

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского» Когонии Лали Михайловны на диссертационную работу Круминь Юлии Сергеевны «Клиническая значимость изменения рецепторного статуса в рецидивных и метастатических опухолях у больных раком молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- Онкология.

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в онкологической заболеваемости среди женщин. Согласно данным GLOBOCAN (совместного проекта ВОЗ и Международного агентства по исследованию рака (IARC)) в 2018 г. в мире было зарегистрировано 1,7 млн. больных РМЖ. В структуре мировой заболеваемости РМЖ составляет 25,8 % от всех злокачественных опухолей и стабильно занимает первое место в мировой смертности 14,8% от онкопатологии у женщин.

Известно, что опухоли, имеющие одинаковую стадию по классификации TNM, зачастую радикально отличаются по агрессивности течения и чувствительности к проводимой лекарственной терапии.

Для РМЖ, как и для большинства злокачественных новообразований, характерна генетическая неоднородность опухоли (внутриопухолевая гетерогенность), лежащая в основе различной способности отдельных групп опухолевых клеток (опухолевых субклонов) к инвазии, метастазированию и формированию лекарственной устойчивости.

Несмотря на изначально доминировавшую концепцию о неизменных молекулярно-биологических параметрах РМЖ на протяжении всего периода течения заболевания, результаты многочисленных исследований говорят об обратном.

В российской популяции отсутствуют данные о дискордантности между первичной опухолью, регионарными и отдалёнными метастазами, локальными рецидивами, а также не проводились исследования эффективности специального лекарственного лечения у больных РМЖ в зависимости от внутриопухолевой молекулярной гетерогенности, проявляющейся в том числе и в различном рецепторном статусе клеток в пределах одного очага опухолевого роста.

Научная новизна, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

На основании проведенного исследования показана необходимость повторного определения молекулярного подтипа опухоли в регионарных и отдаленных метастазах, рецидивных очагах для индивидуализации лекарственной терапии у больных РМЖ.

Получены новые данные о динамической изменчивости молекулярно-биологических параметров метастатических и рецидивных опухолевых очагов, использование которых в практической онкологии позволит улучшить качество лечения и выживаемость больных РМЖ за счет индивидуализации и активной коррекции лекарственной терапии.

Содержание диссертации и достоверность полученных результатов

Диссертация написана на русском языке и состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объем работы составляет 122 страницы машинописного текста, содержит 39 таблиц и 34 рисунка. Список литературы содержит 131 источник, из которых 19 отечественные и 112 зарубежные.

Во введении была определена цель исследования - оптимизировать тактику лечения больных первичным и метастатическим РМЖ с помощью выявления клинически значимых изменений экспрессии иммуногистохимических маркеров (ER, PR, Her2/neu, Ki67).

Цель исследования актуальна и востребована.

Задачи соответствуют поставленной цели, четко определены и выполнимы.

В главе «Обзор литературы» приведен критический анализ данных отечественных и зарубежных авторов. Были оценены современные взгляды на этиологию, патогенез рака молочной железы, подробно рассмотрен вопрос целесообразности и возможности применения различных схем лекарственного лечения в зависимости от суррогатного подтипа, а также представлено большое количество информации, посвященному вопросу гетерогенности РМЖ, а также различий рецепторных характеристик в метастатических и рецидивных очагах РМЖ.

В «Материалах и методах исследования» четко и детально описаны исследуемые группы пациентов, методы подготовки гистологических препаратов и статистической обработки данных.

В настоящее ретроспективное исследование было включено 170 больных, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2010 по 2020 гг.

Литературный обзор написан подробно, легко читается, является логичным и последовательным.

Проведен подробный сравнительный анализ групп по возрасту, стадии заболевания, гистологическому типу опухоли и её морфологической структуре.

