

ОТЗЫВ

официального оппонента Конопки Натальи Евгеньевны
на диссертационную работу Готько Оксаны Владимировны
*«Биологические маркеры в дооперационной оценке распространенности
опухолевого процесса, оценке риска прогрессирования и мониторинге CA125-
негативного рака яичников»*,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 14.01.12 – онкология

*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 CA125-негативного рака яичников» по содержанию, совокупности опубликованных работ и представленных докладов на научных съездах и конференциях соответствует специальности 14.01.12 – онкология и отрасли – «биологические науки», так как посвящена вопросам диагностики, мониторинга и прогноза рака яичников, поиску молекулярно-биологических маркеров, способных максимально полно охарактеризовать злокачественный потенциал опухоли, оценить распространенность опухолевого процесса и риск прогрессирования.

Актуальность темы диссертации

Рак яичников занимает шестое место в структуре заболеваемости, пятое – в структуре смертности от злокачественных новообразований и первое – в структуре смертности от онкогинекологических заболеваний у женщин в Республике Беларусь.

Раннее выявление рака яичников остается одной из главных проблем в онкогинекологии, так как связано с лучшим прогнозом. Несмотря на комплексный подход в лечении распространенного рака яичников, у большинства пациенток развиваются рецидивы, протекающие, как и первичный рак, бессимптомно, а эффективность их лечения зависит от сроков выявления и чувствительности опухоли к цитостатикам. Мониторинг специального лечения, особенно распространенных форм и рецидивов, носит комплексный характер, а его рациональное проведение увеличивает продолжительность ремиссии и улучшает качество жизни пациенток прогностически неблагоприятных групп. В этой связи важное значение приобретает возможность оценки эффективности терапии и прогноза заболевания на начальных этапах лечения.

Диссертационное исследование Готько О.В. направлено на поиск лабораторных показателей биологической активности опухоли, определяемых до начала лечения, позволяющих получить информацию о характере и молекулярном генезе опухоли, что приводит к повышению эффективности дооперационной оценки распространенности опухолевого процесса,

позволяет мониторировать эффективность лечения. Все вместе это является крайне актуальным.

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

Соискателем получены новые научные результаты, дающие возможность на основе определения информативных лабораторных показателей еще на дооперационном этапе определять распространенность рака яичников, а после 3 курсов адъювантной полихимиотерапии – оценить риск прогрессирования и прогноз заболевания.

Автором диссертации Готько О.В. впервые:

– установлена диагностическая значимость определяемых в крови молекулярно-биологических маркеров (CA125, HE4, LPA, TNF- α , p55, IL-8 и VEGF) и на базе совокупности лабораторных показателей, отражающих патологические изменения в организме онкологических пациентов, создан метод дооперационной оценки распространенности рака яичников;

– оценена возможность использования определяемых в динамике цитостатической терапии биомаркеров в качестве прогностических факторов рецидивирования и прогрессирования опухолевого процесса у пациенток, страдающих раком яичников, и разработан новый метод оценки риска прогрессирования, включающий 2 альтернативные модели, что позволяет оценить эффективность лечения и прогнозировать его отдаленные результаты;

– выявлены дополнительные критерии для диагностики исходно CA125-негативного рака яичников и оценена эффективность использования разработанного метода оценки риска прогрессирования у пациенток с исходно CA125-негативным раком яичников;

– представлены данные о возможности использования уровней в крови биомаркеров (HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF) после 3 курсов химиотерапии в качестве прогностических факторов выживаемости без прогрессирования у пациенток с нормальными уровнями CA125 после 3 курсов.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения диссертационного исследования Готько О.В. обоснованы грамотным методологическим подходом и не вызывают сомнений. Работа основана на проспективном нерандомизированном исследовании, включающем достаточный объем клинического материала (255 пациенток и 64 клинически здоровые женщины). Все разделы диссертации взаимосвязаны, выявленным закономерностям даны объяснения.

