

## 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

Актуальность темы диссертации. Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых частых онкологических заболеваний, имеющий в течение последних десятилетий четкую тенденцию к росту заболеваемости. Очевидны успехи в лечении РМЖ. Тем не менее, РМЖ все еще остается ведущей причиной смерти среди всех причин онкологической смертности женщин, проживающих в Европе. Известно, что при резектабельном раннем неметастатическом РМЖ после радикального проведенного лечения возврат болезни в течение первых пяти лет наступает почти у половины пациенток, что напрямую связано с минимальной остаточной болезнью (МОБ). Ее маркером являются циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) в периферической крови, которые способны выходить из первичной опухоли. Поэтому поиск ЦОК в крови, изучение их характеристик и анализ влияния на течение РМЖ, являются сегодня объектом интенсивных исследований в разных странах. Поскольку ЦОК являются непосредственным субстратом отдаленных метастазов, актуален вопрос адъювантной системной противоопухолевой терапии, направленной на эти клетки.

Таким образом, становится очевидным, что улучшение результатов лечения РМЖ является актуальной проблемой и связано с созданием эффективных, недорогих диагностикумов ЦОК и разработкой новых видов адъювантного лечения заболевания, что, несомненно, является важным приоритетом современной онкологии.

Научная новизна диссертации, вне всякого сомнения, очевидна и заключается в разработке нового метода диагностики и адъювантного лечения минимальной остаточной болезни у пациентов, страдающих раком молочной железы, а также в создании оригинального алгоритма диспансерного наблюдения за ними для раннего выявления возврата болезни.

Впервые автором разработан метод идентификации ЦОК РМЖ, для чего созданы, проведены клинические испытания, зарегистрированы и организовано производство диагностических наборов 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. Тест-системы обладают 100% аналитической чувствительностью и аналитической специфичностью.

Впервые диссертантом убедительно доказано, что циркулирующие

опухолевые клетки у пациентов, страдающих раком молочной железы I-III стадии, до начала специального лечения характеризуются разнообразным транскрипционным фенотипом, а активация эпителиально-мезенхимального перехода в циркулирующих опухолевых клетках наблюдается значительно чаще при сверхэкспрессии онкопротеина *HER-2/neu* в первичной карциноме.

Впервые выявлено, что при раке молочной железы I-III стадий при всех молекулярно-биологических подтипах у пациенток в периферической крови обнаруживаются циркулирующие опухолевые клетки, экспрессирующие гены *BIRC5* и *HER-2/neu*. Они идентифицированы до начала специального противоопухолевого лечения, могут сохраняться после хирургического и после адъювантного лечения. Данный факт позволил автору рассматривать ЦОК с экспрессией этих генов после завершения лечения как маркер минимальной остаточной болезни.

Впервые диссертантом в проспективном нерандомизированном исследовании установлено, что под воздействием адъювантной химиотерапии, независимо от стадии опухолевого процесса и молекулярно-биологического подтипа РМЖ происходит изменение транскрипционного фенотипа ЦОК с преобладанием экспрессии *BIRC5* и *HER-2/neu* положительных клонов, что позволяет автору рассматривать их как маркеры эффективности проводимой адъювантной лекарственной терапии.

Впервые, на основании проведенных автором исследований, установлено, что ЦОК с экспрессией генов *BIRC5* и *HER-2/neu* и несущие ген стволовой опухолевой клетки *ALDH1*, обнаруженные до начала специального лечения у пациентов РМЖ являются независимым прогностическим фактором риска возврата заболевания, а после завершения адъювантной терапии необходимо рассматривать ЦОК как прогностический и предиктивный маркер для коррекции адъювантной терапии и улучшения показателей выживаемости.

Новым в научном плане является обоснование, разработка и внедрение диссертантом в клиническую онкологическую практику у пациентов с РМЖ нового оригинального и эффективного метода адъювантной химиотерапии, основанной на оценке в динамике экспрессии генов *BIRC5*, *HER-2/neu* в циркулирующих опухолевых клетках и имеющей своей целью добиться максимальной эрадикации последних и осуществлять оптимальный контроль над минимальной остаточной болезнью.

Таким образом, полученные диссертантом новые результаты и сделанные на их основе выводы и практические рекомендации, имеют достаточно высокую степень научной новизны.

Практическая значимость диссертации несомненна. Автором обоснован и на основании полученных данных разработан и внедрен в клинику эффективный метод диагностики минимальной остаточной болезни при РМЖ с указанием ее четких критериев. Важно, что диссертантом даны конкретные и четкие рекомендации по проведению диагностических исследований для последующей выработки тактики дальнейшего лечения. Практическая направленность диссертации убедительно подтверждается утвержденными и изданными 2 инструкциями по применению, полученными 2 патентами на изобретение, а также 3 рационализаторскими предложениями.

Достоверность и обоснованность полученных выводов и рекомендаций и основных положений диссертации очевидны и основаны на результатах проспективного исследования, подтверждается высоким методическим уровнем выполнения работы, который обеспечен применением современных методов статистической обработки полученных результатов, а также количеством пациентов, включенных в исследование.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати. Полнота изложения материала диссертации в опубликованных работах достаточная. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 47 научных работах, включая 2 монографии и 15 статей в рецензируемых журналах. Апробация результатов работы проведена на многочисленных республиканских и международных научно-практических конференциях.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует. Анализ содержания автореферата диссертационной работы, формулировка ее цели и задач, использованных методов исследования, наличия научной новизны и практической значимости полученных результатов, личного вклада соискателя в выполнение диссертационного исследования, научных публикаций, апробации, а также международная известность соискателя свидетельствуют о том, что научная квалификация Шляхтунова Е.А. вполне соответствует ученой степени доктора медицинских наук.

Автореферат диссертации Шляхтунова Е.А. написан грамотно, хорошим литературным языком. Стиль изложения материала четкий. Выводы, сформулированные в заключении, адекватно отражают результаты исследований и полностью отвечают поставленным задачам. Четко и аргументированно изложены рекомендации по практическому применению результатов работы. Автореферат работы соответствуют содержанию исследования и специальности 14.01.12 – онкология. Принципиальных замечаний по существу оформления автореферата нет.

### Заключение

Диссертационная работа Шляхтунова Евгения Александровича «Минимальная остаточная болезнь при раке молочной железы – диагностика и лечение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной квалифицированной научной работой, выполненной автором самостоятельно на достаточно высоком методологическом уровне. Работа содержит новые обоснованные результаты, совокупность которых является достижением в развитии современного актуального направления по решению проблемы лечения пациенток, страдающих раком молочной железы путем разработки методов диагностики и лечения минимальной остаточной болезни.

Считаю, что автор диссертационного исследования, несомненно, достоин присвоения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Профессор кафедры онкологии  
УО «Гродненский государственный  
медицинский университет»

доктор медицинских наук, профессор  Угляница К.Н.

  
Подпись  <sup>заверю</sup>  
Специалист по кадрам отдела кадров  
учреждения образования «Гродненский  
государственный медицинский университет»  
Ю.К.Ермак  
«15» 10 2016г.