

ОТЗЫВ

научного руководителя о диссертации Орехвы Андрея Владимировича
**«Клиническое значение *BIRC5*-положительных
циркулирующих опухолевых клеток при колоректальном раке»,**
представляемой к защите
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология.

Орехва Андрей Владимирович с 2017 по 2022 прошел обучение в аспирантуре в форме соискательства на кафедре онкологии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». С 2012 года и по настоящее время работает врачом-онкологом-хирургом онкологического абдоминального отделения учреждения здравоохранения «Витебский областной клинический онкологический диспансер». За период аспирантуры зарекомендовал себя как высококвалифицированный специалист, грамотный и ответственный хирург, овладевший достаточным количеством знаний и навыков, необходимых в лечении пациентов онкологического профиля.

А. В. Орехва выполняет высокотехнологичные и сложные хирургические вмешательства при патологии органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. Применяет на практике интервенционные подходы в лечении пациентов с онкологической абдоминальной патологией – выполняет радиочастотную абляцию при опухолевом поражении печени, лапароскопические операции при колоректальном раке. Совмещает работу в стационаре с оказанием экстренной хирургической помощи пациентам онкологического диспансера, а также по системе внутренней ротации оказывает консультативную помощь в онкологическом поликлиническом отделении. Андрей Владимирович внимателен по отношению к пациентам, доброжелателен, предупредителен и вежлив с коллегами, пользуется у них заслуженным уважением.

А. В. Орехва является перспективным сформировавшимся молодым ученым, способным ставить конкретные цели и достигать их, определять и решать научные задачи. Диссертант обладает хорошей работоспособностью и волевым характером, изучает иностранную и русскоязычную специальную литературу. Стремление к новому и постоянное самосовершенствование способствовало успешному проведению научных исследований и своевременному представлению работы к защите. Выполненная соискателем диссертация «Клиническое значение *BIRC5*-положительных циркулирующих опухолевых клеток при колоректальном раке», представляемая к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной научной работой и посвящена разработке метода

диагностики минимальной остаточной болезни у пациентов, страдающих колоректальным раком.

В представляемой диссертации личное участие автора состояло в планировании, проведении и анализе полученных результатов на всех этапах исследования. Лично соискателем производился набор клинического материала, осуществлялось ведение пациентов в клинике, выполнение оперативных вмешательств, статистическая обработка данных. Совместно с научным руководителем разработаны и оформлены научные статьи и инструкция по применению. Все задачи диссертационного исследования выполнены в полном объеме. Цель работы достигнута.

Научные работы по теме диссертационного исследования Андрея Владимировича не единожды участвовали в конкурсе докладов молодых ученых на международных конгрессах и были удостоены призовых мест, что отмечает актуальность исследования на международной арене. Все научные результаты и положения, изложенные в диссертации, автором получены лично, что подтверждено 14 научными публикациями.

В сплошном проспективном нерандомизированном исследовании впервые изучена экспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани и ЦОК при колоректальном раке и аденомах толстой кишки на этапах специального противоопухолевого лечения и диспансерного наблюдения. Впервые доказано прогностически неблагоприятное влияние *BIRC5*-положительных ЦОК через 9 месяцев после хирургического лечения. Впервые выявлены факторы прогноза у пациентов с учетом гиперэкспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в ЦОК ($OR=6,51$; $p<0,0001$) и в опухолевой ткани ($OR=6,14$; $p=0,01$).

Результатом многолетней научно-клинической работы явилась разработка нового метода диагностики минимальной остаточной болезни, что позволит выявить раннее прогрессирование опухолевого процесса у радикально пролеченных пациентов, страдающих колоректальным раком.

