

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Соловьева Владимира Ивановича на автореферат диссертационной работы Шляхтунова Евгения Александровича "Минимальная остаточная болезнь при раке молочной железы - диагностика и лечение", представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

14.01.12 – онкология.

Актуальность темы

Проблема лечения рака молочной железы является одной из наиважнейших в современной клинической онкологии. Это обусловлено стабильным ростом числа впервые заболевших во всех развитых странах мира, высоким темпом роста заболеваемости этой нозологической формой, неутешительными результатами хирургического лечения, особенно у пожилых пациентов, у которых чаще других встречаются заболевания сердечно-сосудистой, пищеварительной системы, органов дыхания и мочевого выделения, нарушение обмена веществ, электролитного баланса, трофические изменения тканей, непредсказуемые реакции на лекарственные препараты. Все это создает много проблем при решении вопроса о выборе метода и объема лечения у больных раком молочной железы, которые не получают адекватной помощи. В мире накоплен значительный опыт оперативных вмешательств, разработан и сформулирован ряд новых принципов комплексного лечения больных раком молочной железы, уменьшающих риск рецидивов и прогресса заболевания. Однако, широкому их применению препятствует отсутствие четкого алгоритма лечения пациентов промежуточного и высокого риска возврата рака молочной железы при установленном факте их неэффективности путем оценки экспрессии генов BIRC5, HER2-neu в циркулирующих опухолевых клетках, что могло позволить добиться 100% эрадикации циркулирующих опухолевых клеток и осуществлять контроль над минимальной остаточной болезнью.

В настоящее время, в период глобальной модернизации здравоохранения, практическая медицина нуждается в простых доступных программах, предусматривающих наличие комплексного подхода к хирургическому лечению больных раком молочной железы, учитывающего фактор минимальной остаточной болезни.

Именно поэтому диссертационная работа Шляхтунова Е.А., поставившего целью исследования оптимизацию адъювантного лечения рака молочной железы с учетом минимальной остаточной болезни, позволит улучшить результаты лечения в столь многочисленной группе больных, является своевременной, актуальной как в теоретическом, так и в практическом плане, а цель и задачи логически обоснованы.

Представленная Шляхтуновым Е.А. в качестве докторской диссертации работа основана на анализе данных диагностики и лечения 230 больных резектабельным раком молочной железы I–IIIС стадий, написана по традиционному плану в соответствии с требованиями ВАК и состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы по теме диссертации, материалов и методов, восьми глав, заключения, библиографического списка, приложений.

Диссертация изложена на русском языке, иллюстрирована 95 таблицами (52 страницы), 57 рисунками (34 страницы) и приложениями (42 страницы). Библиографический список состоит из 432 использованных источников, список публикаций соискателя включает 43 работы. Полный объем диссертации составляет 304 страницы.

Во введении в удовлетворяющем интерес объеме отражено современное состояние проблемы, обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи, изложена научная новизна и практическая значимость исследования.

Актуальность данной проблемы диктуется очевидными тенденциями развития современного общества: на фоне увеличения числа успешно леченых пациентов, страдающих раком молочной железы, наблюдается рост популяции больных.

Обзор литературы показывает основательное знакомство диссертанта с публикациями по проблеме диагностики и лечения больных раком молочной железы в Республике Беларусь и за рубежом. Умело систематизируя источники, автор оценивает предыдущий опыт и определяет главное в современном состоянии технологий лечения больных раком молочной железы в Республике Беларусь. Акцентируется внимание на современные схемы адъювантной цитостатической химиотерапии, включающие ранний переход с антрациклинсодержащих схем, при установлении факта их неэффективности после 2 курсов химиотерапии, на таксаны (4 курса лекарственного средства паклитаксел), с последующим переходом на гемцитабин при сохранении циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови, позволяющие добиться 100% эрадикации циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови. При этом данный режим терапии помогает статистически значимо увеличить безрецидивную трехлетнюю выживаемость пациентов промежуточного и высокого риска возврата болезни на 12,6% до 89,7+1,3% по сравнению со стандартными режимами адъювантной терапии, где данный показатель составил 77,1+4,6%, а также сохранить жизнь всем 100% пациентов в течение трех лет.

