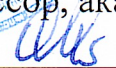


«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Минздрава России,

д.м.н., профессор, академик РАН

 О.И. Кит

21 июля 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Палтуева Руслана Маликовича на тему: «Биологическое обоснование индивидуализации лечения рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Палтуева Руслана Маликовича «Биологическое обоснование индивидуализации лечения рака молочной железы» посвящена изучению сложных и актуальных проблем современной онкологии.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний в женской популяции. Более 2 млн случаев в мире выявляется ежегодно.

Одним из актуальных вопросов современной онкологии является проблема прогнозирования течения и исхода злокачественных новообразований с целью предсказания развития разных форм прогрессии заболевания и проведения коррекции противоопухолевой терапии. Важным направлением в исследованиях является поиск новых более точных и достоверных способов прогноза, основанных на оценке не единичного фактора прогноза, а на совокупности нескольких различных клинических,

биологических, морфологических, иммунологических и других факторов и определении прогностической значимости каждого из них.

К настоящему времени рецепторы стероидных гормонов, HER2 продемонстрировали свою предиктивную и прогностическую значимость в многочисленных клинических исследованиях, радикально изменили подходы к лечению РМЖ. Однако все более актуальным становится изучение биологических маркеров РМЖ, являющихся альтернативой стандартным маркерам, которые широко применяются в рутинной клинической практике. Многочисленные исследования подтвердили прогностическую и предиктивную значимость целого ряда биологических маркеров при РМЖ включая молекулярные маркеры (p53, E-кадгерин, EGFR, FOXA1), иммуногистохимические показатели (CK5/6, SMA, p63, PNH3), гормональные рецепторы (рецепторы андрогенов), иммунологические параметры (TILs). Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего углубленного изучения новых биологических маркеров РМЖ. Перспективные направления подобных исследований могут способствовать разработке персонализированных алгоритмов терапии и созданию инновационных терапевтических стратегий.

Современные достижения в области генетических исследований позволили выявить значительную гетерогенность РМЖ. Все больше появляется данных о том, что различные молекулярно-генетические подтипы РМЖ обладают специфическими особенностями, включая дифференцированные профили факторов риска, характерные патоморфологические признаки, прогнозы ответа на терапию, существенные различия в отдалённых клинических исходах. Несмотря на значительный научный прогресс в области молекулярно-генетического профилирования опухолей, его широкое внедрение в клиническую практику сталкивается с рядом существенных ограничений: высокая стоимость диагностических процедур и отсутствие убедительных доказательств, полученных в проспективных рандомизированных исследованиях. В связи с этим особую

актуальность для практического здравоохранения приобретают новые научные данные, практические рекомендации и разработки в данной области.

Все вышеизложенное определило актуальность исследования, направленного на биологическое обоснование индивидуализации лечения РМЖ.

Научная новизна диссертационного исследования

Настоящее исследование обладает значительной научной новизной, так как впервые в Российской Федерации на достаточном материале с длительным сроком наблюдения проведено ретроспективное исследование биологических, морфологических, иммуногистохимических маркеров РМЖ, выделены группы пациентов в зависимости от риска летального исхода и оценено предсказывающее значение каждого фактора и их совокупности.

На обширном материале проанализированы возможности определения различных иммуногистохимических маркеров методом тканевых матриц в качестве прогностического и предиктивного теста. Созданы и сопоставлены прогностические модели: традиционная шкала (на основе рутинных маркеров) и регрессионная шкала (на основе малоизученных маркеров).

Впервые создана 100-генная мультигенная сигнатура, включающая молекулярные подтипы и лечебно-ориентированные кластеры, и проведено исследование диагностической эффективности данной сигнатуры. Впервые в Российской Федерации выделены молекулярные подтипы РМЖ (люминальный А, люминальный В, базальный).

Результаты исследования вносят существенный вклад в развитие современной онкологии и представляют основу для дальнейших исследований в данном направлении.

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

Диссертация является завершенным научным исследованием, которое было выполнено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.1.6 - Онкология, лучевая терапия, согласно пунктам 4 и 10.

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. В рамках диссертационного исследования был выполнен комплексный анализ научных публикаций, четко сформулированы цели и задачи исследования, использованы современные методические подходы и аналитическое оборудование, исследование проведено на достаточном объеме репрезентативной выборки с применением адекватных статистических выводов.

Результаты диссертационной работы соответствуют поставленным целям и задачам, обладают значительной научной ценностью и имеют важное клиническое значение.

