

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01 (Д 001.017.01),  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от «23» сентября 2021г., № 21

О присуждении Круминь Юлии Сергеевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническая значимость изменения рецепторного статуса в рецидивных и метастатических опухолях у больных раком молочной железы» по специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») принята к защите 3 июня 2021 года, протокол № 17, диссертационным советом Д 001.017.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Круминь Юлия Сергеевна, «8» января 1992 года рождения.

В 2016 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

В 2020 году соискатель окончила аспирантуру на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего

образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С июня 2021 года работает в должности руководителя онкологической службы ООО «Новые технологии плюс» швейцарской университетской клиники.

Диссертация выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Научный руководитель:**

Хайленко Виктор Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра онкологии, заведующий.

Козлов Николай Александрович, кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдел морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, патологоанатомическое отделение, врач.

#### **Официальные оппоненты:**

Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»



Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел онкоморфологии, заведующая;

Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра онкологии и торакальной хирургии, профессор  
дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном Сельчуком Владимиром Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи клинической онкологии – определение клинической значимости изменения рецепторного статуса в рецидивном и метастатическом РМЖ, имеющих существенное значение для улучшения результатов лечения больных за счет выявления клинически значимых изменений в молекулярном подтипе опухоли, в регионарных и отдаленных метастазах, а также в рецидивных очагах – на основании сравнительного анализа экспрессии иммуногистохимических маркеров в опухоли. Диссертация соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (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 искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология.

Соискатель имеет 4 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 4 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В опубликованных работах в полном объеме отражены результаты дискордантности суррогатного подтипа РМЖ в результате иммунофенотипирования опухолевого очага, а также изучение феномена внутриопухолевой гетерогенности, лежащего в основе различной способности отдельных групп опухолевых клеток (опухолевых субклонов) к инвазии, метастазированию и формированию лекарственной устойчивости. Полученные данные являются основой для оптимизации алгоритма обследования с целью коррекции лекарственного лечения для улучшения результатов терапии больных раком молочной железы.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, общий объем научных изданий составляет 0,6 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Круминь, Ю.С. Сравнительный анализ рецепторного статуса первичного очага и синхронных подмышечных метастазов у больных раком молочной железы / Ю.С. Круминь, В.А. Хайленко, Н.А. Козлов, Г.Ю. Черемис, Д.В. Хайленко, Е.В. Артомонова, Е.И. Коваленко, И.П. Коваленко, В.Ю. Бохян // Российский онкологический журнал. – 2019. - Т.24., № 3–6.– С.74-78.

2. Круминь, Ю.С. Клиническая значимость изменения молекулярно-биологических характеристик в первичной опухоли и региональных метастазах у больных раком молочной железы / Ю.С. Круминь, Г.Ю. Черемис, Н.А. Козлов,



В.А. Хайленко, Д.В. Хайленко, И.П. Коваленко // Материалы V Петербургского международного онкологического форума: тезисы. Белые ночи. – 2019. – С. 15.

3. Круминь, Ю.С. Клиническая значимость изменения уровня экспрессии маркеров суррогатных подтипов рака молочной железы в рецидивных и метастатических очагах (обзор литературы) / Ю.С. Круминь, В.А. Хайленко, Н.А. Козлов, Г.Ю. Черемис, А.В. Петровский, Д.В. Хайленко, Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. - Т.16., № 4.– С. 41-45.

4. Круминь, Ю.С. Сравнительный анализ суррогатного типирования рака молочной железы в биопсийном и операционном материале / Ю.С. Круминь, В.А. Хайленко, Н.А. Козлов, Г.Ю. Черемис, Д.В. Хайленко, Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко, А.Ю. Волков // Журнал «Онкогинекология». — 2021. — №2. — С. 37-39.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Отзыв подписан Кирсановым Владиславом Юрьевичем, кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. В отзыве указано, что диссертация Круминь Ю.С. является самостоятельным законченным трудом, в котором решена важная научная задача определения прогностической ценности суррогатного типирования рака молочной железы и его взаимосвязь с прогнозом заболевания. По актуальности проблемы, уровню и объему проведенного исследования, новизне полученных результатов и их практической значимости, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (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 специальности 14.01.12 – Онкология;

государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы. Отзыв подписан Титовым Константином Сергеевичем, доктором медицинских наук, доцентом, заведующим онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей. В отзыве указано, что по актуальности проблемы, уровню и объему проведенного исследования, новизне полученных результатов и их практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (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 автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем,** что Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор и Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являются экспертами по специальности диссертации, имеющими публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную



и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

**Диссертационный совет отмечает,** что на основании выполненных соискателем исследований:

**Разработаны** рекомендации по повторному определению молекулярно-биологических характеристик в первичной опухоли и метастатических очагах у больных раком молочной железы.

**Предложена** модель индивидуализации лекарственной терапии при выявленной дискордантности суррогатных подтипов в рецидивной и метастатической опухолях у больных раком молочной железы.