В работе показано, что полученные данные по исследованию экспрессии гена BIRC5 и его белкового продукта сурвивина, а также экспрессии гена HER2-neu и его белкового продукта рецептора эпидермального фактора роста позволяют рассматривать данные гены и их протеины как одни из опухолеспецифичных маркеров опухолевой ткани карциномы молочной железы. Наличие экспрессии сурвивина в опухолевой ткани является независимым прогностическим фактором риска возврата заболевания.

Наличие статистически значимой положительной корреляционной связи между экспрессией гена BIRC5 и его протеина сурвивина, экспрессией гена HER2-neu и экспрессией онкопротеина HER2-neu, а также отрицательной корреляционной связи между экспрессией гена BIRC5 и онкопротеина HER2-neu позволяет применять методику оценки экспрессии генов BIRC5 и HER2-neu для идентификации ЦОК - маркеров МОБ, а соответственно как маркеров ответа на адъювантную системную терапию.

Кроме того, показано, что частота выделения ЦОК у пациентов, страдающих РМЖ I-IIIВ стадии, составила 70,9%. ЦОК, выделенные из

периферической крови данной категории пациентов, несут выраженный гетерогенный транскрипционный фенотип. В 48,4% случаев ЦОК экспрессируют ген антиапоптотического протеина сурвивина, в 67,2% случаев экспрессируют ген рецептора эпидермального фактора роста. В 74% случаев ЦОК экспортируют по меньшей мере один из маркеров ЭМП, а 46,4% - маркер стволовой опухолевой клетки ALDH1. В 86% ЦОК определялась экспрессия как минимум одного гена лекарственной устойчивости семейства ABC-транспортеров. Установлена сильная достоверная корреляция между экспрессией генов AKT и PI3K. Обнаружена умеренная статистически значимая корреляция между уровнями нормализованной экспрессии генов BIRC5 и HER2-neu, а также между HER2-neu и PI3K. К тому же установлена положительная слабая корреляция между экспрессией гена BIRC5 и генами-маркерами ЭМП TWIST и генами ABCB1 и ABCC1. Экспрессия гена HER2-neu слабо коррелирует с экспрессией генов ЭМТ и ALDH1. Слабая корреляционная связь выявлена между самими генами лекарственной устойчивости семейства ABC-транспортеров.

Несогласованность случаев по экспрессии гена HER2-neu в ЦОК и онкопротеина HER2-neu, определяемого ИГХ, составляла 36-67%. Исследуемый транскрипционный профиль экспрессируемых генов в ЦОК не коррелирует с известными прогностическими факторами. Транскрипционный профиль ЦОК до начала лечения позволяет судить о возможной резистентности опухолевых клеток к возможным терапевтическим лекарственным воздействиям, в том числе и таргетным. Потенциально химиорезистентными случаями были признаны 68% случаев первичного РМЖ.

Установлено, что ЦОК, экспрессирующие гены BIRC5 и HER2-neu, в 70,9% обнаруживаются в периферической крови пациентов, страдающих РМЖ I-IIIc стадиями, до начала специального противоопухолевого лечения в группах низкого, промежуточного и высокого риска возврата болезни при всех молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы. После оперативного вмешательства частота МОБ, подтверждаемая наличием ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu, составляет 59,1%, причем после радикальной мастэктомии по Маддену частота сохранения ЦОК, экспрессирующих таргетные гены, статистически значимо ниже, чем после радикальной резекции молочной железы, и составляет 46,9% против 61,8%. После завершения протокола терапии РМЖ средняя частота МОБ, подтвержденная наличием ЦОК, экспрессирующих

гены BIRC5 и HER2-neu, составила 40,7% независимо от стадии опухолевого процесса и молекулярно-биологического подтипа опухоли. Частота МОБ у пациентов категории низкого риска возврата болезни составляет от 16,7-41,1% в зависимости от протокола терапии. У пациентов промежуточного и высокого риска возврата болезни частота ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu, а соответственно и частота МОБ, составляет 27,3-55,9% в зависимости от протокола терапии. Экспрессия генов BIRC5 и HER2-neu в ЦОК может служить критерием МОБ.

