ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Демидова Сергея Михайловича на диссертационную работу Таракановой Валерии Олеговны «Роль регуляторных белков ROR1 и BMI-1 в эффективности гормонотерапии ингибиторами ароматазы у больных люминальным раком молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной работы

При лечении раннего гормонозависимого рака молочной железы онкологу приходится оценивать вероятность возвращения заболевания на протяжении многих лет после операции. Чувствительность опухоли к эндокринным воздействиям создает предпосылки для успешной адъювантной терапии, однако течение болезни у пациенток с одинаковым рецепторным статусом может существенно различаться. Поэтому уточнение риска отдаленного метастазирования остается одной из важных задач даже при первично-операбельном процессе и назначении стандартного гормонального лечения.

Клиническая ценность дополнительных прогностических показателей определяется тем, насколько они помогают объяснить эти различия и выделить больных с неблагоприятным течением заболевания внутри привычных диагностических категорий. С этой точки зрения обращение В.О. Таракановой к регуляторным белкам ROR1 и BMI-1 представляется обоснованным. Их исследование в первичной опухоли в сопоставлении с последующими исходами позволяет приблизить изучение молекулярных особенностей люминального рака молочной железы к конкретной клинической задаче – оценке вероятности системного прогрессирования у пациенток, получающих ингибиторы ароматазы.

Особенность диссертации состоит в выборе определенной лечебной ситуации: постменопауза, люминальный HER2-негативный рак молочной железы, радикальное хирургическое лечение и последующая адъювантная гормонотерапия. Такая постановка задачи придает исследованию клиническую направленность и делает его результаты содержательными для обсуждения отдаленных результатов лечения данной категории больных. Тема диссертации актуальна для современной онкологии и соответствует потребности в более точной индивидуальной оценке прогноза.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и заключений

Автор проанализировала течение заболевания у 80 женщин в постменопаузе с первично-операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы T1–2N0–1M0. В исследование включены больные, которым после операции была назначена адъювантная терапия ингибиторами ароматазы продолжительностью пять лет. Неоадъювантное системное лечение и адъювантная химиотерапия относились к критериям исключения. Благодаря этому полученные данные относятся к достаточно определенной группе пациенток по характеру проведенного лекарственного лечения.

За пятилетний период наблюдения отдаленные гематогенные метастазы выявлены у 14 женщин, тогда как у 66 этот исход не зарегистрирован. Выбор отдаленного метастазирования в качестве оцениваемого события заслуживает положительной оценки: именно системное распространение опухоли определяет существенное изменение клинической ситуации после первоначального лечения с радикальной целью. Автором также изучена безметастатическая выживаемость, что позволяет учитывать время до выявления отдаленного прогрессирования и дополняет сопоставление групп по наличию или отсутствию метастазов.

Клиническая информация соотнесена с результатами исследования операционного материала. Помимо стандартной характеристики опухоли, выполнены иммуногистохимическое определение ROR1, BMI-1 и Cyclin D1 и анализ мутационного статуса PIK3CA. Для оценки белковых маркеров использован количественный показатель –доля позитивно окрашенных опухолевых клеток. Такой подход позволяет рассматривать выраженность экспрессии в связи с исходом заболевания, сохраняя информацию, которая могла бы утрачиваться при простом разделении образцов на положительные и отрицательные.

Статистический анализ соответствует характеру представленных данных и включает сравнение групп, построение кривых Каплана–Майера, логистическую регрессию и оценку дискриминационной способности модели с помощью ROC-анализа. Численные результаты сопровождаются показателями статистической значимости, а для прогностической модели приведены доверительные интервалы. Материал достаточен для решения поставленной исследовательской задачи и выявления клинически значимых ассоциаций; при оценке их применимости за пределами данной когорты следует учитывать ретроспективный дизайн и число зарегистрированных событий.

Научная новизна исследования

Существенным результатом работы является установление различий в экспрессии ROR1 и BMI-1 между опухолями пациенток с последующим отдаленным прогрессированием и без него. Для BMI-1 медиана доли позитивных клеток составила 72,0 % в группе с метастазами и 13,5 % в группе без метастазов ($p < 0,0001$). Соответствующие показатели ROR1 равнялись 17,0 и 5,5 % ($p = 0,0122$). Для клинициста эти данные представляют интерес прежде всего как свидетельство различий биологии первичной опухоли, имеющих отношение к дальнейшему течению болезни на фоне выбранного адъювантного лечения.

При анализе подтипов более высокие показатели исследуемых белков выявлены при люминальном B HER2-негативном раке. Вместе с тем значение BMI-1 не исчерпывалось его связью с подтипом: в регрессионном анализе ассоциация количественной экспрессии этого белка с отдаленным метастазированием сохранялась при включении подтипа в модель. Скорректированное отношение шансов составило 1,05 на каждый дополнительный процентный пункт экспрессии BMI-1, при 95 % доверительном интервале 1,02–1,08. Результат дает основание продолжить оценку BMI-1 как возможного источника дополнительной прогностической информации.

Отдельного внимания заслуживает переход от сопоставления отдельных маркеров к расчету вероятности клинического исхода. Предложенная автором модель включает уровень BMI-1 и принадлежность опухоли к люминальному A или люминальному B HER2-негативному подтипу. В исходной выборке площадь под ROC-кривой достигла 0,869; чувствительность составила 85,7 %, специфичность – 81,8 %. Эти показатели характеризуют способность модели различать пациенток с зарегистрированным отдаленным прогрессированием и без него в исследованной серии и обосновывают дальнейшее изучение предложенного способа оценки риска.

