

**«УТВЕРЖДАЮ»**

ректор учреждения образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет»,  
д.м.н., доцент

И.О. Стома



« 22 »

2022г.

## **ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» на диссертацию Шляхтунова Евгения Александровича «Минимальная остаточная болезнь при раке молочной железы – диагностика и лечение», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, отрасли – медицинские науки.

В соответствии с приказом ректора учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» от «05» сентября 2022 года № 02-ас, на основании направления совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», руководствуясь п.п. 38, 44, 45 Положения о совете по защите диссертаций, п. 42 главы 5 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17 ноября 2004 г. с изменениями и дополнениями, проведено научное собрание сотрудников кафедр хирургических болезней №1 с курсом ССХ, хирургических болезней №2, хирургических болезней №3, урологии, онкологии, акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП, анестезиологии и реаниматологии, травматологии, ортопедии и ВПХ, оториноларингологии с курсом офтальмологии, анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии, военной, патологической анатомии, клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» «22» сентября 2022 года (протокол № 10) по обсуждению докторской диссертации Шляхтунова Евгения Александровича «Минимальная

остаточная болезнь при раке молочной железы – диагностика и лечение».

На научном собрании заслушан доклад соискателя Шляхтунова Евгения Александровича, содержащий основные результаты исследования, доклад эксперта профессора Василия Николаевича Беляковского, проведено обсуждение диссертационной работы и подготовленного экспертом отзыва.

Научная работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Научный консультант Семенов Валерий Михайлович, доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

### **Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертация Е.А. Шляхтунова «Минимальная остаточная болезнь при раке молочной железы – диагностика и лечение» соответствует специальности 14.01.12 – онкология и соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 г. № 166 (пункт 4. Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), и приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 г. № 190 (медицина и фармацевтика), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Работа выполнена в рамках 2-х научных тем, реализованных на базе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»: темы Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Молекулярно-генетическая диагностика минимальной остаточной болезни при раке молочной железы» (апрель 2015 – март 2017), № гос. регистрации 20151454, а также государственной программы научных

исследований «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» задания 2.30 «Оценить экспрессию генов опухолевой прогрессии с целью выявления минимальной остаточной болезни при раке молочной железы» (январь 2016 – декабрь 2017), № гос. регистрации 20160541.

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Шляхтунова Е.А. «Минимальная остаточная болезнь при раке молочной железы – диагностика и лечение» посвящена актуальной проблеме онкологии – лечению пациентов, страдающих раком молочной железы. Для решения проблемы выбраны современные подходы, подразумевающие персонализированное терапевтическое воздействие, основанное на поиске циркулирующих опухолевых клеток и анализе их молекулярно-генетических маркеров.

В течение последних десятилетий в большинстве стран мира отмечается неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы. Данная патология занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин (не принимая во внимание рак кожи). В Республике Беларусь по данным канцер-регистра в 2019 году было зарегистрировано без малого 5 тыс. новых случаев данной патологии. Пятилетняя выживаемость пациентов с впервые установленным диагнозом рака молочной железы в среднем не превышает 70,7%.

Установлено, что при резектабельном раннем неметастатическом раке молочной железы после проведенного радикального лечения метастазирование наступит почти у половины пациентов в течение первых пяти лет, независимо от поражения регионарных лимфатических узлов. В настоящее время метастатический рак молочной железы неизлечим, а метастазы приводят к смерти большинства пациентов, страдающих раком.

В данном контексте на первый план выходит проблема возможного рецидива и, в свою очередь, подчеркивается важность минимальной остаточной болезни.

Термин минимальная остаточная (резидуальная) болезнь определяется как присутствие опухолевых клеток в организме, которые не могут быть обнаружены на основе использования сегодняшних рутинных диагностических методов, применяющихся для определения стадии опухолевого процесса у онкологических пациентов после хирургического удаления первичной опухоли.