У пациентов, страдающих РМЖ, получающих адъювантную терапию по схемам CAF (CEF), AC (EC), статистически значимого изменения частоты определения ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu, не установлено. Системная адъювантная терапия по схеме AC-T приводит к статистически значимому снижению частоты определения ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu, и позволяет снизить частоту МОБ с 68,0% до 16,0%. Таргетное использование моноклонального антитела трастузумаба помогает добиться эрадикации ЦОК у 15% пациентов и снизить частоту МОБ с 40% до 25%, однако показатели не являются достоверными. Гормонотерапия тамоксифеном также не приводила к статистически значимому снижению частоты определения таргетных ЦОК. Послеоперационная лучевая терапия в плане комбинированного лечения при органосохраняющем лечении статистически значимо снижает частоту выявления ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu, на 33,4%. Лучевая терапия как этап комплексного лечения при местно-распространенных формах РМЖ после адъювантной ПХТ не оказывает статистически значимого влияния на уменьшение частоты определения таргетных ЦОК и не позволяет осуществлять контроль над МОБ.

У пациентов, страдающих РМЖ, получающих адъювантную терапию по схемам CAF (CEF), AC (EC), по мере проведения курсов в ЦОК отмечается статистически значимое увеличение уровня нормализованной экспрессии гена BIRC5 с 0,316 до 4,537 при схеме CAF и с 0,456 до 1,444 при схеме AC. Статистически значимого изменения уровня нормализованной экспрессии гена HER2-neu не установлено. При проведении адъювантной терапии по схеме AC-T статистически значимого изменения как в сторону роста, так и в сторону снижения уровня нормализованной экспрессии генов BIRC5 и HER2- neu в ЦОК не установлено. По мере проведения таргетной терапии, включающей

сочетание паклитаксела с трастузумабом, выявлено статистически значимое увеличение уровня нормализованной лучевой терапии, а также гормонотерапии тамоксифеном статистически значимого изменения уровня нормализованной экспрессии генов BIRC5 и HER2-neu в ЦОК не установлено. Сохранение ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu, а также динамическое увеличение уровня нормализованной экспрессии указанных генов на фоне проводимой адъювантной терапии дополнительно указывают на неэффективность проводимого лечения в отношении эрадикации ЦОК. Наличие ЦОК, экспрессирующих гены BIRC5 и HER2-neu, а также гены ABC-транспортеры, до начала лечения является независимым прогностическим фактором прогрессирования заболевания. Безрецидивная трехлетняя выживаемость пациентов с наличием ЦОК до начала лечения составляет 79,9 по сравнению с 89,2 у пациентов с отсутствием ЦОК до начала лечения. Наличие мРНК BIRC5 положительных ЦОК после операции статистически значимо повышает риск возврата болезни.

Сохранение таргетных ЦОК после завершения адъювантной терапии также является независимым фактором прогрессирования РМЖ. Сохранение в периферической крови ЦОК, экспрессирующих ген BIRC5, статистически значимо снижает показатели ОВ и БРВ. Общая 3-летняя выживаемость пациентов с сохранившимися после специального лечения ЦОК, экспрессирующих ген BIRC5-90,76 при p Log-Rank=0,041. Безрецидивная 3-летняя выживаемость этой категории пациентов составила 75,15, а с отсутствием данных ЦОК – 84,49 при Log-Rnk= 0,037.

Результаты исследования позволяют сказать, что применение метода контроля эффективности химиотерапии путем оценки нормализованной экспрессии генов BIRC5 сурвивина и HER2-neu рецептора эпидермального фактора роста ЦОК, выделенных из периферической крови пациентов, страдающих РМЖ, позволило диагностировать неэффективность проводимой адъювантной химиотерапии по схеме CAF у 56,1%, по схеме AC у 52,5 % по схеме AC-T у 16%, по схеме T-Траст у 25% и при гормонотерапии у 44,1% пациентов.

Использование метода лечения МОБ, основанного на своевременном переходе с неэффективной схемы адъювантной ПХТ на таксаны (при этом не следует дожидаться завершения всех запланированных курсов), а также дополнительная монокимиотерапия гемцитабином у пациентов

промежуточного и высокого риска возврата болезни позволяют добиться 100% эрадикации иРНК BIRC5 и HER2-neu положительных ЦОК в периферической крови, что дает возможность статистически значимо увеличить безрецидивную 3-летнюю выживаемость 13,6% до 89,7+ 1,3% и сохранить жизнь 100% женщинам в течение трех лет.

Созданы, прошли клинические испытания и зарегистрированы в установленном порядке оригинальные тест-системы отечественного производства для выявления количественной суммарной оценки транскриптов сурвивина, HER2-neu и c-ABL, включая все известные варианты сплайсинга в образцах РНК/мРНК, позволяющие определить экспрессию указанных генов в опухолевой ткани и циркулирующих опухолевых клетках, обладающие аналитической чувствительностью больше либо равно 5 копиям за пробег, аналитической специфичностью - 100%.