**Доказана** необходимость повторного определения молекулярно-биологических характеристик в рецидивных и метастатических очагах при известном суррогатном подтипе в первичной опухоли рака молочной железы.

**Введены** в рутинную практику рекомендации по выработанному алгоритму подбора специальной лекарственной терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли рака молочной железы.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказаны** положения, о необходимости оптимизации алгоритма обследования с целью коррекции лекарственного лечения для улучшения результатов терапии больных раком молочной железы.

Применительно к проблематике диссертации результативно показана необходимость повторного определения молекулярного подтипа опухоли в регионарных и отдаленных метастазах, рецидивных очагах для индивидуализации лекарственной терапии и улучшения результатов лечения у больных раком молочной железы.

**Изложены** убедительные доказательства того, что научное исследование выявило клинически значимые изменения экспрессии иммуногистохимических

маркеров (ER, PR, Her2/neu, Ki67) в первичной и метастатической опухоли у больных раком молочной железы.

**Раскрыты** основные преимущества повторного определения молекулярного профиля рака молочной железы, который коррелирует с целым рядом как клинико-лабораторных параметров, так и с чувствительностью к разным режимам лекарственной терапии.

**Изучена** необходимость повторного определения молекулярного подтипа опухоли в регионарных и отдаленных метастазах, рецидивных очагах для индивидуализации лекарственной терапии и улучшения результатов лечения у больных раком молочной железы..

**Проведена модернизация** алгоритма определения молекулярно-биологических характеристик в рецидивной опухоли и метастатических очагах рака молочной железы.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**Разработаны и внедрены** рекомендации о необходимости проводить повторное суррогатное типирование первичной опухоли и регионарного метастаза рака молочной железы на операционном материале, независимо от проведения неoadъюватной лекарственной терапии.

**Определены** перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в лечении больных раком молочной железы.

**Представленные** данные являются основой для оптимизации алгоритма обследования с целью коррекции лекарственного лечения для улучшения результатов терапии больных РМЖ.

**Проведён анализ** прогностической ценности суррогатного типирования рака молочной железы на различном гистологическом материале, который выявил превосходство операционного материала над кор-биопсией для Люминального А



подтипа, Люминального В-Her2-негативного подтипа, Люминального В-Her2-позитивного подтипа.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

**Теория** построена за счёт частоты случаев конверсии суррогатного подтипа опухоли для групп люминального рака молочной железы, который носит времязависимый характер: при медиане наблюдения более 40 месяцев отмечена конверсия ЛюмА в ЛюмВ/Her2- рака молочной железы, как в группе местного рецидива, так и у больных с отдаленными метастазами, за счет утраты опухолью экспрессии стероидных рецепторов и/или повышение пролиферативной активности.

**Идея базируется** на детальном анализе дискордантности суррогатных подтипов опухоли в рецидивной и метастатической опухоли по сравнению с первичным очагом, учитывая что, суррогатное типирование рака молочной железы на протяжении длительного периода, проводилось однократно на материале трепанобиопсии, в последние несколько лет все чаще в клинической практике стало встречаться повторное определение биологического подтипа первичной опухоли на операционном материале и несмотря на изначально доминировавшую концепцию о неизменных молекулярно-биологических параметрах РМЖ на протяжении всего периода течения заболевания, результаты многочисленных исследований говорят об обратном

**Использованы** современные методики обработки информации: с помощью программ Excel (Microsoft, США) и программного пакета IBM SPSS Statistics v23. Для сравнения количественных данных независимых выборок проводился Mann-Whitney Test. Различия считались статистически значимыми при критерии альфа <0.05. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Kaplan-Meier. Достоверность различий между группами определялась по

логарифмическому ранговому (log-rank) критерию. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

**Установлено**, что определение уровня экспрессии ER и PR в опухолевом очаге, напрямую связано с прогнозом заболевания и назначением лекарственной терапии. Следует отметить, что исследования последних лет показали высокий уровень дискордантности между первичной опухолью и метастатическим очагом (25-30% случаев), связанной с клональной экспансией клеток рака молочной железы с наиболее выраженным метастатическим потенциалом

**Личный вклад соискателя состоит** в планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном сборе данных о 170 больных РМЖ, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России в период с 2010 г. по 2020 г., статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

В ходе защиты диссертации оппонентом Волченко Надеждой Николаевной, доктором медицинских наук, профессором в своем отзыве были озвучены критические замечания, которые не носили принципиального характера.

Соискатель Круминь Ю.С. согласилась с замечаниями и ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 23 сентября 2021 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для развития онкологии – улучшение результатов лечения больных рецидивным и метастатическим раком молочной железы за счет выявления клинически значимых изменений в молекулярном подтипе опухоли в регионарных и отдаленных метастазах, а также в рецидивных очагах, на основании сравнительного анализа экспрессии иммуногистохимических маркеров в опухоли



присудить Круминь Юлии Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки», участвующих в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против - нет, недействительный бюллетень — 1.

Председатель

диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Заридзе Дивид Георгиевич

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна



24 сентября 2021 г.