В настоящее время представляет большой интерес область исследований, направленная на изучение характеристик клеток, которые способны выходить из первичной опухоли и выживать в периферической крови, таких как циркулирующие опухолевые клетки, или существовать

в костном мозге — диссеминированные опухолевые клетки, а также изучение механизмов, с помощью которых реализуются эти процессы. Следует обратить внимание, что именно описанные выше циркулирующие опухолевые клетки, которые сохраняются у радикально пролеченных пациентов предложено отнести к категории так называемой минимальной остаточной болезни.

Хорошо известно, что метастатический процесс весьма сложен. К настоящему времени предложено множество гипотетических моделей, которые объясняют события метастатического каскада, базирующиеся на различных характеристиках злокачественных клеток первичной опухоли и метастатических очагов. Несмотря на обширность знаний относительно метастатического каскада, тонкие механизмы и детали полностью не выяснены.

Изучение динамики опухолевого процесса позволило многим ученым сделать заключение о том, что рак молочной железы — это изначально диссеминированный опухолевый процесс, даже на доклинической стадии, который не может быть диагностирован традиционными методами обследования. Согласно литературным данным, циркулирующие опухолевые клетки являются непосредственным субстратом отдаленных метастазов.

Учитывая тот факт, что эти клетки могут сохраняться после радикального хирургического лечения, актуальным является вопрос о дополнительной адъювантной системной противоопухолевой терапии, направленной на элиминацию этих клеток. Но, к сожалению, адъювантная химиотерапия, в том числе и таргетная, гормонотерапия не всегда достаточно эффективны в отношении циркулирующих опухолевых клеток, что обусловлено их гетерогенностью и развитием резистентности к химиотерапии.

Принципиально важным является разработка метода эффективной терапии пациентов с проявлениями минимальной остаточной болезни с учетом гетерогенности и чувствительности циркулирующих опухолевых клеток, а разработка эффективных диагностикомов и видов персонализированного лечения является важным приоритетом современной онкологии.

Таким образом, дальнейший прогресс в борьбе с раком молочной железы связан с новыми технологиями молекулярной диагностики и персонализированной коррекцией терапевтического воздействия.

В этой связи работа Е.А. Шляхтунова, в которой изучены молекулярно-генетические характеристики циркулирующих опухолевых клеток, разработаны и клинически использованы новые технологий молекулярной диагностики и прогнозирования для персонализированной коррекции терапевтического воздействия пациентов, страдающих раком

молочной железы с учетом проявления минимальной остаточной болезни ассоциируется с дальнейшим прогрессом в курации данной категории пациентов.

Таким образом актуальность темы диссертационной работы Шляхтунова Е.А. не вызывают сомнений, как с научной, так и практической точек зрения.

### **Научный вклад соискателя в решение научной проблемы с оценкой его значимости**

Диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу, выполненную лично автором. Автором лично обоснована целесообразность проведения исследования, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, определены состояние проблемы и круг нерешенных вопросов. Совместно с научным консультантом сформулированы цели, задачи, объект и предмет исследования. Соискателем проведен анализ медицинских карт амбулаторного и стационарного пациента с формированием компьютерной базы данных и ее эксплуатация. Автор проводил отбор, обследование и лечение пациентов, вел динамическое наблюдение. Автор лично выполнил, а также и принимал непосредственное участие во всех хирургических операциях у пациентов с раком молочной железы I–III стадий, осуществлял наблюдение на этапе адьювантного лечения и контроль, а также диспансерное наблюдение с 2015 по 2020 г. Автор лично принимал участие в разработке тест-систем на основе ПЦР-анализа, а также лично выполнял ряд этапов ПЦР-исследования и интерпретацию полученных результатов экспрессии исследуемых генов в циркулирующих опухолевых клетках.

Методическое решение исследования, статистическая обработка результатов, интерпретация полученных данных с формулированием выносимых на защиту научных положений, заключения, содержащего выводы и практические рекомендации, также сделаны соискателем лично. Автор являлся научным руководителем тем НИР, в рамках которых выполнено настоящее исследование. Соискатель осуществил внедрение разработанных методик в практику. В 90% публикаций выступал первым автором.