Статистический анализ данных выполнен в соответствии с требованиями к проведению медико-биологических исследований с использованием непараметрических методов и оценкой интегральной диагностической информативности созданных моделей методом построения характеристических ROC-кривых, оценкой влияния потенциальных факторов

риска на выживаемость без прогрессирования. Вышеперечисленные методы статистического анализа в полной мере обеспечивают достоверность выводов и положений, выносимых на защиту.

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

Научную значимость полученных в диссертационном исследовании результатов определяют новые данные, касающиеся:

- диагностических характеристик опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза для оценки распространенности опухолевого процесса при раке яичников;
- корреляционной взаимосвязи изучаемых лабораторных показателей с распространенностью опухолевого процесса;
- взаимосвязи уровней в крови опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза после 3 курсов химиотерапии с отдаленными результатами лечения рака яичников;
- выявления дополнительных критериев для диагностики исходно СА125-негативного рака яичников и определения факторов неблагоприятного прогноза выживаемости без прогрессирования у пациенток с нормальными уровнями СА125 после 3 курсов химиотерапии.

Практическая значимость диссертации заключается:

- в разработке нового метода дооперационной оценки распространенности рака яичников, который продемонстрировал достаточно высокую эффективность и может использоваться в учреждениях здравоохранения онкологического профиля для получения информации о распространенности процесса, которая позволит оценить прогноз у каждой конкретной пациентки и индивидуализировать лечение в рамках утвержденных стандартов;
- в разработке метода оценки риска прогрессирования рака яичников, включающего 2 альтернативные модели, который может использоваться в учреждениях здравоохранения онкологического профиля для мониторинга терапии и позволяет с высокой эффективностью прогнозировать ее отдаленные результаты, что будет способствовать выработке индивидуальной тактики наблюдения и лечения.

Выработка индивидуального подхода к лечению рака яичников на основе разработанных методов в конечном итоге направлена на повышение эффективности лечения и снижение экономических затрат в сравнении с лечением распространенных форм, рецидивов и прогрессирования процесса.

Социальная значимость результатов диссертационной работы заключается в улучшении качества жизни пациенток за счет выбора оптимальной тактики наблюдения и лечения в каждом конкретном случае.

Научная и практическая значимость подтверждена двумя инструкциями по применению, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь и тремя патентами на изобретение. Полученные

результаты внедрены в практическое здравоохранение, о чем свидетельствуют 5 актов внедрения.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 40 научных работ. В рецензируемых научных журналах, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, опубликовано 5 статей, из них 2 – единолично. Также опубликованы 1 статья в рецензируемом научном журнале и 8 статей в рецензируемых сборниках научных трудов, 21 работа в материалах съездов и конференций. Результаты диссертационной работы доложены на международных конгрессах и конференциях, на республиканских съездах и конференциях.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация О.В. Готько «Биологические маркеры в дооперационной оценке распространенности опухолевого процесса, оценке риска прогрессирования и мониторинге СА125-негативного рака яичников» оформлена в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации (Постановление ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 г. № 3 в редакции Постановления ВАК Республики Беларусь от 22.08.2022 г. № 5).

Диссертация компактна, хорошо структурирована, содержит иллюстративный материал, необходимый для восприятия текста, и включает следующие разделы: введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, изложенные в трех главах, заключение, список использованных источников, приложения.

В главе 1 представлен аналитический обзор литературы по вопросам диагностики, оценки эффективности лечения и прогнозу рака яичников, обоснован выбор биологических маркеров для включения в исследование.

В главе 2 представлен дизайн исследования, дана характеристика пациенток, включенных в исследование, описаны применяемые методы определения биомаркеров в крови и статистической обработки данных.

Глава 3 посвящена оценке взаимосвязи изучаемых показателей у онкологических пациенток с основными клинико-морфологическими характеристиками опухоли (стадия, степень дифференцировки), разработке метода дооперационной оценки распространенности рака яичников по лабораторным показателям и определению его эффективности.