Основные результаты научного исследования доложены и обсуждены на многочисленных конгрессах и конференциях, что говорит об интересе научного сообщества к данной теме.

Автор имеет 18 печатных работ, из них 12 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. По результатам работы получено 4 патента на изобретение РФ. Результаты работы вошли в клинические рекомендации РООМ 2018 г. по диагностике и лечению рака молочной железы (М.: ИД «АБВ-пресс», 2018).

Общая характеристика работы

Диссертационная работа представлена на 260 страницах, содержит введение, обзор литературы, описание программы, материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 387 источников, из них 14 отечественных и 373 зарубежных. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 74 рисунками.

Во введении раскрыта актуальность выбранной темы и обоснована необходимость проведения данного исследования.

Цель работы заключается в повышении эффективности системной терапии РМЖ и снижении количества необоснованных назначений, используя данные об индивидуальных иммуногистохимических и молекулярно-биологических характеристиках опухоли на основе современных методов исследований, разработке прогностических шкал и мультигенной панели для обеспечения персонализированного подхода к назначению системного лечения РМЖ. Задачи диссертационного исследования четко сформулированы. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Задачи и положения, выносимые на защиту, четко и конкретно сформулированы, что дает возможность судить о значимости работы.

В первой главе автором представлен обзор литературы. Подробно описаны актуальность проблемы, на основе анализа отечественных и зарубежных публикаций представлены данные о прогностической значимости отдельных биомаркеров, их роли в выборе тактики лечения РМЖ.

Во второй главе подробно описана программа, дизайн, материалы и методы исследования, методы статистического анализа результатов. Дана характеристика исследуемой популяции ретроспективного анализа с проспективным пересмотром блоков опухоли, в который были включены данные 1216 пациенток с T1-2N0M0, а также приведено описание источников 84 образцов опухолевой ткани, которые изучались в молекулярно-генетической части исследования.

В третьей главе представлены результаты исследования и их обсуждение. Показано распределение прогностических и предиктивных маркеров РМЖ в исследуемой популяции пациенток, приведены результаты анализа патоморфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли в возрастных подгруппах <50 лет и ≥ 50 лет, в зависимости от

степени гистологической злокачественности, уровня экспрессии Ki-67, рецепторного статуса. Отдельная часть главы посвящена алгоритму разработки прогностических шкал и их сравнительному анализу.

Продemonстрировано, что уровень экспрессии стероидных гормонов (ЭР и ПР), HER2, Ki-67, CK5, CK14, EGFR, P53 может быть использован в многофакторном анализе для оценки риска рецидива у больных T1-2N0M0 независимо от подтипа РМЖ. Разработаны традиционная прогностическая шкала, включающая рутинные маркеры РМЖ («T2N0M0», «ПР<8», «G2G3», «ЭР<8», «HER2=3» и «Ki-67>5 %»), и регрессионная прогностическая шкала, включающая уровень экспрессии новых маркеров РМЖ («CK14, есть»; «FOXP3=0»; «T2N0M0»; «E-cadherin»; «P53»; «HER2=3»; «CD8>0»; «EGFR есть»; «степень G2, G3»; «CD4>0»), с выделением групп высокого, среднего и низкого риска летального исхода на основании суммы баллов. Показано, что регрессионная прогностическая шкала обладает более высокой специфичностью, эффективностью, прогностической и предсказывающей значимостью по сравнению с традиционной шкалой.

Завершает главу разделы, посвященные результатам молекулярно-генетического анализа РМЖ: описанию разработанной мультигенной сигнатуры, сравнению результатов оценки типа опухоли с помощью молекулярно-генетического анализа на основе технологии nCounter с локальными данными иммуногистохимических исследований, приведены результаты оценки экспрессии отдельных генов и клинические примеры оценки опухолей одинакового суррогатного подтипа с помощью разных методов.

Разработана мультигенная сигнатура из 100 генов, обладающих высокой предиктивной и прогностической значимостью (пролиферативно-референсная часть – 58 генов, лечебно-ориентированная часть – 37 генов, референс – 5 генов), позволяющая обеспечить персонализированный подход к назначению системного лечения РМЖ. Показано, что технология nCounter, основанная на прямой цифровой детекции мишеней с помощью

флуоресцентных штрих-кодов, позволяет оценить экспрессию мРНК широкой панели генов в рамках одного лабораторного исследования гистологического материала. Представленные результаты демонстрируют, что молекулярно-генетическое профилирование опухоли является точным методом определения подтипа опухоли (люминальный А, люминальный В, базальный) у пациенток с метастатическим РМЖ в сравнении с рутинным суррогатным иммуногистохимическим исследованием.