Научная новизна результатов диссертационной работы и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений.

Научная значимость работы состоит в том, что впервые установлено, что циркулирующие опухолевые клетки у пациентов, страдающих раком молочной железы со стадиями I–III, до начала специального лечения характеризуются разнообразным

транскрипционным фенотипом, проявляющимся в экспрессии различных генов, отвечающих как за активный клеточный рост, активацию эпителиально-мезенхимального перехода, а также могут нести фенотип стволовых опухолевых клеток (*ALDH1*). Новое знание, заключающееся в том, что *ALDH1*-позитивные циркулирующие опухолевые клетки появляются только в случае метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N+), а активация эпителиально-мезенхимального перехода в циркулирующих опухолевых клетках наблюдается значительно чаще при сверхэкспрессии онкопротеина HER-2/neu в первичной карциноме, позволяет обозначить новые звенья канцерогенеза и метастатизирования при раке молочной железы.

Впервые выявлено, что в исследуемой группе при всех молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы у пациентов в периферической крови обнаруживаются циркулирующие опухолевые клетки, экспрессирующие гены *BIRC5* и *HER-2/neu*, как до начала специального противоопухолевого лечения, так и могут сохраняться после хирургического, особенно в случае дольковой карциномы, а также после адъювантного лечения. Данный факт позволяет рассматривать циркулирующие опухолевые клетки, экспрессирующие данные гены, после завершения противоопухолевого лечения как маркер минимальной остаточной болезни.

Также впервые определено, что под воздействием проводимой адъювантной химиотерапии, в том числе и таргетной, происходит изменение транскрипционного фенотипа циркулирующих клеток в сторону преобладания *BIRC5* и *HER-2/neu* положительных клонов независимо от стадии опухолевого процесса и молекулярно-биологического подтипа карциномы молочной железы. Все это позволяет рассматривать данные гены, а именно их экспрессию в ЦОК, как дополнительные маркеры эффективности проводимой адъювантной лекарственной терапии. При этом впервые выявлено, что адъювантная химиотерапия по схеме 4 курса доксорубицин/эпирубицин + циклофосфан с последующим проведением 4-х курсов паклитаксела статистически значимо приводит к снижению частоты обнаружения циркулирующих опухолевых клеток, экспрессирующих гены *BIRC5* и *HER-2/neu*.

Впервые определено, что циркулирующие опухолевые клетки, экспрессирующие гены *BIRC5* и *HER-2/neu* и несущие ген стволовой опухолевой клетки *ALDH1*, обнаруженные до начала специального лечения пациентов, страдающих неметастатическим раком молочной железы I–III стадий, являются независимым прогностическим фактором риска возврата заболевания, так же как и сохранение циркулирующих опухолевых клеток, экспрессирующих гены *BIRC5* и

*HER-2/neu*, после завершения адъювантной терапии, что позволяет рассматривать циркулирующие опухолевые клетки как прогностический и предиктивный маркер с целью коррекции адъювантной терапии и улучшения показателей выживаемости.

Впервые установлено, что у пациентов, страдающих раком молочной железы и получающих адъювантную полихимиотерапию, ранний переход с антрациклинсодержащих схем, при установлении факта их неэффективности путем оценки экспрессии генов *BIRC5*, *HER-2/neu* в циркулирующих опухолевых клетках, после 2 курсов химиотерапии, на таксаны, а при их неэффективности с последующим переходом на гемцитабин, позволяет добиться максимальной эрадикации циркулирующих опухолевых клеток и осуществлять контроль над минимальной остаточной болезнью.

И наконец научная и практическая значимость работы состоит в том, что впервые созданы диагностические наборы для определения экспрессии генов *BIRC5* сурвивин, *HER-2/neu*, *c-ABL* методом ОТ–ПЦР в режиме реального времени в опухолевой ткани и циркулирующих опухолевых клетках, обладающие аналитической чувствительностью больше либо равно 5 копиям в пробе и обладающие аналитической специфичностью 100%.

