах 35-50%), поэтому анализ не может использоваться в качестве скрининга. Актуальность обусловлена ростом заболеваемости и смертности от данной патологии, трудностями ранней диагностики и неудовлетворительными результатами лечения распространенных форм. Раннее выявление и повышение эффективности лечения рака яичников взаимосвязаны и являются важнейшими задачами в онкогинекологии. В этой связи большое значение приобретает изучение возможности использования *in vitro* диагностики, основанной на исследованиях специфических особенностей биологических жидкостей организма, обусловленных опухолевым ростом, для оценки распространенности рака яичников на дооперационном этапе, а также закономерности изменения изучаемых показателей в динамике противоопухолевой терапии для оценки отдаленных результатов лечения. Адекватным с клинической точки зрения, особенно для случаев СА125-негативных опухолей, является комплексный диагностический подход, основанный на определении совокупности взаимодополняющих маркеров, способных более полно охарактеризовать злокачественный потенциал опухоли, распространенность процесса и риск прогрессирования рака яичников.

В свете изложенного выше диссертационное исследование Готько О.В., посвященное разработке новых методов дооперационной оценки распространенности и риска прогрессирования рака яичников, а также поиску новых диагностических маркеров для мониторинга и прогноза исхода СА125-негативного рака яичников, несомненно, является актуальной.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты, несомненно, обладают научной новизной, которая заключается, в частности, в следующем:

1. В проспективном нерандомизированном исследовании на основании изучения широкого спектра лабораторных показателей (опухолевых маркеров, факторов роста и неоангиогенеза, провоспалительных цитокинов и сигнальных молекул) соискателем разработана и представлена оценка молекулярно-биологических взаимоотношений в системе «опухоль-организм» у пациенток с раком яичников, которая является основой комплексного подхода в диагностике указанной нозологии и включает также ранее неизвестные данные о диагностической информативности сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и факторов неоангиогенеза для определения распространенности опухолевого процесса.

2. Установлено, что новый метод оценки распространенности опухолевого процесса позволяет определить вероятность наличия у пациентки распространенного рака яичников еще на дооперационном этапе, когда недоступны данные морфологического исследования, что определенно существенно скажется на эффективности лечения.

3. Существенную новизну имеет внедрение динамического определения в крови опухолевых маркеров, факторов роста и неоангиогенеза, провоспалительных цитокинов и сигнальных молекул как прогностических маркеров прогрессирования и выживаемости пациенток с раком яичников.

4. Впервые разработан метод оценки риска прогрессирования рака яичников, включающий две альтернативные модели, использование которого позволит своевременно оценить прогноз и разработать тактику наблюдения и лечения индивидуально для каждой пациентки.

5. Выявлены дополнительные диагностические критерии для CA125-негативного рака яичников и факторы прогноза выживаемости до прогрессирования у пациенток с нормализацией уровня CA125 после 3 курсов химиотерапии.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Готько О.В. выполнена на высоком методическом уровне. Для получения результатов в исследовании применялись современные методы лабораторной диагностики, а также современные и тщательно обоснованные методы статистического и математического анализа.

Исследование выполнено на достаточной выборке ($n=255$), включающей профильных пациенток, проходивших обследование, лечение и наблюдение на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

У всех пациенток диагноз подтвержден морфологически.

Точность разработанного комплекса лабораторных методов проверялась как путем переклассификации обучающей выборки, так и путем классификации экзаменационной выборки, включающей 45 пациенток, что еще раз подчеркивает обоснованность предлагаемого подхода.

Достаточно большой объем собранного биологического материала и данных, адекватно и обоснованно выбранные методы лабораторных исследований и статистического анализа представленных в работе результатов однозначно свидетельствуют о достоверности сформулированных в диссертации выводов и рекомендаций. Положения, выносимые на защиту, а также выводы диссертационной работы четко сформулированы, обоснованы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертации заключается в выявлении статистически достоверной взаимосвязи уровней в крови пациенток опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза со стадией рака яичников; разработке нового метода дооперационной диагностики распространенности рака яичников, который продемонстрировал достаточно высокую диагностическую значимость (ДЧ=77,5%, ДС=90,2%, ДЭ=80,0%); разработке метода оценки прогрессирования рака яичников, позволяющего прогнозировать вероятность опухолевой прогрессии уже после 3 курсов адьювантной химиотерапии с ДЧ=80,4%, ДС=90,9%, ДЭ=84,0% (по регрессионному уравнению Z), с ДЧ=81,5%, ДС=88,5%, ДЭ=85,5% (по формуле Δ ROMA) и оценке эффективности его применения у пациенток с исходно СА125-негативным раком яичников; выявлении дополнительных лабораторных критериев диагностики СА125-негативного рака яичников; обнаружении взаимосвязи уровней в крови HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов химиотерапии с выживаемостью до прогрессирования у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов.

Практическая значимость полученных в диссертационном исследовании результатов не вызывает сомнения и подтверждена 2 инструкциями по применению, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 3 патентами и 5 актами о внедрении в практическое здравоохранение. По существу, диссертационная работа имеет явный практико-ориентированный характер, а ее результаты могут быть быстро внедрены в практику.