Считаю возможным присвоить Орехве Андрею Владимировичу учёную степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 «онкология» за:

- установление того факта, что экспрессия мРНК (*BIRC5*) в опухолевой ткани при колоректальном раке встречается у большинства пациентов (85,3%) и зависит от опухолевой инвазии T3–T4 ($p=0,013$) и размера опухоли > 50 мм ($p=0,04$). При этом уровень экспрессии мРНК (*BIRC5*) в аденокарциноме толстой кишки статистически значимо выше по сравнению с аденомами ($p<0,0001$) и напрямую зависит от морфологического подтипа опухоли (HGD) ($p=0,001$);

- доказательства того, что *BIRC5*-положительные ЦОК при колоректальном раке встречаются у большинства пациентов (76,2%) и на их наличие оказывают влияние: стадия заболевания (III–IV) ($p=0,019$), пораженные регионарные л/у ($p=0,03$), а также *BIRC5*-положительные опухоли ($p=0,044$). При этом на уровень экспрессии мРНК сурвивина

(*BIRC5*) в ЦОК напрямую влияет: наличие пораженных регионарных л/у ($p=0,002$; $r=0,27$), отдаленные метастазы ($p=0,005$; $r=0,26$), III–IV стадия заболевания ($p=0,004$; $r=0,27$), низкая степень дифференцировки опухоли (G3) ($p=0,001$; $r=0,29$), слизееобразующие опухоли ($p=0,02$; $r=0,21$), гиперэкспрессия мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани ($p=0,015$; $r=0,24$). Также уровень экспрессии мРНК (*BIRC5*) в ЦОК при раке толстой кишки достоверно выше по сравнению с аденомами ($p<0,0001$), а уровень экспрессии мРНК (*BIRC5*) в ЦОК при аденомах толстой кишки напрямую зависит от морфологического подтипа опухоли (HGD) ($p=0,018$);

– установление статистически значимой закономерности заключающейся в том, что наличие *BIRC5*-положительных ЦОК при колоректальном раке является неблагоприятным прогностическим признаком: 5-летняя скорректированная и 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов с отсутствием ЦОК составляет 100% и 96,5%, с наличием ЦОК – 66,3% и 57,5% соответственно ($p=0,0006$, $p=0,0003$), а так же уровень экспрессии мРНК (*BIRC5*) в ЦОК через 9 месяцев после хирургического лечения является важным прогностическим признаком: 5-летняя скорректированная и 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с уровнем экспрессии < 2 отн. ед. составляет 87,3% и 78,2%, в то время как аналогичная выживаемость пациентов с экспрессией ≥ 2 отн. ед. – 20,0% и 12,0% соответственно ($p<0,0001$, $p<0,0001$).

– доказательство того, что неблагоприятными факторами риска развития прогрессирования и возврата болезни являются отдаленные метастазы (M1) $OR=6,5$ (95% ДИ 2,12–19,75; $p=0,001$), пораженные регионарные л/у (N+) $OR=2,6$ (95% ДИ 1,23–5,65; $p=0,005$) и уровень мРНК (*BIRC5*) в ЦОК ≥ 2 отн. ед. через 9 месяцев после хирургического лечения $OR=5,7$ (95% ДИ 2,64–12,16; $p<0,001$). При этом у пациентов с III и IV стадиями и гиперэкспрессией мРНК (*BIRC5*) в ЦОК условная вероятность прогрессирования в 14,8 и 37,1 раза соответственно выше, чем у пациентов, у которых эти факторы отсутствуют;

– разработку метода диагностики минимальной остаточной болезни при колоректальном раке на основе оценки экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в циркулирующих опухолевых клетках ($AUC=0,875$, $p<0,0001$), который наравне с общепризнанными онкомаркерами РЭА ($AUC=0,748$, $p<0,001$) и СА 19-9 ($AUC=0,701$, $p=0,002$) может использоваться в клинической практике профильных учреждений.

Научный руководитель
заведующий кафедрой
онкологии с курсом ФПК и ПК
учреждения образования

«Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет», д.м.н., доцент



Е. А. Шляхтунов



Личную подпись

Шляхтунова Е.А.

ЗАВЕРЯЮ

Перший інспектор по кадрам

Шляхтенко Е.А.
28.08.2024