Глава 4 посвящена изучению определяемых в крови биомаркеров в динамике, оценке их изменений в зависимости от отдаленных результатов лечения, разработке метода оценки риска прогрессирования и определению его прогностической значимости.

В главе 5 проанализированы диагностические и прогностические возможности определения изучаемых показателей у пациенток с СА125-негативным раком яичников, выявлены дополнительные критерии для диагностики СА125-негативного рака яичников, показана высокая эффективность разработанного метода оценки риска прогрессирования рака яичников у СА125-негативных пациенток и выявлены факторы неблагоприятного прогноза выживаемости без прогрессирования у пациенток с нормальными уровнями СА125 после 3 курсов химиотерапии.

Главы диссертационного исследования завершаются краткими выводами, что систематизирует приведенную в них информацию.

Заключение представлено шестью пунктами, в которых приведены основные научные результаты диссертации. Логичным завершением излагаемого в работе материала являются рекомендации по практическому применению полученных результатов исследования.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, а его содержание полностью соответствует основным положениям, полученным результатам и выводам, изложенным в диссертационной работе.

Диссертация написана грамотным литературным языком, принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет, имеются единичные опечатки, неточности, нет единообразия в представлении цифрового материала (разное число знаков после запятой в таблицах), что не влияет на суть представленного материала.

В ходе ознакомления с диссертацией возник вопрос:

В работе часто употребляется выражение «индивидуализация лечения». Не могли бы Вы пояснить, в чем конкретно это заключается?

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ представленной Готько О.В. диссертационной работы свидетельствует о всестороннем владении данными современной научной литературы по изучаемому вопросу, способности объективно и аргументированно проводить анализ полученных результатов. Диссертация является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой. Характер и объем проведенных исследований, оптимальность выбора цели, постановка задач, объективность анализа и полнота обсуждения полученных результатов, внедрение результатов в практическое здравоохранение и личный вклад соискателя свидетельствуют о высокой научной квалификации автора. Стиль изложения отражает грамотность и научную зрелость диссертанта. Все выше изложенное указывает на соответствие Готько О.В. требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата биологических наук.

Заключение

Диссертация Готько О.В. «Биологические маркеры в дооперационной оценке распространенности опухолевого процесса, оценке риска прогрессирования и мониторинге СА125-негативного рака яичников», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология, по содержанию полученных результатов, актуальности и научно-практической значимости, объему проведенных исследований, а также обоснованности выводов и научных положений соответствует требованиям пп. 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий».

Ученая степень кандидата биологических наук соискателю Готько О.В. может быть присуждена за:

– разработку метода дооперационной оценки распространенности рака яичников, основанного на корреляционной взаимосвязи уровней в крови опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза с распространенностью опухолевого процесса, обладающего высокой эффективностью, позволяющего оценить прогноз и индивидуализировать лечение;

– установление взаимосвязи уровней в крови опухолевых маркеров, сигнальных молекул, провоспалительных цитокинов и регуляторов неоангиогенеза после 3 курсов химиотерапии с отдаленными результатами лечения рака яичников и создание метода оценки риска прогрессирования, включающего 2 альтернативные модели (регрессионное уравнение Z и формулу ΔROMA), способствующего адекватной оценке риска прогрессирования с целью выработки тактики наблюдения;

– выявление дополнительных критериев для диагностики исходно СА125-негативного рака яичников и установление прогностической значимости разработанного метода оценки риска прогрессирования, что позволяет выявлять высокий риск прогрессирования с эффективностью 91,4% (по регрессионному уравнению Z) и 88,6% (по формуле ΔROMA) у СА125-негативных пациенток;

– доказательство взаимосвязи низких показателей 1-, 3- и 5-летней выживаемости без прогрессирования с высокими уровнями в крови HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов химиотерапии у пациенток с нормальными уровнями СА125.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник
лаборатории противоопухолевой лекарственной терапии
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова,
д-р мед. наук, профессор

Подпись
удостоверяю

Специалист по кадрам
Т.Е.Гвоздичкая

Н.Е. Конопля

26.02.2025