Социально-экономическая значимость диссертационной работы, уже отмечавшаяся выше, определяется повышением эффективности терапии за счет своевременной оценки распространенности и риска прогрессирования опухолевого процесса, что в сочетании с комплексом клинических и инструментальных методов исследования позволяет разработать адекватную тактику лечения.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные положения, практические рекомендации и содержание диссертации Готько О.В. полностью отражены в 40 печатных работах, из которых 5 соответствуют требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 1 работа опубликована в рецензируемом научном журнале, 8 работ – в рецензируемых сборниках научных трудов, 21 работа – в материалах съездов и конференций.

Данные исследований прошли детальное обсуждение на профильных конференциях и съездах высокого уровня, включая международные.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям п.п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560) и Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме (постановление ВАК Республики Беларусь № 5 от 22.08.2022 г.).

Работа имеет традиционную структуру, изложена на русском языке на 160 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, изложенные в трех главах, заключение, библиографический список, включающий 277 литературных источников и 40 собственных публикаций соискателя, 3 приложения. Полученные результаты проиллюстрированы 31 таблицей и 26 рисунками.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и включает все основные результаты, полученные в ходе выполнения работы.

Материал диссертационной работы изложен доступно и логично, обзор литературы отражает достаточно глубокие знания предмета исследования и аналитические способности автора. Анализ и интерпретация полученных результатов свидетельствуют о его научной компетентности.

В конце каждой главы помещены краткие выводы, обобщающие результаты исследования. Заключение представлено в виде основных научных результатов и практических рекомендаций.

Все вышеизложенное позволяет положительно оценить диссертационную работу Готько О.В.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет, однако имеются некоторые замечания технического характера (стр.88). Кроме того, автор не избежал и блочного цитирования, а также использования источников на глубину более 10 лет.

Однако, в целом, отмеченные недочеты не умаляют научной и практической значимости диссертации.

Кроме того, хотелось бы знать мнение соискателя по следующему вопросу:

Считается, что СА 125 с богатыми олигосахаридными цепями выполняет физиологическую функцию защиты эпителиальных поверхностей от физического воздействия [Bafna S., et al, 2010; Gaetje R. 2002]. Помимо рака яичника еще целый ряд заболеваний, таких как, например, некоторые формы

сердечно-сосудистой патологии или цирроз печени может стать причиной повышения уровня СА 125 [Halila H., et al, 2006]. Как вы полагаете, что является первопричиной разноплановой динамики этого маркера на фоне химиотерапии, когда у частим пациентов отмечается увеличение этого маркера. Ведь удар по печени весьма вероятен? Можно ли в этом случае исключить значение адаптационной клональной экспансии минорных опухолевых клонов на фоне активной химиотерапии?

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация Готько О.В. представляет собой законченный квалификационный труд в области онкологии, полностью соответствующий требованиям ВАК РБ.

Представленные материалы свидетельствуют о том, что данная работа выполнена лично соискателем. Автором выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, автор принимал непосредственное участие в обосновании темы исследования, определении цели и задач, организации исследования, отборе пациенток. Самостоятельно соискателем выполнена обработка первичной медицинской документации, сформирована электронная база данных, проведена статистическая и графическая обработка полученных данных, интерпретация результатов исследования, а также написаны все разделы работы. Совместно с научным руководителем сформулирована тема, цель и задачи диссертации, план ее выполнения, а также обсуждены результаты и выводы работы.

Таким образом, глубокие знания проблемы, высокий научно-методический уровень исследования, научно-практическая и социальная значимость полученных результатов, большое количество публикаций и широкая апробация и всестороннее обсуждение результатов на высоких научных форумах, а также внедрение их в практическую медицину свидетельствуют о высокой научной квалификации автора, а сам он заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата биологических наук.

Заключение

Диссертационная работа Готько О.В. «Биологические маркеры в дооперационной оценке распространенности опухолевого процесса, риска опухолевой прогрессии и мониторинге СА125-негативного рака яичников», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология, является законченным, самостоятельно выполненным квалификационным научным исследованием и соответствует

всем требованиям п.п. 19-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий.

Искомая степень кандидата биологических наук может быть присуждена Готько О.В. за совокупность новых научно-обоснованных теоретических и практических результатов в области онкологии, а именно:

– за выявление статистически достоверного повышения уровней опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза в крови пациенток с раком яичников относительно клинически здоровых женщин, и установление тесной зависимости их уровней с распространенностью опухолевого процесса;

– за разработку метода дооперационной лабораторной оценки распространенности рака яичников на основе комплекса информативных лабораторных показателей (онкомаркера HE4 и рецептора p55), позволяющего определить распространенность процесса еще до морфологической его верификации, что в свою очередь позволяет оптимизировать тактику лечения;

– за разработку метода оценки риска прогрессирования рака яичников на основе двух альтернативных моделей – регрессионного уравнения Z (включающего показатели $\Delta CA125$ и $\Delta VEGF$) и формулы $\Delta ROMA$ (включающей определение онкомаркеров CA125 и HE4) – и установление его прогностической значимости, что позволяет оценивать риск прогрессии с эффективностью 84,0% и 85,5% соответственно;

– за доказательство высокой эффективности разработанного метода оценки риска прогрессирования и выявление дополнительных критериев для диагностики пациенток с CA125-негативным раком яичников;

– за выявление факторов прогноза выживаемости до прогрессирования у пациенток с нормализацией значений CA125 после 3 курсов химиотерапии с целью дифференциации лечебного подхода.

Официальный оппонент:
профессор кафедры анатомии
факультета оздоровительной
физической культуры
УО «Белорусский государственный
университет физической культуры»,
доктор биологических наук, профессор

С.Б. Мельнов

