

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Мотрия Алексея Владимировича на тему «Влияние неоадьювантной химиотерапии на изменение молекулярно-генетического фенотипа местно-распространенного рака молочной железы. Персонификация тактики адьювантного лечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 - онкология

**Актуальность избранной темы.** По данным ВОЗ ежегодно во всем мире рак молочной железы диагностируется приблизительно у 2 миллионов женщин и у 627 тысяч пациенток приводит к смертельному исходу (<https://www.who.int > cancer > diagnosis-screening>).

В последнее время получены ощутимые результаты в диагностике и лечении РМЖ, что в первую очередь касается его начальных стадий и обусловлено массовым скринингом, ранним выявлением, детальной верификацией молекулярно-генетических подтипов, появлением новых фармакологических препаратов и эффективных терапевтических схем, усовершенствованием локальной терапии с использованием органосохраняющих вмешательств.

При этом среди впервые выявленных пациенток сегмент местно-распространенного (МР) РМЖ составляет 20,0-25,0%, причем, этот контингент постоянно пополняется за счет рецидивов у 25-30% ранее пролеченных больных с I-II стадией заболевания.

Изначально эти пациентки имеют сомнительный прогноз, высокий потенциал прогрессирования и в большинстве клинических ситуаций из-за распространенности процесса лечение начинают с неоадьювантной системной полихимиотерапии (НПХТ).

Сегодня патоморфологическая верификация с иммуногистохимическим тестированием позволяет установить степень злокачественности опухоли и её молекулярно-генетический подтип, что в

известной степени обеспечивает успешное планирование состава, схемы и режима НПХТ.

Однако клиническими наблюдениями установлено, что не у всех пациенток отмечается одинаковая реакция на НПХТ и, например, при базально-подобных опухолях полный патологический ответ наблюдается только в 45,0% случаев.

Поэтому возникает необходимость в изменении, персонализации последующей адъювантной химиотерапии, что в последнее время является предметом оживленной научной дискуссии.

В основе этой дискуссии лежит недавно выявленный и недостаточно изученный феномен несоответствия молекулярно-генетических особенностей опухоли, выявленной при первичной диагностике, фенотипу резидуальной опухоли, иссеченной после НПХТ.

Дальнейшее изучение механизмов молекулярно-генетической конверсии опухоли под влиянием химиотерапевтических препаратов является важным и необходимым как с теоретической, так и с практической точки зрения.

Диссертация А.В. Мотрия направлена на решение этого важного аспекта общей проблемы МР РМЖ, что несомненно подчеркивает её актуальность для современной медицины и, в частности, для онкологии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.** Данная диссертационная работа выполнена на базе ведущего медицинского учреждения ДНР - Республиканского онкологического центра им. проф. Г.В. Бондаря, имеющего высокий научный потенциал и достаточное оснащение для выполнения современных и высокой степени сложности исследований в области онкологии.

Представленное исследование выполнено на значительном количестве фактического материала, достаточном для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций.

Проанализированы результаты диагностики и лечения у 345 пациенток с МР РМЖ (Т4К0-2М0) в возрасте от 26 до 84 лет. Согласно поставленным задачам из совокупной выборки сформированы исследуемая группа ( $n = 182$ ) и группа сравнения ( $n = 163$ ). Принципы формирования групп соответствуют требованиям доказательной медицины.

Для получения научных данных диссертантом использованы современные медицинские технологии и высокоточное оборудование. Проведены ультразвуковые исследования, маммография, рентгенография, мультисрезовая компьютерная томография, сцинтиграфия, минимально инвазивные визуально контролируемые тонкоигольные и трепан-биопсии. Соответственно требованиям современной онкологии полученные результаты верифицированы цитологически, гистологически, а также иммуногистохимически и подтверждены статистическими данными.

Для анализа полученных результатов использованы общепринятые методы параметрической и непараметрической статистики, которые избирались соответственно поставленной статистической задаче и характеристикам изучаемых групп. Таким образом, при высоком научном уровне работы представленные заключения, выводы и рекомендации являются логически и статистически обоснованными.

Диссертация изложена грамотным русским языком на 125 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 разделов, отражающих собственные исследования, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Представленная научная работа иллюстрирована 17 таблицами и 37 рисунками, которые облегчают восприятие и понимание представленного материала.

Во введении на 7 страницах после аналитической оценки современного состояния проблемы обозначены малоизученные аспекты, убедительно обоснована актуальность избранной темы, сформулирована

цель работы и поставлены 4 задачи, последовательно ведущие к ее достижению.

Обзор литературы, занимающий 13 страниц, достаточно полно отображает современное состояние проблемы в целом и феномена молекулярно-генетической конверсии опухоли под влиянием химиотерапевтических препаратов, в частности.

В разделе «Материал и методы исследования», занимающем 32 страницы текста, приведены критерии включения и исключения пациентов, общая характеристика больных исследуемой группы и группы сравнения, описаны методы диагностики, способы навигации биопсий и забора биоптатов, основные принципы лечения,. Описаны методики цитологических, патоморфологических, а также иммуногистохимических исследований. Представлена методика оценки непосредственной и отдаленной эффективности проводимого комплексного лечения. Достаточно полно отображены методы статистической обработки полученных результатов.