Ценность исследования повышает сопоставление прогностического значения нескольких биологических показателей. В отличие от ROR1 и BMI-1, для Cyclin D1 не получено статистически значимой связи с безметастатической выживаемостью. Мутации PIK3CA обнаружены в 30,0 % опухолей и в данной когорте сопровождались менее благоприятной безметастатической выживаемостью. Рассмотрение этих результатов в совокупности позволяет содержательнее обсуждать неоднородность люминального рака молочной железы, не приписывая одинакового клинического значения всем выявленным молекулярным изменениям.

Практический интерес работы связан с исследованием материала, который уже получают при хирургическом лечении. Количественная оценка BMI-1 в сочетании с характеристикой подтипа может стать основой для уточнения прогноза после операции, если ее дополнительная информативность будет подтверждена в последующих клинических исследованиях. Представленные в диссертации примеры расчета вероятности метастазирования показывают, каким образом лабораторный показатель может быть преобразован в результат, понятный лечащему врачу.

Для дальнейшего развития этого направления целесообразно сопоставить предложенную модель с оценкой риска по размеру опухоли, состоянию регионарных лимфатических узлов, степени злокачественности и пролиферативной активности. Клиническую пользу нового показателя определит возможность получить информацию, которая улучшает прогнозирование по сравнению с уже доступными данными. Необходимо также проверить соответствие рассчитанной вероятности фактической частоте метастазирования в независимой группе больных.

На данном этапе результаты имеют значение для обоснования дальнейших исследований по индивидуализации адъювантного лечения и для формирования групп риска в таких исследованиях. Самостоятельным основанием для изменения схемы или продолжительности гормонотерапии предложенный расчет пока служить не может. Такое разграничение исследовательского результата и клинического решения позволяет точно определить перспективы работы, сохраняя ее практическую направленность.

Структура и общая характеристика диссертации, автореферата

Объем диссертации составляет 164 страницы; изложение сопровождают 27 таблиц и 26 рисунков, библиография насчитывает 184 источника. Последовательность разделов позволяет проследить путь от клинической проблемы и анализа литературы к выбору показателей, проверке их связи с исходами и разработке прогностической модели. Литературный обзор раскрывает предпосылки исследования, а описание материала и методов дает представление о формировании клинической группы и выполненных лабораторных процедурах.

Раздел собственных результатов содержит как характеристику изученной популяции, так и анализ отдельных маркеров, их сочетаний и связи с отдаленным течением заболевания. При обсуждении результатов автор обращается к возможным биологическим основаниям выявленных закономерностей и соотносит собственные наблюдения с данными других исследований. Иллюстрации и таблицы помогают оценить фактический материал. Выводы, сформулированные в шести пунктах, отражают

решенные задачи; рекомендации ориентированы на дальнейшее использование предложенного прогностического подхода.

По материалам исследования опубликовано 10 научных работ, включая 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК; зарегистрирована база данных. Содержание автореферата согласуется с диссертацией и передает ее основные научные результаты.

Замечания. Вопросы

Работа заслуживает положительной оценки. При обсуждении ее клинических перспектив необходимо иметь в виду, что модель построена по данным одной ретроспективной серии, в которой зарегистрировано 14 случаев отдаленного метастазирования. Поэтому полученные характеристики прогноза нуждаются в подтверждении на независимом клиническом материале. Это обстоятельство определяет следующий этап исследования и не умаляет значения установленных закономерностей.

В связи с возможным продолжением работы хотелось бы задать автору один вопрос: какие результаты дальнейшего клинического наблюдения потребуются, чтобы оценить возможность использования BMI-1 при выборе пациенток для продленной адъювантной гормонотерапии после пяти лет приема ингибиторов ароматазы?

Поставленный вопрос касается развития предложенного направления и выхода за пределы изученного периода наблюдения. Существенных замечаний к содержанию диссертации, препятствующих ее положительной оценке, не имеется.

Заключение

Диссертация Таракановой Валерии Олеговны «Роль регуляторных белков ROR1 и BMI-1 в эффективности гормонотерапии ингибиторами ароматазы у больных люминальным раком молочной железы» представляет собой самостоятельную завершенную научно-квалификационную работу, посвященную решению значимой для клинической онкологии задачи – совершенствованию оценки риска отдаленного метастазирования при люминальном HER2-негативном раке молочной железы у пациенток, получающих адъювантное лечение ингибиторами ароматазы. Полученные сведения о прогностическом значении ROR1 и BMI-1 и разработанная модель дополняют научные основания индивидуальной оценки течения заболевания.

Диссертационная работа обладает научной новизной, содержит обоснованные положения и выводы, имеет теоретическую и практическую значимость и соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Ее автор, Тараканова Валерия Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой онкологии и
лучевой диагностики ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ С.М. Демидов
«20» ноября 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора
С.М. Демидова заверяю:
ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент И. Ю. Маклакова
«20» ноября 2026 г.

620028, Россия, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сайт: https://usma.ru/ Тел.: (343) 214-86-52 Факс: (343) 214-85-95 Email: usma@usma.ru