Результаты научно-исследовательской работы и основные положения диссертации доложены на международных и республиканских съездах, симпозиумах, конференциях и внедрены в практическое здравоохранение, что подтверждено актами о практическом использовании.

Таким образом, решение поставленной научной задачи имеет прикладной характер.

**Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень доктора медицинских наук**

В диссертационной работе Е.А. Шляхтунова получены новые, научно обоснованные результаты, включающие:

– разработку оригинальных тест-системы отечественного производства для выявления количественной суммарной оценки транскриптов *сурвивина*, *HER-2/neu* и *c-ABL* в образцах РНК/мРНК, позволяющие определять экспрессию указанных генов в опухолевой ткани и циркулирующих опухолевых клетках, обладающие аналитической чувствительностью больше либо равно 5 копиям в пробе, аналитической специфичностью 100%;

– установление факта выраженного разнообразия транскрипционного фенотипа циркулирующих опухолевых клеток у пациентов с резектабельным раком молочной железы, проявляющегося в 48,0% случаев экспрессией гена антиапоптотического протеина сурвивина *BIRC5*, в 62,7% случаев – гена рецептора эпидермального фактора роста *HER-2/neu*, в 73,9% случаев – по меньшей мере одного из маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, в 46,4% – маркера стволовой опухолевой клетки *ALDH1*, а в 85,5% – как минимум одного гена лекарственной устойчивости семейства *ABC-транспортеров*;

– доказательство того, что статистически значимо чаще на 60,0% гены эпителиально-мезенхимального перехода экспрессировались в ЦОК при сверхэкспрессирующем онкопротеин *HER-2/neu* раках – люминальном Б *HER2+* и гиперэкспрессирующем *HER2* ( $p=0,001$ ), а ЦОК, экспрессирующие ген стволовой опухолевой клетки *ALDH1*, идентифицировались только у пациентов с наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы (N+) при IIВ–IIС стадиях опухолевого процесса ( $p=0,001$ );

– получение новых данных о ЦОК на этапе хирургического лечения, заключающегося в том, что ЦОК, экспрессирующие гены *BIRC5* и *HER-2/neu*, в 70,9% обнаруживаются в периферической крови пациентов, страдающих раком молочной железы I–III стадий, до начала специального противоопухолевого лечения в группах низкого, промежуточного и высокого риска возврата болезни при всех молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы, а после оперативного вмешательства частота МОБ, подтверждаемая наличием ЦОК, экспрессирующих вышеуказанные гены, составляет 59,1%, причем после радикальной мастэктомии по Маддену частота сохранения ЦОК, экспрессирующих таргетные гены, статистически значимо ниже, чем после радикальной резекции молочной железы, и составляет 46,9% против 61,8% ( $p=0,04$ ), при этом статистически значимо чаще на 47,9% ( $p=0,001$ ) ЦОК обнаруживались после радикальной операции в случае долькового строения инвазивной карциномы молочной железы, чем при неспецифицируемой карциноме;

– установление новой закономерности, проявляющейся в том, что у пациентов, страдающих раком молочной железы, получающих адъювантную терапию по схемам САФ (СЕФ), АС (ЕС), по мере проведения курсов в ЦОК отмечается статистически значимое увеличение уровня нормализованной экспрессии гена *BIRC5* с 0,316 до 4,537 ( $p=0,01$ ) при схеме САФ (СЕФ) и с 0,456 до 1,444 ( $p=0,05$ ) при схеме АС (ЕС). Статистически значимого изменения уровня нормализованной экспрессии гена *HER-2/neu* не установлено, а при проведении адъювантной терапии по схеме АС–Т статистически значимого



изменения как в сторону роста, так и в сторону снижения уровня нормализованной экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* в ЦОК не установлено ( $p=0,06$  и  $p=0,08$  соответственно), в тоже время по мере проведения таргетной терапии, включающей сочетание паклитаксела с трастузумабом, выявлено статистически значимое ( $p=0,011$ ) увеличение уровня нормализованной экспрессии гена *HER-2/neu* в ЦОК по мере проведения курсов с 0,225 до 8,058, а лучевая терапия и гормонотерапия тамоксифеном статистически значимого изменения уровня на нормализованную экспрессию генов *BIRC5* и *HER-2/neu* в ЦОК не оказывает;