Гистологический диагноз был выставлен в соответствие с номенклатурой Гистологической Классификации ВОЗ (2012-2019 гг.). Интерпретация результатов исследования выполнялась двумя патологоанатомами в соответствии с Рекомендациями ASCO/CAP. При сравнительном анализе экспрессии стероидных рецепторов нами учитывался только процент окрашенных клеток инвазивного рака без учета интенсивности окрашивания. Распределение опухолей по суррогатным подтипам проводилось в соответствие с рекомендациями согласительной Конференции Saint-Gallen (2015-2019).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с учетом методических требований статистического анализа с применением компьютерных программ Excel и IBM SPSS Statistics.

В основной части диссертационной работы представлены результаты собственного исследования. Анализ прогностической ценности суррогатного типирования РМЖ на различном гистологическом материале выявил превосходство операционного материала над кор-биопсией для ЛюмА подтипа, ЛюмВ-Her2-негативного подтипа, ЛюмВ-Her2-позитивного подтипа. Частота конверсии суррогатного подтипа опухоли для групп люминального РМЖ носила время-зависимый характер: при медиане наблюдения более 40 мес отмечена конверсия ЛюмА в ЛюмВ/Her2- РМЖ, как в группе местного рецидива, так и у больных с отдаленными метастазами, за счет утраты опухолью экспрессии стероидных рецепторов и/или повышение пролиферативной активности.

При этом, случаев с высоким уровнем экспрессии рецепторов андрогенов оказалось достоверно больше ($p=0,05$). Продемонстрированы различия в клиническом течении заболевания ТН РМЖ в зависимости от экспрессии рецепторов андрогенов. Установлено, что показатели безрецидивной выживаемости достоверно выше среди пациенток второй группы- с высоким уровнем экспрессии.

Таким образом, на основании проведенного исследования показана необходимость повторного определения суррогатного подтипа опухоли в регионарных и отдаленных метастазах, рецидивных очагах для индивидуализации лекарственной терапии и улучшения результатов лечения больных РМЖ.

В главе «Обсуждение результатов исследования» кратко изложены основные положения диссертации, приведено сравнение полученных автором результатов с данными мировой литературы.

В заключении автор обобщил результаты исследования и представил резюмированное содержание диссертационной работы.

Выводы диссертации следуют из представленных результатов и соответствуют поставленным в исследовании задачам. Завершают диссертацию практические рекомендации, которые имеют важное значение в клинической практике врача - онколога.

Научная и практическая значимость диссертационной работы Круминь Юлии Сергеевны не вызывает сомнений. Полученные новые данные о динамической изменчивости молекулярно-биологических параметров метастатических и рецидивных опухолевых очагов, использование которых в практической онкологии позволит улучшить качество лечения и выживаемость больных РМЖ за счет индивидуализации и активной коррекции лекарственной терапии.

Предложенные автором практические рекомендации могут быть внедрены в клиническую практику отделений, занимающихся лечением больных раком молочной железы.

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат полностью отражает суть и содержание диссертационной работы, иллюстрации достаточны и информативны. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Круминь Ю.С. «Клиническая значимость изменения рецепторного статуса в рецидивных и метастатических опухолях у больных раком молочной железы» является законченной научно-квалификационной работой. В диссертационной работе содержится решение задач, имеющих существенное значение для улучшения результатов лечения больных рецидивным и метастатическим РМЖ за счет выявления клинически значимых изменений в молекулярном подтипе опухоли в регионарных и отдаленных метастазах, а также рецидивных очагах на основании сравнительного анализа экспрессии иммуногистохимических маркеров в опухоли.

Высокий методологический уровень работы, актуальность, научная и практическая новизна результатов свидетельствуют о соответствии диссертации Круминь Юлии Сергеевны всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- Онкология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии
факультета усовершенствования врачей

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Доктор медицинских наук

(14.01.12- Онкология)

Когония Лали Михайловна

23.08.2021.

Подпись д.м.н., профессора Когония Л.М. «заверяю»

Учёный секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

доктор медицинских наук

Берестень Наталья Фёдоровна

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

129110, г.Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1.

Тел. 8 (495) 684-03-03, e-mail: moniki@monikiweb.ru