

ОТЗЫВ

официального оппонента
о диссертационной работе Орехвы Андрея Владимировича
**«Клиническое значение *BIRC5*-положительных циркулирующих
опухолевых клеток при колоректальном раке»,**
представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Тема диссертации соответствует приоритетному направлению научных исследований в области онкологии. Диссертационная работа посвящена важной онкологической проблеме – повышению эффективности лечения пациентов, страдающих колоректальным раком на основе усовершенствования методов определения минимальной остаточной болезни (МОБ) после радикального лечения, что позволит выявлять пациентов с ранним рецидивом заболевания и своевременно начинать лекарственную терапию.

Диссертационная работа Орехвы А.В. «Клиническое значение *BIRC5*-положительных циркулирующих опухолевых клеток при колоректальном раке» по содержанию, поставленной цели, задачам, использованным материалам и методам, научной новизне и практической значимости соответствует специальности 14.01.12 – онкология, отрасли – медицинские науки. Тема исследования соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 г. № 166 (пункт 4. Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), 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).

Актуальность темы диссертации

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных форм онкологической патологии, уверенно занимая третье место в структуре первичной заболеваемости среди злокачественных

новообразований. В то же время он является наиболее изучаемым онкологическим заболеванием, но многие вопросы этиологии, генеза, диагностики и лечения все еще слабо разработаны.

Общемировая заболеваемость колоректального рака гетерогенна, и связано это в первую очередь с социально-экономическим статусом страны, воздействием окружающей среды, образом жизни, питанием, наследственными факторами, включая значимые мутации в генах *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*.

В последние годы в диагностике КРР все шире используется молекулярно-генетическое типирование опухолевых клеток, позволяющее выделить в рамках одного заболевания несколько характерных молекулярно-клеточных подтипов. Важнейшей и нерешенной проблемой болезни является метастазирование и минимальная остаточная болезнь. Метастатический процесс сложен и многокомпонентен, включает ряд этапов – миграцию клеток из первичной опухоли, выживание в периферической крови в форме циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) или в форме диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге.

Существует и ряд поведенческих особенностей биологии опухолевого процесса, в том числе и агрессивный фенотип, который обусловлен статусом мутации генов, экспрессией генов опухолевой прогрессии и изменением сигнальных путей. Исследование опухолевого фенотипа и поиск дополнительных маркеров опухолевой прогрессии помогут в диагностике минимальной остаточной болезни при КРР.

В представленной к защите диссертационной работе данным вопросам уделяется большое внимание. Диссертантом предложено изучение маркерного гена *BIRC5* (сурвивина) в циркулирующих опухолевых клетках. Таким образом, кандидатская диссертация А.В. Орехвы «Клиническое значение *BIRC5*-положительных циркулирующих опухолевых клеток при колоректальном раке» посвящена решению актуальной проблемы здравоохранения и медицинской науки.

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

Выносимые на защиту положения диссертации сформулированы на основе впервые полученных автором результатов, характеризующихся высокой научной новизной. Результаты исследований подкреплены глубоким статистическим анализом. На основании полученных результатов на защиту вынесено 4 основные положения.

Первое положение отражает новые данные полученные в ходе исследования экспрессии гена *BIRC5* в опухолевой ткани при колоректальном раке и аденомах толстой кишки. Диссертантом установлено, что экспрессия *BIRC5* при КРР встречается у большинства пациентов (85,3%), а на уровень экспрессии гена *BIRC5* оказывают влияние патогномоничные факторы опухолевого процесса: категория Т, поражение регионарных лимфоузлов и стадии заболевания.

Второе положение посвящено изучению *BIRC5*-положительных ЦОК. Диссертантом получены принципиально новые данные и установлено, что ЦОК до хирургического лечения определяются у большинства пациентов (76,2%) и зависят от наличия метастатических регионарных лимфоузлов и стадии заболевания. Также уровень экспрессии мРНК сурвивина напрямую зависит от этих факторов.