– доказательство того, что системная адъювантная терапия по схеме АС–Т является наиболее эффективной и приводит к статистически значимому снижению частоты определения ЦОК, экспрессирующих гены *BIRC5* и *HER-2/neu*, и позволяет снизить частоту МОБ с 68,0% до 16,0% ( $p=0,006$ ), также как и послеоперационная лучевая терапия в плане комбинированного лечения при органосохраняющем лечении, статистически значимо снижающая частоту выявления ЦОК, экспрессирующих гены *BIRC5* и *HER-2/neu*, на 33,4% ( $p=0,049$ ), при этом таргетное использование моноклонального антитела трастузумаба помогает добиться эрадикации ЦОК лишь у 15%, а гормонотерапия тамоксифеном не приводит к статистически значимому снижению частоты определения таргетных ЦОК ( $p>0,05$ ), также как и лучевая терапия как этап комплексного лечения при местно-распространенных формах рака молочной железы;

– разработку модели прогноза возврата болезни: неблагоприятные факторы риска развития прогрессирования и возврата болезни – стадия опухолевого процесса с поражением регионарных лимфатических узлов ПВ–ПНС (N+), которая увеличивает риск прогрессирования в 3,8 раза (95% ДИ: 1,59–9,34), Ki 67 >20%, увеличивающий риск в 2,7 раза (95% ДИ: 1,04–6,82), наличие ЦОК, экспрессирующих ген стволовой опухолевой клетки *ALDH1* до начала специального лечения, увеличивающее риск в 1,2 раза (95% ДИ: 1,07–7,73), и сохранение ЦОК (МОБ) после завершеного противоопухолевого лечения, что увеличивает риск рецидива болезни в 3,6 раза (95% ДИ: 1,32–9,99), при этом у пациентов, страдающих раком молочной железы, имеющих все четыре неблагоприятных фактора, условная вероятность смерти в 44,3 выше, чем у пациентов, у которых эти факторы отсутствуют.

– разработку, обоснование и внедрение метода контроля эффективности химиотерапии путем оценки нормализованной экспрессии генов *BIRC5* сурвивина и *HER-2/neu* рецептора эпидермального фактора роста в ЦОК и метода лечения МОБ, основанного на своевременном переходе с неэффективной схемы

адьювантной ПХТ на таксаны (при этом не следует дожидаться завершения всех запланированных курсов), а также дополнительная монокимиотерапия гемцитабином (при необходимости) у пациентов промежуточного и высокого риска возврата болезни, которые позволяют добиться 100% эрадикации мРНК *BIRC5* и мРНК *HER-2/neu* положительных ЦОК в периферической крови, что дает возможность статистически значимо увеличить 5-летнюю скорректированную выживаемость на 11,6% ( $p=0,036$ ) до  $90,3\pm 3,8\%$ , а безрецидивную выживаемость на 7,4% ( $p=0,023$ ) до  $88,0\pm 4,4\%$  с экономической эффективностью 11,82.

Результаты, полученные в диссертационной работе, имеют большое практическое значение для клинической онкологии и молекулярной биологии.

По теме диссертационного исследования опубликовано 47 научных работ. Из них две монографии объемом 23,4 авторского листа, 15 статей в научных журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, и 7 зарубежных статей общим объемом 8,9 авторского листа. В сборниках научно-практических конференций опубликовано 19 статей, в том числе 11 англоязычных. Единолично опубликованы 22 научные работы.

Для практического применения издано 2, утвержденных Минздравом Республики Беларусь инструкции по применению:

1. Метод оценки эффективности химиотерапии путем определения экспрессии генов *ERBB-2/HER2-NEU* и *SURVIVIN (BIRC5)* в ЦОК при злокачественных солидных новообразованиях: инструкция по применению № 007-0217: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.04.2017.

