

## **Отзыв**

Оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры многопрофильной клинической подготовки, заведующего курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Синицына Валентина Евгеньевича, на диссертационную работу Ненаховой Юлии Николаевны «Предикторы раннего ответа на неоадьювантную химиотерапию при раке молочной железы II-III стадии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

### **Актуальность темы**

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в мире, так и в России. Где болезнь наиболее часто диагностируется на II и III стадии, при которых активно используется предоперационная химиотерапия.

Целью предоперационной химиотерапии является достижение полного патоморфологического регресса опухоли. На сегодняшний день известно, что выраженность ответа на лекарственное лечение в группе больных с высокоагрессивными подтипами РМЖ это важный критерий благоприятного прогноза заболевания.

В настоящее время не существует точных предикторов ответа на предоперационную химиотерапию (как рентгенологических, так и серологических) у больных раком молочной железы, позволяющих не только предсказать ответ опухоли на лечение, но и для ряда больных вовремя прекратить неэффективную высокотоксичную терапию. Именно поэтому проведение данного исследования является актуальным и своевременным.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Ненаховой Ю.Н. построена по классическому типу, изложена на 163 страницах машинописного текста. Состоит из 4 глав, введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 2 глав с результатами исследования, заключения, рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

В работе Ненаховой Ю.Н. на значительном клиническом материале с использованием современных методик его обработки изучены новые рентгенологические методы (МР-диффузия и МР-спектроскопия) и серологические маркеры (циркулирующие опухолевые клетки и аномальное метилирование ДНК) в качестве потенциальных предикторов ответа опухоли на предоперационную химиотерапию рака молочной железы II-III стадии.

Задачи сформулированы четко, ясно и в полной мере отражают план работы и последовательность изложения материала.

Автором проделана большая работа, проведен детальный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы.

Научная новизна и практическая значимость дают представление о вкладе проведенного исследования в мировую копилку знаний по изучаемой проблеме.

Обзор литературы понятен, легко читаем. В обзоре отражен современный взгляд на предоперационную химиотерапию у больных ранним раком молочной железы, описаны основные методы оценки ответа опухоли на проводимое лечение. Это клинический осмотр, маммография, ультразвуковое исследование, МРТ молочных желез, включая МР-спектроскопию и МР-диффузию, сцинтимаммографию. Замечаний к обзору литературы нет.

Для реализации поставленных задач в работу были включены 85 пациенток. Всем женщинам на первом этапе исследования проводилась предоперационная химиотерапия, в последующем выполнялось хирургическое лечение. По результатам гистологического исследования операционного материала определялся патоморфологический ответ опухоли на лекарственное лечение. Полученные данные сопоставлялись с результатами проводимых исследований.

В качестве методов оценки ответа на химиотерапию были проанализированы: клинический осмотр, маммография, УЗИ молочных желез и регионарных зон, МРТ молочных желез, МР - диффузия и МР-спектроскопия.

Представлена информация о распределении больных по возрасту, менопаузальному статусу, гистологическому и иммуногистохимическому подтипам опухоли, стадии заболевания. Описаны использованные методы диагностики и лечения.

В 3 и 4 главах проанализированы возможности использования стандартных методов диагностики (клинический осмотр, УЗИ молочных желез, маммография), а также изучаемых методов: МРТ молочных желез с контрастированием, МР-спектроскопия, МР-диффузии, динамика серологических маркеров (ЦОК, аномальное метилирование ДНК) в оценке эффективности предоперационного лекарственного лечения.

Автор показывает высокую прогностическую значимость МРТ молочных желез в предсказании полного патоморфологического регресса опухоли, точность метода - 0,90 (по данным клинического осмотра – 0,64, УЗИ молочных желез – 0,50, маммографии – 0,81). Также, автор отмечает и тот факт, что МРТ молочных желез обладает самой высокой информативностью в оценке статуса регионарных лимфатических узлов в процессе предоперационной химиотерапии (точность МРТ 85,7%, УЗИ -72,4%). Помимо этого, МРТ молочных желез с динамическим контрастированием по данным диссертационной работы Ненаховой Ю.Н. явилась наилучшим методом визуализации отсевов опухоли в тканях молочной железы.

С помощью представленных статистических расчетов определена целесообразность применения МР-спектроскопии для раннего (после 2-х курсов неoadьювантной химиотерапии) предсказания выраженного ответа опухоли на предоперационную химиотерапию.

Доказана высокая прогностическая значимость ранней динамики пика холина, что говорит о возможностях использования данного маркера в качестве предиктора раннего ответа на предоперационное лекарственное лечение. Определена высокая точность метода - 0,87.

Оценена динамика измеряемого коэффициента диффузии (определяемого с помощью метода МР-диффузии) в процессе предоперационной химиотерапии, определены возможности и роль метода в предсказании полного патоморфологического регресса опухоли.

Установлено, что повышение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), определяемого при магнитно-резонансной диффузии, в процессе лечения, явилось предиктором хорошего патоморфологического ответа опухоли на лечение. При этом точность метода составила 0,75.

В работе Ненаховой Ю.Н. проанализирована возможность использования циркулирующих опухолевых маркеров, аномального метилирования ДНК в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных со II-III стадиями РМЖ. По результатам генетического исследования выявлена выраженная положительная корреляция между метилированием гена KCNQ2 в биоптатах и клиническим ответом у больных тройным негативным раком молочной железы.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, PASW Statistics 22. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы обоснованы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

### **Заключение**

Диссертационная работа Ненаховой Юлии Николаевны «Предикторы раннего ответа на неоадьювантную химиотерапию при раке молочной железы II-III стадии», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы.

Научная и практическая ценность работы позволяет ее считать соответствующей требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Содержание работы соответствует заявленной специальности, а ее автор Ненахова Ю.Н. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. – онкология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой Лучевой диагностики и терапии Факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»  
**Синицын Валентин Евгеньевич**

*Контактные данные официального оппонента*

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1

Телефон: 8(916)655-24-64 e-mail: vsini@mail.ru

Место работы: факультет фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Подпись, ученую степень, ученое звание В.Е. Синицына **ЗАВЕРЯЮ:**

**Ученый секретарь Ученого Совета Факультета**

фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

**к.э.н. Елена Владимировна Тарасова**

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1

Телефон: 8 (499) 147-13-38 Факс: 8(499) 726-55-47 e-mail: info@fbm.msu.ru

Дата: 14.05.2019