Третье положение свидетельствует о наличии связи между ЦОК, экспрессирующим ген *BIRC5* у пациентов, страдающих КРР, с неблагоприятным исходом болезни и использование оценки указанного гена в целях прогноза 5-летней безрецидивной выживаемости. Также диссертантом установлены прогностические факторы у пациентов исследуемой группы с оценкой риска развития опухолевого рецидива.

Четвертое положение указывает на возможность использования результатов экспрессии гена *BIRC5* в ЦОК через 9 месяцев после хирургического лечения в оценке развития минимальной остаточной болезни. Также проведено сравнение маркерного гена и традиционно используемых онкомаркеров СА 19-9 и РЭА.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленный в диссертационном исследовании дизайн научной работы, корректно сформированные группы исследования, использование современных молекулярно-генетических методов детекции, применение современных пакетов статистической обработки полученных результатов не вызывают сомнений в объективности и достоверности полученных автором результатов и выводов, обоснованности предлагаемых клинической практике рекомендаций.

Диссертантом Ореховой А.В. выполнено проспективное сплошное нерандомизированное исследование с целью изучения транскрипционного генотипа ЦОК, установления их клинического и прогностического значения у пациентов, страдающих колоректальным раком. В диссертационное

исследование было включено 130 пациентов, 109 из которых имели первичный колоректальный рак и 21 пациент с аденомами толстой кишки.

План исследования, критерии включения, примененные методы обследования и лечения соответствуют поставленным задачам. Полученные данные обработаны с применением современных статистических методов, соответствующих требованиям к проведению медико-биологических исследований (параметрическая и непараметрическая описательная статистика, ROC-анализ, моновариантный и многофакторный анализ по Коксу).

Сформулированные выводы и рекомендации, сделанные на основании полученных данных, обоснованы, являются логичными и достоверными.

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

Научная значимость диссертационной работы заключается в получении принципиально новых данных об экспрессии антиапоптотического гена *BIRC5* у пациентов с новообразованиями толстой кишки.

Научная значимость подтверждается выполнением диссертации в рамках научно-исследовательской работы: «Определение роли секрета, транскриптома и микровезикул тромбоцитов в пролиферации и метастазировании солидных злокачественных опухолей и разработка новых неинвазивных подходов к их диагностике и мониторингу эффективности противоопухолевой терапии» номер государственной регистрации 20230159 от 31 января 2023 г.

Научная и практическая значимость диссертационной работы Орехвы А.В. состоит в обосновании, применении и внедрении в клиническую практику метода определения минимальной остаточной болезни у пациентов, страдающих колоректальным раком, на основе оценки экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в циркулирующих опухолевых клетках. Автором сформулированы конкретные показания к использованию метода, который может быть использован в любом специализированном онкологическом стационаре, имеющий соответствующее оборудование и специалистов.

Практическая значимость работы подтверждена инструкцией по применению, утвержденной в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь и 6 актами внедрения в лечебный и учебный процесс.

Социальная и экономическая значимость работы состоит в выявлении минимальной остаточной болезни у радикально пролеченных пациентов, что

позволит своевременно начать системную терапию и снизить затраты на медико-социальную реабилитацию пациентов.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ: 6 статей в рецензируемых журналах, 7 тезисов в сборниках научно-практических конференций и 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Диссертант апробировал полученные в работе результаты на различных научных форумах и конгрессах, в том числе международных.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Рукопись диссертации оформлена в соответствии с п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560) и Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме (постановление ВАК Республики Беларусь № 5 от 22.08.2022 г.).

Диссертация изложена на русском языке, содержит 34 рисунка и 48 таблицы. Полный объем диссертации составляет 122 страницы и включает следующие разделы: введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, список использованных источников, 2 приложения.

В введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи исследования.

