**ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, врача- онколога ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Ярыгина Леонида Михайловича на диссертационную работу Шагиной Натальи Юрьевны «Клиническое и прогностическое значение уровня экспрессии рецепторов андрогенов у больных тройным негативным раком молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология.

**Актуальность темы исследования**

Рак молочной железы занимает 1 место в структуре онкологической заболеваемости у женщин как в развитых, так и в развивающихся странах. Несмотря на раннюю диагностику заболевания, индивидуализированный подход к лечению и ощутимый прогресс в лекарственной терапии , общая ежегодная ожидаемая смертность от РМЖ остается высокой и составляет 500 тысяч случаев во всем мире.

 Изучение рецепторного статуса клеток РМЖ привело к молекулярной классификации данного заболевания, позволило выявить особенности клини-ческого течения и оптимизировать лечебную тактику.

 Одним из неблагоприятных иммунофенотипов РМЖ является тройной негативный рак, характеризующийся агрессивным течением: поражением женщин в молодом возрасте, раннее появление рецидивов заболевания, высокая смертность. По данным мировой литературы на долю тройного негативного рака молочной железы приходится 10- 20% случаев. В связи с невозможностью использования эндокринной терапии, в связи с отсутствием рецепторов эстрогенов и прогестерона поиск новых молекулярных мишеней для терапии является чрезвычайно актуальным на сегодняшний день.

 Диссертационная работа Шагиной Н.Ю. посвящена решению актуальной проблемы в клинической онкологии - определению прогностических факторов течения тройного негативного рака молочной железы и поиску возможных путей воздействия на опухоль.

 В связи с чем, изучение экспрессии рецепторов андрогена при тройном негативном раке молочной железы является новым направлением для оптимизации диагностики и лечения, поиска новых терапевтических мишеней.

 Для решения поставленной цели и задач, автором были изучения 113 историй болезни пациенток с подтвержденным диагнозом тройного негативного рака молочной железы,

**Структура и содержание работы**

Диссертационная работа автором построена по классическому типу, написана на русском языке, изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из следующих глав: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Список литературы». Список литературы включает 115 источников, в том числе 43 работы зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 46 таблицами и 19 рисунками.

В введении была определена цель исследования - изучение влияния содержания и уровня экспрессии рецепторов андрогена на выживаемость больных тройным негативным раком молочной железы (ТН РМЖ) и оценка диагностической и прогностической значимости данного маркера.

 Цель исследования актуальна и востребована.

Задачи соответствуют поставленной цели, четко определены и выполнимы – определить частоту выявления рецептора андрогена при ТН РМЖ, влияние на клиническое течение , выживаемость, факторы прогноза .

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 ранней диагностики, целесообразности и возможности применения различных методов лечения, а также представлено большое количество информации, посвященной тройному негативному раку молочной железы и новым направлениям в лечении данного подтипа опухоли.

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

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

 В исследование включены 113 историй болезни пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом рака молочной железы и тройным негативным фенотипом, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. Н.Н. Блохина в период с 2008 по 2015гг., из них в 85 случаях (18%) заболевания был диагностирован тройной негативный фенотип опухоли. В 50 (58,8%) случаях обнаружена положительная экспрессия рецепторов андрогена, у 35 (41.2%) больных рецепторы андрогена отсутствовали. Вся исследуемая группа пациенток была стратифицирована на две подгруппы в зависимости от статуса экспрессии рецепторов андрогена.

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

За пороговые значения при оценке экспрессии рецепторов андрогенов при раке молочной железы были взяты результаты экспрессии по схеме Allred, а также по схеме Histologic score (H-score). В зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена пациентки были разделены на 2 подгруппы: слабоположительная экспрессия (1-3 балла по методике Allred) – 19 (38%) и высокой экспрессией (4-8 балл) – 31(62%) больной.

 Все представленные методики иммуногистохимического исследования соответствуют стандартам.

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. Важнейшим результатом исследования является то, что при сравнении двух групп по количеству случаев, опухолей с высоким уровнем экспрессии рецепторов андрогенов оказалось достоверно больше (р=0,05). При этом, случаев с высоким уровнем экспрессии рецепторов андрогенов оказалось достоверно больше (р=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, можно рассматривать уровень экспрессии рецепторов андрогенов в качестве прогностического фактора при тройном негативном раке молочной железы.

В главе «Обсуждение результатов исследования» кратко изложены основные положения диссертации, приведено сравнение полученных автором результатов с данными мировой литературы. Высказана необходимость об определние рецепторов андрогена при ТН РМЖ.

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 Шагиной Натальи Юрьевны не вызывает сомнений. Полученные в работе результаты демонстрируют важность определения экспрессии рецепторов андрогенов при раке молочной железы. Впервые сопоставлен уровень экспрессии андрогенов с клинико-морфологическими особенностями тройного негативного рака молочной железы. На клиническом материале убедительно показано прогностическое значение уровня экспрессии РА. Полученные результаты служат основой для дальнейших научных фундаментальных исследований с клинико-практическим прикладным значением.

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

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

 По теме диссертации опубликовано 2 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 Шагиной Н.Ю. «Клиническое и прогностическое значение уровня экспрессии рецепторов андрогенов у больных тройным негативным раком молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача клинической онкологии.

По своей актуальности, научной и практической значимости, новизне полученных результатов, работа соответствует 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 ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 — Онкология.

**Официальный оппонент:**

Врач- онколог ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации,

доктор медицинских наук

 Л.М. Ярыгин

Подпись д.м.н. Ярыгина Л.М. заверяю:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управление делами Президента

Российской Федерации,

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, дом 15,

тел.: 8 (495) 530-01-11,

e-mail: center@tnimc.ru,