Научная новизна исследования

Основные положения диссертации несомненно обладают научной новизной, имеют существенную научную и практическую значимость.

Автореферат дает исчерпывающую информацию о содержании диссертации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Диссертация выполнена на достаточном клиническом и экспериментальном материале в соответствии с требованиями ВАК. В работе использованы современные клинические, инструментальные, аппаратные, биохимические методы исследования, позволяющие обоснованно доказать достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В исследование включено 230 пациентов с I-III стадиями резектабельного рака молочной железы, включенных в проспективное исследование и получивших лечение в УЗ "Витебский областной клинический онкологический диспансер" с 2015 по 2017 г., биологический материал - периферическая кровь, циркулирующие опухолевые клетки, экспрессия генов.

Объем выполненных автором исследований вполне достаточен для получения обоснованных выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка полученных данных позволяет считать обобщения автора правомерными. Выводы соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Шляхтунова Е.А., достоверны, аналитически и статистически обоснованы.

Практическая значимость работы

При диагностировании и подтверждении у пациента РМЖ целесообразно исследовать периферическую кровь на наличие ЦОК, определив их транскрипционный фенотип, а именно экспрессию генов HER2-neu, BIRC5, и при необходимости экспрессию генов семейства ABC-транспортеров, генов ЭМП. Наличие ЦОК, экспрессирующих таргетные гены, является неблагоприятным фактором с точки зрения прогрессирования заболевания. После хирургической операции исследуют периферическую кровь на ЦОК и при их наличии диагностируют МОБ. Дальнейшее лечение проводят с учетом оценки его эффективности по критерию наличия или отсутствия экспрессирующих таргетные гены ЦОК. После каждого двух курсов ПХТ осуществляют данную оценку и при наличии ЦОК производят смену терапии на другую линию, а именно на таксаны. После двух курсов таксанов проводят анализ периферической крови на ЦОК. При их наличии производят смену химиотерапии на гемцитабин и проводят 4 курса. При отсутствии ЦОК после двух курсов каждой из схем терапии она признается эффективной и продолжается лечение в прежнем режиме.

Все эти разработки могут являться основой для подготовки территориальных противораковых программ и в краткий срок с минимальными затратами могут быть внедрены в других регионах.

По теме диссертационного исследования опубликовано 47 научных работ. Из них две монографии объемом 23,4 авторского листа, 15 статей в научных журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, и 7 зарубежных статей общим объемом 8,9 авторского листа. В сборниках научно-практических конференций опубликовано 19 статей, в том числе 11 англоязычных.

Утверждены и изданы 2 инструкции по применению. Получено 2 патента на изобретение, а также 3 регистрационных удостоверения. Единолично опубликованы 22 научные работы.

Выбранная диссертантом тема представляет интерес для руководителей органов управления, главных врачей ЛПУ, врачей-онкологов, хирургов, терапевтов и других специалистов общепрофильных учреждений, в которых проводится лечение онкологических больных. Это обосновывает целесообразность развития научных исследований в дальнейшем.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям, выводам и практическим рекомендациям, изложенным в диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации и Республики Беларусь.

Исходя из представленных в автореферате сведений, диссертация Шляхтунова Е.А. "Минимальная остаточная болезнь при раке молочной железы - диагностика и лечение" является самостоятельно выполненной законченной научно-исследовательской квалификационной работой, содержащей новое решение проблемы улучшения качества и увеличения продолжительности жизни исходно тяжелого контингента пациентов, что имеет важное значение для онкологии.

По актуальности темы, методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.8 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология, а ее автор заслуживает присвоения ему ученой степени доктора медицинских наук.

Заведующий кафедрой онкологии
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

(214019, Смоленская область,
г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28),
доктор медицинских наук, профессор

onkol@smolgmu.ru

+7 (481) 255 02 75

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

В.И. Соловьев

Дата: «04» 09 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора В.И. Соловьева «заверяю»:

ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ

к.м.н., доцент

В.С. Петров

Дата: « » 2022 г.



21.09.2022. Подпись ошкрв на автореферат.
Ученый секретарь *Сул* Н.А. Армилова

28.09.2022 С отзывом ознакомлен
И.И. Штегун Е.А.