Первая глава представляет собой аналитический обзор современной литературы, посвящённой диагностике минимальной остаточной болезни у пациентов, страдающих колоректальным раком. Так же детально описан маркерный антиапоптотический ген *BIRC5* в контексте его использования у профильных пациентов.

Во второй главе подробно описан дизайн исследования, представлена информация о материалах и методах, отражены критерии включения и исключения пациентов, приведены характеристики групп исследования, применяемые способы лечения и статистический анализ.

В третьей главе представлены результаты собственного исследования, изучены клиничко-биологические показатели в зависимости от уровня экспрессии мРНК сурвивина (*BIRC5*) в опухолевой ткани и циркулирующих опухолевых клетках у пациентов с новообразованиями толстой кишки,

изучена 5-летняя безрецидивная и 5-летняя скорректированная выживаемость пациентов, определены прогностические факторы с учетом экспрессии гена *BIRC5*, на основании которых разработана инструкция по применению.

Каждая глава завершается краткими выводами, где в сжатой форме обобщен изложенный материал.

Заключение представлено в виде выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов, которые корректно сформулированы и полностью обоснованы.

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

Замечаний по оформлению представленной диссертационной работы, кроме иногда встречающихся орфографических и стилистических ошибок, нет.

Таким образом, структура диссертационной работы, ее оформление полностью соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь. Автореферат диссертации также оформлен в соответствии с требованиями ВАК и полностью отражает основные положения диссертации.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ диссертации и публикаций соискателя подтверждает, что диссертация Орехвы А.В. является самостоятельно выполненной квалификационной работой. Это подтверждается личным вкладом соискателя в выполнение работы. Соискателем выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, проведен патентный поиск. Непосредственно автор принимал участие в обосновании темы исследования, определении цели и задач, применении метода и способов решения поставленных задач, организации исследования, отборе пациентов. Самостоятельно диссертант провел обработку первичной медицинской документации, а также формирование электронных баз данных пациентов. Орехвой А.В. была выполнена статистическая и графическая обработка полученных данных, интерпретированы и теоретически обобщены результаты исследования и написаны все разделы работы.

Таким образом, достаточное количество публикаций, выступлений на научных конференциях с докладами, владение современными методами научного анализа свидетельствуют о том, что научная квалификация Орехвы А.В. полностью соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертация Орехвы Андрея Владимировича «Клиническое значение *BIRC5*-положительных циркулирующих опухолевых клеток при колоректальном раке», является завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение важной научно-практической задачи – диагностики минимальной остаточной болезни при колоректальном раке. По содержанию полученных новых результатов, актуальности и научно-практической значимости, объему проведенных исследований, а также обоснованности выводов и научных положений диссертация соответствует требованиям главы 3 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», а соискатель заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Ученая степень кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.12 - онкология может быть присуждена Орехве А.В. за:

- оценку частоты выявления *BIRC5*-положительных опухолей у пациентов, страдающих колоректальным раком и аденомами толстой кишки;
- установление закономерностей между экспрессией гена *BIRC5* тканью карциномы толстой кишки и клинико-биологическими параметрами пациентов;
- оценку частоты выявления *BIRC5*-положительных ЦОК у пациентов, страдающих колоректальным раком и аденомами толстой кишки;
- установление закономерностей между экспрессией гена *BIRC5* циркулирующими опухолевыми клетками и клинико-биологическими параметрами пациентов;
- научное обоснование прогностической модели возврата болезни у пациентов, страдающих КРР, включающей наличие ЦОК, экспрессирующих мРНК *BIRC5* ≥ 2 отн. ед. через 9 месяцев после хирургического лечения, увеличивающее риск возврата заболевания в 5,7 раза ($p < 0,001$);
- разработку, обоснование и внедрение метода диагностики минимальной остаточной болезни, основанного на определении нормализованной экспрессии мРНК *BIRC5* через 9 месяцев после хирургического лечения при КРР.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой онкологии

УО «Гродненский государственный
медицинский университет», к.м.н., доцент



А.В. Каравай