2. Метод адьювантной цитостатической терапии минимальной остаточной болезни у пациентов, страдающих раком молочной железы: инструкция по применению № 045-0518: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.06.2018.

Разработаны, зарегистрированы три тест-системы и налажен их промышленный выпуск:

1. Тест-система для определения *HER2/NEU* с-ДНК транскрипции методом *real time PCR*. Технические условия ТУ ВУ391360704.007–2016

2. Тест-система для определения *Survivin* с-ДНК транскрипции методом *real time PCR*. Технические условия ТУ ВУ391360704.000–2016.

3. Тест-система для определения с-ABL с-ДНК транскрипции методом *real time PCR*. Технические условия ТУ ВУ391360704.013–2016.

Получены два патента на изобретение. Автором (в соавторстве) разработаны: способ диагностики минимальной остаточной болезни при раке молочной железы (пат. ВУ 23161) и способ адьювантной

цитостатической терапии минимальной остаточной болезни у пациентов, страдающих раком молочной железы (пат. ВУ 23261).

За все перечисленное соискателю может быть присуждена искомая ученая степень доктора медицинских наук.

Объем исследований, проведенный соискателем, в полной мере соответствует поставленным целям и задачам работы и соответствует всем требованиям, предъявляемым к медико-биологическим исследованиям. Диссертационное исследование состояло из трех этапов: 1-й этап – разработка и клиническая оценка тест-систем для определения транскриптов генов и идентификации циркулирующих опухолевых клеток при раке молочной железы; 2-й этап – проспективное сплошное нерандомизированное исследование с целью изучения транскрипционного фенотипа ЦОК, их клинического и прогностического значения, а также изучения эффективности методов терапии рака молочной железы (хирургическая операция, ПХТ, ЛТ, ГТ) в отношении эрадикации ЦОК и контроля МОБ (n=162) с оценкой опухолеспецифической скорректированной и безрецидивной выживаемости; 3-й этап – проспективное контролируемое исследование, организованное по принципу адаптивной рандомизации по модели максимальной полезности (Maximum Utility Model) при оптимизации адъювантной терапии рака молочной железы с учетом МОБ и оценкой опухолеспецифической скорректированной и безрецидивной выживаемости тестируемой группы (n=68) и группы контроля (n=68).

Таким образом, под наблюдением находились 230 пациентов с первичным резектабельным раком молочной железы I–IIIc (pT1–4N0–3bM0) стадий, включенных в соответствии с критериями в исследование и получавших специальное противоопухолевое лечение (хирургическая операция, адъювантная лучевая, химио- и гормонотерапия) в УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» с 2015 по 2017 год.

Объектом исследования были результаты диагностики, а также комбинированного, комплексного и многокомпонентного лечения пациентов, страдающих раком молочной железы. Основными оцениваемыми результатами терапии определены показатели опухолеспецифической скорректированной и безрецидивной выживаемости.

Предметом исследования послужили периферическая кровь и находящиеся в ней циркулирующие опухолевые клетки, а также ткань новообразования пациентов, страдающих раком молочной железы, а также пациентов с иной (незлокачественной) патологией, практически здоровых взрослых. Основу работы составили исследования результатов терапии и изучения клинической значимости циркулирующих опухолевых клеток и их молекулярных-генетических сигнатур.

Выбор статистических методов обоснован поставленными в исследовании задачами, проведен на высоком методическом уровне в соответствии с современными требованиями к применению статистических методов в медицинских исследованиях.

Положения, выносимые на защиту, изложены ясно и корректно; содержат отличительные признаки и краткое описание сущности новых результатов и характеризуют вклад соискателя в науку.

С точки зрения методического подхода к организации исследования и использования современных методов диагностики достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Результаты и разработанные практические рекомендации отражены в положениях, выносимых на защиту, и в обоснованных выводах. Выводы логично вытекают из результатов исследования, соответствуют сформулированным цели и задачам, основным научным положениям, выносимым на защиту, и основываются на достаточном клиническом и инструментально-лабораторном материале.

#### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Научная квалификация Шляхтунова Евгения Александровича соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология, так как:

- выполненная работа по объему, новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям ВАК Республики Беларуси, предъявляемым к докторским диссертациям;
- является завершенным самостоятельно выполненным научным трудом с применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования и математической статистики;
- основные положения работы имеют достаточный уровень апробации и опубликованы в открытой печати; представлены на отечественных и международных конференциях;
- доклад диссертанта, его квалифицированные ответы на поставленные вопросы свидетельствуют о научной зрелости, умении формулировать и обосновывать обсуждаемые научные факты и положения.

Качество выполненных научных исследований, уровень теоретической подготовки, личный вклад, владение современными инструментальными и лабораторными методами исследований, способность интерпретировать полученные данные, подтверждают соответствие Шляхтунова Е.А. ученой степени доктора медицинских наук.

## **Рекомендации по использованию результатов, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. Разработанные методы внедрены в работу УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», УЗ «Гродненская областная клиническая больница», ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». Материалы диссертации включены в лекционный курс учебной программы кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, кафедры персонализированной и доказательной медицины, ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», в лекционный курс учебной программы кафедры онкологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Полученные автором результаты и сформулированные на их основе выводы формируют новые подходы к лечению первичного резектабельного рака молочной железы за счет персонализации терапевтического воздействия с учетом минимальной остаточной болезни на основании оценки циркулирующих опухолевых клеток и их молекулярно-генетических маркеров, обладающих прогностическим значением и целесообразны к использованию в лечении у пациентов, страдающих раком молочной железы, в масштабах всей Республики Беларусь.

### **Заключение**

Диссертационная работа Е.А. Шляхтунова «Минимальная остаточная болезнь – при раке молочной железы» является квалификационным, законченным, самостоятельным научным исследованием, научно-обоснованные результаты которого обеспечивают решение важной научной и клинической проблемы – повышению эффективности лечения пациентов, страдающих раком молочной железы путем разработки методов диагностики и лечения минимальной остаточной болезни.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует установленным требованиям ВАК Республики Беларусь, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, за новые, научно обоснованные результаты в области

диагностики, прогнозирования и лечения пациентов, страдающих раком молочной железы.

Доклад Е.А. Шляхтунова и проект отзыва оппонировавшей организации, подготовленный экспертом, заслушаны и обсуждены в соответствии с приказом ректора университета №02-ас от 05.09.2022 г. на научном собрании УО «Гомельский государственный медицинский университет» «22» сентября 2022 г.

**В голосовании приняли участие 21 человек**, из них 5 докторов медицинских наук, 1 доктор биологических наук и 14 кандидатов медицинских наук, 1 кандидат биологических наук.

Итоги голосования: «за» - 21 человек, «против» - нет, «воздержались» - нет. Постановление принято единогласно.

Отзыв принят единогласно открытым голосованием членами заседания, имеющими ученые степени (из них докторов медицинских наук – 5, докторов биологических наук – 1, кандидатов медицинских наук -14, кандидатов биологических наук – 1).

Председатель  
доктор мед. наук, профессор

З.А.Дундаров

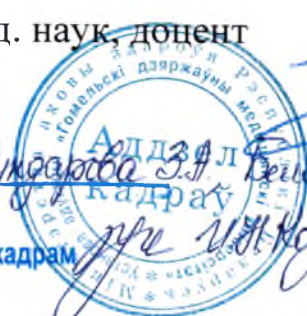
Эксперт  
доктор мед. наук, профессор

В.Н. Беляковский

Секретарь  
кандидат мед. наук, доцент

В.В.Похожай

Подпись(и)  
удостоверяю  
Инспектор по кадрам



Дундарова З.А., Беляковский В.Н., Похожай В.В.  
И.А. Аршилова

28.09.2022 Принят отзыв оппонировавшей организации.

Ученый секретарь Н.А. Аршилова

28.09.2022 С отзывом ознакомлен  
 Шляхтунов Е.А.