

Отзыв на автореферат диссертации
Шляхтунова Евгения Александровича

**«Минимальная остаточная болезнь при раке молочной железы —
диагностика и лечение», представленной на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 –
онкология**

Проблема повышения эффективности лечения рака молочной железы, по-прежнему является актуальной для современной онкологии в связи с высокой заболеваемостью и высокой частотой случаев прогрессирования опухолевого процесса, несмотря на комбинированный и комплексный характер проводимого лечения. Поставленная в диссертационной работе цель исследования – улучшить результаты терапии пациентов, страдающих раком молочной железы, путем разработки методов диагностики и лечения минимальной остаточной болезни – реализована в ходе проведенного исследования.

В результате проведенного исследования Шляхтуновым Е.А. разработаны диагностические наборы для определения экспрессии генов *BIRC5* сурвивин, *HER-2/neu*, *c-ABL* методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени, позволяющие идентифицировать циркулирующие опухолевые клетки (получены 3 регистрационные удостоверения).

Диссертантом дана оценка предиктивной значимости циркулирующих опухолевых клеток, экспрессирующих ряд генов. В частности, установлено негативное влияние на прогноз заболевания сохранения циркулирующих опухолевых клеток, экспрессирующих гены *BIRC5* и *HER-2/neu* после завершения противоопухолевой терапии, а также факта наличия циркулирующих опухолевых клеток до начала специального лечения, экспрессирующих ген стволовой опухолевой клетки *ALDH1*. Диссертантом в соавторстве разработан метод контроля эффективности адъювантной

химиотерапии на основании анализа нормализованной экспрессии генов *BIRC5* и *HER-2/neu* в циркулирующих опухолевых клетках, при этом отмечено что наиболее эффективной (по критерию эрадикации циркулирующих опухолевых клеток, экспрессирующих гены *BIRC5* и *HER-2/neu*) комбинацией цитостатиков является сочетание антрациклинов и таксанов.

Диссертантом впервые установлен эффект изменения транскрипционного фенотипа циркулирующих опухолевых клеток за счет преобладания клонов *BIRC5* и *HER-2/neu* положительных. Это позволяет рассматривать и использовать оценку экспрессии данных генов на циркулирующих опухолевых клетках в качестве дополнительных (по отношению к традиционно применяемым) критериев эффективности адьювантной терапии.

Проведенные Шляхтуновым Е.А. исследования позволили разработать и внедрить в практическое здравоохранение комплексный подход в лечении пациентов с минимальной остаточной болезнью при раке молочной железы, суть которого заключается в динамической оценке в периферической крови циркулирующих опухолевых клеток, экспрессирующих гены *BIRC5* и *HER2-neu*. При этом в случае наличия упомянутых выше клеток в периферической крови после двух курсов антрациклин-содержащих схем, рекомендуется переход на таксан-содержащие режимы, с последующим переходом на гемцитабин, при установлении неэффективности лекарственных средств таксанового ряда. Данный персонифицированный подход позволяет не только обеспечить максимальную эрадикацию циркулирующих опухолевых клеток, но и позволяет увеличить скорректированную выживаемость радикально оперированных пациентов с 78,7% (95% ДИ 74,8–82,6) до 90,3% (95% ДИ (86,5–94,1) ($p=0,036$) и безрецидивную выживаемость с 80,6% (95% ДИ 77,3–83,9) до 88,0% (95% ДИ 83,6–92,4) ($p=0,023$), получив при этом определенный экономический эффект. В частности, экономическая эффективность с учетом предотвращенного экономического ущерба составила 11,82.

Основные научные результаты диссертационной работы соответствуют целям и задачам, обоснованы и четко сформулированы. Изложение материала в автореферате четкое и понятное, принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.

По теме диссертации опубликовано 2 монографии, 22 статьи в рецензируемых журналах (из них в зарубежных журналах – 8), утверждено Министерством здравоохранения 2 инструкции по применению, получено 2 патента НЦИС Республики Беларусь. Зарегистрированы и налажен промышленный выпуск 3 тест-систем.

Диссертация Шляхтунова Е.А. посвящена концептуальному развитию актуального научного направления и содержит принципиально новые результаты. Исследование соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Профессор кафедры онкологии
государственного учреждения
образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»,
доктор медицинских наук, доцент



М.Ю. Ревтович