В заключении приводятся ключевые результаты диссертационной работы и их интерпретации, обсуждается сопоставимость полученных данных с текущими научными данными, их новизна и клиническая ценность.

Раздел «Выводы» включает 11 выводов, которые в полном объеме отражают результаты исследования и их соответствие целям и задачам исследования.

Раздел «Практические рекомендации» включает ясное и точное описание рекомендаций по персонализированному подходу к диагностике и лечению РМЖ на основе полученных результатов.

В следующей главе обсуждены перспективы разработки данной темы.

Заключительные разделы диссертации включают сокращения и условные обозначения, список литературы и иллюстративного материала. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

На основе результатов изучения индивидуальных клинических, гистологических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик РМЖ разработаны прогностические шкалы и мультигенная панель для обеспечения персонализированного подхода к назначению системного лечения РМЖ.

Продemonстрировано, что низкий уровень экспрессии стероидных гормонов (ЭР и ПР), повышенный уровень экспрессии HER2, Ki-67, CK5,

CK14, EGFR, PDL и пониженный уровень экспрессии FOXA1 ассоциированы с более злокачественным течением РМЖ.

Разработана регрессионная прогностическая шкала для определения группы риска пациентки в отношении летального исхода (низкий, средний, высокий риск) на основании результатов оценки 10 факторов, включая уровень экспрессии новых маркеров РМЖ. Продемонстрированы преимущества регрессионной шкалы по сравнению с традиционной шкалой на основе рутинных маркеров.

В результате выполненных исследований показано, что молекулярно-генетическое профилирование опухоли является более точным методом определения подтипа опухоли у пациенток с мРМЖ в сравнении с рутинным суррогатным иммуногистохимическим исследованием.

Проведенные исследования с использованием технологии nCounter, основанной на прямой цифровой детекции мишеней с помощью флуоресцентных штрих-кодов, продемонстрировали возможность оценки экспрессии мРНК широкой панели генов в рамках одного лабораторного исследования гистологического материала.

Разработана мультигенная сигнатура из 100 генов, обладающих высокой прогностической и предиктивной значимостью, которая позволяет обеспечить персонализированный подход к назначению системного лечения РМЖ.

Результаты исследования внедрены в клиническую и научную практику отделения опухолей молочной железы, хирургического отделения опухолей молочной железы, научной лаборатории морфологии опухолей и патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акты внедрения от 04.09.2018, 17.09.2019, 31.05.2021, 17.01.2022).

Материалы диссертационного исследования использованы при подготовке клинических рекомендаций Российского общества

онкомаммологов (РООМ) и используются в научной деятельности многих онкологических учреждений РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Поставленные в диссертационной работе задачи успешно решены по пунктам, полученные результаты работы имеют научную и практическую значимость. Представленные выводы и практические рекомендации рекомендуется использовать в работе отделений, занимающихся злокачественными новообразованиями молочных железы, для обеспечения персонализированного подхода к назначению системного лечения РМЖ.

Замечания

В диссертации встречаются стилистические неточности и опечатки, однако они не снижают ценность проведенного исследования и не сказываются на общей положительной оценке представленной работы. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Палтуева Руслана Маликовича на тему: «Биологическое обоснование индивидуализации лечения рака молочной железы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является самостоятельным законченным квалификационным научным трудом, который содержит ценный вклад в решение важной для современной онкологии актуальной научной проблемы по увеличению эффективности системной терапии рака молочной железы.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября

2013 г. (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 1539 от 11.09.2021 г., № 1786 от 26.10.2023 г., № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Палтуев Руслан Маликович, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертационную работу Палтуева Руслана Маликовича на тему: «Биологическое обоснование индивидуализации лечения рака молочной железы» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, обсужден и одобрен на заседании отдела опухолей мягких тканей и костей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №1 от «21» мая 2025г.

Заведующий отделом опухолей мягких тканей и костей
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Шатова Ю.С.

«21» мая 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Шатовой Юлианы Сергеевны
«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор

Дженкова Е.А.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России); 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; тел.: +7 (863) 200-10-00, 8-863-300-02-00, e-mail: onko-sekretar@mail.ru, www.rnioi.ru