В разделе 3 «Патоморфологическая картина МР РМЖ» на 18 страницах проанализированы локализация процесса, размеры опухолей, состояние регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов, цитологические, патогистологические, а также иммуногистохимические характеристики у пациенток исследуемой и контрольной групп, в результате чего выделены 5 биологических подтипов опухолей (люминальный А, люминальный В+, люминальный В-, не люминальный, трижды негативный и статистически ( $p\text{-value} = 0,9$ ) доказана сопоставимость пациенток исследуемой группы и группы сравнения.

Раздел 4 посвящен результатам лечения. На 13 страницах отражены показатели общей и безрецидивной выживаемости, показано статистически значимое улучшение результатов лечения в исследуемой группе. В исследуемой группе 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 64,0%, тогда как в группе сравнения этот показатель не превысил 46,0%. Общая 5-

летняя выживаемость в исследуемой группе составила 66,0% против 54,0% в группе сравнения.

В разделе 5 «Возможности и перспективы определения молекулярно-генетического фенотипа местно-распространенного рака молочной железы для персонализации тактики адъювантного лечения» на 9 страницах приводится анализ и обсуждение полученных результатов.

Показано, что определение молекулярно-биологических типов рака молочной железы на основе иммуногистохимической оценки экспрессии ЕЯ, РЯ и Her2/пеи является достаточно информативным методом диагностики, который вполне соответствует требованиям клинической онкологии.

Отчетливо продемонстрирована необходимость изучения иммуногистохимического статуса опухоли после проведения НПХТ для выявления конверсии молекулярно-биологических особенностей.

Выявление изменений, характерных для каждого молекулярно-биологическом подтипа, представляет важную прогностическую информацию, поскольку планирование дальнейшей адъювантной терапии становится более персонализированным и, как показали результаты, полученные диссертантом, более эффективным.

Выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и сути проведенных исследований.

В практических рекомендациях обозначены пути воплощения предложенных автором инноваций, позволяющих повысить эффективность диагностики и лечения МР РМЖ в соответствии с поставленной целью.

Список использованной литературы занимает 28 страниц печатного текста и содержит 244 источника, из которых 161 (66,0%) изложены кириллицей и 83 - латиницей. Давность 103 (42,2%) публикаций не превышает 10 лет.

Основные положения всех разделов диссертации представлены в 6 печатных работах, из них 3 статьи - в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства

образования и науки Донецкой Народной Республики Авторские права защищены патентом Украины на полезную модель № 131904.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.** Достоверность результатов исследования подтверждается представленной первичной документацией, определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам.

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые изучена динамика изменений биологических подтипов опухоли молочной железы на фоне проведенного неoadьювантного лечения. На основании изменения иммуногистохимического статуса опухоли модифицирован протокол лечения больных раком молочной железы.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании выполненного исследования доказано, что проведение неoadьювантного лечения приводит к изменению иммуногистохимического статуса опухоли у пациенток, что, в свою очередь, изменяет стратегию дальнейшей адьювантной терапии, тем самым улучшает ближайшие и отдаленные результаты лечения больных МР РМЖ.

Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Таким образом, в диссертации А.В. Мотрия дано теоретическое обоснование и новое научное решение актуальной задачи современной онкомамологии, заключающееся в улучшении ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения больных МР РМЖ путем персонализации адьювантной терапии в зависимости от конверсии молекулярно-биологических особенностей опухоли после НПХТ.

**Замечания.** К работе имеется ряд замечаний. В обзоре литературы под некоторыми абзацами имеются по 5-6 ссылок.

В разделе 2 «Материал и методы исследования» на стр. 28 не соблюден формат рисунков 2.6 и 2.7.

В разделе 3 «Патоморфологическая картина МР РМЖ» таблицы 3,1-3.2-3.3, а также 3.4-3.5-3.6 можно было бы объединить в 2 общих таблицы.

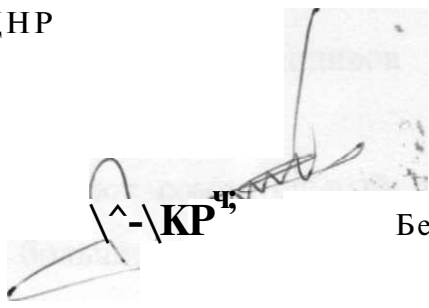
Указанные замечания не имеют принципиального характера и не влияют на научную значимость представленной работы.

**Заключение.** Таким образом, диссертация Мотрия Алексея Владимировича на тему «Влияние неоадьювантной химиотерапии на изменение молекулярно-генетического фенотипа местно-распространенного рака молочной железы. Персонализация тактики адьювантного лечения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология, по актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и оформлению соответствует требованиям п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент -  
доктор медицинских наук (14.01.03 - хирургия)  
врач-хирург Диагностического центра  
Донецкого клинического территориального  
медицинского объединения МЗ ДНР

чу.\*

г. Донецк, пр. Ильича, 14  
+38 (062)312-71-13  
[doktmo.mzdnr@mail.ru](mailto:doktmo.mzdnr@mail.ru)



Белоненко Г.А.

Согласие Белоненко Г.А. на автоматизированную обработку данных получено.

Дата

Подпись Белоненко Г.А.

МП

